

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pamitor® 15 mg/ml - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält Dinatriumpamidronat 15,0 mg
entsprechend Pamidronsäure 12,6 mg

Füllvolumen:	1 ml	2 ml	4 ml	6 ml
Gehalt Dinatriumpamidronat:	15 mg	30 mg	60 mg	90 mg

Sonstige Bestandteile:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

pH-Wert des Konzentrates: 7,5 – 8,5.

Osmolalität von Di-Sodium-Pamidronat: in 0,9 % NaCl: 278 – 290 mosm/kg
in 5 % Glucoselösung: 284 – 307 mosm/kg

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Zuständen, die mit erhöhter Osteoklastenaktivität verbunden sind:

- Tumorinduzierte Hyperkalzämie
- Tumorinduzierte Osteolyse bei Knochenmetastasen solider Tumoren und beim Multiplen Myelom
- Paget-Syndrom

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

An Patienten, die mit Pamitor® behandelt werden, sollten die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

Erwachsene und ältere Patienten

Tumor-induzierte Hyperkalzämie

Vor und während der Verabreichung von Pamitor® müssen die Patienten angemessen rehydriert werden.

Die empfohlene Gesamtdosis für einen Behandlungszyklus ist von der Höhe des Serumkalziumspiegels vor Behandlungsbeginn abhängig.

Die folgenden Empfehlungen wurden aus klinischen Daten mit nicht korrigierten Kalziumwerten abgeleitet. Allerdings gelten die Dosisbereiche auch bei rehydrierten Patienten, für die entsprechend Serumprotein oder -albumin korrigierte Kalziumwerte vorliegen.

Initialer Plasmakalziumspiegel		Empfohlene Gesamtdosis	Konzentration der Infusionslösung	Empfohlene Infusionsrate
mmol/l	mg% (mg/100 ml)	mg	mg/ml	mg/h
bis 3,0	bis 12,0	15 - 30	30/125	22,5
3,0-3,5	12,0-14,0	30 - 60	30/125 60/250	22,5
3,5-4,0	14,0-16,0	60 - 90	60/250 90/500	22,5
≥ 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Die Gesamtdosis kann entweder als Einzelinfusion oder in mehreren Infusionen über 2 - 4 aufeinander folgende Tage verabreicht werden. Die Maximaldosis pro Behandlungszyklus beträgt 90 mg sowohl initial als auch für wiederholte Zyklen. Nach den vorliegenden Daten haben höhere Dosen keinen besseren klinischen Behandlungserfolg gebracht.

Üblicherweise wird innerhalb von 24-48 Stunden nach Behandlung eine signifikante Senkung des Serumkalziumspiegels gesehen, mit einer Normalisierung zwischen dem dritten und siebenten Tag. Falls innerhalb dieser Zeit keine Normokalzämie erreicht wird, kann eine weitere Dosis gegeben werden. Die Dauer des Ansprechens kann von Patient zu Patient variieren, und die Behandlung kann wiederholt werden, wann immer eine Hyperkalzämie wieder auftritt. Bisherige klinische Ergebnisse lassen vermuten, dass der Effekt von Pamidronat mit der Anzahl der Behandlungen abnimmt.

Überwiegend lytische Knochenmetastasen und Multiples Myelom

Die empfohlene Dosis für die Behandlung von überwiegend lytischen Knochenmetastasen und Multiplem Myelom ist 90 mg Pamitor[®] verabreicht als einmalige Infusion alle 4 Wochen.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen, welche gleichzeitig eine Chemotherapie in dreiwöchentlichen Intervallen bekommen, kann Pamitor[®] auch in dreiwöchigen Intervallen gegeben werden.

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

Paget-Syndrom

Die empfohlene Gesamtdosis für einen Behandlungszyklus mit Pamitor[®] beträgt 180-210 mg. Sie kann entweder in 6 Teildosen zu 30 mg einmal pro Woche (Gesamtdosis 180 mg) oder in 3 Teildosen zu 60 mg alle 2 Wochen verabreicht werden. Wenn Teildosen zu 60 mg gegeben werden, empfiehlt es sich mit einer Initialdosis von 30 mg zu beginnen (Gesamtdosis dann 210 mg), da bei der ersten Infusion öfter influenzaähnliche Symptome auftreten. Dieses Dosierungsschema (ohne Initialdosis) kann im Abstand von 6 Monaten wiederholt werden, bis eine Remission der Krankheit erreicht wird oder wenn ein Rezidiv auftritt.

Behandlungsschema	Dosierung	Infusionslösung (mg/ml)	Infusionsrate (mg/h)
Gesamtdosis 180 mg	6x 30 mg, jeweils 1x wöchentlich 6 Wochen lang	30/ \geq 250 - 500	15
Gesamtdosis 210 mg	Initial 30 mg, dann im Abstand von jeweils 2 Wochen 3x 60 mg	30 oder 60/ \geq 250 - 500	15
Wiederholung alle 6 Monate Gesamtdosis 180 mg	3x 60 mg im Abstand von jeweils 2 Wochen	60/500	15

Spezielle Populationen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Pamitor® 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 das mögliche Risiko überwiegt. Wie für andere parenteral verabreichte Bisphosphonate wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z.B. durch Bestimmung Serum-Kreatinins vor jeder Pamitor®-Dosis.

Bei Patienten mit Anzeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die Pamitor® wegen Knochenmetastasen oder multiplem Myelom erhalten, ist die Behandlung mit Pamitor® zu unterbrechen, bis die Nierenfunktion wieder im Bereich von max. 10% über dem Ausgangswert (Kreatinin) liegt.

Diese Empfehlung beruht auf einer klinischen Studie, in der die verschlechterte Nierenfunktion wie folgt definiert wurde:

- Anstieg um 0,5 mg/100 ml bei Patienten mit normalen Kreatinin-Werten zu Behandlungsbeginn
- Anstieg um 1,0 mg/100 ml bei Patienten mit erhöhten Kreatinin-Werten zu Behandlungsbeginn

Eine Pharmakokinetikstudie an Tumorpatienten mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion weist darauf hin, dass bei leichter (Kreatinin-Clearance 61 – 90 ml/min) bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30 – 60 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei diesen Patienten ist eine Infusionsrate von 90 mg/4 h (etwa 20 bis 22 mg/h) nicht zu überschreiten.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass bei Patienten mit gering- bis mittelgradig abweichender Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Pamitor® wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4). Daher ist bei der Anwendung von Pamitor® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung entsprechende Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Pamitor® bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Pamitor® wird daher nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

Art der Anwendung

Zur langsamen intravenösen Infusion, verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung oder 5% Glukoselösung.

Pamitor® darf niemals als Bolus-Injektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Infusionsrate hat 60 mg/h (1 mg/min) nicht zu überschreiten, und die Konzentration von Pamitor® in der Infusionslösung darf nicht mehr als 90 mg/250 ml betragen. Eine Dosis von 90 mg ist üblicherweise als zweistündige Infusion in 250 ml Infusionslösung zu verabreichen.

Allerdings wird bei Patienten mit Multiplem Myelom und Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie empfohlen, eine Dosis von 90 mg in 500 ml über 4 Stunden nicht zu überschreiten.

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

Nur frisch zubereitete und klare Lösungen verwenden!

4.3 Gegenanzeigen

Pamitor® ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Dinatriumpamidronat) oder andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Vorsicht bei Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Serumkreatinin über dem Zweifachen der Normalwerte, siehe „Dosierung“).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Pamitor® darf niemals als Bolus-Injektion gegeben werden, da zu hohe lokale Konzentrationen zu schweren lokalen Reaktionen und Thrombophlebitis führen können.

Pamitor® muss daher immer verdünnt und als langsame intravenöse Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). Pamitor® darf kalziumhaltigen Infusionslösungen nicht zugesetzt werden.

Die Patienten müssen vor der Verabreichung von Pamitor® entsprechend überprüft werden, um sicherzustellen, dass sie entsprechend hydriert sind. Dies gilt vor allem für Patienten mit einer Therapie mit Diuretika. Die Flüssigkeitsbilanz (tägliche Urinmenge) soll ebenfalls sorgfältig untersucht werden.

Die intraarterielle Injektion ist zu vermeiden.

Bei allen Manipulationen ist die Gefahr mikrobieller Kontamination zu beachten.

Nach Beginn einer Behandlung mit Pamitor® sind regelmäßige Kontrollen von Serumelektrolyten, einschließlich Kalzium, Phosphat, Magnesium und Kalium durchzuführen. Bei Patienten nach einer Schilddrüsenoperation, besteht ein erhöhtes Risiko, eine Hypokalzämie aufgrund eines sekundären Hypoparathyroidismus zu entwickeln.

Aufgrund der Elektrolytverschiebungen in Verbindung mit dem hyperkalzämischen Geschehen und der Behandlung desselben kann es auch zum Auftreten von krampfartigen Zuständen kommen.

Bei Patienten mit Herzerkrankungen, besonders bei älteren, kann zusätzliche Salzbelastung zu kardialer Insuffizienz führen (linksventrikuläre Herzinsuffizienz oder dekompensierte Herzinsuffizienz). Daher ist eine Überhydratation zu vermeiden, insbesondere bei Patienten mit einem Risiko von Herzinsuffizienz. Fieber (Influenza-ähnliche Symptome) kann ebenfalls zu einer solchen Verschlechterung beitragen.

Bei Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie sind regelmäßige hämatologische Untersuchungen durchzuführen.

Nierenfunktionsstörung

Pamitor[®] 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 das mögliche Risiko überwiegt.

Bisphosphonate, einschließlich Pamitor[®], wurden mit Nierentoxizität in Zusammenhang gebracht, die sich als Verschlechterung der Nierenfunktion und potenziell als Nierenversagen manifestierte. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu Nierenversagen und Dialyse wurde für Patienten nach der Initialdosis oder nach einer Einzeldosis von Pamitor[®] beschrieben. Bei Patienten mit Multiplem Myelom wurde eine Verschlechterung der renalen Funktion (einschließlich Nierenversagen) nach Langzeitbehandlung mit Pamitor[®] berichtet. Pamitor[®] wird überwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2); daher haben Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein höheres Risiko für renale Nebenwirkungen.

Wegen des Risikos einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen werden für Pamitor[®] maximal 90 mg als Einzelgabe empfohlen; die empfohlene Infusionszeit ist zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Wie für andere parenterale Bisphosphonate wird eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z.B. durch Bestimmung des Serum-Kreatinins vor jeder Pamitor[®]-Dosis, BUN (Harnstoff-Stickstoff im Blut) und klinische Nierenfunktionsparameter.

Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum regelmäßig Pamitor[®]-Infusionen erhalten, insbesondere Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen oder einer Prädisposition für Niereninsuffizienz (z.B. Patienten mit multiplem Myelom und/oder tumorinduzierter Hyperkalzämie) sollten vor jeder Pamitor[®]-Dosis eine Bestimmung der Standard-Laborparameter und der klinischen Parameter zur Nierenfunktion erhalten.

Bei Patienten, die Pamitor[®] bei Knochenmetastasen oder multiplem Myelom erhalten, sollte bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion die Verabreichung ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Pamitor[®] soll nicht gemeinsam mit anderen Bisphosphonaten verabreicht werden, da deren gemeinsame Effekte nicht untersucht wurden.

Pamitor[®] wurde nicht an Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz geprüft.

Leberfunktionsstörung

In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig abnormalen Leberfunktionswerten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.2).

Da bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz keine klinischen Daten vorliegen, können keine speziellen Empfehlungen für diese Patientenpopulation gegeben werden. Pamitor[®] soll bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Ergänzung mit Kalzium und Vitamin D

Bei Nichtvorliegen einer Hyperkalzämie sollen Patienten mit tumorinduzierter Osteolyse bei Knochenmetastasen oder multiplem Myelom, bei denen das Risiko eines Kalzium- oder

Vitamin D-Mangels besteht, sowie Patienten mit Paget-Erkrankung der Knochen zusätzlich oral Kalzium und Vitamin D erhalten, um das Risiko einer Hypokalzämie zu minimieren.

Osteonekrose des Kiefers

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Pamidronsäure behandelt wurden.

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund, außer in medizinischen Notfallsituationen, verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung wird vor der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Die folgenden Risikofaktoren sollten in Betracht gezogen werden, wenn das individuelle Risiko für das Auftreten einer ONJ beurteilt wird:

- Potenz des Bisphosphonats (höheres Risiko bei hochpotenten Substanzen), Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Anwendung) und kumulative Bisphosphonat-Dosis
- Krebs, Begleiterkrankungen (z.B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen
- Begleitende Therapien: Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5), Strahlentherapie an Hals und Kopf, Kortikosteroide
- Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, mangelhafte Mundhygiene, periodontale Erkrankungen, invasive Zahnbehandlungen (z.B. Zahnextraktionen) und schlecht sitzende Zahnprothese

Während der Behandlung mit Pamitor® sollten alle Patienten ermutigt werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, routinemäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen und sofort jegliche Symptome im Mund, wie z.B. Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht verheilende Wunden oder Sekretaustritt im Mund oder Kieferbereich zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und in zeitlicher Nähe zur Verabreichung von Pamidronat vermieden werden.

Für Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kieferbereichs auftritt, kann ein dentalchirurgischer Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen zahnärztliche Eingriffe erforderlich sind, liegen keine Daten vor die darauf hinweisen, dass ein Absetzen der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert.

Der Behandlungsplan für Patienten, die eine ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise bei der Behandlung von Kieferosteonekrosen erstellt werden.

Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Pamidronat sollte in Erwägung gezogen werden, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren soweit wie möglich begrenzt werden können.

Knochennekrose 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 Postmarketing-Erfahrungen wurden schwere und gelegentlich mit Behinderung verbundene Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen bei Patienten berichtet, die Bisphosphonate einschließlich Pamitor® (Dinatriumpamidronat zur Infusion) erhielten. Diese Berichte waren allerdings selten. Der Zeitpunkt des Einsetzens dieser Symptome lag in einem Bereich von einem Tag bis mehreren Monaten nach Beginn der Behandlung. Bei den meisten Patienten gingen die Symptome nach Absetzen der Behandlung zurück. Allerdings traten bei einigen Patienten die Symptome bei Wiederbeginn der Behandlung mit dem gleichen Arzneimittel oder mit einem anderen Bisphosphonat wieder 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pamitor® wurde gemeinsam mit onkologischen Medikamenten ohne nachweisbare Interaktionen verabreicht.

Pamitor® wurde in Kombination mit Kalzitinin bei Patienten mit schwerer Hyperkalzämie verabreicht, wobei ein synergistischer Effekt und ein rascherer Abfall des Serumkalziums beobachtet wurden.

Vorsicht ist geboten, wenn Pamitor® zusammen mit anderen potentiell nephrotoxischen Arzneimitteln verabreicht wird.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom ist das Risiko für eine Nierenfunktionsstörung erhöht, wenn Pamitor® in Kombination mit Thalidomid gegeben wird.

Pamitor® soll nicht gemeinsam mit anderen Bisphosphonaten verwendet werden, da deren gemeinsame Effekte nicht untersucht wurden.

Vorsicht ist geboten, wenn Pamidronat zusammen mit anti-angiogenetischen Arzneimitteln angewendet wird, da eine erhöhte Inzidenz von ONJ bei Patienten beobachtet wurde, die gleichzeitig mit solchen Arzneimitteln behandelt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine entsprechenden Daten für die Anwendung von Pamidronat bei Schwangeren. In Tierstudien gibt es keinen eindeutigen Hinweis auf Teratogenität. Wegen seiner pharmakologischen Wirkung auf den Kalzium-Haushalt kann Pamidronat für den Föten/Neugeborenen ein Risiko bedeuten. Wird Pamidronat während der gesamten Schwangerschaft an Tiere verabreicht, kann Pamidronat Defekte bei der Knochenbildung verursachen, insbesondere bei den langen Röhrenknochen, was zu winkelförmigen Verkrümmungen führen kann.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher darf Pamidronat nicht an schwangere Frauen verabreicht werden, ausgenommen im Falle einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie.

Stillzeit

Sehr begrenzte Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Pamidronat-Spiegel in der Muttermilch unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Darüber hinaus ist die orale Bioverfügbarkeit gering, sodass die gesamte Aufnahme von Pamidronat durch einen gestillten Säugling unwahrscheinlich ist. Allerdings wird wegen der äußerst begrenzten Erfahrung und der Möglichkeit, dass Pamidronat einen wichtigen Einfluss auf die Knochenmineralisation hat, Stillen während der Behandlung nicht empfohlen..

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

Patienten sollten gewarnt werden, dass es nach der Pamitor®-Infusion zu Benommenheit und/oder Schwindel kommen kann. In diesen Fällen sollten Patienten vom Autofahren, Hantieren an potentiell gefährlichen Maschinen und anderen Tätigkeiten, bei denen eine verringerte Aufmerksamkeit gefährlich werden könnte, Abstand nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Unerwünschte Wirkungen sind üblicherweise leicht und vorübergehend. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind asymptomatische Hypokalzämie und Fieber (eine Zunahme der Körpertemperatur von 1° - 2° C, die vor allem bei erster Anwendung innerhalb von 48 Stunden auftritt). Das Fieber verschwindet im Allgemeinen spontan und erfordert keine Behandlung.

b) Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung werden nach Systemorganklassen in MedDRA aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit gereiht, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeit des Auftretens wird nach folgenden Häufigkeitskategorien definiert:

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).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten: Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Änämie, Thrombozytopenie, Lymphozytopenie

Sehr selten: Leukopenie

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktoide Reaktionen, Bronchospasmus/Dyspnoe, Quincke (angioneurotisches) Ödem

Sehr selten: Anaphylaktischer Schock

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hypokalzämie, Hypophosphatämie

Häufig: Hypokaliämie, Hypomagnesiämie

Sehr selten: Hyperkaliamie, Hypernatriämie

Erkrankungen des Nervensystems

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

Gelegentlich: Krampfanfälle, Agitiertheit, Schwindel, Lethargie

Sehr selten: Verwirrtheit, visuelle Halluzinationen

Augenerkrankungen

Häufig: Konjunktivitis

Gelegentlich: Uveitis (Iritis, Iridocyklitis)

Sehr selten: Skleritis, Episkleritis, Xanthopsie

Nicht bekannt: Orbita-Entzündungen

Herzerkrankungen

Häufig: Vorhofflimmern*

Sehr selten: linksventrikuläre Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Pulmonalödem), Stauungsinsuffizienz (Ödem) durch Hyperhydratation

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypertonie

Gelegentlich: Hypotonie

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Sehr selten: Akutes respiratorisches Syndrom (adult respiratory distress syndrome/ARDS), interstitielle Lungenerkrankung

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Obstipation, Gastritis

Gelegentlich: Dyspepsie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Exanthem

Gelegentlich: Pruritus

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

- Häufig: vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, generalisierte Schmerzen
Gelegentlich: Muskelkrämpfe
Selten: Femurfrakturen*
Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs
Nicht bekannt: starke, gelegentlich behindernde Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, Osteonekrose (im Kiefer)*

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Gelegentlich: akutes Nierenversagen
Selten: fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich der kollabierenden Form, nephrotisches Syndrom
Sehr selten: Verschlechterung einer vorbestehenden Nierenerkrankung, Hämaturie
Erkrankungen der Nierentubuli (RTD), tubulointerstitielle Nephritis und Glomerulopathie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Sehr häufig: Fieber und grippeähnliche Symptome, manchmal begleitet von Unwohlsein, Rigor, Schüttelfrost, Müdigkeit und Hitzewallungen
Häufig: Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung, Phlebitis, Thrombophlebitis)

Untersuchungen

- Häufig: erhöhtes Serum-Kreatinin
Gelegentlich: abnormale Leberfunktionswerte, erhöhter Serum-Harnstoff

Für viele dieser unerwünschten Wirkungen ist ein Kausalzusammenhang nicht hergestellt worden, sie stehen unter Umständen im Zusammenhang mit der Grundkrankheit.

* c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorhofflimmern

Beim Vergleich von Zoledronsäure (4 mg) und Pamidronat (90 mg) in einer klinischen Studie lag die Anzahl der Ereignisse von Vorhofflimmern in der Pamidronat-Gruppe (12/556; 2,2 %) höher als in der Zoledronsäure-Gruppe (3/563, 0,5 %). Es wurden auch in einigen Studien mit anderen Bisphosphonaten einzelne Fälle einer höheren Inzidenz an Vorhofflimmern berichtet. Der Mechanismus dieser erhöhten Inzidenz an Vorhofflimmern in einzelnen Studien mit einigen Bisphosphonaten, einschließlich Pamitor[®], ist nicht bekannt.

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen (im Kieferbereich) wurde in erster Linie bei Krebspatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen, wie z.B. Pamitor, behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und wiesen Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis auf. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Krebspatienten nach Zahnextraktion oder anderen zahnchirurgischen Eingriffen.

Atypische Femurfrakturen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Patienten, welche höhere Dosen als die empfohlenen erhalten haben, sollten sorgfältig überwacht werden. Im Falle von klinisch erkennbarer Hypokalzämie mit Parästhesie, Tetanie und Hypotension kann eine Besserung durch Infusion von Kalziumglukonat erreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Inhibitor der Knochenresorption ATC-Code: M05BA03

Dinatriumpamidronat ist ein stark wirksamer Inhibitor der osteoklastischen Knochenresorption. In vitro bindet es fest an die Oberfläche von Hydroxylapatitkristallen und hemmt deren Bildung und Auflösung. In vivo dürfte die Hemmung der osteoklastischen Knochenresorption zumindest partiell auf der Bindung an den mineralischen Anteil des Knochengewebes beruhen.

Pamitor[®] erschwert den Zugang der Osteoklastenvorstufe zur Oberfläche des Knochengewebes und die damit induzierte Transformation zu reifen resorbierenden Osteoklasten. Jedoch scheint der lokale und direkt antiresorptive Effekt die vorherrschende Wirkungsweise des knochenengebundenen Bisphosphonates in vitro und in vivo zu sein.

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Pamitor[®] die tumorinduzierte Osteolyse hemmt, wenn es vor oder gleichzeitig mit der Inokulation oder Transplantation von Tumorzellen gegeben wird.

Die Senkung des Serumkalziums und der Harnausscheidung von Kalzium, Phosphat und Hydroxyprolin sind die biochemischen Indikatoren der hemmenden Wirkung auf die tumorinduzierte Osteolyse und im Besonderen auf die tumorinduzierte Hyperkalzämie.

Die Normalisierung der Plasmakalziumspiegel kann bei ausreichend rehydrierten Patienten auch den Plasma-Parathyroid-Hormon (PTH)-Spiegel normalisieren, welcher durch die Hyperkalzämie abgesenkt ist.

In klinischen Studien erfuhren eine Reihe von Patienten mit Knochenmetastasen eine andauernde Senkung der Knochenschmerzen nach Behandlung mit Pamitor[®], was auch eine Reduktion der Analgetikaaanwendung erlaubte. Wird Pamitor[®] in Kombination mit Standardkrebstherapien verwendet, führt es zu einer Verzögerung in der Entwicklung von Knochenmetastasen. Zusätzlich kann es bei osteolytischen Knochenmetastasen, welche gegenüber zytotoxischen und hormonellen Therapien refraktär waren, bei 11-17% zu radiologisch nachweisbaren Zeichen von Stabilisierung oder Sklerosierung kommen.

Das Paget-Syndrom, welches durch umschriebene Bezirke von erhöhter Knochenresorption und Knochenbildung charakterisiert ist, mit qualitativen Veränderungen im Knochenumbau, reagiert gut auf Behandlung mit Pamitor[®]. Durch Knochenszintigraphie, Abfall des Hydroxyprolins im Harn, durch Senkung der alkalischen Phosphatase im Serum und durch symptomatische Verbesserung konnte klinisch und biochemisch die Besserung bestätigt werden.

Wie bei anderen Bisphosphonaten wurden auch für Pamitor[®] Wirkungen bei Knochenumsatzstörungen wie z.B. Osteoporose festgestellt. Dies allerdings nur in offenen klinischen Studien oder Studien mit einer geringen Patientenzahl.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Eigenschaften

Dinatriumpamidronat hat eine starke Affinität zu kalkhaltigem Gewebe. Eine völlige Elimination von Pamitor[®] aus dem Körper konnte innerhalb des Zeitrahmens experimenteller Studien nicht beobachtet werden. Kalkhaltige Gewebe werden deshalb als Ort „scheinbarer Elimination“ angesehen.

Absorption

Pamitor[®] wird über intravenöse Infusion verabreicht. Per definitionem ist mit Ende der Infusion eine vollständige Absorption erreicht.

Distribution

Nach Beginn einer Infusion steigt die Plasmakonzentration von Pamitor[®] rasch an und fällt ebenso rasch, wenn die Infusion abgesetzt wird. Die scheinbare Halbwertszeit im Plasma liegt bei 0,8 Stunden. Scheinbare steady-state-Konzentrationen werden deshalb bei Infusionen über einen Zeitraum von mehr als etwa 2-3 Stunden erreicht. Spitzenkonzentrationen von etwa 10 nmol/ml Pamitor[®] im Plasma werden nach einer intravenösen Infusion von 60 mg über den Zeitraum einer Stunde erzielt.

Der scheinbare Plasma-Clearance-Wert liegt bei 180 ml/min.

Bei Tieren wie beim Menschen wird nach jeder Verabreichung von Dinatriumpamidronat ein gleicher Prozentsatz im Körper zurückbehalten. Folglich ist die Akkumulation von Pamitor[®] im Knochen nicht kapazitätsbegrenzt, sondern einzig von der total verabreichten kumulativen Dosis abhängig.

Der an Plasmaproteine gebundene, zirkulierende Anteil von Pamitor[®] ist relativ niedrig (etwa 54%) und steigert sich, wenn die Kalziumkonzentrationen pathologisch erhöht sind.

Elimination

Studien an Tieren zeigten, dass die hepatische und metabolische Elimination von Dinatriumpamidronat nicht signifikant sind, und dass es beinahe ausschließlich über die Niere ausgeschieden wird. Nach einer intravenösen Infusion können etwa 20-55% der Dosis innerhalb von 72 Stunden als unverändertes Pamitor[®] im Harn wiedergefunden werden.

Ausgehend vom Zeitrahmen experimenteller Studien ist die restliche Dosis im Körper zurückbehalten worden. Der Prozentsatz des im Körper verbleibenden Pamitors® ist unabhängig sowohl von der Dosis (Bereich von 15 - 180 mg) als auch der Infusionsrate (Bereich 1,25 - 60 mg/h). Bei der renalen Elimination von Pamitor® können zwei Ausscheidungsphasen beobachtet werden, mit scheinbaren Halbwertszeiten von etwa 1,6 und 72 Stunden. Die scheinbare renale Clearance beträgt etwa 54 ml/min und es besteht die Tendenz zu einer Korrelation von renaler Clearance und Kreatinin-Clearance.

Hepatische und metabolische Ausscheidung von Dinatriumpamidronat sind unbedeutend. Folglich weist Pamitor® nur ein geringes Potential für Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf, sowohl was den metabolischen Bereich als auch was die Bindung an die Plasmaproteine anlangt.

Leberinsuffizienz

Die Pharmakokinetik von Dinatriumpamidronat wurde an männlichen Krebspatienten, mit Risiko für Knochenmetastasen mit normaler Leberfunktion (n=6) und gering- bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung (n=9) untersucht. Jeder Patient erhielt eine Einzeldosis von 90 mg Pamitor® als Infusion über 4 Stunden. Obwohl es einen statistischen Unterschied in der Pharmakokinetik zwischen Patienten mit normaler und beeinträchtigter Leberfunktion gab, wurde der Unterschied als nicht von klinischer Bedeutung betrachtet. Patienten mit Leberinsuffizienz zeigten höhere mittlere AUC-Werte (39,7%) und C_{max} (28,6%) auf, die Plasmaclearance (26,7%) war erniedrigt. Dennoch wurde Dinatriumpamidronat rasch aus dem Plasma eliminiert. 12-36 Stunden nach der Infusion waren keine Arzneimittelspiegel bei den Patienten feststellbar. Eine Wirkstoffkumulation ist nicht zu erwarten, da Pamitor® in einem monatlichen Behandlungszyklus angewendet wird. Bei Patienten mit gering- bis mittelgradig abweichender Leberfunktion wird keine Änderung des Dosierungsschemas empfohlen (siehe 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Niereninsuffizienz

Eine Pharmakokinetikstudie mit Tumorpatienten zeigte für die Plasma-AUC von Pamidronat keine Unterschiede zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung. Bei Patienten mit einer schweren Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) war die AUC von Pamidronat 3fach höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance >90 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Pamitor® ist durch direkte (zytotoxische) Effekte auf Organe mit reichlicher Blutversorgung charakterisiert, insbesondere auf die Nieren nach i.v.-Gabe. Die Substanz ist nicht mutagen und scheint kein karzinogenes Potential zu besitzen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid 9 mg/ml, Natriumhydroxid, Aqua ad injectionem.

6.2 Inkompatibilitäten

Pamitor® darf wegen möglicher Komplexbildung Kalzium enthaltenden intravenösen Infusionen nicht zugesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Die Wirksamkeit frisch zubereiteter Lösungen mit physiologischer Kochsalzlösung oder Glukose-
lösung bleibt bei 2-8° C 24 Stunden erhalten. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus, sollte das
Produkt unmittelbar nach der Verdünnung verabreicht werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

Lagerungsbedingungen des verdünnten Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

„Polyethylen (PE)“ –Ampullen ohne Zusätze

Packungsgrößen:	1 und 4 x	1 ml
	1 und 4 x	2 ml
	1 und 4 x	4 ml
	1 und 4 x	6 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Chiesi Pharmaceuticals GmbH
1010 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-24706

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

03.10.2002/16.02.2016

10. STAND DER INFORMATION

09/2017

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig

