

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pamidronat Hospira 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 Pamidronat Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 Pamidronat Hospira 9 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 ml und 10 ml Pamidronat Hospira 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 15 mg bzw. 30 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

10 ml Pamidronat Hospira 6 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 60 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

10 ml Pamidronat Hospira 9 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthalten 90 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Natriumhydroxid

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

Klare, farblose Lösung, die frei von sichtbaren Schwebeteilchen ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie

Prävention skelettbezogener Ereignisse (pathologische Frakturen, Rückenmarkskompression, Bestrahlung oder chirurgische Behandlung von Knochen, Hyperkalzämie) bei Patienten mit Mammakarzinom und Knochenmetastasen oder mit Multiplem Myelom und Knochenschäden, als Ergänzung zur Basisbehandlung des Tumors.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Nur zur intravenösen Infusion.

Art der Anwendung

Pamidronsäure, Dinatriumsalz darf nie als Bolusinjektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Die Lösung ist vor Gebrauch zu verdünnen (siehe unten). Die Infusion muss langsam erfolgen.

Für Angaben über die Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.4 („Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“).

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 60 mg/Stunde (1 mg/min), und die Konzentration von Pamidronsäure, Dinatriumsalz in der Infusionslösung 90 mg/250 ml nicht übersteigen. Bei Patienten mit diagnostizierter oder vermuteter Einschränkung der Nieren-

funktion (z. B. bei tumorinduzierter Hyperkalzämie oder Multiplem Myelom) sollte die Infusionsgeschwindigkeit nicht höher als 22 mg/Stunde sein (siehe auch „Patienten mit Niereninsuffizienz“). Um lokale Reaktionen an der Infusionsstelle möglichst gering zu halten, sollte die Kanüle vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden. Eine Dosis von 90 mg sollte üblicherweise als Infusion über 2 Stunden in 250 ml Infusionslösung gegeben werden. Bei Patienten mit Multiplem Myelom und tumorinduzierter Hyperkalzämie wird empfohlen, eine Dosis von höchstens 90 mg in 500 ml über 4 Stunden nicht zu übersteigen.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keine klinischen Erfahrungen bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre).

Tumorinduzierte Hyperkalzämie

Vor und während der Behandlung empfiehlt sich eine Rehydratation mit 0,9 % Natriumchlorid-Lösung.

Die Gesamtdosis eines Behandlungszyklus mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz richtet sich nach dem anfänglichen Calciumspiegel im Serum des Patienten. Die folgenden Richtlinien wurden klinischen Unterlagen mit Angabe unkorrigierter Calciumwerte entnommen. Innerhalb des angegebenen Bereichs gelten die Dosen jedoch auch für protein- oder albuminkorrigierte Calciumwerte nach Rehydratation:

Ausgangswert der Calcium-Konzentration im Serum		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 Pamidronsäure, Dinatriumsalz kann entweder als Einzelinfusion oder auf mehrere Infusionen aufgeteilt und an 2 bis 4 aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden. Sowohl bei der Anfangsbehandlung als auch bei jeder Wiederholung der Behandlung beträgt die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus maximal 90 mg des Wirkstoffes.

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

Multiples Myelom Stadium III

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen.

Osteolytische Läsionen bei Brustkrebs-assoziierten Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen. Auf Wunsch kann diese Dosis in Übereinstimmung mit der Chemotherapie auch alle 3 Wochen verabreicht werden.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 61–90 ml/min) bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Bei diesen Patienten sollte die Infusionsgeschwindigkeit jedoch 90 mg/4 h (ca. 22 mg/h) nicht überschreiten.

Pamidronsäure, Dinatriumsalz darf bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden, es sei denn, dass bei einer lebensbedrohlichen tumorinduzierten Hyperkalzämie der Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko überwiegt (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Wie bei anderen Bisphosphonaten, die intravenös verabreicht werden, wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z. B. durch Messung des Serum-Kreatinins vor jeder Gabe von Pamidronsäure, Dinatriumsalz. Bei Patienten, die wegen Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz behandelt werden, sollte bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion die Gabe von Pamidronsäure, Dinatriumsalz solange unterbrochen werden, bis die Nierenfunktion wieder im Bereich von 10 % des Ausgangswerts liegt. Diese Empfehlung beruht auf einer klinischen Studie, in der eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert wurde:

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

Patienten mit Leberinsuffizienz

In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit leichter bis mäßig abnormalen Leberfunktionswerten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht, daher können für diese Patientengruppe keine spezifischen Empfehlungen gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Pamidronat, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Pamidronat ist unter Aufsicht eines Arztes zu verabreichen. Dabei sollten Einrichtungen

Pamidronat Hospira



zur Überwachung des Patienten auf klinische und biochemische Effekte verfügbar sein.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Höchstdosis (90 mg) und ist damit praktisch „natriumfrei“.

Pamidronat kann zu Irritationen der Augen führen.

Pamidronat darf niemals als Bolusinjektion verabreicht werden, weil es sonst zu schweren lokalen Reaktionen und zu Thrombophlebitis kommen kann. Das Präparat muss immer verdünnt und in Form einer langsamen intravenösen Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass bei initialer Behandlung einer tumorinduzierten Hyperkalzämie eine ausreichende intravenöse Rehydratation zur Aufrechterhaltung der Harnausscheidung gewährleistet ist. Die Patienten sollten während der ganzen Behandlung ausreichend hydriert werden, wobei eine Überhydratation vermieden werden muss; dies ist besonders wichtig bei Patienten unter Diuretika-Therapie. Bei Patienten mit einer Herzkrankheit, besonders bei älteren Menschen, kann eine zusätzliche Salzzufuhr eine Herzinsuffizienz auslösen (Linksherzinsuffizienz oder Stauungsinsuffizienz). Fieber (grippeähnliche Symptomatik) könnte bei diesen Patienten ebenfalls zu einer Verschlechterung eines derartigen Zustandes führen.

Eine regelmäßige Bestimmung der Hyperkalzämie-relevanten metabolischen Standardparameter einschließlich Calcium und Phosphat im Serum sollte nach Beginn der Therapie mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz erfolgen.

Bei Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff an der Schilddrüse durchgeführt worden ist, besteht ein erhöhtes Risiko, eine Hypokalzämie aufgrund eines sekundären Hypoparathyreoidismus zu entwickeln.

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

Niereninsuffizienz

Pamidronat darf nicht gleichzeitig mit anderen Bisphosphonaten gegeben werden. Eine Kombination von Pamidronat mit anderen Arzneimitteln, die den Serumcalciumspiegel senken, kann zu einer erheblichen Hypokalzämie führen.

Bisphosphonate, einschließlich Pamidronsäure, Dinatriumsalz wurden mit Nierentoxizität in Verbindung gebracht, die sich als Verschlechterung der Nierenfunktion und potentiell als Nierenversagen manifestierte. Über eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen und als Folge davon eine Dialyse wurde bei Patienten nach der Initialbehandlung oder nach einer Einzelanwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz berichtet. Wenn es während der Pamidronat-Therapie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommt, muss die Infusion abgesetzt werden. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) wurde nach Langzeitbehandlung mit Pamidronat auch

bei Patienten mit Multiplem Myelom berichtet. Da jedoch auch ein Fortschreiten der Erkrankung und/oder gleichzeitig bestehende Komplikationen vorlagen, ist deshalb ein Kausalzusammenhang mit Pamidronat nicht bewiesen.

Wegen des Risikos einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen dürfen die Einzeldosen an Pamidronsäure, Dinatriumsalz 90 mg nicht überschreiten und die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist zu beachten (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Pamidronsäure, Dinatriumsalz wird vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Daher ist das Risiko von renalen Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise erhöht.

Bei Patienten mit einer stark eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) sollte Pamidronsäure, Dinatriumsalz nicht eingesetzt werden. Eine Ausnahme bildet die durch einen lebensbedrohlichen Tumor hervorgerufene Hyperkalzämie. In solchen Fällen ist der therapeutische Nutzen höher einzuschätzen als das potentielle Risiko. In diesen Fällen ist Pamidronat mit Vorsicht anzuwenden und die Nierenfunktion sorgfältig zu überwachen.

Ferner ist eine Kontrolle der üblichen Laborwerte (Serum-Kreatinin und Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN)) sowie der klinischen Parameter der Nierenfunktion vor jeder Dosis an Pamidronsäure, Dinatriumsalz angezeigt, vor allem bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum häufig Pamidronat-Infusionen erhalten wie auch bei Patienten mit Nierenerkrankung in der Anamnese oder mit einer Prädisposition zu Einschränkung der Nierenfunktion (z.B. Patienten mit Multiplem Myelom und/oder tumorinduzierter Hyperkalzämie). Auch der Flüssigkeitshaushalt ist sorgfältig zu beobachten (Harnmenge, tägliche Bestimmung des Körpergewichts).

Leberinsuffizienz

Da bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz keine klinischen Daten zu Pamidronsäure, Dinatriumsalz vorliegen, können keine speziellen Empfehlungen für diese Patientenpopulation gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Zusatz von Calcium und Vitamin D

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

Osteonekrosen im Kieferbereich

Vorwiegend bei Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, wurde über Osteonekrosen im Kieferbereich berichtet. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Die meisten dieser Fälle wurden mit einer zahnärztlichen Behandlung, wie

z.B. Zahnextraktion, in Zusammenhang gebracht. 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.

Knochen- und Muskelschmerzen

Im Rahmen der Spontanerfassung wurde über schwere und gelegentlich behindernde Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten haben, berichtet. Derartige Berichte kamen jedoch nicht häufig vor. Diese Arzneimittelklasse schließt Pamidronsäure, Dinatriumsalz zur Infusion mit ein. Die Zeit bis zum ersten Auftreten der Symptome schwankt zwischen einem Tag und mehreren Monaten nach Behandlungsbeginn. Nach Behandlungsabbruch ließen die Symptome bei den meisten Patienten nach. Bei einem Teil traten die Symptome erneut bei der Behandlung mit demselben Arzneimittel oder anderen Bisphosphonaten auf.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel oder 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.

Die Anwendung von Pamidronat während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Es gibt keine klinischen Erfahrungen mit Pamidronat bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung anderer Bisphosphonate, anderer Substanzen gegen Hyperkalzämie und von Calcitonin kann zu Hypokalzämie und den damit verbundenen klinischen Symptomen führen (Parästhesie, Tetanie, Hypotonie).

Bei Patienten mit schwerer Hyperkalzämie wurde Pamidronat zur Beschleunigung und Verstärkung der Herabsetzung der Calciumspiegel erfolgreich in Kombination mit Calcitonin und Mithramycin gegeben.

Wegen seiner Bindung an den Knochen kann Pamidronat möglicherweise mit knochen szintigraphischen Untersuchungen interferieren.

Bisher sind keine Wechselwirkungen zwischen Pamidronsäure, Dinatriumsalz und den üblichen Antitumor-Substanzen beobachtet worden.

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

Bei Patienten mit Multiplem Myelom kann das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht sein, wenn Pamidronat-

säure, Dinatriumsalz in Kombination mit Thalidomid gegeben wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

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

Stillzeit

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

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

Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es nach Pamidronsäure, Dinatriumsalz-Infusionen zu Somnolenz und/oder Schwindel kommen kann. Unter diesen Umständen darf sich der Patient nicht ans Steuer eines Kraftfahrzeugs setzen, potenziell gefährliche Maschinen bedienen oder andere Aktivitäten ausüben, welche aufgrund eines herabgesetzten Reaktionsvermögens gefährlich sein könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Pamidronsäure, Dinatriumsalz sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Die häufigsten Nebenwirkungen sind asymptomatische Hypokalzämie, grippeähnliche Symptome und Fieber (Zunahme der Körpertemperatur um 1 °C bis 2 °C, die bis zu 48 Stunden dauern kann). Das Fieber verschwindet im Allgemeinen spontan und bedarf keiner Behandlung. Akute, grippeähnliche Reaktionen treten gewöhnlich nur bei der ersten Pamidronat-Infusion auf. Es kommt häufig zu einer symptomatischen Hypokalzämie. Lokale Weichteilentzündungen an der Infusionsstelle wurden ebenfalls beobachtet, insbesondere bei der höchsten Dosis. Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde gelegentlich berichtet (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Geschätzte Häufigkeiten: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung mit Pamidronat berichtet:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie, Lymphozytopenie

Sehr selten: Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Allergische Reaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Bronchospasmus (Dyspnoe), Quincke (angioneurotisches) Ödem

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hypokalzämie, Hypophosphatämie

Häufig: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Sehr selten: Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Symptomatische Hypokalzämie (Parästhesie, Tetanie), Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Somnolenz

Gelegentlich: Krampfanfälle, Unruhe, Schwindel, Lethargie

Sehr selten: Verwirrtheit, optische Halluzinationen

Nicht bekannt: Idiopathische intrakranielle Hypertension

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis

Gelegentlich: Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)

Sehr selten: Skleritis, Episcleritis, Xanthopsie

Nicht bekannt: Augenhöhlenentzündung

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

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

Herzerkrankungen

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

Nicht bekannt: Vorhofflimmern

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Sehr selten: Respiratorisches Distress Syndrom bei Erwachsenen, interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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

Gelegentlich: Dyspepsie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem

Gelegentlich: Pruritus

Pamidronat Hospira

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, generalisierte Schmerzen

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Osteonekrose

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Akutes Nierenversagen

Selten: Fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich der kollabierenden Form, nephrotisches Syndrom

Sehr selten: Hämaturie, Verschlechterung einer bereits bestehenden Nierenerkrankung, Erkrankungen der Nierentubuli, tubulointerstitielle Nephritis, Glomerulonephropathie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr häufig: Fieber und grippeähnliche Symptome, manchmal einhergehend mit Unwohlsein, Rigor, Müdigkeit und Hitzewallungen

Häufig: Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen, Rötung, Schwellung, Gewebeverhärtung, Phlebitis, Thrombophlebitis)

Untersuchungen

Häufig: Erhöhte Kreatinin-Konzentration im Serum

Gelegentlich: abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Harnstoff-Konzentration im Serum

Viele dieser unerwünschten Wirkungen können mit dem Grundeiden des Patienten in Zusammenhang stehen.

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 auftrat (1,3% im Vergleich zu 0,6%). Der Mechanismus, auf dem die erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern unter Zoledronsäure und Pamidronat beruht, ist nicht bekannt.

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit gelegentlich): Vor allem bei Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten 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).

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

Bisher liegen keine Informationen über eine Überdosierung von Pamidronat vor.

Patienten, die mit höheren als den empfohlenen Dosen behandelt wurden, sind sorgfältig zu überwachen. Eine klinisch signifikante Hypokalzämie mit Parästhesie, Tetanie und Hypotonie kann durch die Infusion von Calciumgluconat kompensiert werden. Eine akute Hypokalzämie ist unter Pamidronat nicht zu erwarten, weil die Calciumspiegel im Plasma nach der Behandlung mehrere Tage lang allmählich absinken.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hemmstoff der Knochenresorption, Bisphosphonate

ATC-Code: M05B A03

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

Pamidronat hindert die Vorstufen der Osteoklasten daran, an den Knochen zu gelangen. Die lokale und direkt die Knochenresorption hemmende Wirkung des an den Knochen gebundenen Bisphosphonats ist offenbar der Hauptwirkungsmechanismus *in vitro* und *in vivo*.

In experimentellen Prüfungen wurde nachgewiesen, dass Pamidronat die tumorinduzierte Osteolyse hemmt, wenn es vor oder zum Zeitpunkt der Inokulation oder Trans-

plantation von Tumorzellen verabreicht wird. Veränderungen biochemischer Parameter, die den hemmenden Effekt von Pamidronsäure, Dinatriumsalz auf die tumorinduzierte Hyperkalzämie anzeigen, sind die Senkung des Calciums und Phosphats im Serum und die sich daraus ergebende Abnahme der Ausscheidung von Calcium, Phosphat und Hydroxyprolin im Urin.

Eine Hyperkalzämie kann zu einer Reduktion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens führen und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) herabsetzen. Durch die Kontrolle der Hyperkalzämie verbessert Pamidronsäure, Dinatriumsalz in den meisten Fällen die glomeruläre Filtrationsrate und reduziert erhöhte Kreatinin-Spiegel im Serum.

Die Ergebnisse von klinischen Prüfungen mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Patienten mit vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen oder mit Multiplem Myelom Stadium III und daraus resultierenden osteolytischen Läsionen belegen eine Verhütung oder zeitliche Verschiebung skelettbezogener Ereignisse (Hyperkalzämie, Frakturen, Strahlentherapie, chirurgische Intervention, Rückenmarkskompression) und eine Abnahme von Knochenschmerzen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Zu Beginn einer Infusion steigen die Plasmakonzentrationen von Pamidronat rasch an und sinken rasch wieder ab, wenn die Infusion beendet wird. Die apparente Halbwertszeit im Plasma beträgt ca. 0,8 Stunden. Die apparenten Steady-State-Konzentrationen werden daher bei Infusionen erreicht, die länger als etwa 2–3 Stunden dauern. Maximale Pamidronat-Plasmakonzentration (etwa 10 nmol/ml) werden nach einer über einstündigen Infusion von 60 mg erreicht, wobei die apparente Plasmaclearance etwa 180 ml/min beträgt.

Beim Tier und beim Menschen bleiben unabhängig von der Menge der verabreichten Dosis Pamidronsäure, Dinatriumsalz vergleichbare prozentuale Anteile der Dosis im Körper zurück. Die Akkumulation von Pamidronat im Knochen wird daher nicht durch die Bindungskapazität beschränkt, sondern hängt ausschließlich von der verabreichten kumulativen Gesamtdosis ab. Der Anteil des an Plasmaproteine gebundenen, zirkulierenden Pamidronats ist relativ gering (etwa 54%) und steigt bei pathologisch erhöhten Calciumspiegeln an.

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 aufgefunden. Innerhalb der zeitlich begrenzten Dauer experimenteller Untersuchungen verblieb der Rest der Dosis im Körper. Der im Körper zurückbleibende Anteil der Dosis ist unabhängig von der Dosierung (Dosierungs-

bereich 15–180 mg) und von der Infusionsgeschwindigkeit (Bereich 1,25–60 mg/h). Die Elimination von Pamidronat im Urin gestaltet sich biexponentiell mit apparenten Halbwertszeiten von etwa 1,6 und 27 Stunden. Die apparente renale Clearance liegt bei 54 ml/min. Es besteht eine tendenzielle Korrelation der renalen Clearance von Pamidronat und der Kreatinin-Clearance.

Eigenschaften bei Patienten

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (einschließlich stark eingeschränkter) wurde keine Akkumulation von Pamidronat im Plasma beobachtet, die zu klinischen Nebenwirkungen führt. Deswegen erübrigt sich eine Dosisreduktion bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen jeglichen Schweregrades. Allerdings sind die Erfahrungen bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion begrenzt (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

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

Die Ergebnisse pharmakokinetischer Studien lassen darauf schließen, dass eine Dosisanpassung bei Patienten mit Einschränkungen der Nierenfunktion jeglichen Schweregrades nicht erforderlich ist. Bis weitere Daten vorliegen, wird bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion jedoch eine maximale Infusionsgeschwindigkeit von 22 mg/Stunde empfohlen.

Die hepatische und metabolische Clearance von Pamidronat ist unerheblich. Eine eingeschränkte Leberfunktion dürfte daher keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pamidronsäure, Dinatriumsalz ausüben. Pamidronsäure, Dinatriumsalz hat daher nur ein geringes Potential für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Dies gilt sowohl für den Stoffwechsel als auch für die Proteinbindung (siehe oben).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An trächtigen Rattenweibchen zeigte sich, dass Pamidronat die Plazentaschranke passiert und im fetalen Knochen in ähnlicher Weise akkumuliert wie im Knochen erwachsener Tiere. Pamidronsäure, Dinatriumsalz führt nachweislich zu einer Verlängerung der Gestation und des Geburtsvorgangs bei Ratten, was zu einer erhöhten Mortalität der Neugeborenen führt. Die Verabreichung hoher intravenöser Dosen bei trächtigen Rattenweibchen zeigte, dass Pamidronat maternale Toxizität und eine abnorme fetale Entwicklung (fetale Ödeme und verkürzte Knochen) sowie eine verringerte Ossifikation auslöst. Diese Effekte wurden vermutlich durch verminderte mütterliche Serum-Calcium-Spiegel ausgelöst. In trächtigen Kaninchen wurde bei intra-

venösen Dosen, die zu maternaler Toxizität führen, eine erhöhte Resorptionsrate und verringerte Ossifikation, jedoch keine Teratogenität beobachtet.

In tierexperimentellen Studien mit intravenöser Verabreichung waren renale tubuläre Läsionen die vorherrschenden und beständigen unerwünschten Effekte der Behandlung.

Pamidronat zeigte in Langzeitstudien an Ratte und Maus keine kanzerogenen Wirkungen. Ebenso wenig war in Mutagenesestudien eine genotoxische Aktivität zu beobachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Phosphorsäure
Natriumhydroxid-Lösung
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Pamidronat bildet mit zweiwertigen Kationen Komplexverbindungen und sollte daher calciumhaltigen intravenösen Lösungen nicht zugesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch: Nach Verdünnung mit 0,9 % Natriumchlorid- oder 5 % Glucose-Lösung wurde die chemische und physikalische Stabilität für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls die Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungsdauer und Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung verantwortlich. Die Lösung darf normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C aufbewahrt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Pamidronat Hospira 3 mg/ml

Durchstechflaschen aus Klarglas mit 5 ml in Packungen mit 5 Durchstechflaschen
Durchstechflaschen aus Klarglas mit 5 ml in Packungen mit 4 × (5 × 5 ml) Durchstechflaschen
Durchstechflaschen aus Klarglas mit 10 ml in Packungen mit 1 Durchstechflasche
Durchstechflaschen aus Klarglas mit 10 ml in Packungen mit 4 × (1 × 10 ml) Durchstechflaschen

Pamidronat Hospira 6 mg/ml und 9 mg/ml

Durchstechflaschen aus Klarglas mit 10 ml in Packungen mit 1 Durchstechflasche
Durchstechflaschen aus Klarglas mit 10 ml in Packungen mit 4 × (1 × 10 ml) Durchstechflaschen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Pamidronat Hospira ist vor Gebrauch zu verdünnen. Für Angaben über die Kompatibilität mit anderen Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.4 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung“.

Die Konzentration von Pamidronsäure, Dinatriumsalz in der Infusionslösung darf 90 mg/250 ml nicht überschreiten.

Nur klare Lösungen, die praktisch frei von Schwebeteilchen sind, dürfen verwendet werden.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verbrauchte Lösung ist zu verwerfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hospira Deutschland GmbH
Rablstraße 24
81669 München

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Pamidronat Hospira 3 mg/ml: 53548.00.00
Pamidronat Hospira 6 mg/ml: 53548.01.00
Pamidronat Hospira 9 mg/ml: 53548.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

8. August 2002/29. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

01.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt