

PAMIDOS® 15 mg – PAMIDOS® 90 mg

Acide pamidronique

1. QU'EST-CE QUE PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg ?

Forme pharmaceutique
PAMIDOS 15 mg : poudre et solvant pour solution pour perfusion : Boite de 01 flacon lyophilisat + 01 ampoule de 5 ml de solvant.
PAMIDOS 90 mg : poudre et solvant pour solution pour perfusion : Boite de 01 flacon lyophilisat + 01 ampoule de 10 ml de solvant.

Classe pharmacothérapeutique

Inhibiteurs de la résorption osseuse, bisphosphonates.

Composition par flacon de lyophilisat et ampoule de solvant :

	PAMIDOS 15 mg	PAMIDOS 90 mg
Par flacon de lyophilisat		
Acide pamidronique (sel de sodium)	15 mg	90 mg
Excipients : Mannitol, acide phosphorique (85%) q.s.p. pH 6,5		
Par ampoule de solvant		
Eau pour préparations injectables (E.P.P.I)	5 ml	10 ml

2. DANS QUELS CAS UTILISER PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg ?

Ce médicament est utilisé dans le traitement des :
- Traitement des hypercalcémies sévères d'origine maligne.
- Traitement du myélome stade III avec au moins une lésion osseuse.
- Traitement palliatif des ostéolyses d'origine maligne avec ou sans hypercalcémie en complément du traitement spécifique de la tumeur.
- Traitement de la maladie de Paget.

3. QUELLES SONT LES INFORMATIONS NECESSAIRES AVANT DE PRENDRE PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg ?

Contre-indications :
Absolues :

- Antécédents d'hypersensibilité au pamidronate de sodium, aux excipients ou aux bisphosphonates.
- Allaitement.

Relatives :

- Pendant la grossesse.

Mise en garde et précautions d'emploi :

Mise en garde :
Pamidos ne doit jamais être perfusé en bolus car ceci risque de provoquer des réactions locales sévères, notamment thrombophlébites au point d'injection. Pamidos doit toujours être dilué et administré en perfusion intraveineuse lente. Pamidos ne doit pas être dilué dans des solutions contenant du calcium.

Précautions d'emploi :

Pamidos apporte respectivement 2,5 mg de sodium pour 15 mg de pamidronate de sodium et 15 mg de sodium pour 90 mg de pamidronate de sodium. Chez les patients présentant une cardiopathie, en particulier les personnes âgées, une surcharge en sel peut accélérer le développement d'une insuffisance cardiaque (ventriculaire gauche congestive). La fièvre (syndrome pseudogrippal) peut aussi contribuer à cette aggravation.

Il n'y a actuellement pas d'expérience clinique d'utilisation du Pamidronate de sodium chez l'enfant de moins de 15 ans, donc Pamidos ne doit pas être prescrit dans ce cas que si le pronostic vital est mis en jeu.

Lors d'un traitement par Pamidos, surveiller régulièrement la calcémie, la phosphatémie, éventuellement la magnésémie.

Une surveillance de la fonction rénale sera périodiquement effectuée chez les patients traités pour une hypercalcémie ou un myélome multiple, notamment ceux ayant une altération préalable de la fonction rénale. Les patients ayant subi une chirurgie thyroïdienne peuvent faire une hypocalcémie, causée par un hypoparathyroïdisme relatif.

Les patients paqétiques doivent bénéficier d'un apport suffisant en calcium et en vitamine D. Les troubles du métabolisme calcique (hypocalcémie, déficit en vitamine D) doivent être contrôlés avant de commencer le traitement.

Une ostéonécrose de la mâchoire a été rapportée chez des patients atteints d'un cancer traité notamment par des bisphosphonates. La plupart de ces patients recevaient aussi une chimiothérapie et des corticoïdes. La majorité des cas rapportés ont été associés à des interventions dentaires telles qu'extraction dentaire. Plusieurs présentaient des signes d'infection localisée, y compris une ostéomyélite.

Un examen dentaire avec des soins dentaires préventifs devra être pris en considération avant l'instauration d'un traitement par bisphosphonates chez des patients présentant des facteurs de risque associés (Exemple : cancer, chimiothérapie, corticoïdes ou mauvaise hygiène buccale). Au cours du traitement, ces patients devront éviter dans la mesure du possible toutes interventions dentaires invasives. Pour les patients qui développent une ostéonécrose de la mâchoire au cours d'un traitement par bisphosphonates, une chirurgie dentaire peut aggraver cette atteinte. Pour les patients nécessitant une intervention dentaire, il n'y a pas de donnée disponible suggérant que l'arrêt du traitement par bisphosphonates diminuerait le risque d'ostéonécrose de la mâchoire. L'appréciation clinique du médecin traitant devrait orienter la prise en charge de chaque patient en se basant sur l'évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement :

Grossesse :
Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène à doses élevées, avec des altérations osseuses touchant le squelette et les dents. Lorsqu'il est administré pendant toute la gestation, ce médicament est à l'origine de troubles de la minéralisation osseuse, touchant principalement les os longs et se traduisant par des déformations angulaires. Le plus souvent, ces anomalies s'observent à doses élevées et sont réversibles après la mise bas. Cet effet est vraisemblablement à mettre au compte du mécanisme d'action de la molécule, par chélation du calcium.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique du pamidronate lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence, l'utilisation du pamidronate est déconseillée pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale orientée.

Allaitement :

L'allaitement est contre indiqué en cas de traitement par Pamidos.

Conduite et utilisation de machines :

L'attention est appelée, notamment chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, sur les rares risques de somnolence ou de vertiges liés à l'emploi du pamidronate de sodium.

Interactions avec d'autres médicaments :

Il n'a pas été pratiqué d'études systématiques avec le pamidronate ; néanmoins, ce produit a été administré avec d'autres produits antinéoplasiques sans qu'il y ait eu d'interaction.

Ne pas administrer en même temps que d'autres bisphosphonates ou d'autres agents (en particulier la mithramycine) couramment utilisés pour traiter les hypercalcémies, en raison de la potentialisation possible de l'effet anti-résorption. Le pamidronate, du fait de son affinité pour l'os, peut interférer avec les scintigraphies osseuses.

Le pamidronate a été utilisé en association avec la calcitonine chez des patients atteints d'hypercalcémie sévère, avec un effet synergique résultant d'une chute plus rapide de la calcémie.

4. COMMENT PRENDRE PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg ?

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

En l'absence d'hypercalcémie, les 90 mg (qui correspondent à la dose maximale journalière ou par cure) sont dilués dans 250 ml d'une solution pour perfusion et sont perfusés pendant 2 heures.

En cas d'hypercalcémie, il est recommandé d'administrer les 90 mg (qui correspondent à la dose maximale journalière ou par cure) en 4 heures dans 500 ml. Après reconstitution avec son solvant (eau pour préparation injectable), Pamidos doit être administré en perfusion intraveineuse lente, dilué dans une solution compatible (par exemple : chlorure de sodium 0,9% ou sérum glucosé 5%) sans calcium ajouté.

La perfusion doit être posée dans une veine de taille suffisante afin de minimiser les réactions locales.

Il faut veiller à ce que la poudre soit complètement dissoute avant de procéder à la dilution dans la solution de perfusion.

- Hypercalcémies sévères d'origine maligne : Les patients doivent être correctement hydratés avant et pendant la période de traitement, en respectant les précautions nécessaires chez l'insuffisant cardiaque.

La durée du traitement est limitée au temps nécessaire à la normalisation de la calcémie.

• Traitement initial :

La dose totale de Pamidos pour une cure thérapeutique peut être administrée en une seule perfusion ou en plusieurs perfusions réparties sur 2 à 4 jours consécutifs. La dose totale recommandée à utiliser pour une cure thérapeutique est fonction

du chiffre de calcémie initiale. Les indications suivantes dérivent de données cliniques utilisant la calcémie non corrigée. Cependant les posologies proposées sont également applicables pour des valeurs de calcémie corrigées en fonction de l'albunémie ou de la protidémie chez des patients réhydratés.

Calcémie initiale		Dose totale recommandée en mg pour une cure
mmol/l	mg/l	
jusqu'à 3	jusqu'à 120	15 à 30
3 à 3,5	120 à 140	30 à 60
3,5 à 4	140 à 160	60 à 90
> 4	> 160	90

• Répétition des cures :

Si l'hypercalcémie récidive, ou si la calcémie ne commence pas à diminuer dans les 2 jours suivant le début du traitement, on peut répéter les perfusions de Pamidos en suivant les mêmes indications posologiques que pour le traitement initial.

Dans l'expérience clinique actuelle, il existe une possibilité de diminution de l'efficacité thérapeutique due à l'aggravation de la maladie cancéreuse et/ou en cas d'administration répétée du produit.

La dose maximale par cure thérapeutique est de 90 mg, que ce soit lors d'une cure initiale ou lors des cures ultérieures. Il est recommandé d'administrer les 90 mg en 4 heures dans 500 ml.

L'utilisation de plus fortes doses ne semble pas apporter de bénéfices cliniques supplémentaires.

- Myélome stade III avec au moins une lésion osseuse :

90 mg toutes les 4 semaines. Il est recommandé d'administrer les 90 mg en 4 heures dans 500 ml.

- Ostéolyses malignes avec ou sans hypercalcémie :

La dose recommandée de pamidronate est de 90 mg toutes les 4 semaines. Chez les patients atteints de métastases osseuses traitées par chimiothérapie toutes les 3 semaines, l'administration de Pamidos (90 mg) pourra être réalisée toutes les 3 semaines.

- Maladie de Paget :

La dose recommandée est de 120 à 180 mg, répartis en 2 à 3 jours consécutifs. La surveillance clinique et biologique permet d'évaluer les effets du traitement.

En cas de résultats insuffisants et / ou de reprise de l'évolutivité de la maladie de Paget, il est possible de répéter une nouvelle cure de 120 à 180 mg, six mois au moins après la première cure.

SURDOSAGE :

Il n'existe pas d'information disponible sur un surdosage en pamidronate. Une hypocalcémie légère et transitoire a été observée quand la dose administrée était trop élevée par rapport à la calcémie initiale. Cela peut entraîner des paresthésies (légères) mais, en général, il n'existe pas de symptômes pouvant être attribués à ces surdosages, et cela ne nécessite pas de traitement spécifique. Une hypocalcémie aiguë est peu probable puisque le traitement entraîne une diminution progressive sur plusieurs jours de la calcémie.

Néanmoins, une surveillance clinique attentive est recommandée, dans le cas où aurait été administrée une dose trop forte par rapport à celle nécessaire par le chiffre de calcémie. Dans les cas où surviendrait malgré tout une hypocalcémie aiguë entraînant des manifestations cliniques, celle-ci pourrait être traitée par des perfusions de calcium.

INCOMPATIBILITE :

Le pamidronate forme des complexes avec les ions divalents. En conséquence, ne pas utiliser comme solution de perfusion des solutions contenant des ions divalents, notamment le calcium.

5. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Les effets secondaires sont généralement modérés et transitoires.

Signes généraux : Fréquemment : hyperthermie transitoire (survient en moyenne au 2e jour du traitement, dure 24 à 48 heures et semble sans conséquence clinique); Syndrome pseudogrippal accompagné de malaise, rigidité, asthénie et réactions vasomotrices. Rarement : réactions allergiques systémiques de type bronchospasme, dyspnée, oedème de Quincke, réaction anaphylactoïde ; Très rarement : choc anaphylactique.

Réactions locales : Occasionnellement : réactions au point d'injection (douleur, rougeur, tuméfaction, induration, phlébite, thrombophlébite).

Appareil locomoteur : Occasionnellement : douleurs osseuses transitoires, myalgies, arthralgies, douleurs généralisées ; Rarement : crampes musculaires ; Très rarement : de très rares cas d'ostéonécrose (principalement de la mâchoire) ont été rapportés chez les patients traités par des bisphosphonates. La majorité des cas concerne les patients atteints d'un cancer et ayant subi une extraction dentaire ou autres chirurgies dentaires. Les multiples facteurs de risque bien connus de l'ostéonécrose de la mâchoire incluent le diagnostic d'un cancer, les traitements associés (exemple : chimiothérapie, radiothérapie, corticothérapie) et des maladies associées (exemple: anémie, troubles de la coagulation, infection, maladie buccale préexistante). Bien que la causalité ne soit pas établie, il serait prudent d'éviter une chirurgie dentaire dont la guérison pourrait être retardée.

Gastro-intestinaux : Occasionnellement : nausées, vomissements ; Rarement : anorexie, douleurs abdominales, diarrhée, constipation, dyspepsie ; Cas isolés : gastrite.

Système nerveux central : Occasionnellement : céphalées ; Rarement : hypocalcémie symptomatique (paresthésie, tétanie), agitation, confusion, sensations vertigineuses, insomnie, somnolence, léthargie. Cas isolés : convulsions, hallucinations visuelles.

Sang : Occasionnellement : lymphocytopenie (elle dure quelques jours et semble sans conséquence clinique) ; Rarement : anémie, leucopénie ; Cas isolés : thrombocytopenie.

Système cardiovasculaire : Rarement : hypotension, hypertension ; Cas isolés : insuffisance ventriculaire gauche (dyspnée, oedème pulmonaire), insuffisance cardiaque congestive (oedème) due à une surcharge hydrique.

Rein : Cas isolés : hématurie, détérioration d'une insuffisance rénale préexistante, insuffisance rénale aiguë.

Peau : Rarement : éruption cutanée, prurit.

Organes des sens : Cas isolés : conjonctivite, uvéite (iritis, iridocyclite), sclérite, épisclérite, xanthopsie.

Infections : Très rarement : réactivation d'un herpès simplex et d'un herpès zoster.

Biologie : Fréquemment : hypocalcémies (souvent asymptomatiques), hypophosphatémie ; Occasionnellement : hypomagnésémie ; Rarement : hyperkaliémie, hypokaliémie, hypernatrémie ; Cas isolés : tests anormaux de la fonction hépatique, augmentation de la créatinine et de l'urée sérique. La survenue d'un grand nombre de ces effets indésirables peut être liée à la maladie traitée.

6. COMMENT CONSERVER PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg ?

Conservez le produit à une température ne dépassant 30°C.

Après reconstitution :

Une utilisation immédiate est recommandée, toutefois la stabilité de la solution reconstituée a été démontrée 24 heures à une température comprise entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur).

7. QUELLES SONT LES CONDITIONS DE DELIVRANCE ?

Liste I, réservé à l'usage hospitalier.

8. PRESENTATION ET NUMERO D'AMM :

Spécialités	N° d'AMM	Présentations
PAMIDOS 15 mg	923 360 1 H	Boite de 01 flacon lyophilisat + 01 ampoule de 5 ml de solvant
PAMIDOS 90 mg	923 360 2 H	Boite de 01 flacon lyophilisat + 01 ampoule de 10 ml de solvant

9. Date de la dernière révision : Avril 2011.

Ceci est un médicament.

- Un médicament est un produit mais pas comme les autres.
- Un médicament est un produit qui agit sur votre santé et sa consommation non-conforme aux prescriptions vous expose à un danger.
- Respectez rigoureusement l'ordonnance de votre médecin et le mode d'emploi qu'il vous a prescrit, suivez les conseils de votre pharmacien.
- Votre médecin et votre pharmacien connaissent leur médicament, ses indications et ses contre-indications.
- N'arrêtez pas de votre propre initiative le traitement durant la période prescrite.
- N'en reprenez pas, n'augmentez pas les doses sans consulter votre médecin.

Gardez les médicaments hors de portée des enfants

PAMIDOS® 15 mg – PAMIDOS® 90 mg

Pamidronic acid

1. What is PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg?

Pharmaceutical form

PAMIDOS 15 mg: freeze dried powder and solvent for perfusion solution: Box of 01 vial + 01 ampoule of 5 ml solvent.

PAMIDOS 90 mg: freeze dried powder and solvent for perfusion solution: Box of 01 vial + 01 ampoule of 10 ml solvent.

Pharmaco-therapeutic class

Inhibitors of bone resorption, bisphosphonates.

Composition per vial of lyophilisate and ampoule of solvent:

	PAMIDOS 15 mg	PAMIDOS 90 mg
Per 01 freeze dried vial :		
Pamidronic acid (sodium salt)	15 mg	90 mg
Excipients : Mannitol, phosphoric acid (85%), s.q.f pH 6.5		
Per 01 ampoule of solvent :		
water for injectable preparation	5 ml	10 ml

2. In which cases PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg should be used?

This drug is used in:

- Severe hypercalcaemia of malignant origin.
- Myeloma at stage III with, at least, one bone lesion.
- Palliative treatment of osteolysis of malignant origin, with or without hypercalcaemia, in complement of the specific treatment of the tumor.
- Paget disease.

3. What is the information to be known before taking PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg?

Contraindications

- History of hypersensitivity to the sodium pamidronate, to excipients or to bisphosphonates.
- Breastfeeding.
- Relactation.
- During pregnancy.

Warnings and precautions of use

PAMIDOS should never be infused in bolus; this can provoke severe local reactions, especially thrombo-phlebitis in the injection site.

PAMIDOS should always be diluted and administered in slow intravenous infusion.

PAMIDOS should never be diluted in solutions containing calcium.

Precautions of use:

PAMIDOS brings respectively 2.5 mg of sodium for 15 mg sodium pamidronate and 15 mg of sodium for 90 mg of sodium pamidronate. In patients with cardiopathy, especially in elderly, an overload of salt can accelerate the occurrence of a heart failure (congestive left ventricular). Fever (flu-like syndrome) can also contribute to this worsening.

Currently, there is no clinical experience of the use of sodium Pamidronate in children under 15 years, in consequence, PAMIDOS should not be used in this case except when the vital prognosis is engaged.

During the treatment with PAMIDOS, calcium, blood phosphate and eventually blood magnesium should be monitored regularly.

A periodic monitoring of the renal function will be effected in patients treated for hypercalcaemia or for a myeloma multiple, especially in patients with anterior renal function alteration.

The patients who experienced a thyroidal surgery can present a hypocalcaemia, caused by a relative hypoparathyroidism.

The patients with Paget disease should benefit of a sufficient supply of calcium and vitamin D. The calcium metabolism disorders (hypocalcaemia, vitamin D deficiency) should be controlled before starting the treatment.

An osteonecrosis of the jaw was reported in patients with cancer and treated by bisphosphonates. Most of these patients received also a chemotherapy

and corticoids. The majority of the reported cases were associated to dental interventions such as dental extraction. Several patients presented signs of localized infection, including osteomyelitis.

Dental examination with preventive dental care should be considered before starting a treatment with bisphosphonates in patients presenting associated risk factors (Example: cancer, chemotherapy, corticoids or a poor oral hygiene). During the treatment, these patients should avoid when possible any invasive dental intervention. For patients who develop an osteonecrosis of jaw during the treatment with bisphosphonates, a dental surgery can worsen the osteonecrosis. For patients requiring a dental intervention, there are no available data suggesting that the treatment with bisphosphonates discontinuation would reduce the risk of osteonecrosis de la jaw. The clinical appreciation should orient the management in each patient by an individual evaluation of the benefit/risk ratio.

Use during pregnancy and breastfeeding

Pregnancy:

The studies in animal showed a teratogenic effect at high doses, with bones alterations in the skeleton and teeth. When administered all along the gestation, this drug is at the origin of disorders of the bones mineralization, principally in the long bones and traduced by angular deformations. The more often, these anomalies were observed at high doses and were reversible at the parturition. These effects are probably due to the mechanism of action of the molecule, by calcium chelation.

Clinically, there are currently no enough pertinent data to evaluate an eventual malformative or foeto-toxic risk of pamidronate when administered during pregnancy.

In consequence, the use of pamidronate is not advised during pregnancy. This element does not constitute an argument for advising a pregnancy interruption but requires an attitude of prudence and an oriented prenatal monitoring.

Breastfeeding:

Breastfeeding is contraindicated during the treatment with PAMIDOS.

Driving and machines use:

The attention is required, especially for the drivers and the machines users, concerning the rare risks of somnolence and dizziness related to sodium pamidronate use.

Interactions with other drugs

There were no systematic studies with pamidronate; however, this product was administered with other antineoplastic drugs without any interaction.

Do not administer concomitantly with other bisphosphonates or any other agents (especially mithramycin) usually used to treat hypercalcaemia, because of the possible potentiation of the anti-resorption effect.

Pamidronate, because of its affinity to bones, can interfere with bones scintigraphy.

Pamidronate was used in association with calcitonine in patients presenting a severe hypercalcaemia, with a synergic effect, resulting of a more rapid reduction of the calcium.

4. How to use PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg?

Dosage and mode of administration:

In the absence of hypercalcaemia, the 90 mg (corresponding to the maximal daily dose or per course) are diluted in 250 ml of an infusion solution and are infused in 2 hours.

In case of hypercalcaemia, it is recommended to administer the 90 mg (corresponding to the maximal daily dose or per course) in 4 hours in 500 ml. After reconstitution with its solvent (water for injectable preparation), PAMIDOS should be administered in a slow intravenous infusion, diluted in a compatible solution (for example: sodium chloride at 0.9% or glucose solution at 5%) without adding calcium.

The infusion should be performed in a vein with a sufficient size in aim to reduce the risk of local reactions.

We should ensure that the powder is completely dissolved before proceeding to the dilution in the infusion solution.

- Severe hypercalcaemia of malignant origin :

The patients should be correctly hydrated before and during the treatment period, respecting the required precautions in case of heart failure.

The treatment duration is limited to the time necessary to normalize the calcium.

• initial treatment:

The total dose of PAMIDOS for a therapeutic course can be administered in one

infusion or in several infusions during 2 to 4 consecutive days.

The recommended total dose to be used for a therapeutic course depends on the initial calcaemia level. The following indications are based on the clinical data using a non corrected calcaemia. However, the proposed doses are also applicable for the corrected calcaemia values according to the serum albumine or the serum proteins in rehydrated patients.

Initial Calcaemia		Recommended total dose in mg for a cure
mmol/l	mg/l	
Up to 3	Up to 3	15 to 30
3 to 3.5	3 to 3.5	30 to 60
3 to 4	140 to 160	60 to 90
> 4	> 160	90

• Repetition of the courses :

If the hypercalcaemia relapses, or if the calcaemia is not reduced within the 2 days following the treatment, we can re-perform the infusions of PAMIDOS respecting the same dosage indications as for the initial treatment.

In the current clinical experience, there is a possibility of therapeutic efficiency reduction due to the worsening of the cancer disease and/or in the case of a repeated administration of the product.

The maximal dose for a therapeutic course is 90 mg, in an initial course as well as in the ulterior ones. It is recommended to administer the 90 mg in 4 hours in 500 ml.

The use of higher doses does not seem to provide supplementary clinical benefits.

- Myeloma at stage III with at least one bone lesion : 90 mg every 4 weeks. It is recommended to administer the 90 mg in 4 hours in 500 ml.

- Malignant Osteolysis with or without hypercalcaemia :

The recommended dose of pamidronate is 90 mg every 4 weeks. In patients with bones metastases and treated by chemotherapy every 3 weeks, the administration of PAMIDOS (90 mg) will be performed every 3 weeks.

- Paget disease :

The recommended dose is 120 to 180 mg, in 2 to 3 consecutive days. The clinical and biological monitoring will permit to evaluate the effects of the treatment.

In case of insufficient results and/or of disease progression in the Paget disease, it is possible to perform a new course of 120 to 180 mg, six months at least after the first one.

Overdosage:

There are no available data concerning the overdosage with pamidronate. A mild and transient hypocalcaemia was observed when the administered dose was too high for the initial calcaemia. This can provoke paresthesia (mild) but, in general, there are no symptoms which can be attributed to the overdosage, and this does not require any specific treatment. An acute hypocalcaemia is less probable, the treatment being reducing the calcaemia progressively and within several days.

However, an attentive clinical monitoring is recommended, when a dose, much higher than required by the calcaemia value is administered. When an acute hypocalcaemia provoking clinical manifestations occurs, infusions of calcium will be administered.

INCOMPATIBILITY:

Sodium pamidronate forms complexes with divalent ions. In consequence, do not use infusion solutions containing divalent ions, especially calcium.

5. What are the eventual undesirable effects?

The adverse effects are generally moderate and transitory.

General signs: commonly: transitory hyperthermia (occurs generally in the 2nd day of treatment, lasts 24 to 48 hours and seems without clinical consequence); flu-like Syndrome accompanied by malaise, rigidity, asthenia and vasomotor reactions. Rarely: allergic systemic reactions as bronchospasm, dyspnea, Quincke oedema, anaphylactoid reactions; very rarely: anaphylactic shock.

Local reactions: Occasionally: reactions at the injection site (pain, redness, swelling, induration, phlebitis, thrombo-phlebitis)

Locomotor system: Occasionally: transitory bones pains, myalgia, arthralgia, generalized pains; rarely: muscles cramps; very rarely: very rare cases of osteonecrosis (principally in jaw) were reported in patients treated by bisphosphonates. The majority of cases concerns patients presenting a cancer and who experienced a dental extraction and other dental surgery. The well known multiple risk factors of osteonecrosis of the jaw include the diagnosis of cancer, the associated treatments (example: chemotherapy, radiotherapy, corticotherapy) and the associated diseases (example: anemia, coagulation disorders, infection, pre-existing mouth diseases). However the causality is not established, it would prudent to avoid any dental surgery which relief can be delayed.

Gastro-intestinal: Occasionally: nausea, vomiting; rarely: anorexia, abdominal pains, diarrhea, constipation, dyspepsia; isolated case: gastritis.

Central nervous system: Occasionally: headaches; rarely: symptomatic hypocalcaemia (paresthesia, tetany), agitation, confusion, dizziness sensations, insomnia, somnolence, lethargy. Isolated case: convulsions, visual hallucinations.

Blood: Occasionally: lymphocytopenia (lasts some days and seems without clinical consequences); rarely: anemia, leucopenia; isolated case: thrombocytopenia.

Cardio-vascular system: Rarely: hypotension, hypertension; isolated case: left ventricular insufficiency (dyspnea, pulmonary oedema), congestive heart failure (oedema) due to an overhydration.

Kidney: isolated case: hematuria, worsening of a pre-existing renal insufficiency, acute renal insufficiency.

Skin: Rarely: cutaneous eruption, pruritus.

Sense organs: isolated case: conjunctivitis, uveitis (iritis, iridocyclitis), scleritis, episcleritis, and xanthopsia.

Infections: very rarely: reactivation of a herpes simplex and a herpes zoster.

Biology: commonly: hypocalcaemia (the more often asymptomatic), hypophosphatemia; occasionally: hypomagneseemia; rarely: hyperkalemia, hypokalemia, hypernatremia; isolated cases: abnormal tests of the hepatic function, increase of the creatinine and serum urea.

The occurrence of several of these adverse effects can be related to the treated disease.

6. How to store PAMIDOS 15 mg – PAMIDOS 90 mg?

Store the product at a temperature not exceeding 30°C.

After reconstitution:

An immediate use is recommended, however, the stability of the reconstituted solution was demonstrated for 24 hours at a temperature between + 2°C and + 8°C (in the refrigerator).

7. What are the delivery conditions?

List I, reserved to a hospital use.

8. PRESENTATION AND MARKETING AUTORISATION NUMBER :

Specialities	MA number	Presentations
PAMIDOS 15 mg	923 360 1 H	Box of 01 freeze dried vial + 01 ampoule of 5 ml of solvent
PAMIDOS 90 mg	923 360 2 H	Box of 01 freeze dried vial + 01 ampoule of 10 ml of solvent

9. Date of the last revision : April 2011

THIS IS A DRUG

- A drug is a product but it is different from the other products.
- A drug is a product which acts on your health and its non appropriate consumption can expose you to danger.
- Rigorously respect your doctor's prescription and the mode of administration he prescribed. Follow your pharmacist's advices.
- Your doctor and your pharmacist know drugs, their indications and contra-indications.
- Do not stop on your own initiative the treatment during the prescribed period
- Do not retake, do not increase doses without consulting your doctor.

Keep drugs away from the reach of children