

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

#### **Pamidronat-GRY® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

### 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Dinatriumpamidronat entsprechend 2,527 mg Pamidronsäure.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml enthält 15 mg Dinatriumpamidronat.  
 Eine Durchstechflasche mit 10 ml enthält 30 mg Dinatriumpamidronat.  
 Eine Durchstechflasche mit 20 ml enthält 60 mg Dinatriumpamidronat.  
 Eine Durchstechflasche mit 30 ml enthält 90 mg Dinatriumpamidronat.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Einzeldosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
 Klare und farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.  
 pH: 7,0–8,0  
 Osmolalität: 31 mOsmol/l

### 4. Klinische Angaben

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen:

- Tumorinduzierte Hyperkalzämie
- Osteolytische Läsionen bei Patienten mit Knochenmetastasen infolge Brustkrebs in Ergänzung zu einer spezifischen Tumorthherapie
- Osteolytische Läsionen bei multiplem Myelom Stadium III

#### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dinatriumpamidronat darf keinesfalls als Bolusinjektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4). **Pamidronat-GRY® 3 mg/ml** ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und muss daher immer vor der Anwendung in kalziumfreier Infusionslösung (0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung) verdünnt werden. Die gebrauchsfertige Infusionslösung muss langsam infundiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ausschließlich frisch zubereitete und klare Lösungen dürfen verwendet werden.

Zu Informationen über die Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6.

Die Infusionsrate sollte 60 mg/Stunde (1 mg/min) niemals überschreiten, und die Konzentration der Infusionslösung an Dinatriumpamidronat sollte 90 mg/250 ml nicht überschreiten. Eine Dosis von 90 mg gelöst in 250 ml Infusionslösung muss üblicherweise über einen Zeitraum von 2 Stunden infundiert werden. Bei Patienten mit bekannter oder vermuteter eingeschränkter

Nierenfunktion (d. h. tumorinduzierte Hyperkalzämie oder multiples Myelom) wird empfohlen, eine Infusionsrate von 90 mg in 500 ml Infusionslösung über 4 Stunden nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.2). Um lokale Reaktionen an der Infusionsstelle möglichst gering zu halten, sollte die Kanüle vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden.

#### **Erwachsene und ältere Patienten**

##### **Vorrangig osteolytische Metastasen bei multiplem Myelom**

Die empfohlene Dosis Dinatriumpamidronat zur Behandlung vorrangig osteolytischer Metastasen bei multiplem Myelom beträgt 90 mg in einer Einzelinfusion alle 4 Wochen. Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die eine Chemotherapie im 3-Wochen-Zyklus bekommen, kann die Infusion von 90 mg Dinatriumpamidronat auch im Abstand von 3 Wochen erfolgen.

##### **Tumorinduzierte Hyperkalzämie:**

Vor und während der Verabreichung von Dinatriumpamidronat muss eine ausreichende Rehydratation der Patienten mit 0,9%iger Natriumchloridlösung erfolgen.

Die Gesamtdosis eines Behandlungszyklus mit Dinatriumpamidronat richtet sich nach dem anfänglichen Kalziumspiegel im Serum des Patienten. Die folgenden Richtwerte sind aus klinischen Daten abgeleitet, die auf unkorrigierten Kalziumwerten beruhen. Innerhalb des angegebenen Bereiches gelten die Dosierungen jedoch auch für rehydratisierte Patienten, deren Kalziumwerte bezüglich Serumprotein oder Albumin korrigiert wurden.

**Tabelle 1: Empfohlene Dosen in Abhängigkeit vom Serum-Kalziumspiegel**

Initialer Serum-Kalziumspiegel		Empfohlene Gesamtdosis
(mmol/l)	(mg %)	(mg)
bis zu 3,0	bis zu 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 an Dinatriumpamidronat kann entweder als Einzelinfusion oder auf mehrere Infusionen aufgeteilt über 2–4 aufeinander folgende Tage gegeben werden. Sowohl bei der Initialbehandlung als auch bei jeder Wiederholung der Behandlung beträgt die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus maximal 90 mg.

Eine signifikante Senkung des Serumkalziums wird im Allgemeinen 24–48 Stunden nach Gabe von Dinatriumpamidronat festgestellt und eine Normalisierung wird gewöhnlich innerhalb von 3–7 Tagen erreicht. Falls in dieser Zeit keine Normokalzämie erreicht wird, kann eine weitere Dosis gegeben werden. Die Dauer des Ansprechens kann von Patient zu Patient variieren und die Behandlung kann bei Wiederauftreten der Hyperkalzämie wiederholt werden. Bisherige klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Dinatriumpamidronat mit zunehmender Zahl der Behandlungen nachlassen kann.

### Besondere Populationen

#### **Niereninsuffizienz**

Dinatriumpamidronat soll Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht appliziert werden, es sei denn, es liegt eine lebensbedrohliche tumorinduzierte Hyperkalzämie vor, bei welcher der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko überwiegt. Da nur geringe klinische Erfahrungen mit Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vorliegen, kann für diese Patienten keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wie bei anderen i. v. gegebenen Bisphosphonaten wird eine Überwachung der Nieren empfohlen, beispielsweise die Bestimmung des Serum-Kreatinins vor jeder Gabe von Dinatriumpamidronat. Bei Patienten, welche Dinatriumpamidronat zur Behandlung von Knochenmetastasen oder des multiplen Myeloms erhalten und darunter Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion zeigen, sollte die Behandlung mit Dinatriumpamidronat eingestellt werden, bis die Nierenfunktion nicht mehr als 10 % vom Ausgangswert abweicht. Diese Empfehlung basiert auf einer klinischen Studie, in der eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert war:

- Bei Patienten mit normalem Kreatinin-Ausgangswert: Anstieg von 0,5 mg/dl.
- Bei Patienten mit auffälligem Kreatinin-Ausgangswert: Anstieg von 1,0 mg/dl.

Eine pharmakokinetische Studie an Krebspatienten mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion hat ergeben, dass bei leichter (Kreatinin-Clearance 61–90 ml/min) bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei diesen Patienten sollte die Infusionsgeschwindigkeit von 90 mg/4 h (etwa 20–22 mg/h) nicht überschritten werden.

#### **Leberinsuffizienz**

Eine pharmakokinetische Studie hat ergeben, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Dinatriumpamidronat wurde nicht an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion geprüft (siehe Abschnitt 4.4). Dinatriumpamidronat sollte bei dieser Patientenpopulation mit Vorsicht verabreicht werden.

#### **Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)**

Es gibt keine klinische Erfahrungen mit Dinatriumpamidronat bei Kindern. Deswegen wird die Anwendung von Dinatriumpamidronat nur bei Erwachsenen empfohlen, bis weitere Erkenntnisse vorliegen.

### 4.3 Gegenanzeigen

Dinatriumpamidronat ist kontraindiziert

- bei Patienten mit bekannter oder vermutterter Überempfindlichkeit gegen Dinatriumpamidronat, andere Bisphosphonate oder einen der sonstigen Bestandteile von Dinatriumpamidronat.

# **Pamidronat-GRY® 3 mg/ml** **Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

TEVA

## **4.4 Warnhinweise und Vorsichts- maßnahmen für die Anwendung**

### **Allgemein**

Dinatriumpamidronat darf keinesfalls als Bolusinjektion verabreicht werden. Es muss vor der Anwendung immer verdünnt und im Anschluss als langsame, intravenöse Infusion gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Flüssigkeitsbilanz der Patienten muss vor der Anwendung von **Pamidronat-GRY® 3 mg/ml** beurteilt werden, um sich zu vergewissern, dass sie sich in einem ausreichend hydrierten Zustand befinden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten unter Diuretika-Therapie.

Nach Beginn der Dinatriumpamidronat-Therapie sollte eine regelmäßige Kontrolle der Standardlaborwerte für den Hyperkalzämie-Stoffwechsel (Serum, Kalzium, Phosphat) erfolgen. Patienten nach einer Schilddrüsenoperation können besonders anfällig für die Entwicklung einer Hypokalzämie aufgrund eines relativen Hypoparathyreoidismus sein.

Bei Patienten mit einer Herzerkrankung, insbesondere bei älteren Menschen, kann die zusätzliche Zufuhr von Natriumchlorid eine Herzinsuffizienz auslösen (Linksherzinsuffizienz oder Stauungsinsuffizienz). Fieber (grippeähnliche Symptomatik) kann ebenfalls zu dieser Verschlechterung beitragen.

Bei einigen Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie sind Krampfanfälle infolge von Elektrolytveränderungen aufgetreten, die im Zusammenhang mit der Hyperkalzämie und ihrer effektiven Behandlung stehen.

Bei Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie sollten regelmäßige hämatologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Dieses Arzneimittel enthält 0,65 mmol Natrium je maximale Dosis (90 mg). Wenn Patienten eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten dies berücksichtigt werden.

### **Besondere Populationen**

#### **Niereninsuffizienz**

Bisphosphonate wie Dinatriumpamidronat sind mit Nierentoxizität assoziiert, die sich als Verschlechterung der Nierenfunktion und mögliches Nierenversagen manifestiert. Verschlechterung der Nierenfunktion, Progression bis zum Nierenversagen und Dialyse sind bei Patienten nach der ersten oder einer einzelnen Dosis Dinatriumpamidronat beobachtet worden. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) wurde auch nach Dinatriumpamidronat-Langzeittherapien bei Patienten mit multiplem Myelom gemeldet.

Da Dinatriumpamidronat vorrangig unverändert über die Nieren ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.2), kann das Risiko unerwünschter Ereignisse in den Nieren bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht sein.

Wegen des Risikos einer klinisch relevanten Verschlechterung der Nierenfunktion, die zum Nierenversagen führen kann, sollte die Einzeldosis Dinatriumpamidronat nicht mehr als 90 mg betragen und die empfohlene

Infusionszeit eingehalten werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen i.v. Bisphosphonaten ist die Überwachung der Nierenwerte empfehlenswert; hierzu gehört die Messung des Serum-Kreatinins vor jeder Dosis Dinatriumpamidronat.

Bei Patienten, die über einen langen Zeitraum häufige Dinatriumpamidronat-Infusionen erhalten, und hier insbesondere bei Patienten mit bestehender Nierenerkrankung oder einer Prädisposition für Nierenstörungen (z.B. Patienten mit multiplem Myelom und/oder tumorinduzierter Hyperkalzämie), sollten die Standardlabor- und klinischen Parameter der Nierenfunktion vor jeder Dosis Dinatriumpamidronat geprüft werden.

Bei Patienten, die wegen Knochenmetastasen oder eines multiplen Myeloms mit Dinatriumpamidronat behandelt werden, sollte die Behandlung eingestellt werden, wenn die Nierenfunktion sich verschlechtert hat (siehe Abschnitt 4.2).

Dinatriumpamidronat soll Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht appliziert werden, es sei denn, es liegt eine lebensbedrohliche tumorinduzierte Hyperkalzämie vor, bei welcher der Nutzen der Behandlung das potenzielle Risiko überwiegt. Da nur geringe klinische Erfahrungen mit Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vorliegen, kann für diese Patienten keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Dinatriumpamidronat darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten gegeben werden, weil die kombinierten Wirkungen nicht untersucht wurden.

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Dinatriumpamidronat bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, sind sehr begrenzt.

#### **Leberinsuffizienz**

Da keine klinischen Daten vorliegen, kann keine besondere Empfehlung für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### **Kalzium- und Vitamin-D-Ergänzung**

Wenn keine Hyperkalzämie vorliegt, sollte bei Patienten mit vorrangig osteolytischen Metastasen oder multiplem Myelom, die einen Kalzium- oder Vitamin-D-Mangel haben könnten (z.B. durch Malabsorption oder mangelnde Sonnenlichtexposition) sowie bei Patienten mit Osteodystrophie eine orale Kalzium- und Vitamin-D-Ergänzung verabreicht werden, um das Risiko einer Hypokalzämie zu verringern.

#### **Osteonekrosen im Kieferbereich**

Eine Osteonekrose des Kiefers wurde vor allem bei Krebspatienten berichtet, die mit Bisphosphonaten wie Dinatriumpamidronat behandelt wurden. Viele dieser Patienten erhielten auch eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Bei vielen gab es Anzeichen für lokale Infektionen wie Osteomyelitis.

Erfahrungen aus der Anwendungsbeobachtung und die Fachliteratur deuten darauf

hin, dass häufigere Berichte über Osteonekrose im Kieferbereich auf den Tumortyp (fortgeschrittenes Mammakarzinom, multiples Myelom) und den dentalen Status (Zahnextraction, Parodontose, lokale Traumen wie schlecht sitzender Zahnersatz) zurückzuführen sind.

Die Patienten müssen weiterhin für eine gute Mundhygiene sorgen. Vor der Behandlung mit Bisphosphonat sollten eine zahnärztliche Untersuchung und eine vorbeugende Zahnbehandlung durchgeführt werden.

Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe wenn möglich vermieden werden. Bei Patienten, die unter einer Bisphosphonat-Therapie eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, kann ein chirurgischer Eingriff den Zustand verschlechtern. Für Patienten, die Zahnbehandlungen benötigen, sind keine Daten vorhanden, die zeigen, ob das Absetzen der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers verringert. Die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes sollte für den Behandlungsplan jedes Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen/Risiko-Abschätzung, richtungsweisend sein.

#### **Schmerzen in der Skelettmuskulatur**

Erfahrungen aus der Anwendungsbeobachtung zeigen, dass schwerwiegende und in einigen Fällen bis zur Behinderung führende Schmerzen in Knochen, Gelenken und/oder Muskeln bei Patienten unter Bisphosphonaten auftreten können. Allerdings sind solche Beobachtungen selten. Zu dieser Arzneimittelkategorie gehört auch Dinatriumpamidronat als Infusion. Die Zeit bis zum Einsetzen der Symptome reichte von einem Tag bis mehreren Monaten nach Beginn der Verabreichung des Mittels. Bei den meisten Patienten gingen die Symptome nach Abbruch der Behandlung zurück. Bei einigen Patienten traten die Symptome erneut auf, wenn sie wieder das gleiche Arzneimittel oder ein anderes Bisphosphonat bekamen.

#### **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 Leistenschmerzen 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

Dinatriumpamidronat wurde gleichzeitig mit gängigen Antikrebsmitteln eingesetzt, ohne dass signifikante Wechselwirkungen beobachtet wurden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Dinatriumpamidronat und Calcitonin bei Patienten mit schwerer Hyperkalzämie kam es zu Synergieeffekten, die einen schnelleren Rückgang des Serumkalzium verursachten.

Vorsicht ist geboten, wenn Dinatriumpamidronat zusammen mit anderen, potenziell nierenschädigenden Arzneimitteln angewendet wird.

Bei Patienten mit multiplem Myelom kann das Risiko einer Niereninsuffizienz erhöht sein, wenn Dinatriumpamidronat zusammen mit Thalidomid angewendet wird.

Das Dinatriumpamidronat an Knochen bindet, könnte es theoretisch bei einer Knochenszintigrafie stören.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### *Schwangerschaft:*

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Pamidronsäure, bei schwangeren Frauen vor. Tierversuche ergaben keine eindeutigen Hinweise für eine Teratogenität. Pamidronat könnte aufgrund der pharmakologischen Wirkung auf die Kalzium-Homöostase ein Risiko für den Fötus und das Neugeborene darstellen. Bei Verabreichung an Tiere während der gesamten Trächtigkeitsdauer kann Pamidronat Störungen der Knochenmineralisation, insbesondere in den langen Röhrenknochen mit daraus resultierenden winkelförmigen Distorsionen verursachen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei Ratten wurde Dystokie beobachtet.

Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Pamidronat bei schwangeren Frauen nicht angewendet werden, außer in Fällen einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie.

##### *Stillzeit:*

Es ist nicht bekannt, ob **Pamidronat-GRY® 3 mg/ml** beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Sehr begrenzte Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Dinatriumpamidronat-Konzentration in der Muttermilch unter der Nachweisgrenze liegt. Darüber hinaus ist die orale Bioverfügbarkeit schlecht, sodass eine Gesamtresorption von Dinatriumpamidronat eines gestillten Säuglings nicht wahrscheinlich ist. Eine Studie an säugenden Ratten hat gezeigt, dass Dinatriumpamidronat in die Milch

übergeht. Aufgrund der sehr begrenzten Erfahrungen und dem potenziell wichtigen Einfluss von Dinatriumpamidronat auf die Knochenmineralisierung wird das Stillen während der Dinatriumpamidronat-Therapie nicht empfohlen.

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

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass nach einer Dinatriumpamidronat-Infusion Schläfrigkeit und/oder Schwindelgefühl auftreten können. In diesem Fall sollten die Patienten kein Fahrzeug führen, keine potenziell gefährlichen Maschinen bedienen oder sonstige Tätigkeiten ausführen, welche aufgrund eines herabgesetzten Reaktionsvermögens gefährlich sein können.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Dinatriumpamidronat sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Die häufigsten Nebenwirkungen sind eine asymptomatische Hypokalzämie und Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um 1–2 °C), das üblicherweise innerhalb von 48 Stunden nach der Infusion auftritt. Das Fieber geht üblicherweise von selbst zurück und erfordert keine Behandlung.

Die Nebenwirkungen werden nach Häufigkeit aufgeführt, wobei die häufigsten Ereignisse zuerst kommen und folgende Einteilung zugrunde gelegt wurde: Häufigkeitsangaben: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) einschließlich gemeldeter Einzelfälle, nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Rahmen klinischer Studien und in der Anwendungsbeobachtung von Dinatriumpamidronat gemeldet.

Siehe Tabelle 2 auf Seite 4

##### *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 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftraten (1,3 % im Vergleich zu 0,6 %). In einigen anderen Bisphosphonat-Studien wurde vereinzelt eine erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern gemeldet. Der Mechanismus, auf dem die erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern unter Zoledronsäure und Pamidronat beruht, ist nicht bekannt.

##### **Erfahrungen aus der Anwendungsbeobachtung:**

Folgende unerwünschte Ereignisse sind während der Anwendungsbeobachtung

nach Markteinführung von Dinatriumpamidronat gemeldet worden. Da diese Meldungen aus Populationen unbekannter Größe stammen und Störfaktoren unterliegen können, ist es nicht möglich, ihre Häufigkeit zuverlässig einzuschätzen oder eine Kausalität mit der Arzneimittlexposition abzuleiten.

Osteonekrose-Fälle (hauptsächlich im Kiefer) wurden vorrangig bei Krebspatienten unter Bisphosphonaten wie Dinatriumpamidronat gemeldet (gelegentlich). Bei vielen dieser Patienten gab es Anzeichen für lokale Infektionen wie Osteomyelitis und die Mehrheit der Berichte bezog sich auf Krebspatienten nach einer Zahnextraktion oder anderen zahnärztlichen Eingriffen. Für eine Osteonekrose des Kiefers gibt es zahlreiche, gut dokumentierte Risikofaktoren wie Krebsdiagnose, Begleittherapien (z. B. Chemotherapie, Bestrahlung, Kortikosteroide) und Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion, vorbestehende Erkrankung im Mundraum). Zwar wurde bisher keine Kausalität festgestellt, aber es ist besser, zahnärztliche Eingriffe zu vermeiden, da die Heilungsphase verlängert sein kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Daten weisen darauf hin, dass bei bestimmten Tumortypen (fortgeschrittenes Mammakarzinom, multiples Myelom) öfter über eine Osteonekrose des Kiefers berichtet wurde.

Während der Anwendungsbeobachtung wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet (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 kontinuierliche 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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Patienten, welche eine höhere als die empfohlene Dosis erhalten haben, sollten sorgfältig beobachtet werden. Tritt eine klinisch signifikante Hypokalzämie mit Parästhesien, Tetanie und Hypotonie auf, kann diese durch Infusion von Kalziumgluconat aufgehoben werden. Eine akute Hypokalzämie ist nach Anwendung von Dinatriumpamidronat nicht zu erwarten, da die Kalziumwerte im Plasma über mehrere Tage nach der Behandlung kontinuierlich abfallen.

#### 5. Pharmakologische Eigenschaften

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisierung, Bisphosphonate  
ATC-Code: M05 BA 03

Dinatriumpamidronat ist ein potenter Inhibitor der durch Osteoklasten verursachten



**Pamidronat-GRY® 3 mg/ml**  
**Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**



**Tabelle 2: Nebenwirkungen**

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Sehr selten: Reaktivierung von Herpes simplex, Reaktivierung von Herpes zoster
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Lymphozytopenie Sehr selten: Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	Gelegentlich: allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Bronchospasmus, Dyspnoe, Quinckes (angioneurotisches) Ödem Sehr selten: anaphylaktischer Schock
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	Sehr häufig: Hypokalzämie, Hypophosphatämie Häufig: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie Sehr selten: Hyperkaliämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Häufig: symptomatische Hypokalzämie (Parästhesie, Tetanie), Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit Gelegentlich: Krampfanfälle, Agitation, Schwindel, Lethargie Sehr selten: Verwirrheitszustand, visuelle Halluzinationen
<b>Augenerkrankungen</b>	Häufig: Konjunktivitis Gelegentlich: Uveitis (Iritis, Iridozyklitis) Sehr selten: Skleritis, Episkleritis, Xanthopsie Häufigkeit nicht bekannt: Augenhöhlenentzündung
<b>Herzerkrankungen</b>	Sehr selten: Linksherzversagen (Dyspnoe, Lungenödem), kongestive Herzinsuffizienz (Ödem) infolge Flüssigkeitsüberladung Häufigkeit nicht bekannt: Vorhofflimmern
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Häufig: Hypertonie Gelegentlich: Hypotonie
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Sehr selten: akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Lungenkrankheit
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, Diarrhöe, Obstipation, Gastritis Gelegentlich: Dyspepsie
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	Häufig: Hautausschlag Gelegentlich: Pruritus
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	Häufig: vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, allgemeine Schmerzen Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Osteonekrose
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Gelegentlich: akutes Nierenversagen Selten: fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich kollabierender Variante, nephrotisches Syndrom Sehr selten: Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung, Hämaturie, Nierentubulusstörung, tubulointerstitielle Nephritis, Glomerulonephropathie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Sehr häufig: Fieber und grippeähnliche Symptome, manchmal begleitet von Unwohlsein, Rigor, Müdigkeit und Hitzewallungen Häufig: Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung, Phlebitis, Thrombophlebitis)
<b>Untersuchungen</b>	Häufig: Anstieg des Serum-Kreatinins Gelegentlich: abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Harnstoffwerte im Serum

Knochenresorption. Dinatriumpamidronat geht eine starke Bindung mit Hydroxylapatitkristallen ein und hemmt *in vitro* die Bildung und Auflösung dieser Kristalle. *In vivo* kann die Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption zumindest teilweise auf die Bindung des Wirkstoffs an mineralisierten Knochen zurückgeführt werden.

Dinatriumpamidronat hindert die Vorstufen der Osteoklasten daran, an den Knochen zu gelangen. Die lokale und direkte antiresorptive Wirkung des knochen gebundenen Bisphosphonats ist jedoch offenbar der Hauptwirkungsmechanismus *in vitro* und *in vivo*.

In experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Dinatriumpamidronat die tumorinduzierte Osteolyse hemmt, wenn es vor oder zum Zeitpunkt der Inokulation oder Transplantation von Tumorzellen gegeben wird. Die Veränderungen biochemischer Parameter, welche den hemmenden Effekt von Dinatriumpamidronat auf die tumorinduzierte Hyperkalzämie widerspiegeln, sind die Senkung des Serumkalziums und -phosphats und sekundär die Abnahme der Ausscheidung von Kalzium, Phosphat und Hydroxyprolin im Urin.

Eine Hyperkalzämie kann zu einer Reduktion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens

führen und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) herabsetzen. Durch Kontrolle der Hyperkalzämie verbessert Dinatriumpamidronat bei den meisten Patienten die GFR und reduziert erhöhte Kreatininspiegel im Serum.

Klinische Studien an Patienten mit Brustkrebs und vorrangig osteolytischen Metastasen oder mit multiplem Myelom haben gezeigt, dass Dinatriumpamidronat unerwünschte Ereignisse im Skelettbereich verhinderte oder verzögerte (Hyperkalzämie, Frakturen, Strahlentherapie, Operationen am Knochen, Wirbelsäulenkompression) und die Knochenschmerzen verringerte.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Allgemeine Merkmale:

Dinatriumpamidronat besitzt eine starke Affinität für kalzifizierte Gewebe. Eine vollständige Eliminierung von Dinatriumpamidronat aus dem Körper ist innerhalb des zeitlichen Rahmens experimenteller Studien nicht zu beobachten. Kalzifizierte Gewebe werden daher als Ort der "scheinbaren Elimination" betrachtet.

### Resorption:

Dinatriumpamidronat wird als intravenöse Infusion appliziert und ist somit per definitionem vollständig resorbiert, wenn die Infusion beendet ist.

### Verteilung:

Zu Beginn einer Infusion steigen die Plasmakonzentrationen von Dinatriumpamidronat rasch an und sinken nach Beendigung der Infusion rasch wieder ab. Die scheinbare Verteilungs-Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 0,8 Stunden. Scheinbare Steady-state-Konzentrationen werden daher mit Infusionen von mehr als 2- bis 3-stündiger Dauer erreicht. Bei intravenöser Infusion von 60 mg innerhalb einer Stunde werden maximale Dinatriumpamidronat-Plasmakonzentrationen von etwa 10 nmol/ml erreicht.

Nach jeder Dosis Dinatriumpamidronat verbleiben in Tieren und Menschen vergleichbare prozentuale Anteile der Dosis im Körper. Die Akkumulation von Dinatriumpamidronat 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 Dinatriumpamidronats ist relativ gering (etwa 54 %) und nimmt zu, wenn die Kalziumkonzentration pathologisch erhöht ist.

### Eliminierung:

Dinatriumpamidronat wird offenbar nicht durch Biotransformation, sondern fast ausschließlich über die Niere ausgeschieden. Nach einer intravenösen Infusion werden innerhalb von 72 Stunden etwa 20–55 % der Dosis als unverändertes Dinatriumpamidronat im Urin wiedergefunden. Innerhalb des zeitlichen Rahmens experimenteller Untersuchungen verblieb der Rest der Dosis im Körper. Der Anteil der im Körper verbleibenden Dosis ist unabhängig von der Dosisgröße (Bereich 15–180 mg) und der Infusionsrate (Bereich 1,25–60 mg/h). Über die Ausscheidung von Dinatriumpamidronat im Urin lassen sich zwei Eliminationspha-

sen mit mittleren Halbwertszeiten von etwa 1,6 und 27 Stunden beobachten. Die scheinbare Gesamt-Plasma-Clearance beträgt etwa 180 ml/min, die scheinbare renale Clearance beträgt etwa 54 ml/min. Die renale Clearance korreliert tendenziell mit der Kreatinin-Clearance.

#### Patientencharakteristika:

Die hepatische und metabolische Clearance von Dinatriumpamidronat ist unbedeutend. Daher ist nicht zu erwarten, dass eine Einschränkung der Leberfunktion die Pharmakokinetik von Dinatriumpamidronat beeinflusst. Somit weist **Pamidronat-GRY® 3 mg/ml** hinsichtlich des Metabolismus und der Proteinbindung ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf (siehe Abschnitt 5.2 oben).

#### Besondere Populationen

##### Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Dinatriumpamidronat wurde an männlichen Krebspatienten geprüft, für die das Risiko von Knochenmetastasen bestand und die eine normale Leberfunktion ( $n = 6$ ) bzw. eine leicht bis mäßig eingeschränkte Leberfunktion ( $n = 9$ ) aufwiesen. Jeder Patient erhielt eine Einzeldosis von 90 mg Dinatriumpamidronat als 4-stündige Infusion. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Patienten mit normaler und mit eingeschränkter Leberfunktion. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigten höhere durchschnittliche Werte für AUC (39,7%) und  $C_{max}$  (28,6%). Der Unterschied wurde als nicht klinische relevant eingestuft. Die Durchschnittsrate der logarithmisch transformierten Parameter für Patienten mit eingeschränkter versus normaler Leberfunktion betrug 1,38 (90%-KI, 1,12–1,70,  $p = 0,02$ ) für AUC und 1,23 (90%-KI 0,89–1,70,  $p = 0,27$ ) für  $C_{max}$ . Dinatriumpamidronat wurde trotzdem schnell aus dem Plasma abgebaut. Bei den Patienten war innerhalb von 12 bis 36 Stunden nach der Verabreichung keine Arzneimittelkonzentration mehr nachweisbar. Da Dinatriumpamidronat nur einmal monatlich verabreicht wird, ist keine Arzneimittelakkumulation zu erwarten. Für Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird keine Dosisanpassung von Dinatriumpamidronat empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

##### Niereninsuffizienz

Eine pharmakokinetische Studie mit Krebspatienten zeigte für die Plasma-AUC von Dinatriumpamidronat keine Unterschiede zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wiesen eine ca. 3fach höhere AUC auf als Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 90 ml/min). Da nur geringe klinische Erfahrungen mit Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz vorliegen, kann für diese Patienten keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Dinatriumpamidronat ist durch direkte (zytotoxische) Effekte auf

Organe mit starker Durchblutung, insbesondere die Nieren, nach i.v. Exposition charakterisiert. Das Mittel ist nicht mutagen und scheint kein karzinogenes Potenzial zu haben.

Studien an Ratten und Kaninchen haben ergeben, dass Dinatriumpamidronat mit toxischen Effekten auf das Muttertier und Entwicklungsstörungen des Fötus verbunden waren, wenn es in Dosen verabreicht wurde, die das 0,6- bis 8,3-Fache der höchsten für Menschen empfohlenen Dosis für eine Einzelinfusion betragen. Zu diesen Effekten gehörten eine verlängerte Geburt, die eine Dystokie verursachte, und Verkürzung der Knochen beim Fötus. Die Daten aus Tierversuchen deuten darauf hin, dass die Bisphosphonataufnahme in die Knochen des Fötus größer ist als in die Knochen der Mutter.

#### 6. Pharmazeutische Angaben

##### 6.1 Sonstige Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Salzsäure 36% (zur pH-Wert-Einstellung)  
Wasser für Injektionszwecke

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Pamidronat bildet Komplexe mit zweiwertigen Kationen und darf daher nicht mit kalziumhaltigen Lösungen zur intravenösen Anwendung gemischt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Lösungen von Dinatriumpamidronat sind in lipophilen Nährlösungen, z. B. Sojabohnenöl, nicht löslich.

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche: 3 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung mit 5%iger Glucose- oder 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung: eine chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 96 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C aufzubewahren.

##### 6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Für die Aufbewahrung des verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

##### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glas-Durchstechflaschen zu je 5 ml, 10 ml, 20 ml und 30 ml (Typ I, Ph. Eur.) und Brombutyl-Stopfen (Typ I, Ph. Eur.).

#### Packungsgrößen:

1, 4 oder 10 Durchstechflaschen mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1, 4 oder 10 Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1, 4 oder 10 Durchstechflaschen mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1, 4 oder 10 Durchstechflaschen mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung mit 5%iger Glucose- oder 0,9%iger Natriumchloridlösung zur intravenösen Infusion verdünnen.

Die Konzentration an Dinatriumpamidronat in der gebrauchsfertigen Infusionslösung soll 90 mg/250 ml nicht überschreiten.

Lösungen, die Partikel enthalten, dürfen nicht verwendet werden.

Nicht verwendete Restmengen nach der Anwendung sind zu verwerfen.

**Pamidronat-GRY® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung** ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung sollte vor Verwendung visuell geprüft werden. Nur klare Lösungen, die frei von sichtbaren Partikeln sind, dürfen verwendet werden.

#### 7. Pharmazeutischer Unternehmer

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

#### 8. Zulassungsnummer(n)

62532.00.00

#### 9. Datum der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

14.12.2005/30.03.2010

#### 10. Stand der Information

März 2016

#### 11. Verschreibungsstatus

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt