

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE** **PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M.**

**15 mg/ 5 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione**

**PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M.**

**30 mg/ 10 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione**

**PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M.**

**60 mg/ 10 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione**

**PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M.**

**90 mg/ 10 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione**

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

*PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M.*

*15 mg/ 5 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione*

Ogni flacone di polvere contiene: pamidronato disodico 15 mg

*PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M.*

*30 mg/ 10 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione*

Ogni flacone di polvere contiene: pamidronato disodico 30 mg

*PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M.*

*60 mg/ 10 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione*

Ogni flacone di polvere contiene: pamidronato disodico 60 mg

*PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M.*

*90 mg/ 10 ml polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione*

Ogni flacone di polvere contiene: pamidronato disodico 90 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedi sezione 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per concentrato per soluzione per infusione.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1. Indicazioni Terapeutiche**

Metastasi ossee prevalentemente litiche e mieloma multiplo.

Osteolisi neoplastica con ipercalcemia.

#### **4.2. Posologia e Modo di Somministrazione**

Pamidronato Bioindustria L.I.M. non deve mai essere somministrato in bolo (vedi sezione 4.4), ma diluito in una soluzione per infusione priva di calcio (es.

sodio cloruro 0.9%), infusa lentamente.

La velocità di infusione non deve mai superare i 60 mg/ora (1 mg/min) e la concentrazione di Pamidronato Bioindustria L.I.M. nella soluzione di infusione non deve essere superiore a 90 mg/250 ml. Normalmente una dose di 90 mg dovrebbe essere somministrata mediante infusione di 250 ml di soluzione per infusione della durata di 2 ore. Tuttavia nei pazienti affetti da mieloma multiplo e in quelli con ipercalcemia neoplastica, si raccomanda di non superare la dose di 90 mg somministrata in 500 ml per 4 ore.

Allo scopo di ridurre al minimo le reazioni al sito di infusione la cannula deve essere inserita con cura in una vena relativamente grande.

#### ***Adulti e anziani***

- Metastasi ossee prevalentemente litiche e mieloma multiplo.

La dose di *Pamidronato Bioindustria L.I.M.* raccomandata per il trattamento delle metastasi ossee e nel mieloma multiplo è di 90 mg somministrati in singola infusione ogni 4 settimane.

Nei pazienti con metastasi ossee sottoposti a chemioterapia ad intervalli di 3 settimane, anche *Pamidronato Bioindustria L.I.M.*, alla dose di 90 mg, può essere somministrato ogni 3 settimane.

- Osteolisi neoplastica con ipercalcemia

Prima o durante il trattamento con *Pamidronato Bioindustria L.I.M.*, i pazienti devono essere adeguatamente reidratati.

La dose totale di *Pamidronato Bioindustria L.I.M.* da utilizzare in corso di trattamento dipende dai livelli iniziali di calcemia del paziente. La seguente tabella riporta indicazioni derivate da dati clinici sui valori di calcemia non corretti; il medesimo intervallo di dosi può essere utilizzato per valori di calcemia corretti in base alle proteine sieriche o all'albumina in pazienti reidratati:

<b><i>Calcemia iniziale</i></b>		<b><i>Dose totale consigliata</i></b>
(mmol/l)	(mg%)	(mg)
fino a 3.0	fino a 12.0	15 – 30
3.0 – 3.5	12.0 – 14.0	30 – 60
3.5 – 4.0	14.0 – 16.0	60 - 90
> 4.0	> 16.0	90

La dose totale di *Pamidronato Bioindustria L.I.M.* può essere somministrata sia in infusione singola sia in infusione multipla per 2-4 giorni consecutivi.

La massima dose per ciclo di terapia è di 90 mg sia per la somministrazione iniziale sia per quelle ripetute.

Una significativa diminuzione della calcemia viene generalmente osservata dopo 24-48 ore dalla somministrazione di *Pamidronato Bioindustria L.I.M.* e la normalizzazione viene generalmente raggiunta entro 3-7 giorni. Se la normocalcemia non viene raggiunta in questo periodo di tempo, può essere

somministrata un'ulteriore dose.

La durata della risposta può variare da paziente a paziente ed il trattamento può essere ripetuto qualora ricorra ipercalcemia.

L'esperienza clinica raggiunta fino ad oggi suggerisce che il pamidronato può diminuire di efficacia all'aumentare dei trattamenti.

### ***Insufficienza renale***

*Pamidronato Bioindustria L.I.M.* non deve essere somministrato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina < 30 ml/min), salvo nei casi di ipercalcemia neoplastica che mettono a rischio la vita del paziente, per i quali il beneficio del trattamento supera il rischio potenziale.

Come per altri bifosfonati, si raccomanda di seguire il monitoraggio renale, per esempio, la determinazione della creatinina sierica prima di ogni dose di *Pamidronato Bioindustria L.I.M.*. Nei pazienti in trattamento per le metastasi ossee o mieloma multiplo che mostrano segni di deterioramento della funzionalità renale, il trattamento con *Pamidronato Bioindustria L.I.M.* deve essere sospeso finché la funzionalità renale non rientri entro il 10% del valore basale. Tale raccomandazione è basata sui risultati di uno studio clinico dove il peggioramento della funzionalità renale è stato così definito:

Per pazienti con valori normali di creatinina basale, incremento di 0,5 mg/dl

Per pazienti con valori anormali di creatinina basale, incremento di 1,0 mg/dl

I risultati di uno studio farmacocinetico, condotto in pazienti affetti da tumore e con funzionalità renale normale o alterata, indicano che non è necessario un aggiustamento posologico in presenza di insufficienza renale da lieve (clearance della creatinina 61-90 ml/min) a moderata (clearance della creatinina 30-60 ml/min). In questi pazienti la velocità dell'infusione non deve superare 90 mg/4 h (circa 20-22 mg/h).

### ***Insufficienza epatica***

Uno studio di farmacocinetica condotto con pamidronato ha indicato che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con alterata funzionalità epatica da lieve a moderata (vedi sezione 5.2). Il medicinale non è stato studiato in pazienti con grave compromissione epatica (vedi sezione 4.4).

### ***Bambini***

Non esistono esperienze cliniche relativamente all'uso di pamidronato nei bambini.

I pazienti trattati con Pamidronato Bioindustria L.I.M. devono ricevere il foglio illustrativo e la scheda di promemoria per il paziente.

#### **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al pamidronato, ad altri bifosfonati o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravidanza e allattamento.

#### **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

*Pamidronato Bioindustria L.I.M.* non deve essere somministrato in bolo poiché alte concentrazioni locali possono produrre reazioni in sede di infusione.

*Pamidronato Bioindustria L.I.M.* deve essere diluito e somministrato per infusione endovenosa lenta (vedi sezione 4.2).

Prima della somministrazione di *Pamidronato Bioindustria L.I.M.* i pazienti devono essere valutati per verificare che siano adeguatamente idratati. Ciò è particolarmente importante per i pazienti in trattamento con diuretici.

Una volta iniziata la terapia con pamidronato, devono essere attentamente monitorati i parametri metabolici correlati all'ipercalcemia, che includono gli elettroliti del siero, il calcio e i fosfati.

I pazienti che hanno subito interventi chirurgici alla tiroide possono essere particolarmente suscettibili a sviluppare ipocalcemia conseguente ad ipoparatiroidismo.

Nei pazienti con malattie cardiache (insufficienza ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca congestizia), specialmente se anziani, un ulteriore carico salino può peggiorare il quadro clinico, così come la potenziale iperpiressia (sintomi simil-influenzali).

##### Insufficienza renale

Ai bifosfonati, compreso il pamidronato, è stata associata una tossicità renale che si manifesta come un peggioramento della funzionalità renale ed una potenziale insufficienza renale. Peggioramento della funzionalità renale, progressione verso l'insufficienza renale e dialisi sono stati riportati in pazienti dopo la dose iniziale o singola di pamidronato. E' stato anche segnalato un peggioramento della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale) a seguito di trattamento a lungo termine con pamidronato nei pazienti con mieloma multiplo.

Il pamidronato è escreto nella sua forma inalterata principalmente attraverso il rene (vedi sezione 5.2), di conseguenza il rischio di insorgenza di eventi avversi renali potrebbe essere maggiore in pazienti con alterata funzionalità renale.

Per il rischio di deterioramento clinicamente significativo della funzionalità renale che può portare ad insufficienza renale, dosi singole di pamidronato non devono superare i 90 mg e deve essere rispettato il tempo di infusione raccomandato (vedi sezione 4.2).

Come per altri bifosfonati somministrati per via endovenosa, si raccomanda di effettuare il monitoraggio della funzionalità renale, per esempio la determinazione della creatinina sierica prima di ogni dose di pamidronato.

I pazienti che ricevono frequenti infusioni di pamidronato per periodi di tempo prolungati, specialmente se con malattie renali preesistenti o predisposizione all'insufficienza renale (es. pazienti con mieloma multiplo e/o ipercalcemia

neoplastica), devono essere sottoposti a controlli dei parametri routinari clinici e di laboratorio, relativi alla funzionalità renale prima della somministrazione di ogni dose.

Nei pazienti in trattamento con pamidronato per le metastasi ossee o mieloma multiplo che mostrano un deterioramento della funzionalità renale, la somministrazione della dose di pamidronato dovrà essere sospesa (vedi sezione 4.2).

Si consiglia di non somministrare pamidronato contemporaneamente ad altri bifosfonati poiché il loro effetto combinato non è ancora stato studiato.

In alcuni pazienti affetti da tumori associati a ipercalcemia, le alterazioni elettrolitiche, conseguenti anche al trattamento, possono precipitare crisi convulsive.

#### Insufficienza epatica

Poiché non sono disponibili dati clinici in pazienti con grave insufficienza epatica, non possono essere fornite specifiche raccomandazioni per questa tipologia di pazienti (vedi sezioni 4.2 e 5.2).

#### Integrazione di calcio e di vitamina D

In assenza di ipercalcemia, ai pazienti con metastasi ossee prevalentemente litiche o con mieloma multiplo, con potenziale rischio di carenza di calcio o di vitamina D, si deve somministrare un supplemento di calcio e di vitamina D per via orale per ridurre il rischio di ipocalcemia.

#### Osteonecrosi della mandibola / mascella/

L'osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ) è stata segnalata con frequenza non comune nelle sperimentazioni cliniche e dopo l'immissione in commercio nei pazienti che ricevono pamidronato.

L'inizio del trattamento o di un nuovo ciclo di trattamento deve essere ritardato nei pazienti con lesioni buccali aperte del tessuto molle non cicatrizzate ad eccezione delle situazioni di emergenza medica.

Si raccomanda un esame dentistico con idonea odontoiatria preventiva e una valutazione del rapporto beneficio/rischio individuale prima del trattamento con bifosfonati in pazienti con fattori di rischio concomitanti.

I seguenti fattori di rischio devono essere considerati quando si valuta il rischio di un individuo di sviluppare ONJ:

- Potenza del bifosfonato (rischio maggiore per composti altamente potenti), via di somministrazione (rischio maggiore per somministrazione parenterale) e dose cumulativa di bifosfonato
- Cancro, condizioni di co-morbilità (ad es. anemia, coagulopatie, infezione), fumo
- Terapie concomitanti: chemioterapia, inibitori dell'angiogenesi (vedere paragrafo 4.5), radioterapia al collo e alla testa, corticosteroidi

- Anamnesi di malattia odontoiatrica, scarsa igiene orale, malattia parodontale, procedure odontoiatriche invasive (ad es. estrazioni di denti) e protesi dentarie male adattate

Tutti i pazienti devono essere incoraggiati a mantenere una buona igiene orale, sottoporsi a controlli dentistici di routine e segnalare immediatamente qualsiasi sintomo orale, come mobilità dentale, dolore o rigonfiamento o mancata cicatrizzazione di piaghe o secrezione durante il trattamento con Pamidronato Bioindustria L.I.M.. Durante il trattamento, le procedure odontoiatriche invasive devono essere effettuate solo dopo attenta valutazione ed essere evitate in prossimità della somministrazione di pamidronato.

Nel caso dei pazienti che sviluppano osteonecrosi della mandibola/mascella mentre ricevono la terapia con bifosfonato, un intervento di chirurgia odontoiatrica può esacerbare la condizione. Per i pazienti che richiedono procedure odontoiatriche, non esistono dati disponibili che suggeriscano che l'interruzione del trattamento con bifosfonato riduce il rischio di osteonecrosi della mandibola/mascella.

Il piano di gestione per i pazienti che sviluppano ONJ deve essere impostato in stretta collaborazione tra il medico curante e un dentista o chirurgo orale con esperienza in ONJ.

Finché la condizione non si risolve e i fattori di rischio che vi concorrono non sono mitigati, ove possibile, l'interruzione temporanea del trattamento con pamidronato deve essere presa in considerazione.

#### Dolore muscoloscheletrico

Durante l'esperienza successiva alla commercializzazione è stato riportato dolore alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli grave ed occasionalmente invalidante, in pazienti in trattamento con i bifosfonati. Tali segnalazioni sono state comunque non frequenti. Questa classe di farmaci comprende il pamidronato sodico per infusione. Dopo l'inizio del trattamento il tempo di insorgenza dei sintomi variava da un giorno a diversi mesi. La maggior parte di pazienti ha mostrato un'attenuazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Un sottogruppo è andato incontro ad una recidiva dei sintomi quando veniva sottoposto ad un ulteriore trattamento con lo stesso farmaco o con un altro bifosfonato.

#### Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bisfosfonati per l'osteoporosi. Queste fratture trasversali o oblique corte, possono verificarsi in qualsiasi parte del femore a partire da appena sotto il piccolo trocantere fino a sopra la linea sovracondiloidea. Queste fratture si verificano spontaneamente o dopo un trauma minimo e alcuni pazienti manifestano dolore alla coscia o all'inguine, spesso associato con reperti di diagnostica per immagini a evidenze radiografiche di fratture da stress, settimane o mesi prima del verificarsi di una frattura femorale completa. Le fratture sono spesso bilaterali; pertanto nei

pazienti trattati con bisfosfonati che hanno subito una frattura della diafisi femorale deve essere esaminato il femore controlaterale. E' stata riportata anche una limitata guarigione di queste fratture. Nei pazienti con sospetta frattura atipica femorale si deve prendere in considerazione l'interruzione della terapia con bisfosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bisfosfonati i pazienti devono essere informati di segnalare qualsiasi dolore alla coscia, all'anca o all'inguine e qualsiasi paziente che manifesti tali sintomi deve essere valutato per la presenza di un'incompleta frattura del femore.

#### Osteonecrosi del canale uditivo

E' stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bisfosfonati, prevalentemente in associazione a terapie di lungo termine. Tra i possibili fattori di rischio dell'osteonecrosi del canale uditivo esterno sono inclusi l'uso di steroidi e la chemioterapia e/o fattori di rischio locali quali infezioni o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bisfosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il pamidronato per infusione endovenosa è stato somministrato con i più comuni farmaci antitumorali senza dare luogo ad interazioni.

Se somministrato in combinazione con calcitonina in pazienti con ipercalcemia grave è stato osservato un positivo effetto sinergico risultante in una più rapida diminuzione della calcemia.

Poiché il pamidronato disodico si lega al tessuto osseo, può interferire con esami scintigrafici.

Una particolare attenzione è richiesta quando il pamidronato viene utilizzato con altri farmaci potenzialmente nefrotossici.

In pazienti con mieloma multiplo, il rischio di disfunzione renale può essere maggiore, quando il pamidronato è utilizzato in combinazione con talidomide.

Si consiglia di fare attenzione quando pamidronato viene somministrato con medicinali anti-angiogenici, in quanto si è osservato un aumento dell'incidenza di ONJ nei pazienti trattati contemporaneamente con questi medicinali.

#### **4.6. Gravidanza e Allattamento**

Non sono stati condotti studi clinici controllati in donne in gravidanza e non è attualmente disponibile una sufficiente esperienza clinica per supportare l'impiego del pamidronato durante la gravidanza.

*Pamidronato Bioindustria L.I.M.* è controindicato nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento (vedi sezione 4.3)

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

I pazienti devono essere avvisati che dopo l'infusione con pamidronato possono insorgere sonnolenza o capogiri. In questi casi i pazienti non devono guidare, né

utilizzare macchinari potenzialmente pericolosi o essere impegnati in attività che potrebbero diventare pericolose con la diminuzione dello stato di vigilanza.

#### **4.8. Effetti Indesiderati**

Le reazioni avverse con Pamidronato per infusione endovenosa sono solitamente lievi e transitorie. Le reazioni avverse più comuni sono di ipocalcemia asintomatica e febbre (aumento della temperatura corporea di 1-2°C), che si manifesta generalmente entro 48 ore dall'infusione. La febbre si risolve generalmente in modo spontaneo e non richiede alcun trattamento.

Stima della frequenza: molto comune (>1/10), comune (>1/100, <1/10), non comune (>1/1000, <1/100), raro (>1/10000, <1/1000), molto raro comprese segnalazioni isolate (<1/10000), non noto (la cui frequenza non può essere stabilita sulla base dei dati disponibili).

**Tabella 2**

<b>Infezioni e infestazioni</b>	
Molto raro	Riattivazione dell'herpes simplex o dell'herpes zoster
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune	Anemia, trombocitopenia, linfocitopenia
Molto raro	Leucopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Non comune	Reazioni allergiche che comprendono reazioni anafilattoidi, broncospasmo/dispnea, edema di Quincke (angioneurotico)
Molto raro	Shock anafilattico
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune	Ipocalcemia sintomatica (parestesie, tetania), mal di testa, insonnia, sonnolenza
Non comune	Convulsioni, agitazione, vertigini, letargia
Molto raro	Confusione, allucinazioni visive
<b>Organi di senso</b>	
Comune	Congiuntivite
Non comune	Uveiti (irite, iridociclite)
Molto raro	Sclerite, episclerite, xantopsia
<b>Patologie cardiache/vascolari</b>	
Comune	Ipertensione
Non comune	Ipotensione
Molto raro	Insufficienza ventricolare sinistra (dispnea, edema polmonare), insufficienza cardiaca congestizia (edema) da accumulo di liquidi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	

Comune	Nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, diarrea, costipazione, gastrite
Non comune	Dispepsia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Comune	Rash
Non comune	Prurito
<b>Patologie del sistema- muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Comune	Dolore osseo transitorio, artralgia, mialgia, dolore generalizzato
Non comune	Crampi muscolari
Molto raro	Osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati)
<b>Non noto</b>	<b>Osteonecrosi della mandibola/mascella</b>
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Non comune	Insufficienza renale acuta
Raro	Glomerulo sclerosi focale segmentarla che comprende il collassamento della struttura, sindrome nefrotica
Molto raro	Deterioramento delle condizioni renali preesistenti, ematuria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Molto comune	Febbre e sintomi simil-influenzali, talvolta accompagnati da malessere, brividi, stanchezza e vampate
Comune	Reazioni al sito di infusione (dolore, arrossamento, gonfiore, indurimento, flebite o tromboflebite)
<b>Esami diagnostici</b>	
Molto comune	Ipocalcemia, ipofosfatemia
Comune	Ipokaliemia, ipomagnesemia, aumento della creatinemia
Non comune	Alterazione dei parametri di funzionalità epatica, aumento dell'azotemia
Molto raro	Iperkaliemia, ipernatriemia

Molti di questi effetti indesiderati possono essere tuttavia ascrivibili alla malattia di base.

In uno studio clinico in cui sono stati messi a confronto gli effetti dell'acido zoledronico (4mg) e dell'acido pamidronico (90mg), il numero di eventi avversi di fibrillazione atriale è risultato più alto nel gruppo (12/556, 2,2%) trattato con acido pamidronico rispetto a quello trattato con acido zoledronico (3/563, 0,5%).

Precedentemente, in uno studio clinico in cui sono stati arruolati pazienti con osteoporosi postmenopausale, nei pazienti trattati con acido zoledronico (5 mg) è stato osservato un aumento del tasso di eventi avversi gravi di fibrillazione atriale rispetto al placebo (1,3% rispetto allo 0,6%). Il meccanismo relativo

all'aumento dell'incidenza di fibrillazione atriale in associazione con il trattamento con acido zoledronico e pamidronico non è noto.

#### Osteonecrosi della mandibola/mascella

Casi di osteonecrosi (della mandibola/mascella) sono stati segnalati prevalentemente nei pazienti oncologici trattati con medicinali che inibiscono il riassorbimento osseo, come Pamidronato Bioindustria L.I.M. (vedere paragrafo 4.4). Molti di questi pazienti inoltre ricevevano chemioterapia e corticosteroidi e presentavano segni di infezione locale inclusa osteomielite. La maggior parte delle segnalazioni si riferisce a pazienti oncologici che hanno subito estrazioni di denti o altri interventi di chirurgia odontoiatrica

#### **Esperienza postmarketing:**

Durante l'esperienza post-marketing sono state riportate le seguenti reazioni (frequenza rara): Fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore (reazione avversa di classe dei bisfosfonati).

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

#### **4.9. Sovradosaggio**

I pazienti che ricevono dosi più alte di quelle raccomandate devono essere attentamente monitorati. Nell'eventualità si manifesti ipocalcemia con parestesie, tetania e ipotensione, si può intervenire somministrando un'infusione di calcio gluconato.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **1 Proprietà farmacodinamiche**

Classe terapeutica: farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa. Bifosfonati. Codice ATC: M05BA03.

#### *Effetti farmacodinamici:*

Il pamidronato disodico è un potente inibitore del riassorbimento osseo mediato dagli osteoclasti. Il farmaco si lega fortemente ai cristalli di idrossiapatite ed inibisce la formazione e la dissoluzione di questi cristalli in vitro.

In vivo l'inibizione del riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti è almeno

in parte dovuto al legame del farmaco alla parte mineralizzata dello scheletro.

Il pamidronato disodico inibisce l'accesso dei precursori osteoclastici all'osso e la loro successiva trasformazione in osteoclasti maturi e con attività di riassorbimento.

Tuttavia, l'effetto anti-riassorbimento locale e diretto dal bifosfonato sull'osso sembra essere il meccanismo d'azione predominante sia *in vitro* che *in vivo*.

Studi sperimentali hanno dimostrato che il pamidronato disodico inibisce l'osteolisi tumorale quando venga somministrato prima o al momento dell'inoculazione o trapianto delle cellule tumorali.

Le modificazioni biochimiche che riflettono l'effetto inibitorio del pamidronato sull'osteolisi tumorale e specificatamente sull'ipercalcemia neoplastica sono caratterizzate da una diminuzione della calcemia e dei fosfati e, in secondo luogo, da una diminuzione dell'escrezione urinaria di calcio, fosfato ed idrossiprolina.

L'ipercalcemia può provocare una contrazione del volume plasmatico e di conseguenza una diminuzione della velocità di filtrazione glomerulare; quest'ultima può causare un aumento della creatinina sierica. Controllando l'ipercalcemia, il pamidronato migliora la velocità di filtrazione glomerulare e diminuisce i livelli di creatininemia nella maggior parte dei pazienti.

Gli studi clinici nei pazienti con metastasi ossee prevalentemente litiche o con mieloma multiplo hanno dimostrato che il pamidronato previene o ritarda le complicanze del sistema scheletrico (ipercalcemia, fratture patologiche, compromissioni midollari, necessità di radioterapia, chirurgia ortopedica) e diminuisce il dolore osseo permettendo una riduzione nell'uso di analgesici. Quando usato in associazione con terapie antitumorali standard, il pamidronato porta ad un ritardo nella progressione delle metastasi ossee. Inoltre nelle metastasi ossee osteolitiche refrattarie alle terapie ormonali o citotossiche si può manifestare stabilizzazione della malattia o sclerosi.

La remissione clinica e biochimica della malattia è stata dimostrata mediante scintigrafia ossea, diminuzione dell'idrossiprolina e della fosfatasi alcalina e miglioramento dei sintomi.

## **1 Proprietà farmacocinetiche**

### *Caratteristiche generali*

Il pamidronato ha una forte affinità per i tessuti calcificati; non si osserva eliminazione totale dal corpo nel corso di studi sperimentali.

I tessuti calcificati vengono pertanto considerati luoghi di eliminazione apparente.

### *Assorbimento*

Il pamidronato disodico viene somministrato per infusione endovenosa e pertanto l'assorbimento viene considerato per definizione completo al termine dell'infusione.

### *Distribuzione*

Le concentrazioni plasmatiche di pamidronato crescono rapidamente dopo

l'inizio dell'infusione e decrescono dopo la sua sospensione. L'emivita apparente nel plasma è di circa 0,8 ore.

Le concentrazioni allo steady-state apparente vengono raggiunte con infusioni della durata di 2-3 ore o più.

Il picco delle concentrazioni plasmatiche di pamidronato, di circa 10 nmol/ml, viene raggiunto dopo infusione endovenosa di 60 mg somministrata per 1 ora.

Questa percentuale di pamidronato viene trattenuta nel corpo, sia nell'animale che nell'uomo, dopo ciascuna infusione. Pertanto, l'accumulo di pamidronato nell'osso non è limitato ma dipende solamente dalla dose totale cumulativa somministrata.

La percentuale di pamidronato circolante legata alle proteine plasmatiche è relativamente bassa (circa 54%) e cresce quando le concentrazioni di calcio siano patologicamente elevate.

#### *Eliminazione*

Il pamidronato non sembra essere eliminato mediante biotrasformazione.

Dopo infusione endovenosa, entro 72 ore, una percentuale variabile tra il 20 e il 55% della dose somministrata di farmaco viene escreta nelle urine in forma immodificata.

La rimanente frazione della dose viene considerata trattenuta dal corpo dopo ciascuna somministrazione.

La percentuale di dose trattenuta dal corpo è indipendente sia dalla dose (15-180 mg) che dalla velocità di infusione (1,25 – 60 mg/h). L'eliminazione di pamidronato nelle urine è biesponenziale, con emivita apparente di circa 1,6 e 27 ore rispettivamente.

La clearance totale apparente è di circa 180 ml/min e la clearance renale apparente è di circa 54 ml/min. La clearance renale del pamidronato tende a correlarsi alla clearance della creatinina.

#### Caratteristiche nei pazienti

La clearance epatica e metabolica del pamidronato è insignificante. Il farmaco pertanto ha scarsa potenzialità di interagire con altri farmaci sia a livello metabolico sia a livello di legame proteico.

#### *Insufficienza epatica*

La farmacocinetica di pamidronato è stata studiata in pazienti di sesso maschile con tumore e con rischio di sviluppare metastasi ossee, con funzionalità epatica normale e disfunzione epatica da lieve a moderata. Ad ogni paziente è stata somministrata una dose singola da 90 mg di pamidronato, infusa per 4 ore. Nello studio, sebbene sia stata evidenziata una differenza statisticamente significativa nella farmacocinetica tra i pazienti con funzionalità epatica normale e compromessa, tale differenza non è stata considerata clinicamente rilevante. I pazienti con insufficienza epatica hanno mostrato valori medi di AUC (39,7%) e  $C_{max}$  (28,6%). Tuttavia, il pamidronato è stato anche eliminato rapidamente dal plasma. I livelli del farmaco non erano rilevabili nelle 12-36 ore successive all'infusione. Poiché il pamidronato è somministrato su base mensile, non si prevede un accumulo del farmaco. Non si raccomandano

cambiamenti della posologia di pamidronato nei pazienti con alterata funzionalità epatica da lieve a moderata (vedere 4.2).

#### *Insufficienza renale*

Uno studio di farmacocinetica condotto in pazienti con tumore non ha mostrato differenze tra le AUC plasmatiche di pamidronato in pazienti con funzionalità renale nella norma e pazienti con alterazione della funzionalità renale da lieve a moderata. In pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina <30 ml/min.), l'AUC plasmatica è risultata approssimativamente 3 volte superiore rispetto a quella determinata in pazienti con funzionalità renale nella norma (clearance della creatinina >90 ml/min.).

### **5.1. Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità del pamidronato è caratterizzata da un effetto diretto (citotossico) sugli organi molto irrorati, particolarmente i reni. Il composto non è mutageno e non sembra avere potenziale cancerogeno.

Studi nel ratto e nel coniglio hanno determinato che il pamidronato, somministrato come bolo endovenoso a dosi da 0,6 a 8,3 volte superiori alla dose maggiore raccomandata nell'uomo come singola infusione endovenosa durante la fase di organogenesi, produce tossicità per la madre ed effetti embrio/fetali. Poiché si è osservato che il pamidronato può attraversare la placenta nel ratto e che ha prodotto evidenti effetti sulla madre ed effetti non teratogeni sull'embrione/feto nel ratto e nel coniglio, non deve essere somministrato in donne durante la gravidanza.

I bifosfonati vengono incorporati nella matrice ossea da dove vengono gradualmente rilasciati in un periodo compreso tra settimane ed anni. La quantità di bifosfonato che viene incorporata nell'osso adulto, e quindi, la quantità rilasciabile nella circolazione sistemica è direttamente correlata alla dose totale e alla durata del trattamento con bifosfonato. Anche se sono disponibili dati molto limitati nell'uomo sul rischio per il feto, negli animali i bifosfonati causano danno fetale e i dati nell'animale suggeriscono che l'uptake dei bifosfonati nell'osso fetale sia maggiore rispetto all'osso materno. Pertanto, se una donna rimane in stato di gravidanza dopo il completamento di un ciclo di terapia con i bifosfonati, esiste un rischio teorico di danno fetale (es. anomalie scheletriche ed altre). Non è stato stabilito l'impatto sul rischio di variabili come il tempo tra l'interruzione della terapia con bifosfonati ed il concepimento, il tipo di bifosfonato utilizzato e la via di somministrazione.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1. Elenco degli eccipienti**

*Flacone di polvere:* mannitolo, acido fosforico 85%.

*Flacone solvente:* acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2. Incompatibilità**

*Pamidronato Bioindustria L.I.M.* non deve essere aggiunto a soluzioni per

infusione endovenosa contenenti calcio poiché può formare cationi bivalenti complessi.

### **6.3. Periodo di validità**

3 anni.

### **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

*Pamidronato Bioindustria L.I.M.*, ricostituito con acqua per preparazioni iniettabili, deve essere diluito, con uno dei diluenti consigliati per infusione intravenosa, subito dopo la ricostituzione e deve essere usato subito dopo la preparazione.

Eliminare le porzioni di soluzione non utilizzate.

### **6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flaconi in vetro incolore, tipo I.

PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 15 mg/5 ml: Astuccio da 2 flaconi di polvere più 2 flaconi solvente da 5 ml.

PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 30 mg/10 ml: Astuccio da 1 flacone di polvere più 1 flacone solvente da 10 ml.

PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 60 mg/10 ml: Astuccio da 1 flacone di polvere più 1 flacone solvente da 10 ml.

PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 90 mg/10 ml: Astuccio da 1 flacone di polvere più 1 flacone solvente da 10 ml.

### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

La polvere contenuta nei flaconi deve essere prima disciolta in acqua per preparazioni iniettabili, cioè 15 mg in 5 ml e 30 mg, 60 mg, o 90 mg in 10 ml.

L'acqua per preparazioni iniettabili è fornita in flaconi insieme a quelli di polvere. Il pH della soluzione ricostituita è di 6,0 – 7,4. La soluzione ricostituita deve essere ulteriormente diluita con una soluzione per infusione che non contenga calcio (0,9% di cloruro di sodio o 5% di glucosio) prima della somministrazione. E' importante che la polvere sia completamente sciolta prima che la soluzione ricostituita venga ulteriormente diluita.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

BIOINDUSTRIA Laboratorio Italiano Medicinali S.p.A.  
Via De Ambrosiis, 2 - 15067 Novi Ligure (AL)

**8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

*PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 15 mg/5 ml: AIC n° 036868014*  
*PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 30 mg/10 ml: AIC n° 036868026*  
*PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 60 mg/10 ml: AIC n° 036868038*  
*PAMIDRONATO BIOINDUSTRIA L.I.M. 90 mg/10 ml: AIC n° 036868040*

**9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

17 Dicembre 2007/17 Dicembre 2012

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco