

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pamidronat onkavis 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Pamidronsäure, Dinatriumsalz.
1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz entsprechend 2,527 mg Pamidronsäure.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 15 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.
Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.
Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 60 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.
Eine Durchstechflasche mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 90 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen:

- Tumorinduzierte Hyperkalzämie
- Osteolytische Läsionen bei Patienten mit Knochenmetastasen infolge eines Mammakarzinoms zusätzlich zur spezifischen Tumorbehandlung
- Osteolytische Läsionen bei multiplem Myelom Stadium III

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung, langsam zu infundieren.

Dosierung

Pamidronsäure, Dinatriumsalz darf nie als Bolusinjektion gegeben werden. Die Lösung muss vor der Anwendung verdünnt werden (siehe unten) und muss langsam infundiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zu Informationen über die Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 60 mg/Stunde (1 mg/min) niemals überschreiten und die Konzentration von Pamidronsäure, Dinatriumsalz in der Infusionslösung sollte 90 mg/250 ml nicht überschreiten. Eine Dosis von 90 mg in 250 ml Infusionslösung sollte üblicherweise über einen Zeitraum von 2 Stunden appliziert werden. Bei Patienten mit manifestierter oder vermutter Niereninsuffizienz (z. B. jene mit tumorinduzierter Hyperkalzämie oder multiplem Myelom) wird empfohlen, eine Infusionsgeschwindigkeit von 20 mg/Stunde nicht zu

Tabelle 1

Initialer Plasma-Kalziumspiegel		Gesamtdosis	Konzentration der Infusionslösung	Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit
mmol/l	mg % (mg/100 ml)	mg	mg/ml	mg/h
< 3,0	< 12,0	15 oder 30	30/125	22,5
3,0–3,5	12,0–14,0	30 oder 60	30/125 60/250	22,5
3,5–4,0	14,0–16,0	60 oder 90	60/250 90/500	22,5
≥ 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Tabelle 2

Indikation	Behandlungsschema	Infusionslösung (mg/ml)	Infusionsgeschwindigkeit (mg/h)
Multiples Myelom (Stadium III)	90 mg/4h alle 4 Wochen	90/500	22,5

Tabelle 3

Indikation	Behandlungsschema	Infusionslösung (mg/ml)	Infusionsgeschwindigkeit (mg/h)
Knochenmetastasen	90 mg/2h alle 4 Wochen	90/250	45

überschreiten (siehe auch „Niereninsuffizienz“). Um lokale Reaktionen an der Infusionsstelle möglichst gering zu halten, sollte die Kanüle vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden.

Pamidronat onkavis 3 mg/ml soll unter Aufsicht eines Arztes gegeben werden, welcher die Möglichkeiten hat, klinische und biochemische Parameter zu kontrollieren.

Nur frisch hergestellte und klare Verdünnungen verwenden.

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre):

Es gibt keine ausreichenden klinischen Erfahrungen für die Anwendung von Pamidronat bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre).

Tumorinduzierte Hyperkalzämie:

Vor oder während der Behandlung wird die Rehydratation der Patienten mit 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridlösung empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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

Siehe Tabelle 1

Die Gesamtdosis an Pamidronsäure, Dinatriumsalz, der Wirkstoff von Pamidronat onkavis 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, kann entweder als Einzelinfusion oder auf mehrere Infusionen aufgeteilt über 2–4 aufeinanderfolgende Tage gegeben werden. Die Höchstdosis pro Behandlungszyklus beträgt so-

wohl für den ersten Zyklus als auch für die weiteren Zyklen 90 mg.

Eine signifikante Senkung des Serumkalziums wird im Allgemeinen 24–48 Stunden nach Gabe von Pamidronsäure, Dinatriumsalz festgestellt und eine Normalisierung in der Regel innerhalb von 3–7 Tagen erreicht. Falls in dieser Zeit keine Normokalzämie erreicht wird, kann eine weitere Dosis gegeben werden. Die Wirkung kann von Patient zu Patient unterschiedlich lange anhalten. Wenn erneut eine Hyperkalzämie auftritt, kann die Behandlung wiederholt werden. Bisherige klinische Erfahrungen deuten daraufhin, dass die Wirksamkeit von Pamidronsäure, Dinatriumsalz mit zunehmender Zahl der Behandlungen nachlassen kann.

Osteolytische Läsionen und Knochen-schmerzen bei multiplem Myelom:

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen.

Siehe Tabelle 2

Osteolytische Läsionen und Knochen-schmerzen bei Knochenmetastasen infolge eines Mammakarzinoms:

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen. Falls die zeitliche Abstimmung mit einer Chemotherapie gewünscht ist, kann diese Dosis auch in einem 3-wöchentlichen Zyklus gegeben werden.

Die Therapie sollte fortgesetzt werden, bis sich eine wesentliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten zeigt.

Siehe Tabelle 3

Niereninsuffizienz:

Pamidronsäure, Dinatriumsalz soll bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden, es sei denn, es liegt eine lebensbedrohliche tumorinduzierte Hyperkalzämie vor, bei welcher der Nutzen

Pamidronat onkovis 3 mg/ml **Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

onkovis

das potenzielle Risiko überwiegt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei leichter (Kreatinin-Clearance 61–90 ml/min) bis mäßiger (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei diesen Patienten sollte die Infusionsgeschwindigkeit von 90 mg/4 h (ungefähr 20–22 mg/h) nicht überschritten werden.

Wie bei anderen intravenös gegebenen Bisphosphonaten wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, beispielsweise die Bestimmung des Serum-Kreatinins vor jeder Gabe von Pamidronsäure, Dinatriumsalz. Bei Patienten, welche Pamidronsäure, Dinatriumsalz zur Behandlung von Knochenmetastasen erhalten und Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion entwickeln, sollte die Behandlung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz eingestellt werden, bis die Nierenfunktion nicht mehr als 10% vom Ausgangswert abweicht.

Hepatische Insuffizienz:

Eine pharmakologische Studie hat gezeigt, dass bei Patienten mit geringfügig bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2).

Klinische Daten von Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz liegen nicht vor. Pamidronsäure, Dinatriumsalz muss bei dieser Patientengruppe mit Vorsicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Solange keine weiteren Erfahrungsberichte vorliegen, wird Pamidronat onkovis 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung nur zur Behandlung erwachsener Patienten empfohlen.

Stillen ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Pamidronat onkovis 3 mg/ml ist ein steriles Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und muss daher vor Anwendung immer verdünnt werden, da andernfalls schwere lokale Reaktionen und Thrombophlebitis auftreten können. Es muss immer verdünnt werden und im Anschluss als langsame, intravenöse Infusion gegeben werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

Die maximale Dosis des Arzneimittels (90 mg) enthält 1.85 mmol (42,55 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Patienten unter natriumkontrollierter (natrium-/kochsalzreicher) Diät.

Pamidronat onkovis 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten gegeben werden. Wenn andere, den Blutkalziumspiegel senkende Arzneimittel in Kombination mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz angewendet werden, kann dies

eine signifikante Hypokalzämie zur Folge haben.

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

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.

Vorsichtsmaßnahmen:

Serumelektrolyte, Kalzium und Phosphat sollten nach Beginn der Therapie mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz überwacht werden. Bei Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie sollten regelmäßige hämatologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Patienten nach einer Schilddrüsenoperation können besonders anfällig für die Entwicklung einer Hypokalzämie aufgrund eines sekundären Hypoparathyreoidismus sein.

Obwohl Pamidronat unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, wurde das Arzneimittel bei Patienten mit signifikant erhöhten Plasma-Kreatininwerten (einschließlich Patienten, die sich einer renalen Substitutionstherapie, sowohl einer Hämodialyse als auch einer Peritonealdialyse, unterziehen) ohne ersichtliche Zunahme von Nebenwirkungen angewendet. Es gibt jedoch nur wenig Erfahrung mit Pamidronat bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin: > 440 Mikromol/liter oder 5 mg/dl bei Patienten mit TIH [tumorinduzierter Hyperkalzämie]; 180 Mikromol/liter oder 2 mg/dl bei Patienten mit Multiplem Myelom).

Falls die klinische Beurteilung bei solchen Fällen zeigt, dass der potenzielle Nutzen das Risiko überwiegt, sollte Pamidronsäure, Dinatriumsalz vorsichtig und unter sorgfältiger Kontrolle der Nierenfunktion eingesetzt werden. Die Flüssigkeitsbilanz (Urinausscheidung, tägliches Gewicht) soll ebenfalls sorgfältig beobachtet werden.

Da keine entsprechenden klinischen Daten vorliegen, kann keine besondere Empfehlung für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz gegeben werden.

Insbesondere bei jenen Patienten, die wiederholt Infusionen mit Pamidronat über einen längeren Zeitraum erhalten und bei denen eine Nierenerkrankung oder eine Prädisposition für eine Nierenfunktionseinschränkung vorliegt (z.B. Patienten mit einem Multiplem Myelom und/oder einer tumorinduzierten Hyperkalzämie), sollte eine regelmäßige Kontrolle der Standardlaborwerte (Serum-Kreatinin und BUN [Blut-Harnstoff-Stickstoff]) und der klinischen Nierenfunktionsparameter erfolgen. Falls eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Pamidronat-Therapie eintritt, muss die Infusion gestoppt werden. Bei Patienten mit Multiplem Myelom wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion (inklusive Nierenversagen) nach Langzeitbehandlung mit Pamidronat berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Pamidronat ist jedoch nicht bewiesen, da gleichzeitig eine Progression der Grunderkrankung und/oder begleitende Komplikationen vorlagen.

Während der initialen Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie ist eine intravenöse Rehydratation des Patienten erforderlich, um eine ausreichende Harnausscheidung zu gewährleisten. Die Patienten müssen während der Behandlung ausreichend hydratisiert werden, wobei eine Hyperhydratation vermieden werden muss. 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.

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, periodontale 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.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs
Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pamidronat ist bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht bewiesen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pamidronsäure, Dinatriumsalz wurde gleichzeitig mit den häufig angewendeten antitumorösen Arzneimitteln (einschließlich Aminoglutethimid, Cisplatin, Kortikosteroide, Cyclophosphamid, Cytarabin, Doxorubicin, Etoposid, Fluorouracil, Megestrol, Melfalan, Methotrexat, Mitoxantron, Paclitaxel, Tamoxifen, Vinblastin und Vincristin) eingesetzt, ohne dass signifikante Wechselwirkungen beobachtet wurden.

Jedoch, bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Bisphosphonaten, anderen antihyperkalzämischen Arzneimitteln oder Calcitonin kann eine klinisch symptomatische Hypokalzämie (Parästhesien, Tetanie, Hypotonie) auftreten.

Bei Patienten mit schwerer Hyperkalzämie wurde Pamidronat erfolgreich sowohl mit Calcitonin als auch Mithramycin kombiniert, um den kalziumsenkenden Effekt zu beschleunigen und zu verstärken.

Da Pamidronat sich an Knochengewebe bindet, könnte es theoretisch die Ergebnisse einer Knochenszintigraphie beeinflussen.

Vorsicht ist geboten, wenn Pamidronsäure, Dinatriumsalz zusammen mit weiteren potenziell nierenschädigenden Arzneimitteln angewendet wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Es liegt keine ausreichende klinische Erfahrung vor, die die Verwendung von Pamidronat bei Schwangeren unterstützen würde. Es ist nicht bekannt, ob Pamidronat die Plazentaschranke beim Menschen passiert. Im Tierversuch zeigte Pamidronat keine eindeutigen Hinweise für Teratogenität und beeinflusste die allgemeine Reproduktivität oder Fruchtbarkeit nicht. Bei Ratten wurden eine verlängerte Geburtsdauer und eine geringere Überlebensrate der Jungen wahrscheinlich durch einen verminderten Kalziumspiegel im mütterlichen Serum verursacht. Bei trächtigen Ratten wurde nachgewiesen, dass Pamidronat die Plazentaschranke passiert und sich ähnlich wie bei erwachsenen Tieren im fötalen Knochengewebe ablagert. Das Arzneimittel darf schwangeren Frauen in keinem Stadium gegeben werden, außer eine lebensbedrohliche Hyperkalzämie kann nicht anders kontrolliert werden.

Stillzeit:

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Pamidronat bei stillenden Frauen vor und es ist nicht bekannt, ob Pamidronsäure, Dinatriumsalz und/oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Eine Studie bei säugenden Ratten hat gezeigt, dass Pamidronat in die Milch übergeht. Daher ist Stillen während der Behandlung mit Pamidronat kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

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

Pamidronsäure, Dinatriumsalz hat einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass in seltenen Fällen nach einer Infusion von Pamidronsäure, Dinatriumsalz 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

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

sehr häufig	(≥ 1/10)
häufig	(≥ 1/100 bis < 1/100)
gelegentlich	(≥ 1/1000 bis < 1/100)
selten	(≥ 1/10 000 bis < 1/1000)
sehr selten	(< 1/10 000)
nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigsten (> 1/10) symptomatischen Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome und leichtes Fieber.

Dieses leichte Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um 1–2°C) tritt üblicherweise innerhalb der ersten 48 Stunden nach der ersten Gabe auf. Die Reaktion ist dosisab-

hängig, selbstlimitierend, oft ohne weitere Begleitsymptome und dauert gewöhnlich nicht länger als 24 Stunden. Akute „grippeähnliche“ Symptome treten üblicherweise nur nach der ersten Pamidronatinfusion auf. Insbesondere nach Gabe der höchsten Dosis tritt häufig eine lokale Entzündung des Gewebes an der Infusionsstelle auf.

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).

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

Eine symptomatische Hypokalzämie tritt sehr selten auf.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig:	Lymphopenie
Gelegentlich:	Anämie, Leukopenie
Sehr selten:	Thrombozytopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich:	Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Bronchospasmus, Dyspnoe, angioneurotisches Ödem
Sehr selten:	Anaphylaktischer Schock, Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig:	Hypokalzämie, Hypophosphatämie
Häufig:	Hypomagnesiämie
Gelegentlich:	Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypernatriämie
Sehr selten:	Hypernatriämie mit Verwirrheitszustand

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Agitation, Verwirrheitszustand, Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Letargie

Pamidronat onkovis 3 mg/ml **Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

onkovis

Sehr selten: Krampfanfälle, visuelle Halluzinationen, symptomatische Hypokalzämie (Parästhesien, Tetanie, Muskelkrämpfe)

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Uveitis (Iritis, Iridozyklitis), Skleritis, Episkleritis, Konjunktivitis,

Sehr selten: Xanthopsie, Augenhöhlenentzündung

Herzerkrankungen/ Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: Hypertonie

Sehr selten: Hypotonie, Verschlechterung einer Herzerkrankung (Linksherzinsuffizienz/ Stauungsinsuffizienz) mit Dyspnoe, Lungenödem infolge Flüssigkeitsüberladung

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Übelkeit, Erbrechen

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Anorexie, Diarrhö, Obstipation, Dyspepsie

Sehr selten: Gastritis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Gelegentlich: Flüchtiger Hautausschlag, Pruritus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Vorübergehende Knochen-schmerzen, Arthralgie, Myalgie

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Osteonekrosen (vorwiegend im Kieferbereich)

Selten: Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Fokal-segmentale Glomerulosektrosiose einschließlich kollabierender Variante, nephrotisches Syndrom, Nierentubulusstörung, Glomerulo-

nephropathie, tubulointerstielle Nephritis

Sehr selten: Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit Multiplem Myelom, Hämaturie, akutes Nierenversagen, Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber und influenzaähnliche Symptome manchmal begleitet von Unwohlsein, Rigor, Müdigkeit und Flush

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

Untersuchungen

Sehr selten: abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum

Viele der oben aufgeführten Nebenwirkungen können im Zusammenhang mit der Grunderkrankung stehen.

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 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 Pamidronat 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

Pamidronsäure, Dinatriumsalz, der Wirkstoff von Pamidronat onkovis 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, ist ein potenter Inhibitor der durch

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

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

In experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Pamidronat die tumorinduzierte Osteolyse hemmt, wenn es vor oder zum Zeitpunkt der Inokulation oder Transplantation von Tumorzellen gegeben wird. Die biochemischen Veränderungen, die den hemmenden Effekt von Pamidronsäure, Dinatriumsalz 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 Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei den meisten Patienten die GFR und reduziert erhöhte Kreatininspiegel im Serum.

Klinische Versuche an Patienten mit Brustkrebs und vor allem lytischen Knochenmetastasen oder mit multiplem Myelom zeigten, dass Pamidronsäure, Dinatriumsalz skelettbezogene Ereignisse (Hyperkalzämie, Frakturen, Bestrahlungstherapie, Knochenchirurgie, Rückenmarksquetschung) vermied oder verzögerte und Knochen-schmerzen verringerte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Merkmale:

Pamidronat besitzt eine starke Affinität für kalzifizierte Gewebe. Eine vollständige Eliminierung 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:

Pamidronsäure, Dinatriumsalz wird als intravenöse Infusion appliziert. Definitions-gemäß ist die Resorption am Ende der Infusion vollständig.

Verteilung:

Zu Beginn einer Infusion steigen die Plasmakonzentrationen von Pamidronat rasch an und sinken nach Beendigung der Infusion rasch wieder ab. Die scheinbare 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 Pamidronat-Plasmakonzentrationen von etwa

10 nmol/ml erreicht, und die scheinbare Plasmaclearance beträgt etwa 180 ml/min. Bei Tieren und Menschen bleibt nach jeder Dosis Pamidronsäure, Dinatriumsalz ein ähnlicher Prozentsatz im Körper. 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 (ungefähr 54 %) und nimmt zu, wenn die Kalziumkonzentration pathologisch erhöht ist.

Elimination:

Pamidronat wird offenbar nicht durch Bio-transformation ausgeschieden. Nach einer intravenösen Infusion werden innerhalb von 72 Stunden etwa 20–55 % der Dosis als unverändertes Pamidronat im Urin wiedergefunden.

Innerhalb des zeitlichen Rahmens experimenteller Untersuchungen wird der Rest der Dosis im Körper zurückgehalten. Der Prozentsatz der Dosis, der im Körper bleibt, ist weder von der Dosis (Bereich 15–180 mg) noch von der Infusionsgeschwindigkeit (Bereich 1,25–60 mg/h) abhängig. Bei der Eliminierung von Pamidronat im Urin lassen sich 2 Abfallphasen mit scheinbaren Halbwertszeiten von etwa 1,6 und 27 Stunden erkennen. Die scheinbare Plasmaclearance beträgt etwa 180 ml/min. Die scheinbare renale Clearance beträgt etwa 54 ml/min, und tendenziell korreliert die renale Clearance mit der Kreatinin-Clearance.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge:

Die hepatische und metabolische Clearance von Pamidronat ist unbedeutend. Daher wird nicht erwartet, dass eine Einschränkung der Leberfunktion die Pharmakokinetik von Pamidronsäure, Dinatriumsalz beeinflusst. Pamidronsäure, Dinatriumsalz weist ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf, sowohl bezüglich des Stoffwechsels als auch der Proteinbindung (siehe oben).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An trächtigen Ratten zeigte sich, dass Pamidronat die Plazentaschranke passiert und sich im fetalen Knochen in ähnlicher Weise anreichert wie im Knochen erwachsener Tiere. Nach täglicher oraler Gabe von 60 mg/kg Pamidronat (in etwa äquivalent zu 1,2 mg/kg intravenös) und darüber (entspricht dem 0,7 fachen der höchsten empfohlenen Dosis für eine einmalige intravenöse Infusion beim Menschen) wurde bei Ratten eine verlängerte Trächtigkeit und ein verlängerter Geburtsvorgang mit der Folge einer erhöhten Sterblichkeit der neugeborenen Tiere beobachtet. Für eine Teratogenität von intravenös appliziertem Pamidronat bei trächtigen Ratten existieren in Studien keine eindeutigen Hinweise, obwohl hohe Dosen (12 und 15 mg/kg/Tag) mit toxischen Effekten auf das Muttertier und Entwicklungsstörungen des Fötus (fötale Ödeme und Verkürzung der Knochen) und Dosen von 6 mg/kg und darüber mit reduzierter Verknöcherung verbunden waren. Geringere Dosen von intravenös applizier-

tem Pamidronat (1–6 mg/kg/Tag) beeinflussten den normalen Geburtsvorgang bei Ratten (vorgeburtliche Beeinträchtigung und Fetotoxizität), was mit einer mütterlichen Hypokalzämie in Verbindung stehen kann. An trächtigen Kaninchen wurden aufgrund der Toxizität für das Muttertier nur geringe intravenöse Dosierungen getestet, aber die höchste untersuchte Dosis (1,5 mg/kg/Tag) führte zu einer erhöhten Resorptionsrate und einer verminderten Verknöcherung. Jedoch konnten keine Anzeichen für eine Teratogenität beobachtet werden.

Die Toxizität von Pamidronat ist durch direkte (zytotoxische) Effekte auf Organe mit starker Durchblutung wie Magen, Lunge und Nieren charakterisiert. In Tierexperimenten waren tubuläre Nierenschäden die auffallenden und beständigen unerwünschten Effekte einer intravenösen Behandlung mit Pamidronat.

Karzinogenität und Mutagenität:

Es liegen keine ausreichenden toxikologischen Daten zur langfristigen intravenösen Anwendung bei Tieren vor.

In einer Karzinogenitätsstudie über 104 Wochen mit täglicher oraler Verabreichung an Ratten wurde eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung für benigne Phäochromozytome bei männlichen Tieren festgestellt. Obwohl diese Erkrankung auch bei weiblichen Tieren beobachtet wurde, war die Inzidenz statistisch nicht signifikant. Als die Dosisberechnungen angepasst wurden, um die eingeschränkte orale Bioverfügbarkeit von Pamidronat bei Ratten zu berücksichtigen, lag die niedrigste Dosis, die mit adrenalem Phäochromozytom verbunden wurde, nahe bei der beabsichtigten klinischen Dosis für den Menschen.

Pamidronat erwies sich bei täglicher oraler Gabe über einen Zeitraum von 80 oder 104 Wochen in einer Studie an Mäusen als nicht karzinogen.

In Standardtests für Genmutationen und Chromosomenschädigungen zeigte Pamidronat keine genotoxische Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure 10 % (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke
Stickstoff

6.2 Inkompatibilitäten

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

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

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Vor dem ersten Öffnen: 4 Jahre

In Gebrauch: Die chemische und physikalische Stabilität von Pamidronsäure, Dina-

triumsals wurde nach Verdünnung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Lösung oder 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung für 96 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

Aufbewahrungsbedingung nach Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Glas-Durchstechflaschen zu 5 ml/ 10 ml/ 20 ml/ 30 ml (Typ I, Ph.Eur.) und Brombutyl-Gummistopfen (Typ I, Ph.Eur.) und Schutzkappe aus Aluminium.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Muss vor der Anwendung mit 5%iger (50 mg/ml) Glucose-Lösung oder 0,9%iger (9 mg/ml) Natriumchlorid-Lösung verdünnt werden.

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

Die Infusionslösung ist vor der Anwendung visuell zu prüfen. Nur klare Lösungen, die praktisch frei von Partikeln sind, dürfen verwendet werden.

Nicht verwendete Restmengen nach der Anwendung sind zu verwerfen. Das Konzentrat ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

onkovis GmbH
Grube 45
82377 Penzberg
Tel.: 08856 901748-0
Fax: 08856 901748-18
Mail: info@onkovis.de

Pamidronat onkovis 3 mg/ml
Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

onkovis

8. ZULASSUNGSNUMMER

61441.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

05. April 2005/28. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt