

1. Bezeichnung der Arzneimittel

Aredia® 15 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Aredia® 30 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Aredia® 60 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

Aredia® 90 mg, Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

2. Qualitative und quantitative ZusammensetzungAredia 15 mg

1 Injektionsfläschchen mit 251,5 mg Pulver enthält:
15 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz

Aredia 30 mg

1 Injektionsfläschchen mit 503 mg Pulver enthält:
30 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz

Aredia 60 mg

1 Injektionsfläschchen mit 464 mg Pulver enthält:
60 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz

Aredia 90 mg

1 Injektionsfläschchen mit 470 mg Pulver enthält:
90 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen:

- Tumorinduzierte Hyperkalzämie
- Zur Senkung der skelettbezogenen Morbiditätsrate bei Patientinnen mit vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen bei chemotherapeutisch oder mit einer Hormontherapie vorbehandeltem Mammakarzinom
- Als Ergänzung zur chemotherapeutischen Basisbehandlung bei Patienten mit Multiplem Myelom im Stadium III der Erkrankung mit osteolytischen Läsionen zur Senkung der skelettbezogenen Morbiditätsrate
- Morbus Paget des Knochens

4.2 Dosierung, Art und Dauer der AnwendungArt der Anwendung

Aredia darf nicht als Bolusinjektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Das Pulver wird mit dem beigefügten Lösungsmittel (5 ml Wasser für Injektionszwecke für 15 mg Wirksubstanz und 10 ml Wasser für Injektionszwecke für 30 mg, 60 mg und 90 mg Wirksubstanz) vollständig aufgelöst (=Infusionslösungskonzentrat mit einem pH-Wert von 6,0–7,0). Die rekonstituierte Aredia-Lösung muss in einer kalzium-

freien Infusionslösung (z. B. 0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glukoselösung) verdünnt und langsam infundiert werden. Aredia darf nicht mit Lösungen gemischt werden, die Kalzium oder anderen bivalente Kationen enthalten (z. B. Ringerlösung). Aredia ist als einzelne intravenöse Infusion in einer getrennten Infusionslinie zu geben.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 60 mg/ Stunde und die Konzentration von Aredia in der Infusionslösung 90 mg/250 ml nicht übersteigen. Eine Dosis von 90 mg sollte üblicherweise als Infusion über 2 Stunden in 250 ml Infusionslösung gegeben werden. Bei Patienten mit Multiplem Myelom und tumorinduzierter Hyperkalzämie wird empfohlen, eine Dosis von 90 mg in 500 ml über 4 Stunden nicht zu übersteigen.

Um lokale Reaktionen an der Infusionsstelle möglichst gering zu halten, sollte die Kanüle vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden.

Zur Dauer der Haltbarkeit und zu den Bedingungen der Aufbewahrung des Infusionslösungskonzentrats und der gebrauchsfertigen Lösung siehe unter Abschnitt 6.3 und 6.4.

Dosierung bei Erwachsenen und älteren Patienten**Vorwiegend osteolytische Knochenmetastasen und Multiples Myelom**

Zur Behandlung von vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen und bei der Behandlung des Multiplen Myeloms wird empfohlen, 90 mg als Einzelinfusion alle 4 Wochen zu verabreichen.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die eine Chemotherapie in 3-wöchentlichen Intervallen erhalten, kann diese Dosis auch in einem 3-wöchentlichen Dosierungsplan gegeben werden.

Tumorinduzierte Hyperkalzämie

Vor und während der Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie muss eine adäquate Rehydratation der Patienten durchgeführt werden.

Die Gesamtdosis eines Behandlungsgangs mit Aredia richtet sich nach dem anfänglichen Kalziumspiegel im Serum des Patienten. Die folgenden Richtlinien wurden klinischen Unterlagen mit Angabe unkorrigierter Kalziumwerte entnommen. Innerhalb des angegebenen Bereichs gelten die Dosen jedoch auch für protein- oder albuminkorrigierte Kalziumwerte nach Rehydratation:

| Ausgangswert der Kalzium-Konzentration im Serum | | Empfohlene Gesamtdosis Pamidronsäure, Dinatriumsalz |
|-------------------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------|
| (mmol/l) | (mg%) | (mg) |
| < 3,0 | < 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 |

Die Gesamtdosis des Wirkstoffes von Aredia kann entweder als Einzelinfusion oder auf mehrere Infusionen aufgeteilt und an 2 bis 4 aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden. Sowohl bei der Anfangs-

behandlung als auch bei jeder Wiederholung der Behandlung beträgt die Gesamtdosis pro Behandlungsgang maximal 90 mg des Wirkstoffes.

Im Allgemeinen wird 24–48 Stunden nach der Verabreichung von Aredia eine signifikante Senkung des Serumkalziums beobachtet; die Normalisierung des Serumkalziums wird in den meisten Fällen innerhalb von 3–7 Tagen erreicht. Falls in dieser Zeit eine Normokalzämie nicht erreicht wird, kann eine weitere Dosis gegeben werden. Die Wirkung hält von Fall zu Fall unterschiedlich lange an, doch wenn eine Hyperkalzämie wieder auftritt, kann die Behandlung jederzeit wiederholt werden. Klinische Erfahrungen mit Aredia lassen es möglich erscheinen, dass der Therapieerfolg mit zunehmender Zahl der Behandlungen nachlässt.

Morbus Paget des Knochens

Die empfohlene Gesamtdosis für einen Behandlungsgang mit Aredia beträgt 180–210 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz. Sie kann entweder in 6 Teildosen zu je 30 mg einmal pro Woche (Gesamtdosis 180 mg) oder in drei Teildosen zu je 60 mg alle 2 Wochen verabreicht werden. Wenn Teildosen zu 60 mg gegeben werden, empfiehlt es sich, die Behandlung 1 Woche vor der ersten Teildosis zu 60 mg mit einer Initialdosis von 30 mg zu beginnen (Gesamtdosis 210 mg).

Das Dosierungsschema (ohne Initialdosis) kann im Abstand von 6 Monaten wiederholt werden, bis eine Remission der Krankheit oder ein Rezidiv auftritt.

Spezielle Populationen**Patienten mit Niereninsuffizienz**

Aredia darf bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden, es sei denn, dass bei einer lebensbedrohlichen tumorinduzierten Hyperkalzämie der Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.4).

Wie bei anderen Bisphosphonaten, die intravenös verabreicht werden, wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z. B. durch Messung des Serum-Kreatinins vor jeder Aredia-Gabe. Bei Patienten, die wegen Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom mit Aredia behandelt werden, sollte bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion die Gabe von Aredia solange unterbrochen werden, bis die Kreatinin-Werte wieder auf unter 10 % über dem Ausgangswert gefallen sind. Diese Empfehlung beruht auf einer klinischen Studie, in der eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert wurde:

- Bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ein Anstieg um 0,5 mg/dl.
- Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ein Anstieg um 1,0 mg/dl.

Eine Pharmakokinetikstudie an Tumorpatienten mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion zeigte, dass bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 61–90 ml/min) bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) keine Dosis-

anpassung erforderlich ist. Bei Patienten mit leichter und mäßiger Niereninsuffizienz sollte die Infusionsgeschwindigkeit jedoch 20–22,5 mg/Stunde nicht überschreiten (z. B. 90 mg in 4 Stunden).

Patienten mit Leberinsuffizienz

In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig abnormalen Leberfunktionswerten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2, Absatz „Leberinsuffizienz“). Die Anwendung von Aredia bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4). Deshalb sollte Aredia nur mit Vorsicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von Aredia bei Kindern.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von Aredia ist kontraindiziert bei bekannter Überempfindlichkeit gegen Pamidronsäure, Dinatriumsalz, den Wirkstoff von Aredia, andere Bisphosphonate oder einen der sonstigen Bestandteile.

Aredia wird bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen ausschließlich zur Anwendung bei Erwachsenen empfohlen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Aredia darf niemals als Bolusinjektion verabreicht werden. Aredia muss immer nach Vorschrift verdünnt und in Form einer langsamen intravenösen Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass sich die Patienten unmittelbar vor der Infusion von Aredia in einem ausreichend hydrierten Zustand befinden. Falls erforderlich, müssen die Patienten vor der Aredia-Infusion rehydriert werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten unter Diuretika-Therapie.

Eine regelmäßige Bestimmung der Hyperkalzämie-relevanten metabolischen Standardparameter einschließlich Kalzium, Phosphat, Magnesium und Kalium im Serum sollte nach Beginn der Therapie mit Aredia erfolgen. Bei Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff an der Schilddrüse durchgeführt worden ist, besteht ein erhöhtes Risiko, eine Hypokalzämie aufgrund eines sekundären Hypoparathyreoidismus zu entwickeln.

Bei Patienten mit einer Herzkrankheit, besonders bei älteren Menschen, kann die zusätzliche Zufuhr von Natriumchlorid (Kochsalzlösung) eine Herzinsuffizienz auslösen (Linksherzinsuffizienz oder Stauungsinsuffizienz). Deshalb ist vor allem bei Patienten mit Risiko für ein Herzversagen eine zu starke Hydratation zu vermeiden. Fieber (grippeähnliche Symptomatik) könnte bei diesen Patienten ebenfalls zu einer Verschlechterung eines derartigen Zustandes führen.

Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie sollten regelmäßig hämatologisch untersucht werden.

Spezielle Populationen

Niereninsuffizienz

Bisphosphonate, einschließlich Aredia, wurden mit Nierentoxizität in Verbindung gebracht, die sich als Verschlechterung der Nierenfunktion und potenziell als Nierenversagen manifestierte. Über eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen und als Folge davon eine Dialyse, wurde bei Patienten nach der Initialbehandlung oder nach einer Einzelanwendung von Aredia berichtet. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) wurde nach Langzeitbehandlung mit Aredia auch bei Patienten mit Multiplem Myelom berichtet.

Aredia wird vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist das Risiko von renalen Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise erhöht.

Wegen des Risikos einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen dürfen die Einzeldosen 90 mg nicht überschreiten und die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen Bisphosphonaten, die intravenös verabreicht werden, wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z. B. durch Messung des Serum-Kreatinins vor jeder Aredia-Gabe. Bei Patienten, die wiederholt Infusionen von Aredia über einen längeren Zeitraum erhalten, insbesondere bei solchen mit einer vorbestehenden Nierenerkrankung oder einer Prädisposition für eine Nierenfunktionsstörung (z. B. Patienten mit Multiplem Myelom und/oder tumorinduzierter Hyperkalzämie), sollte vor jeder Aredia-Gabe eine Bestimmung der Standard-Laborparameter und der klinischen Parameter der Nierenfunktion erfolgen.

Bei Patienten, die wegen Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom mit Aredia behandelt werden, sollte die Behandlung mit Aredia abgebrochen werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert hat (siehe Abschnitt 4.2).

Aredia darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten verabreicht werden, da Kombinationseffekte nicht untersucht worden sind.

Leberinsuffizienz

Da bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz keine klinischen Daten vorliegen, können keine speziellen Empfehlungen für diese Patientenpopulation gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2). Aredia sollte aber mit Vorsicht bei diesen Patienten angewendet werden.

Zusatz von Kalzium und Vitamin D

Sofern keine Hyperkalzämie vorliegt, sollten Patienten mit vorwiegend lytischen Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom, bei denen die Gefahr eines Mangels an Kalzium oder Vitamin D besteht, und Patienten mit Morbus Paget des Knochens zusätzlich oral Kalzium und Vitamin D erhalten, um das Risiko einer Hypokalzämie möglichst gering zu halten.

Osteonekrosen im Kieferbereich

Vorwiegend bei Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten, einschließlich Pamidronat, behandelt wurden, wurde über Osteonekrosen im Kieferbereich berichtet. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Viele Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis.

Die Erfahrungen aus der Spontanerfassung und die Literatur sprechen für ein häufigeres Auftreten von Osteonekrosen im Kieferbereich bei bestimmten Tumorarten (fortgeschrittenes Mammakarzinom, Multiples Myelom) und bei einem bestimmten Zahnstatus (nach Zahnextraktion, periodontalen Erkrankungen, lokale Traumata einschließlich schlecht sitzender Gebisse).

Vor der Behandlung mit Bisphosphonaten sollten Tumorpatienten zu einer guten Mundhygiene angehalten werden, und es sollte eine zahnärztliche Untersuchung einschließlich einer geeigneten Beratung prophylaktischer Maßnahmen erwogen werden.

Während der Behandlung sollten bei diesen Patienten invasive dentale Eingriffe möglichst vermieden werden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich aufgetreten ist, kann ein dentaler Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen invasive dentale Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert. Für den Behandlungsplan eines jeden Patienten sollte die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf der individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung, ausschlaggebend sein.

Knochen- und Muskelschmerzen

Im Rahmen der Spontanerfassung wurde über schwere und gelegentlich behindernde Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen bei Patienten, die Bisphosphonate (einschließlich Aredia) erhalten haben, berichtet. Die Zeit bis zum ersten Auftreten der Symptome schwankt zwischen einem Tag und mehreren Monaten nach Behandlungsbeginn. Nach Behandlungsabbruch ließen die Symptome bei den meisten Patienten nach. Die Symptome traten erneut bei der Behandlung mit demselben Arzneimittel oder anderen Bisphosphonaten auf.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leisten-schmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie-Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral

auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aredia zeigt ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen. Bisher sind keine Wechselwirkungen zwischen Aredia und den üblichen Antitumor-Substanzen beobachtet worden.

Beobachtete Wechselwirkungen, die zu beachten sind:

Aredia wurde zusammen mit Calcitonin bei Patienten mit schwerer Hyperkalzämie angewandt. Hierbei wurde eine synergistische Wirkung beobachtet, die sich in einem schnelleren Abfall des Serumkalziums zeigte.

Mögliche Wechselwirkungen, die zu beachten sind:

Wegen seiner Bindung an den Knochen kann Aredia mit knochenszintigraphischen Untersuchungen interferieren.

Vorsicht ist geboten, wenn Aredia zusammen mit anderen potenziell nephrotoxisch wirkenden Arzneimitteln angewendet wird.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht sein, wenn Aredia in Kombination mit Thalidomid gegeben wird.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine hochwirksame Empfängnisverhütung verwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über eine Anwendung von Pamidronat bei Schwangeren vor. Es gibt keine eindeutigen Hinweise auf Teratogenität in tierexperimentellen Studien (siehe Abschnitt 5.3). Pamidronat kann auf Grund seiner pharmakologischen Wirkung auf die Kalzium-Homöostase ein Risiko für den Fetus/das Neugeborene darstellen. Wenn Pamidronat während der gesamten Tragzeit Tieren gegeben wird, kann es Knochenmineralisationsdefekte, vor allem in den langen Knochen, verursachen, die zu einer Winkelverformung führen.

Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Aredia bei Schwangeren nicht angewendet werden, es sei denn in Fällen einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie.

Stillzeit

Die äußerst geringen Erfahrungen weisen auf Pamidronat-Spiegel in der Muttermilch hin, die unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Darüber hinaus ist die orale Bioverfügbarkeit schlecht, so dass die Aufnahme von Pamidronat bei einem gestillten Säugling unwahrscheinlich ist. Wegen der äußerst geringen Erfahrungen und der Möglichkeit, dass Pamidronat einen wichtigen Einfluss auf die Knochenmineralisation hat, wird jedoch das Stillen während der Behandlung nicht empfohlen.

Fertilität

Es sind keine Daten verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aredia kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen durch Schläfrigkeit und/oder Schwindel so weit verändern, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Aredia sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Die häufigsten Nebenwirkungen, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach der Infusion auftreten, sind asymptomatische Hypokalzämie und Fieber (Zunahme der Körpertemperatur um 1 bis 2 °C). Das Fieber verschwindet im Allgemeinen spontan und bedarf keiner Behandlung.

Die Nebenwirkungen sind nach ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit kann auf Grund der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien und nach Markteinführung aufgetreten:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Lymphozytopenie, Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie, Bronchospasmus/Dyspnoe, Quincke (angioneurotisches) Ödem
Sehr selten: Anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hypokalzämie, Hypophosphatämie

Häufig: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Sehr selten: Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Symptomatische Hypokalzämie (Tetanie, Parästhesie), Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Somnolenz
Gelegentlich: Krampfanfälle, Lethargie, Agitiertheit, Schwindel
Sehr selten: Verwirrtheit, visuelle Halluzinationen

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis
Gelegentlich: Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)
Sehr selten: Skleritis, Episkleritis, Xanthopsie
Nicht bekannt: Augenhöhlenentzündung

Herzerkrankungen

Häufig: Vorhofflimmern
Sehr selten: Linksventrikuläre Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Lungenödem), Stauungsinsuffizienz (Ödem) durch Hyperhydratation

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie
Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Abdominalschmerz, Diarrhö, Obstipation, Gastritis
Gelegentlich: Dyspepsie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem
Gelegentlich: Pruritus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Respiratorisches Distress Syndrom bei Erwachsenen (ARDS), interstitielle Lungenerkrankung (ILD)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, generalisierte Schmerzen
Gelegentlich: Muskelkrämpfe
Selten: Osteonekrose des Kieferknochens (ONJ), atypischen subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen
Nicht bekannt: Starke, gelegentlich behindernde Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege

Gelegentlich: Akutes Nierenversagen
Selten: Fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich der kollabierenden Form, nephrotisches Syndrom
Sehr selten: Verschlechterung einer vorbestehenden Nierenerkrankung, Hämaturie
Nicht bekannt: Erkrankungen der Nierentubuli (RTD), tubulointerstitielle Nephritis und Glomerulonephropathie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber und grippeähnliche Symptome, manchmal ein-

hergehend mit Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit und Hitzewallungen

Häufig: Reaktionen an der Infusionsstelle wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung, Phlebitis, Thrombophlebitis

Untersuchungen

Häufig: Erhöhte Kreatinin-Konzentration im Serum

Gelegentlich: Abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Harnstoffkonzentration im Serum

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen (Klasseneffekt)

Vorhofflimmern

Bei einem Vergleich der Wirkungen von Zoledronsäure (4 mg) und Pamidronat (90 mg) war in einer klinischen Studie die Anzahl des unerwünschten Ereignisses Vorhofflimmern in der Pamidronat-Gruppe höher (12/556; 2,2 %) als in der Zoledronsäure-Gruppe (3/563; 0,5 %). In einer vorher durchgeführten klinischen Studie bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose wurde beobachtet, dass unter Zoledronsäure (5 mg) im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Rate an Vorhofflimmern als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auftrat (1,3 % im Vergleich zu 0,6 %). Der Mechanismus, auf dem die erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern unter Zoledronsäure und Pamidronat beruht, ist nicht bekannt.

Osteonekrose des Kieferknochens

Vor allem bei Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten, einschließlich Pamidronat, behandelt wurden, wurde gelegentlich über Osteonekrosen (vorwiegend im Kieferbereich) berichtet. Viele dieser Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis und die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen. Es gibt zahlreiche, gut dokumentierte Risikofaktoren für Osteonekrosen der Kieferknochen einschließlich einer Tumordiagnose, verschiedener Begleittherapien (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, Behandlung mit Kortikosteroiden) sowie gleichzeitig bestehender Erkrankungen (z. B. Anämien, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen im Mundbereich). Obwohl keine Kausalität festgestellt werden kann, sollten bei Patienten, die mit Pamidronat behandelt werden, vorsichtshalber dentale Eingriffe vermieden werden, da es zu einer verzögerten lokalen Heilung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Daten sprechen für ein häufigeres Auftreten von Osteonekrosen im Kieferbereich bei bestimmten Tumorarten (fortgeschrittenes Mammakarzinom, Multiples Myelom).

Atypische Femurfrakturen

Nach Markteinführung wurde die folgenden Nebenwirkung berichtet (Häufigkeit: selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Bisher liegen keine Informationen über eine Überdosierung von Aredia vor.

Eine leichte vorübergehende Hypokalzämie ist dann beobachtet worden, wenn die verabreichte Dosis in Relation zu den initialen Serum-Kalzium-Spiegeln zu hoch war. Abgesehen von einer leichten Parästhesie traten keine Überdosierungssymptome auf.

Therapie von Intoxikationen

Bei Verabreichung von Dosen, die über den Dosierungsempfehlungen liegen, sollten die Patienten sorgfältig überwacht werden. Tritt eine klinisch bedeutsame Hypokalzämie mit Parästhesien, Tetanie und Hypotonie auf, kann sie durch Infusion von Kalziumglukonat aufgehoben werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Hemmstoff der Knochenresorption.

ATC-Code: M05BA03

Wirkmechanismus

Pamidronsäure, Dinatriumsalz, die Wirksubstanz von Aredia, übt eine stark hemmende Wirkung auf die durch Osteoklasten verursachte Knochenresorption aus. Sie geht eine starke Bindung mit Hydroxyapatitkristallen ein und hemmt *in vitro* die Bildung und die Auflösung dieser Kristalle. *In vivo* geht die Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption mindestens teilweise auf die Bindung des Medikaments an mineralisierten Knochen zurück.

Pamidronsäure hindert die Vorstufen der Osteoklasten daran, an den Knochen zu gelangen, und hemmt dadurch die anschließende Umwandlung zu reifen, knochenresorbierenden Osteoklasten. Die lokale und direkt die Knochenresorption hemmende Wirkung des an den Knochen gebundenen Bisphosphonats ist offenbar der Hauptwirkungsmechanismus *in vitro* und *in vivo*.

Pharmakodynamische Eigenschaften

In experimentellen Prüfungen wurde nachgewiesen, dass Pamidronsäure, Dinatriumsalz, die tumorinduzierte Osteolyse hemmt, wenn es vor oder zum Zeitpunkt der Inokulation oder Transplantation von Tumorzellen verabreicht wird. Veränderungen biochemischer Parameter, die den hemmenden Effekt von Aredia auf die tumorinduzierte Hyperkalzämie anzeigen, sind die Senkung des Serumkalziums und die sich daraus ergebende Abnahme der Ausscheidung von Kalzium, Phosphat und Hydroxyprolin im Urin.

Eine Hyperkalzämie kann zur Reduktion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens führen und die glomeruläre Filtrationsrate herabsetzen. Durch die Kontrolle der Hyperkalz-

ämie verbessert Aredia in den meisten Fällen die glomeruläre Filtrationsrate und reduziert erhöhte Kreatinin-Spiegel im Serum.

Klinische Daten

Die Ergebnisse von klinischen Prüfungen mit Aredia bei Patienten mit vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen oder mit Multiplem Myelom belegen eine Verhütung oder zeitliche Verschiebung knochenbezogener Affektionen (Hyperkalzämie, Frakturen, Strahlentherapie, chirurgische Intervention, Rückenmarkskompression) und eine Abnahme von Knochenschmerzen. In Kombination mit Standardpräparaten der Krebsbehandlung verzögerte Aredia die Progression von Knochenmetastasen. Außerdem können sich an osteolytischen Knochenmetastasen, die sich gegenüber einer zytotoxischen und hormonellen Therapie als refraktär erweisen, radiologische Hinweise auf eine Stabilisierung der Erkrankung oder Sklerosierung zeigen.

Der M. Paget des Knochens ist charakterisiert durch eine lokale Erhöhung der Knochenresorption und Knochenbildung mit qualitativen Veränderungen des Knochenumbaus und spricht gut auf eine Behandlung mit Aredia an. Mit Knochenszintigraphien, der Senkung der Hydroxyprolinkonzentration im Harn und der alkalischen Phosphatase im Serum sowie durch eine Besserung der Symptomatik wurde eine klinische und biochemische Remission der Erkrankung nachgewiesen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Merkmale

Pamidronat besitzt eine starke Affinität für kalzifizierte Gewebe, und eine vollständige Elimination von Pamidronat aus dem Körper ist innerhalb des zeitlichen Rahmens experimenteller Studien nicht zu beobachten. Kalzifizierte Gewebe werden daher als Ort der „scheinbaren Elimination“ betrachtet.

Resorption

Pamidronat, Dinatriumsalz, wird als intravenöse Infusion verabreicht und ist somit per definitionem vollständig resorbiert, wenn die Infusion beendet ist.

Verteilung

Zu Beginn einer Infusion steigen die Plasmakonzentrationen von Pamidronat rasch an und sinken rasch wieder ab, wenn die Infusion beendet wird. Die apparente Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 0,8 Stunden. Mit Infusionen von mehr als etwa 2- bis 3-stündiger Dauer werden somit apparente Steady-state-Konzentrationen erreicht. Wenn Pamidronsäure, Dinatriumsalz, in einer Dosierung von 60 mg innerhalb 1 Stunde intravenös infundiert wird, werden maximale Plasmakonzentrationen von etwa 10 nmol/ml erreicht.

Beim Tier und beim Menschen bleiben unabhängig von der Menge der verabreichten Dosis Pamidronsäure, Dinatriumsalz, vergleichbare prozentuale Anteile der Dosis im Körper zurück. Die Akkumulation von Pamidronat im Knochen wird daher nicht durch die Bindungskapazität begrenzt, sondern hängt ausschließlich von der verabreichten kumulativen Gesamtdosis ab.

Der Anteil des an Plasmaproteine gebundenen, zirkulierenden Pamidronats ist relativ gering (etwa 54 %) und nimmt zu, wenn die Kalziumkonzentration pathologisch erhöht ist.

Biotransformation/Metabolismus

Pamidronat wird nur unwesentlich über eine hepatische und metabolische Clearance eliminiert. Die Möglichkeit von Wechselwirkungen von Pamidronat mit anderen Medikamenten, sowohl über den Stoffwechsel als auch durch Proteinbindung, ist somit gering.

Elimination

Pamidronat wird offenbar nicht durch Biotransformation, sondern fast ausschließlich über die Nieren ausgeschieden. Nach einer intravenösen Infusion werden innerhalb von 72 Stunden etwa 20–55 % der Dosis als unverändertes Pamidronat im Urin aufgefunden. Innerhalb der zeitlich begrenzten Dauer experimenteller Untersuchungen verblieb der Rest der Dosis im Körper. Der im Körper zurückbleibende Anteil der Dosis ist unabhängig von der Dosierung (Dosierungsbereich 15–180 mg) und von der Infusionsgeschwindigkeit (Bereich 1,25–60 mg/Std.). Die Elimination von Pamidronat gestaltet sich biexponentiell mit apparenten Halbwertszeiten von etwa 1,6 und 27 Stunden. Die apparente totale Plasma-Clearance beläuft sich auf etwa 180 ml/min. Die apparente renale Clearance liegt bei 54 ml/min. Es besteht eine tendenzielle Korrelation der renalen Clearance von Pamidronat und der Kreatinin-Clearance.

Spezielle Populationen

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Pamidronat wurde bei männlichen Tumorpatienten mit einem Risiko für Knochenmetastasen untersucht. Es handelte sich um 6 Patienten mit normaler Leberfunktion und 9 Patienten mit leichter bis mäßiger Leberfunktionsstörung. Jeder Patient erhielt eine Einmalinfusion von 90 mg Aredia über 4 Stunden. Obwohl es einen statistisch signifikanten Unterschied in der Pharmakokinetik von Patienten mit normaler und beeinträchtigter Leberfunktion gab, wurde dieser als klinisch nicht relevant bewertet. Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion zeigten höhere mittlere AUC- und C_{max} -Werte (39,7 % bzw. 28,6 %). Dennoch wurde Pamidronat immer noch rasch aus dem Plasma eliminiert. 12 bis 36 Stunden nach der Infusion konnte bei den Patienten kein Wirkstoff im Plasma mehr festgestellt werden. Da Aredia monatlich angewendet wird, ist keine Akkumulation des Arzneimittels zu erwarten. Daher wird bei Patienten mit ungewöhnlichen Leberfunktionswerten leichten bis mäßigen Schweregrades keine Dosisveränderung empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Niereninsuffizienz

Eine Pharmakokinetikstudie mit Tumorpatienten zeigte keine Unterschiede bei den AUC-Werten im Plasma zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war der AUC-Wert von Pamidronat etwa 3-mal höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 90 ml/min). Daher

darf Aredia bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz darf die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Es sind keine spezifischen Daten in dieser Population vorhanden.

Kinder und Jugendliche

Es sind keine spezifischen Daten in dieser Population vorhanden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Zielorgane für die Toxizität von Pamidronsäure sind solche mit reichlicher Blutversorgung, insbesondere die Niere.

Aus *In-vivo*- und *In-vitro*-Studien ergab sich kein Hinweis auf ein genotoxisches Potenzial. In Langzeitstudien an Ratten und Mäusen wurden leicht erhöhte Tumorzinzenzen beobachtet, die aber als speziesspezifisch und nicht relevant für die klinische Anwendung angesehen werden. Pamidronsäure zeigte kein teratogenes Potenzial und beeinflusste nicht das allgemeine Fortpflanzungsverhalten oder die Fertilität. Bei Ratten wurde eine verminderte Überlebensrate der Neugeborenen – vermutlich durch verminderte mütterliche Serum-Kalzium-Spiegel – verursacht. An trächtigen Rattenweibchen zeigte sich, dass Pamidronsäure die Plazentaschranke passiert und im fetalen Knochen in ähnlicher Weise akkumuliert wie im Knochen erwachsener Tiere.

Bolus-i.v.-Studien an Ratten und Kaninchen zeigten, dass Pamidronat maternale Toxizität und embryonale/fetale Effekte auslöst, wenn während der Organogenese als einzelne i.v.-Infusion das 0,6- bis 8,3-fache der höchsten empfohlenen Humandosis eingesetzt wird.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Aredia 15 mg/- 30 mg/- 60 mg/- 90 mg
D-Mannitol, Phosphorsäure

Aredia 15 mg

1 Ampulle mit Lösungsmittel enthält:
5 ml Wasser für Injektionszwecke

Aredia 30 mg/- 60 mg/- 90 mg

1 Ampulle mit Lösungsmittel enthält:
10 ml Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Sowohl Untersuchungen mit Glasflaschen als auch mit Infusionsbeuteln aus Polyvinylchlorid und Polyethylen (vorgefüllt mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung) zeigten keine Inkompatibilitäten mit Aredia.

Um mögliche Inkompatibilitäten zu vermeiden, muss das rekonstituierte Aredia-Infusionslösungskonzentrat mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden.

Das Aredia-Infusionslösungskonzentrat darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen oder anderen Lösungen mit bivalenten Kationen wie z. B. Ringerlösung gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Das durch Auflösen des Pulvers mit sterilem Wasser für Injektionszwecke hergestellte Infusionslösungskonzentrat ist bei Raumtemperatur über 24 Stunden chemisch und physikalisch stabil. Nach Auflösen des Pulvers und Verdünnung unter aseptischen Bedingungen sollte das Arzneimittel aus mikrobiologischen Erwägungen jedoch unmittelbar im Anschluss daran verwendet werden.

Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeit und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers. Die Zeitdauer zwischen Rekonstitution, Verdünnung, Aufbewahrung in einem Kühlschrank bei 2–8 °C und dem Ende der Anwendung darf 24 Stunden nicht überschreiten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose 10-ml-Injektionsfläschchen aus Glas mit einem Verschluss aus Butylgummi; farblose Glasampullen für das Lösungsmittel.

Packungsgrößen

Aredia 15 mg

Packungen mit 1 bzw. 4 Injektionsfläschchen mit je 251,5 mg Pulver
+ 1 bzw. 4 Ampulle(n) mit je 5 ml Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel

Aredia 30 mg

Packungen mit 1 bzw. 4 Injektionsfläschchen mit je 503 mg Pulver
+ 1 bzw. 4 Ampulle(n) mit je 10 ml Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel

Aredia 60 mg

Packungen mit 1 bzw. 4 Injektionsfläschchen mit je 464 mg Pulver
+ 1 bzw. 4 Ampulle(n) mit je 10 ml Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel

Aredia 90 mg

Packungen mit 1 bzw. 4 Injektionsfläschchen mit je 470 mg Pulver
+ 1 bzw. 4 Ampulle(n) mit je 10 ml Wasser für Injektionszwecke als Lösungsmittel

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine

7. Inhaber der Zulassungen

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:

Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail: www.novartis.de

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)
Telefax: (09 11) 273-12 160

8. Zulassungsnummern

Aredia 15 mg: 33081.00.00
Aredia 30 mg: 33081.01.00
Aredia 60 mg: 33081.02.00
Aredia 90 mg: 33081.03.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

12.05.1997/13.05.2002

10. Stand der Information

Juli 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt