

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

axidronat® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Wirkstoff: Dinatriumpamidronat

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 15 mg Dinatriumpamidronat.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Dinatriumpamidronat.

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 60 mg Dinatriumpamidronat.

Eine Durchstechflasche mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 90 mg Dinatriumpamidronat.

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.

## 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 chemotherapeutisch behandelten Mammakarzinoms
- Multiples Myelom Stadium III

### 4.2 Dosierung,

#### Art und Dauer der Anwendung

axidronat® 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 Glukoselösung) verdünnt werden. Die gebrauchsfertige Infusionslösung muss langsam infundiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zu Informationen über die Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6.

Die Infusionsgeschwindigkeit darf niemals 60 mg/Stunde (1 mg/min) überschreiten und die Konzentration von Dinatriumpamidronat der Infusionslösung sollte 90 mg/250 ml nicht überschreiten. Eine Dosis von 90 mg gelöst in 250 ml Infusionslösung sollte üblicherweise über einen Zeitraum von 2 Stunden appliziert werden. Bei Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie oder multiplem Myelom wird empfohlen, eine Infusionsgeschwindigkeit von 90 mg in 500 ml Infusionslösung über 4 Stunden nicht zu überschreiten.

Um lokale Reaktionen an der Infusionsstelle möglichst gering zu halten, sollte die Kanüle

Tabelle 1

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

Tabelle 2

Indikation	Behandlungsschema	Infusionslösung (mg/ml)	Infusionsgeschwindigkeit (mg/h)
Knochenmetastasen	90 mg/2 h alle 4 Wochen	90/250	45
Multiples Myelom (Stadium III)	90 mg/4 h alle 4 Wochen	90/500	22,5

vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden.

Dinatriumpamidronat soll unter Aufsicht eines Arztes gegeben werden, welcher die Möglichkeiten hat, klinische und biochemische Parameter zu kontrollieren.

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

Es gibt keine ausreichenden klinischen Erfahrungen für die Anwendung von Dinatriumpamidronat bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) (siehe Abschnitt 4.4).

Nur frisch hergestellte und klare Lösungen verwenden!

#### Tumorinduzierte Hyperkalzämie:

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

Die Gesamtdosis eines Behandlungszyklus mit Dinatriumpamidronat richtet sich nach dem anfänglichen Kalziumspiegel im Serum des Patienten. Die folgenden Richtwerte (s. Tabelle 1) 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.

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.

Mit höheren Dosierungen wird das klinische Ergebnis nicht verbessert.

Eine signifikante Senkung des Serumkalziums wird im Allgemeinen 24–48 Stunden nach Gabe von Dinatriumpamidronat festgestellt und eine Normalisierung in den meisten Fällen 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 jederzeit wiederholt werden. Bisherige klinische Erfahrungen deuten daraufhin, dass die Wirksamkeit von Dinatriumpamidronat mit zunehmender Zahl der Behandlungen nachlassen kann.

#### Osteolytische Läsionen bei Multiplem Myelom:

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen.

#### Osteolytische Läsionen bei Patienten mit 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 Anzeichen einer wesentlichen Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten auftreten (s. Tabelle 2).

#### Niereninsuffizienz:

axidronat® 3 mg/ml darf 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 potentielle Risiko überwiegt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Bei geringfügiger (Kreatinin-Clearance 61–90 ml/min) bis mittlerer (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig. Bei diesen Patienten sollte die Infusionsgeschwindigkeit von 90 mg/4 h (ca. 20–22 mg/Stunde) 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 Dinatriumpamidronat. Bei Patienten, welche Dinatriumpamidronat zur Behandlung von Knochenmetastasen erhalten und darunter Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion entwickeln, sollte die Behandlung mit Dinatrium-

pamidronat eingestellt werden, bis die Nierenfunktion nicht mehr als 10 % vom Ausgangswert abweicht.

#### Leberinsuffizienz

Es liegen keine publizierten Daten über den Einsatz von Dinatriumpamidronat bei leberinsuffizienten Patienten vor. Daher können keine speziellen Empfehlungen für die Anwendung von Dinatriumpamidronat bei dieser Patientengruppe gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Dinatriumpamidronat, andere Bisphosphonate oder einen der sonstigen Bestandteile.

Stillen ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Warnhinweise:

axidronat® 3 mg/ml ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und muss daher vor Anwendung immer verdünnt und im Anschluss als langsame, intravenöse Infusion gegeben werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

axidronat® 3 mg/ml darf nur als intravenöse Infusion gegeben werden.

**axidronat® 3 mg/ml darf nie als Bolusinjektion verabreicht werden.**

axidronat® 3 mg/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 90 mg.

axidronat® 3 mg/ml darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten gegeben werden. Wenn andere, den Blutkalziumspiegel senkende, Arzneimittel in Kombination mit Dinatriumpamidronat 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.

#### Vorsichtsmaßnahmen:

Serumelektrolyte, Kalzium und Phosphat sollten nach Beginn der Therapie mit axidronat® 3 mg/ml kontrolliert 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 Dinatriumpamidronat bei Patienten mit einer

schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin: >440 Mikromol/l oder 5 mg/dl bei Patienten mit TIH [tumorinduzierter Hyperkalzämie]; 180 Mikromol/l oder 2 mg/dl bei Patienten mit Multiplem Myelom). Falls die klinische Beurteilung bei solchen Patienten zeigt, dass der potenzielle Nutzen das Risiko überwiegt, sollte axidronat® 3 mg/ml vorsichtig und unter sorgfältiger Kontrolle der Nierenfunktion eingesetzt werden.

Die Flüssigkeitsbilanz (Urinausscheidung, tägliches Gewicht) soll ebenfalls sorgfältig beobachtet werden. Über die Anwendung von Dinatriumpamidronat bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, gibt es sehr wenig Erfahrung.

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 Dinatriumpamidronat 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]) 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 Dinatriumpamidronat berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Dinatriumpamidronat 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.

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

#### Osteonekrose im Kieferbereich:

Bei Patienten, die mit Bisphosphonaten inklusive Pamidronat behandelt wurden, wurde über Osteonekrosen (vorwiegend im Kieferbereich) berichtet.

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). Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach dentalen Eingriffen wie Zahnextraktion.

Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und hatten Zeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis.

Vor der Behandlung mit Pamidronat sollten eine zahnärztliche Untersuchung und eine entsprechende Beratung durchgeführt werden. Während der Behandlung sollten invasive Eingriffe im Kieferbereich wenn möglich vermieden werden. Bei Patienten, die unter Pamidronat eine Kieferknochennekrose entwickeln, könnten Eingriffe im Kieferbereich zu einer Verschlimmerung führen.

Für Patienten, bei denen ein dentalchirurgischer Eingriff nötig ist, sind keine Daten verfügbar, ob durch Absetzen der Pamidronat-Behandlung das Risiko einer Kieferknochennekrose verringert wird. Der behandelnde Arzt sollte den Therapieplan gemäß einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung ausrichten.

#### 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 den häufig angewendeten antitumorösen Arzneimitteln eingesetzt, ohne dass signifikante Wechselwirkungen beobachtet wurden.

axidronat® 3 mg/ml darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

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 Dinatriumpamidronat erfolgreich sowohl mit Calcitonin als auch Mithramycin kombiniert, um den kalziumsenkenden Effekt zu beschleunigen und zu verstärken.

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

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

##### Anwendung in der Schwangerschaft:

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Dinatriumpamidronat bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine eindeutigen Hinweise auf Teratogenität. Pamidronat kann aufgrund seiner pharmakologischen Wirkung auf die Kalzium-Homöostase ein Risiko für den Föten und das Neugeborene darstellen. Bei Verabreichung an Tiere während der gesamten Trächtigkeitsdauer kann Pamidronat Störungen der Knochenmineralisation, insbesondere der langen Röhrenknochen mit daraus resultierender knöcherner Verkrümmung verursachen.

Das mögliche Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb darf Dinatriumpamidronat – außer in Fällen einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie – während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

##### Anwendung in der Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob axidronat® 3 mg/ml beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Dinatriumpamidronat in die Muttermilch übertritt und ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Daher ist Stillen kontraindiziert bei Frauen, die mit Dinatriumpamidronat behandelt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

Dinatriumpamidronat 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 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 ( $\geq 1/10$ ) symptomatischen Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome und leichtes Fieber. Dieses leichte Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um 1–2 °C) tritt üblicherweise innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Gabe auf. Die Reaktion ist dosisabhängig, selbstlimitierend, oft ohne weitere Begleitsymptome und dauert gewöhnlich nicht länger als 24 Stunden.

Die akuten „grippeähnlichen“ Symptome treten üblicherweise nur nach der ersten Pamidronatinfusion auf. Insbesondere nach Gabe der höchsten Dosis tritt häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) eine lokale Entzündung des Gewebes an der Infusionsstelle auf. Selten wurde über vorwiegend im Kieferbereich lokalisierte Osteonekrosen berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Eine symptomatische Hypokalzämie tritt sehr selten ( $< 1/10.000$ ) auf.

##### Häufigkeitsangaben:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 ( $< 1/10.000$ )	
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)	

Siehe Tabelle unten und auf Seite 4

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

Als die Auswirkungen von Zoledronsäure (4 mg) und Dinatriumpamidronat (90 mg) in einer klinischen Studie verglichen wurden, war die Anzahl an Herzflimmern-Fällen in der Dinatriumpamidronat-Gruppe höher (12/556 – 2,2 %) als in der Zoledronsäure-Gruppe (3/563 – 0,5 %). Im Vorfeld wurde in einer klinischen Studie mit an postmenopausaler Nekrose erkrankten Patientinnen beobachtet, dass die mit Zoledronsäure behandelten Patientinnen (5 mg) eine höhere Rate an ernsthaften Nebenwirkungen aufwiesen, als die Placebo-Gruppe (1,3 % im Vergleich zu 0,6 %). Der Grund für eine höhere Rate an Herzflimmern in Verbindung mit einer Behandlung mit Zoledronsäure und Dinatriumpamidronat ist unbekannt.

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten):

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

#### 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.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<b>Häufig:</b> Lymphopenie <b>Gelegentlich:</b> Anämie, Leukopenie <b>Sehr selten:</b> Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	<b>Gelegentlich:</b> Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Bronchospasmus, Dyspnoe, angioneurotisches Ödem <b>Sehr selten:</b> Anaphylaktischer Schock, Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<b>Sehr häufig:</b> Hypokalzämie, Hypophosphatämie <b>Häufig:</b> Hypomagnesiämie <b>Gelegentlich:</b> Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hypernatriämie <b>Sehr selten:</b> Hypernatriämie mit Verwirrheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	<b>Häufig:</b> Kopfschmerzen <b>Gelegentlich:</b> Agitation, Verwirrheitszustand, Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Lethargie <b>Sehr selten:</b> Krampfanfälle, visuelle Halluzinationen, symptomatische Hypokalzämie (Parästhesien, Tetanie, Muskelkrämpfe)

Fortsetzung auf Seite 4

## Fortsetzung Tabelle

Augenerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Uveitis (Iritis, Iridozyklitis), Skleritis, Episkleritis, Konjunktivitis <u>Sehr selten:</u> Xanthopsie, Augenhöhlenentzündung
Herzerkrankungen/ Gefäßerkrankungen	<u>Gelegentlich:</u> Hypertonie <u>Sehr selten:</u> Hypotonie, Verschlechterung einer Herzerkrankung (Linksherzinsuffizienz/ Stauungsinsuffizienz) mit Dyspnoe
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<u>Sehr selten:</u> Lungenödem infolge Flüssigkeitsüberladung
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	<u>Häufig:</u> Übelkeit, Erbrechen <u>Gelegentlich:</u> Bauchschmerzen, Anorexie, Diarrhoe, Obstipation, Dyspepsie <u>Sehr selten:</u> Gastritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<u>Gelegentlich:</u> Flüchtiger Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<u>Häufig:</u> Vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie <u>Gelegentlich:</u> Muskelkrämpfe <u>Selten:</u> Vorwiegend im Kieferbereich lokalisierte Osteonekrosen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<u>Selten:</u> Fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich kollabierender Variante, nephrotisches Syndrom, Nierentubulusstörung, Glomerulonephropathie, tubulointerstitielle Nephritis <u>Sehr selten:</u> 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	<u>Sehr häufig:</u> Fieber und Influenza-ähnliche Symptome manchmal begleitet von Unwohlsein, Rigor, Müdigkeit und Flush <u>Häufig:</u> Reaktionen an der Infusionsstelle, wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung und Phlebitis an der Infusionsstelle, Thrombophlebitis, allgemeiner Körperschmerz
Untersuchungen	<u>Sehr selten:</u> Abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum

Bisher wurde über keinen Fall einer Überdosierung mit Dinatriumpamidronat berichtet.

## 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, der Wirkstoff von axidronat® 3 mg/ml, ist ein potenter Inhibitor der durch Osteoklasten verursachten 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 mindestens teilweise auf die Bindung des Arzneimittels an

mineralisierte Knochen zurückgeführt werden.

Pamidronat hindert die Vorstufen der Osteoklasten daran, an den Knochen zu gelangen und unterdrückt die Umwandlung zu reifen, knochenresorbierenden Osteoklasten.

Die lokale und direkte antiresorptive Wirkung des knochenengebundenen 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. Veränderungen biochemischer Parameter, die 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. Mit einer Dosis von 90 mg Pamidronat wird eine Normokalzämie bei mehr als 90 % der Patienten erreicht.

Die Normalisierung des Plasma-Kalziumwertes kann auch den Plasma-Parathormon-Wert bei ausreichend rehydratisierten Patienten normalisieren.

Die Serumspiegel des Parathormon-related Protein (PTHrP) korrelieren umgekehrt proportional mit der Wirkung von Pamidronat. Arzneimittel, welche die tubuläre Rückresorption von Kalzium oder die PTHrP-Sekretion hemmen, können bei Patienten eingesetzt werden, welche nicht auf eine Pamidronat-Therapie ansprechen.

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.

Bei Anwendung in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie reduziert Pamidronat skelettale Komplikationen nicht-vertebraler Frakturen sowie die Notwendigkeit strahlentherapeutischer/chirurgischer Maßnahmen wegen Knochenkomplikationen und steigert die Zeitspanne bis zum Auftreten eines ersten skelettalen Ereignisses.

Bei ca. 50 % der Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und klinisch erkennbaren Knochenmetastasen kann Pamidronat auch Knochenschmerzen vermindern. Bei Frauen mit verändertem Knochenszintigramm, jedoch normalem Röntgenbild, sollte der Schmerz Leitsymptom für die Behandlungsplanung sein.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom zeigte Pamidronat eine Verminderung des Schmerzes, eine Reduktion der Anzahl pathologischer Frakturen sowie der Notwendigkeit einer Bestrahlung, eine Korrektur der Hyperkalzämie und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Im Rahmen einer Metaanalyse von mehr als 1100 Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, wurde ein NNT-Wert (Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen) von 10 festgestellt, um eine Wirbelsäulenfraktur zu verhindern, bzw. von 11 Patienten, um einen Patienten zusätzlich vor Schmerz zu bewahren. Die besten Effekte wurden hierbei mit Pamidronat und Clodronat beobachtet.

### 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:

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 Pamidronat 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 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.

Unabhängig von der Infusionszeit (4 oder 24 Stunden) verbleiben nach Anwendung unterschiedlicher Dosen von Dinatriumpamidronat (30–90 mg) vergleichbare prozentuale Anteile (in etwa 50 %) der Dosis 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 (weniger als 50 %) und nimmt zu, wenn die Kalziumkonzentration pathologisch erhöht ist.

#### Eliminierung:

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 verblieb der Rest der Dosis im Körper.

Die renale Eliminierung von Pamidronat erfolgt biexponentiell mit scheinbaren Halbwertszeiten von etwa 1,6 und 27 Stunden. Die totale Plasma- und renale Clearance beträgt 88–254 ml/min bzw. 38–60 ml/min. 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.

#### Patientencharakteristika:

Die hepatische und metabolische Clearance von Pamidronat ist unbedeutend. Daher wird nicht erwartet, dass eine Einschränkung der Leberfunktion die Pharmakokinetik von Dinatriumpamidronat beeinflusst. Da keine klinischen Daten für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vorliegen, können keine spezifischen Empfehlungen für diese Patientengruppe gegeben werden. axidronat® 3 mg/ml weist ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf, sowohl bezüglich des Stoffwechsels als auch der Proteinbindung (siehe Abschnitt 5.2 oben).

In einer pharmakokinetischen Studie an Tumorkranken wurden keine Unterschiede in der Plasma-AUC von Pamidronat zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und solchen mit geringfügiger bis mittlerer Einschränkung der Nierenfunktion gezeigt. 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).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An trächtigen Ratten zeigte sich, dass Pamidronat die Plazenta passiert und sich im fetalen Knochen in ähnlicher Weise anreichert wie im Knochen erwachsener Tiere. Nach täglicher oraler Gabe von 60 mg/kg Dinatriumpamidronat (in etwa äquivalent zu einer intravenösen Dosis von 1,2 mg/kg) und darüber (entspricht dem 0,7fachen der höchsten empfohlenen Dosis für eine einmalige intravenöse Infusion beim Menschen) wurde bei Ratten eine verlängerte Tragzeit und ein verlängerter Geburtsvorgang, mit der Folge einer erhöhten Sterblichkeit der Neugeborenen beobachtet.

Für eine Teratogenität von intravenös appliziertem Dinatriumpamidronat bei trächtigen Ratten existieren in tierexperimentellen Studien keine eindeutigen Hinweise, obwohl hohe Dosen (12 und 15 mg/kg/Tag) mit maternaler Toxizität und Entwicklungsstörungen des Fötus (fötale Ödeme und Verkürzung der Knochen) und Dosen von 6 mg/kg/Tag und darüber mit reduzierter Verknöcherung verbunden waren.

Geringere Dosen von intravenös appliziertem Dinatriumpamidronat (1–6 mg/kg/Tag) beeinflussten den normalen Geburtsvorgang bei Ratten (vorgeburtliche Beeinträchtigung und Fetotoxizität).

Diese Effekte – fötale Entwicklungsstörungen, verlängerte Geburtsdauer und reduzierte Überlebensrate der Jungtiere – wurden vermutlich durch eine Verminderung der mütterlichen Serum-Kalziumspiegel verursacht.

An trächtigen Kaninchen wurden aufgrund maternaler Toxizität 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 reichlicher Blutversorgung wie Magen, Lunge und Nieren charakterisiert. In tierexperimentellen Studien mit intravenöser Verabreichung waren tubuläre Nierenschäden die auffallenden und steten unerwünschten Effekte einer Behandlung mit Pamidronat.

#### Karzinogenität und Mutagenität:

Dinatriumpamidronat 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 Dinatriumpamidronat keine genotoxische Wirkung.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)  
Salzsäure (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: 48 Monate

Haltbarkeit nach Verdünnung mit 5%iger Glukose- 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 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 Brombutylgummi-Stopfen (Ph. Eur.).

#### Packungsgrößen:

1 [N1], 4 [N2] und 10 [N3] Durchstechflaschen mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 [N1], 4 [N2] und 10 [N3] Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 [N1], 4 [N2] und 10 [N3] Durchstechflaschen mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung  
1 [N1], 4 [N2] und 10 [N3] Durchstechflaschen mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

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

Vor der Anwendung mit 5%iger Glukose- oder 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnen.

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

Lösungen, die Partikel enthalten, nicht verwenden.

Nicht verwendete Restmengen nach der Anwendung sind zu verwerfen.

axidronat® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

axios Pharma GmbH  
Hauptstrasse 198  
33647 Bielefeld  
Telefon: 0521 98835-0  
Telefax: 0521 9717478  
e-mail: info@axios-pharma.de

**Mitvertreiber:**

Apocare Pharma GmbH  
Hauptstrasse 198  
33647 Bielefeld  
Telefon: 0521 971 74 79  
Telefax: 0521 98 91 18 98  
e-mail: info@apocarepharma.de

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

72734.00.00

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

14.08.2008/ —

**10. STAND DER INFORMATION**

09/2011

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin