

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. Denominazione del medicinale

Pamidronato Disodico Hikma	15 mg/5 ml	soluzione per infusione
Pamidronato Disodico Hikma	30 mg/10 ml	soluzione per infusione
Pamidronato Disodico Hikma	60 mg/10 ml	soluzione per infusione
Pamidronato Disodico Hikma	90 mg/10 ml	soluzione per infusione

### 2. Composizione qualitativa e quantitativa

*Pamidronato Disodico Hikma 15 mg/5 ml soluzione per infusione*

Un flaconcino da 5 ml contiene

Principio attivo : Pamidronato disodico mg 15 (3 mg/ml)

*Pamidronato Disodico Hikma 30 mg/10 ml soluzione per infusione*

Un flaconcino da 10 ml contiene

Principio attivo : Pamidronato disodico mg 30 (3 mg/ml)

*Pamidronato Disodico Hikma 60 mg/10 ml soluzione per infusione*

Un flaconcino da 10 ml contiene

Principio attivo : Pamidronato disodico mg 60 (6 mg/ml)

*Pamidronato Disodico Hikma 90 mg/10 ml soluzione per infusione*

Un flaconcino da 10 ml contiene

Principio attivo : Pamidronato disodico mg 90 (9 mg/ml)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. Forma farmaceutica

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 disodico non deve mai essere somministrato in bolo 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 disodico 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.

Nei pazienti con accertate o sospette disfunzioni renali (mieloma multiplo o ipercalcemia neoplastica), si raccomanda di non superare la velocità di infusione di 20 mg/h.

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

La dose di Pamidronato disodico 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 disodico, alla dose di 90 mg, può essere somministrato ogni 3 settimane.

#### Osteolisi neoplastica con ipercalcemia

Prima o durante il trattamento con Pamidronato disodico, si raccomanda di reidratare il paziente con una soluzione salina.

La dose totale di Pamidronato disodico da utilizzare in corso di trattamento dipende dai livelli iniziali di calcemia del paziente. La seguente tabella riporta indicazioni derivate da dati clinici su 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>Calcemia iniziale</b>		<b>Dose totale consigliata</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 disodico 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 disodico 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 disodico può diminuire di efficacia all'aumentare dei trattamenti.

### **Insufficienza renale**

Gli studi di farmacocinetica indicano che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale di qualsiasi grado. A titolo precauzionale tuttavia, fino a che non sarà acquisita ulteriore esperienza clinica si raccomanda di non superare la velocità massima di infusione di 20 mg/ora.

### **Insufficienza epatica**

Uno studio di farmacocinetica indica che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata. Il Pamidronato disodico non è stato studiato nei pazienti con grave insufficienza epatica.

### **Bambini**

Non esistono esperienze cliniche relative all'uso di Pamidronato disodico nei bambini.

I pazienti trattati con Pamidronato disodico Hikma devono ricevere il foglio illustrativo e la carta di promemoria per il paziente.

## **4.3. Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o uno qualsiasi degli eccipienti o ad altre sostanze strettamente correlate dal punto di vista chimico. Gravidanza e allattamento (v. par. 4.6). Età pediatrica (v. par. 4.2).

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

### Avvertenze

Pamidronato disodico non deve essere somministrato in bolo poiché alte concentrazioni locali possono produrre reazioni in sede di infusione. Pamidronato disodico deve essere diluito e somministrato per infusione endovenosa lenta (vedo par. 4.2).

Si consiglia di non somministrare Pamidronato disodico contemporaneamente ad altri bifosfonati poichè 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.

#### Precauzioni

Dopo l'inizio della terapia con Pamidronato disodico devono essere attentamente monitorati gli elettroliti sierici, il calcio ed 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) un ulteriore carico salino può peggiorare il quadro clinico così come la potenziale iperpiressia (sintomi simil-influenzali).

I pazienti con anemia, leucopenia o trombocitopenia devono essere sottoposti a controlli ematologici regolari.

#### Insufficienza renale

I pazienti che ricevono frequenti infusioni di Pamidronato disodico per periodi di tempo prolungati, specialmente se con pregresse malattie renali o predisposizione all'insufficienza renale (es. pazienti con mieloma multiplo e/o ipercalcemia neoplastica), devono essere sottoposti a periodici controlli dei parametri routinari clinici e di laboratorio, relativi alla funzionalità renale; è stato infatti segnalato un deterioramento della funzionalità renale (inclusa l'insufficienza renale) in seguito a trattamento a lungo termine con Pamidronato disodico nei pazienti con mieloma multiplo. Tuttavia in questi pazienti si era già instaurata una progressione della malattia di base e/o erano già presenti complicazioni concomitanti e pertanto non è stata dimostrata una relazione causale con Pamidronato disodico.

Poche informazioni sono state raccolte sull'uso del Pamidronato disodico in pazienti emodializzati.

A causa del rischio di deterioramento clinico significativo della funzione renale che potrebbe progredire a insufficienza renale, le dosi singole di Pamidronato disodico non devono superare i 90mg, rispettando i tempi di infusione raccomandati.

#### Insufficienza epatica

Non sono disponibili dati clinici in pazienti con grave insufficienza epatica, pertanto non possono essere formulate raccomandazioni specifiche per questi pazienti.

#### Supplementi di calcio e di vitamina D

In assenza di ipercalcemia, nei pazienti con metastasi ossea litica o mieloma multiplo, a rischio di carenza di calcio o di vitamina D, vanno somministrate dosi supplementari di calcio e di vitamina D per ridurre il rischio di ipocalcemia.

#### Osteonecrosi della mandibola/mascella (ONJ)

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, a sottoporsi a controlli dentistici di routine e a segnalare immediatamente qualsiasi sintomo orale come mobilità dentale, dolore, rigonfiamento e o mancata cicatrizzazione di piaghe, o secrezione durante il trattamento con Pamidronato Disodico Hikma.

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 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 muscolo scheletrico

Durante l'esperienza postmarketing è stato riportato dolore grave e occasionalmente invalidante alle ossa, alle articolazioni e/o ai muscoli, in pazienti trattati con bisfosfonati. Tali segnalazioni comunque sono state non frequenti. Il tempo di insorgenza dei sintomi variava da un giorno a diversi mesi dopo l'inizio del trattamento. La maggior parte dei pazienti ha avuto un'attenuazione dei sintomi dopo l'interruzione del trattamento. Un sottogruppo ha avuto una recidiva dei sintomi quando sottoposto ad un ulteriore trattamento con lo stesso farmaco o con un altro bisfosfonato.

#### 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.

E' stata riferita osteonecrosi del canale uditivo esterno in concomitanza con l'uso di bifosfonati, 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 infezione o trauma. L'eventualità di osteonecrosi del canale uditivo esterno deve essere valutata in pazienti trattati con bifosfonati che presentano sintomi a carico dell'orecchio, tra cui infezioni croniche dell'orecchio.

#### **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

Pamidronato disodico è stato somministrato in concomitanza con i più comuni farmaci antitumorali senza interazioni.

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

Bisogna prestare attenzione quando si utilizza il pamidronato disodico insieme ad altri farmaci potenzialmente nefrotossici.

Nei pazienti con mieloma multiplo il rischio di disfunzione renale potrebbe aumentare quando il Pamidronato disodico viene usato in combinazione con la talidomide.

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

Si consiglia di fare attenzione quando il pamidronato è somministrato con farmaci antiangiogenici in quanto si è osservato un aumento dell'incidenza di ONJ nei pazienti trattati contemporaneamente con questi medicinali.

#### **4.6. Gravidanza e allattamento**

Non vi è evidenza inequivocabile di teratogenicità negli studi sugli animali. Il Pamidronato può rappresentare un rischio per il feto/neonato a causa della sua attività farmacologica sull'omeostasi del calcio. Quando somministrato durante l'intero periodo gestazionale nell'animale, il Pamidronato può

causare difetti di mineralizzazione dell'osso specialmente delle ossa lunghe con risultante distorsione angolare.

Non è disponibile sufficiente documentazione clinica riguardo all'uso del Pamidronato disodico durante la gravidanza, pertanto non dovrebbe essere somministrato alle donne in stato interessante se non in casi di grave ipercalcemia.

Uno studio su ratti durante la lattazione ha dimostrato che il Pamidronato disodico passa nel latte. Le madri trattate con Pamidronato disodico quindi non dovrebbero allattare al seno.

#### **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari**

I pazienti devono essere avvisati che, anche se in casi rari, dopo l'infusione di Pamidronato disodico possono insorgere sonnolenza o letargia.

#### **4.8. Effetti indesiderati**

Le reazioni avverse con Pamidronato disodico sono solitamente modeste e transitorie. Le reazioni più comuni sono di ipocalcemia sintomatica 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. L'ipocalcemia asintomatica è rara.

Gli effetti indesiderati sono riportati in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e secondo le seguenti frequenze:

Molto comune ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1000$ )

Molto raro ( $<1/10.000$ )

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

In particolare sono stati osservati i seguenti effetti collaterali:.

##### Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Molto comune: febbre e sintomi simil-influenzali, talvolta accompagnati da malessere, brividi, fatica e vampate. Comune: reazioni in sede di infusione: dolore, arrossamento, gonfiore, indurimento, flebite o tromboflebite.

##### Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo



Comune: dolori ossei transitori, artralgia, mialgia, dolori generalizzati.

Non comune: crampi muscolari.

Molto raro: osteonecrosi del canale uditivo esterno (reazione avversa per la classe dei bisfosfonati).

Frequenza non nota: osteonecrosi della mandibola/mascella.

#### Patologie gastrointestinali:

Comune: nausea, vomito anoressia, dolori addominali, diarrea, stipsi gastrite.

Non comune: dispepsia

#### Patologie del Sistema Nervoso:

Comune: Ipocalcemia sintomatica (parestesia, tetania), mal di testa, insonnia, sonnolenza

Non comune: Convulsioni, agitazione, capogiri, letargia.

Molto raro: Confusione, allucinazioni visive.

#### Disturbi del sistema immunitario:

Non comune: Reazioni allergiche, reazioni anafilattiche, broncospasmo (dispnea), ed edema (angioneurotico) di Quincke.

Molto raro: Shock anafilattico

#### Patologie del sistema emolinfopoietico:

Comune: Anemia, trombocitopenia, linfocitopenia

Molto raro: Leucopenia

#### Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Molto comune: Ipocalcemia, ipofosfatemia.

Comune: Ipokaliemia, ipomagnesemia.

Molto raro: Iperkaliemia, ipersodiemia.

#### Patologie vascolari:

Comune: ipertensione.

Non Comune: ipotensione

#### Patologie cardiache:

Molto raro: insufficienza ventricolare sinistra (dispnea, edema polmonare) insufficienza cardiaca congestizia (edema) da carico di liquidi.

Non noto: Fibrillazione atriale

#### Patologie renali e urinarie:

Non Comune: insufficienza renale acuta

Raro: Glomerulosclerosi focale segmentale incluso la variante collassante, sindrome nefrotica,

Molto raro: ematuria, deterioramento delle condizioni renali preesistenti, disfunzione dei tubuli renali, nefrite tubulointerstiziale,

glomerulonefrite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:

Comune: eruzione cutanea.

Non comune: prurito

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:

Molto raro: Sindrome da stress respiratorio degli adulti, malattia polmonare interstiziale

Patologie dell'occhio:

Comune: Congiuntivite

Non comune: Uveite, (iriti, iridociclit)

Molto raro: Scleriti, episcleriti, xantopsia

Non nota: Infiammazione dell'orbita

Infezioni e infestazioni:

Molto raro: riattivazione dell'herpes simplex o zoster.

Esami diagnostici

Molto comune: ipocalcemia, ipofosfatemia.

Comune: ipomagnesemia, aumento della creatine mia.

Non comune: alterazioni dei parametri di funzionalità epatica

iperkaliemia, ipokaliemia, ipernatriemia, aumento dell'uricemia.

Molto raro: aumento dell'azotemia.

Molti di questi effetti indesiderati possono essere tuttavia ascrivibili alla malattia di base e non per tutti è provata una correlazione con la terapia con pamidronato disodico. In uno studio clinico in cui sono stati messi a confronto gli effetti dell'acido zoledronico (4 mg) e dell'acido pamidronico (90 mg), il numero di eventi avversi di fibrillazione atriale è risultato più alto nel gruppo (12/556, 2,2%) trattato con acido pamidronico rispetto al 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 è sconosciuto.

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).

## **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 Disodico Hikma (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

4.9.

### **Sovradosaggio**

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

## **5. Proprietà farmacologiche**

### **5.1. Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Bifosfonati. Inibitori del riassorbimento osseo. Codice ATC: M05BA03

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 antiriassorbitivo locale e diretto del 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 disodico sull'osteolisi tumorale e specificamente sull'ipercalcemia neoplastica sono caratterizzate da una diminuzione della calcemia 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, Pamidronato disodico 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 Pamidronato disodico 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, Pamidronato disodico 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.

## **5.2. 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 più 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 somministrato 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 viene escreta nelle urine, entro 72 ore, una percentuale variabile tra il 20 e il 55% della dose somministrata di farmaco, 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.

La clearance epatica e metabolica del pamidronato è insignificante; l'eventuale insufficienza epatica non influenza pertanto la farmacocinetica di Pamidronato disodico.

Il farmaco pertanto ha scarsa potenzialità di interagire con altri farmaci sia a livello metabolico sia a livello di legame proteico.

L'AUC plasmatrica media è approssimativamente raddoppiata in pazienti con insufficienza renale severa (clearance della creatinina <30 ml/min).

L'escrezione urinaria diminuisce con la diminuzione della clearance della creatinina, sebbene la quantità totale escreta nelle urine non sia molto influenzata dalla funzionalità renale. Pertanto la ritenzione di pamidronato è simile nei pazienti con o senza insufficienza renale e un aggiustamento del dosaggio non è necessario in questi pazienti quando vengano utilizzate le dosi consigliate.

### **5.3. Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità del pamidronato è caratterizzata da un effetto diretto (citotossico) sugli organi con notevole afflusso sanguigno, specialmente i reni.

Il composto non è mutageno e non sembra avere potenziale cancerogeno.

Da sperimentazione su animali il Pamidronato non ha dimostrato nessun potenziale teratogeno, nessuna interferenza nella riproduttività o fertilità.

Nei ratti la ridotta velocità di sopravvivenza dei neonati è da attribuire probabilmente alla diminuzione dei livelli sierici di calcio della madre.

Nei ratti in stato di gestazione si è osservato che il Pamidronato disodico attraversa la placenta e si accumula nello scheletro del feto.

## **6. Informazioni farmaceutiche**

**6.1. Elenco degli eccipienti**

Mannitolo, acido fosforico, Acqua per preparazioni iniettabili.

**6.2. Incompatibilità**

Pamidronato disodico non deve essere aggiunto a soluzioni per infusione contenenti calcio poiché può formare cationi bivalenti complessi.

**6.3. Periodo di Validità**

2 anni

**6.4. Precauzioni particolari per la conservazione**

Nessuna particolare precauzione.

**6.5. Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro trasparente di tipo I con tappo in gomma bromobutilica e capsula di chiusura di alluminio flip-off.

Confezione da 4 flaconcini 15 mg/5 ml;

Confezione da 2 flaconcini 30 mg/10 ml;

Confezione da 1 flaconcino 60 mg/10 ml;

Confezione da 1 flaconcino 90 mg/10 ml;

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

Prima della somministrazione, la soluzione deve essere diluita con una soluzione per infusione (soluzione allo 0,9% di cloruro di sodio o 5% di glucosio) che non contenga calcio.

**7. Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Hikma Italia SpA - Viale Certosa, 10 - 27100 Pavia

**8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Pamidronato Disodico Hikma 15 mg/5 ml soluzione per infusione -

4 flaconcini AIC 035744010

Pamidronato Disodico Hikma 30 mg/10 ml soluzione per infusione -

2 flaconcini AIC 035744022

Pamidronato Disodico Hikma 60 mg/10 ml soluzione per infusione -

1 flaconcino AIC 035744034

Pamidronato Disodico Hikma 90 mg/10 ml soluzione per infusione -

1 flaconcino AIC 035744046

**9. Data di prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione**

Giugno 2004/Giugno 2007

**10. Data di revisione del testo**