

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Texpami 30 mg/10 ml soluzione per infusione

Texpami 60 mg/10 ml soluzione per infusione

Texpami 90 mg/10 ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Texpami 30 mg/10 ml soluzione per infusione

Un flacone da 10 ml contiene:

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

Texpami 60 mg/10 ml soluzione per infusione

Un flacone da 10 ml contiene:

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

Texpami 90 mg/10 ml soluzione per infusione

Un flacone da 10 ml contiene:

principio attivo: Pamidronato disodico 90 mg (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

Texpami non deve mai essere somministrato in bolo (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego) 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 Texpami 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/ora.

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

Uso in adulti e anziani

- Metastasi ossee prevalentemente litiche e mieloma multiplo

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

- Osteolisi neoplastica con ipercalcemia

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

La dose totale di Texpami 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:

Calcemia iniziale		Dose totale consigliata
(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 Texpami 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 Texpami 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 Texpami può diminuire di efficacia all'aumentare dei trattamenti.

Insufficienza renale

Texpami 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 e.v., si raccomanda di seguire il monitoraggio renale, per esempio, la determinazione della creatinina sierica prima di ogni dose di Texpami. Nei pazienti in trattamento per le metastasi ossee o mieloma multiplo che mostrano segni di deterioramento della funzionalità renale, il trattamento con Texpami 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 ha indicato che non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con alterata funzionalità epatica da lieve a moderata (vedi sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche). Il pamidronato non è stato studiato in pazienti con grave compromissione epatica (vedi sezione 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego).

Bambini

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

Istruzioni per l'uso

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.

I pazienti trattati con Texpami devono ricevere il foglio illustrativo e la scheda di promemoria del paziente.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al pamidronato, ad altri bifosfonati o ad uno qualsiasi degli altri componenti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6). Età pediatrica (vedere paragrafo 4.2).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Texpami 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 (vedere paragrafo 4.2).

Prima della somministrazione di Texpami 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 specialmente se anziani, un ulteriore carico salino può peggiorare l'insufficienza cardiaca (insufficienza ventricolare sinistra o insufficienza cardiaca congestizia). La febbre (sintomi simil-influenzali) può contribuire a questo deterioramento.

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

Insufficienza renale

Ai bifosfonati, compreso il Texpami, 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. È 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 Proprietà farmacocinetiche), 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 di pamidronato.

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).

Pamidronato disodico non deve essere somministrato 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.

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 Texpami (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.

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

Fratture atipiche del femore

Sono state riportate fratture atipiche sottotrocanteriche e diafisarie del femore, principalmente in pazienti in terapia da lungo tempo con bifosfonati 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 bifosfonati 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 bifosfonati in attesa di una valutazione del paziente basata sul rapporto beneficio rischio individuale.

Durante il trattamento con bifosfonati 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

È 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.

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 Texpami. 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.

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

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

Somministrando Texpami 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

Gravidanza

Non ci sono dati adeguati per l'uso di pamidronato nelle donne in gravidanza. Non ci sono prove inequivocabili di teratogenicità negli studi sugli animali. Pamidronato può rappresentare un rischio per il feto/neonato a causa della sua azione farmacologica sulla omeostasi del calcio. Quando somministrato durante tutto il periodo di gestazione negli animali, il pamidronato può causare difetti di mineralizzazione dell'osso, soprattutto nelle ossa lunghe, con conseguente distorsione angolare.

Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Pertanto, il pamidronato non deve essere somministrato a donne in gravidanza se non in casi di ipercalcemia che mettono in pericolo di vita la paziente.

Allattamento

La molto limitata esperienza indica che i livelli di pamidronato nel latte materno sono sotto il limite di rilevabilità. Inoltre la biodisponibilità orale è scarsa di conseguenza l'assorbimento totale di pamidronato da un neonato allattato al seno non è probabile. Tuttavia a causa di un'esperienza estremamente limitata e il potenziale del pamidronato ad avere un impatto importante sulla mineralizzazione ossea, l'allattamento al seno durante la terapia non è raccomandato.

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

I pazienti devono essere avvisati che dopo l'infusione con Texpami possono insorgere sonnolenza o capogiri. In questi casi i pazienti non devono guidare, nè 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 disodico sono solitamente modeste e transitorie. Le reazioni 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.

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:

Infezioni e infestazioni	
Molto raro	Riattivazione dell'herpes simplex o dell'herpes zoster
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune	Anemia, Trombocitopenia, Linfocitopenia
Molto raro	Leucopenia
Disordini del sistema immunitario	
Non comune	Reazioni allergiche, incluse reazioni anafilattoidi, broncospasmo/dispnea, edema di Quincke (angioneurotico)
Molto raro	Shock anafilattico
Disordini del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune	Ipocalcemia, Iposfosfemia
Comune	Ipokaliemia, Ipomagnesiemia
Molto raro	Iperkaliemia, Ipernatriemia
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Ipocalcemia sintomatica (parestesie, tetania), mal di testa, insonnia, sonnolenza
Non comune	Convulsioni, agitazione, capogiri, letargia
Molto raro	Confusione, allucinazioni visive
Patologie dell'occhio	
Comune	Congiuntiviti
Non comune	Uveiti (irite, iridociclite)
Molto raro	Sclerite, episclerite, xantopsia

Non nota	Infiammazione orbitale
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 nota	Fibrillazione atriale
Patologie mediastiniche, toraciche e respiratorie	
Molto raro	Sindrome da distress respiratorio acuto, malattia polmonare interstiziale.
Patologie gastrointestinali	
Comune	Nausea, vomito, anoressia, dolore addominale, diarrea, costipazione, gastrite
Non comune	Dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune	Rash
Non comune	Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune	Dolori ossei transitori, artralgia, mialgia, dolori generalizzati
Non comune	Crampi muscolari, osteonecrosi
Non nota	Osteonecrosi della mandibola/mascella
Patologie renali e urinarie	
Non comune	Insufficienza renale acuta
Raro	Glomerulo sclerosi focale segmentaria inclusa la variante collassante, sindrome nefrosica
Molto raro	Deterioramento di disturbi renali preesistenti, ematuria, disturbo al tubulo renale, nefrite tubulo-interstiziale, glomerulonefropatia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
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, flebiti o tromboflebiti)
Esami diagnostici	
Molto comune	Ipocalcemia, Iposfosfemia
Comune	Aumento della creatinemia, Ipomagnesemia
Non comune	Alterazione dei parametri di funzionalità epatica, aumento dell'urea sierica

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 trattato con acido pamidronico (12/556, 2.2%) 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.

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.

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 Texpami (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.

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 bifosfonati)

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/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmaco-terapeutica: 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 e 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 creatinemia 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 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 plasmatica 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 serici 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

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

6.3. Periodo di validità

3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione da 2 flaconi 30 mg/10 ml;

Confezione da 1 flacone 60 mg/10 ml;

Confezione da 1 flacone 90 mg/10 ml.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE ALL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pharmatex Italia S.r.l. – via San Paolo 1 – 20121 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Texpami 30 mg/10 ml soluzione per infusione - 2 flaconi AIC 036645024

Texpami 60 mg/10 ml soluzione per infusione - 1 flacone AIC 036645036

Texpami 90 mg/10 ml soluzione per infusione - 1 flacone AIC 036645048

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 12/01/2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

.....