

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pamifos 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 15 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 60 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

Eine Durchstechflasche mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 90 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

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 Mammakarzinoms
- Multiples Myelom Stadium III

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

Pamifos 3 mg/ml ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und muss daher vor der Anwendung immer 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 sollte 60 mg/Stunde (1 mg/min) nicht überschreiten, und die Konzentration von Pamidronsäure, Dinatriumsalz der Infusionslösung sollte 90 mg/250 ml nicht überschreiten. Eine Dosis von 90 mg gelöst in 250 ml Infusionslösung muss üblicherweise über einen Zeitraum von 2 Stunden appliziert werden. Bei Patienten mit multiplem Myelom oder tumorinduzierter Hyperkalzämie 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 vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden.

Pamidronsäure, Dinatriumsalz soll unter Aufsicht eines Arztes gegeben werden, der die

Tabelle 1

Initialer Plasma-Kalziumspiegel		Empfohlene Gesamtdosis von Pamidronsäure, Dinatriumsalz	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	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

Tabelle 2

Indikation	Behandlungsschema	Infusionslösung (mg/ml)	Infusionsgeschwindigkeit (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

Möglichkeiten hat, klinische und biochemische Parameter zu kontrollieren.

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

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

Nur frisch hergestellte und klare Lösungen verwenden!

Tumorinduzierte Hyperkalzämie:

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

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

Siehe Tabelle 1

Die Gesamtdosis an Pamidronsäure, Dinatriumsalz kann entweder als Einzelinfusion oder auf mehrere Infusionen verteilt über 2–4 aufeinanderfolgende Tage gegeben werden. Sowohl bei der Initialbehandlung als auch bei jeder Wiederholung der Behandlung beträgt die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus maximal 90 mg. Höhere Dosierungen verbesserten das klinische Ergebnis nicht.

Eine signifikante Senkung des Serumkalziums wird im Allgemeinen 24–48 Stunden nach Gabe von Pamidronsäure, Dinatriumsalz 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 wie-

derholt werden. Bisherige klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Pamidronsäure, Dinatriumsalz 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 sich eine wesentliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten zeigt.

Siehe Tabelle 2

Niereninsuffizienz:

Pamifos 3 mg/ml soll Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht appliziert werden, es sei denn, es liegt eine lebensbedrohliche tumorinduzierte Hyperkalzämie vor, bei welcher der Nutzen der Behandlung das 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 Pamidronsäure, Dinatriumsalz. Bei Patienten, die Pamidronsäure, Dinatriumsalz zur Behandlung von Knochenmetastasen erhalten und darunter Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion entwickeln, sollte die Behandlung

Pamifos 3 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

medac

mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz eingestellt werden, bis die Nierenfunktion nicht mehr als 10 % vom Ausgangswert abweicht.

Leberinsuffizienz:

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Es darf nicht gestillt werden (siehe auch Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungWarnhinweise

Pamifos 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).

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

Die maximale Dosis des Arzneimittels (90 mg) enthält 0,65 mmol Natrium. Dies ist bei Patienten unter natriumarmer Diät zu berücksichtigen.

Pamifos 3 mg/ml darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten gegeben werden. Wenn andere den Blutkalziumspiegel senkende Arzneimittel in Kombination mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz angewendet werden, kann dies eine signifikante Hypokalzämie zur Folge haben.

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

Vorsichtsmaßnahmen

Serumelektrolyte, Kalzium und Phosphat sollten nach Beginn der Therapie mit Pamifos 3 mg/ml kontrolliert werden. Bei Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombopenie sollten regelmäßige hämatologische Untersuchungen durchgeführt werden. Patienten, die sich einer Schilddrüsenoperation unterzogen haben, 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 mit Hämodialyse und Peritonealdialyse unterziehen) ohne ersichtliche Zunahme von Nebenwirkungen angewendet.

Es gibt jedoch nur wenig Erfahrung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Patienten mit einer schweren Einschränkung der Nierenfunktion (Serum-Kreatinin: > 440 Mikro-

mol/l oder 5 mg/dl bei Patienten mit TH [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 Pamifos 3 mg/ml mit Vorsicht und unter sorgfältiger Kontrolle der Nierenfunktion eingesetzt werden.

Die Flüssigkeitsbilanz (Urinausscheidung, tägliches Gewicht) soll ebenfalls sorgfältig beobachtet werden. Die Erfahrungen mit der Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterziehen, sind sehr begrenzt.

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

Insbesondere bei Patienten, die wiederholt Infusionen mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz über einen längeren Zeitraum erhalten sowie Patienten, 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 abgebrochen werden. Bei Patienten mit multiplem Myelom wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) nach einer Langzeitbehandlung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz berichtet. Ein kausaler Zusammenhang mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz 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 Pamidronsäure, Dinatriumsalz ist bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht bewiesen.

Osteonekrose der Kieferknochen

In seltenen Fällen wurde bei Patienten, die mit Bisphosphonaten einschließlich Pamidronat behandelt wurden, über Osteonekrosen 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 steht in Verbindung mit dentalen Eingriffen wie Zahnextraktion. Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und zeigten 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pamidronsäure, Dinatriumsalz wurde gleichzeitig mit den häufig angewendeten antitumorösen Arzneimitteln eingesetzt, ohne dass signifikante Wechselwirkungen beobachtet wurden.

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

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

4.6 Schwangerschaft und StillzeitAnwendung in der Schwangerschaft:

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine eindeutigen Hinweise für eine Teratogenität. Pamidronat könnte aufgrund der pharmakologischen Wirkung auf die Kalzium-Homeostase ein Risiko für den Fötus und das Neugeborene darstellen. Bei Verabreichung an Tiere während der gesamten Trächtigkeitdauer kann Pamidronat Störungen der Knochenmineralisation, insbesondere der langen Röhrenknochen mit daraus resultierender Verkrümmung verursachen.

Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Pamidronsäure, Dinatriumsalz – außer in Fällen einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie – wäh-

rend der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Anwendung in der Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob Pamifos 3 mg/ml beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da tierexperimentelle Studien gezeigt haben, dass Pamidronsäure, Dinatriumsalz in die Muttermilch übertritt, kann ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden.

Daher dürfen Frauen, die mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz behandelt werden, nicht stillen (siehe auch Abschnitt 4.3).

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Pamidronsäure, Dinatriumsalz sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend.

Die häufigsten (>1/10) symptomatischen Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome und leichtes Fieber. Dieses leichte Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um 1–2 °C) tritt üblicherweise innerhalb 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.

Akute „grippeähnliche“ Symptome treten üblicherweise nur nach der ersten Pamidronatinfusion auf. Insbesondere nach Gabe der höchsten Dosis tritt häufig (>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.

Beim Vergleich der Wirkung von Zolendronat (4 mg) und Pamidronat (90 mg) im Rahmen einer klinischen Studie trat die Nebenwirkung Vorhofflimmern in der Pamidronatgruppe häufiger auf (12/556, 2,2 %) als in der Zolendronatgruppe (3/563, 0,5 %). Zuvor wurde im Rahmen einer klinischen Studie mit Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose beobachtet, dass bei den mit Zolendronsäure (5 mg) behandelten Patientinnen schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Form von Vorhofflimmern häufiger auftraten als unter Placebo (1,3 % versus 0,6 %). Der Mechanismus, der zu dieser erhöhten Inzidenz von Vorhofflimmern im Zusammenhang mit einer Behandlung mit Zolendronsäure und Pamidronat führt, ist nicht bekannt.

Häufigkeitsangaben:

Sehr häufig (>1/10)

Häufig (>1/100, <1/10)

Gelegentlich (>1/1.000, <1/100)

Selten (>1/10.000, <1/1.000)

Sehr selten (<1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 4

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

4.9 Überdosierung

Patienten, die 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.

Bisher wurde über keinen Fall einer Überdosierung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz 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

Pamidronsäure, Dinatriumsalz, der Wirkstoff von Pamifos 3 mg/ml, ist ein potenter Inhibitor der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption. Pamidronsäure, Dinatriumsalz geht eine starke Bindung mit Hydroxyapatitkristallen ein und hemmt *in vitro* die Bildung und Auflösung dieser Kristalle. *In vivo* kann die Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption mindestens teilweise auf die Bindung des 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 knochengebundenen Bisphosphonats ist jedoch offenbar der Hauptwirkungsmechanismus *in vitro* und *in vivo*.

In experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Pamidronat die tumorinduzierte Osteolyse hemmt, wenn es vor oder zum Zeitpunkt der Inokulation oder Transplantation von Tumorzellen gegeben wird. Veränderungen biochemischer Parameter, die den hemmenden Effekt von Pamidronsäure, Dinatriumsalz auf die tumorinduzierte Hyperkalzämie widerspiegeln, sind die Senkung des Serumkalziums und -phosphats und sekundär die Abnahme der Ausscheidung von Kalzium, Phosphat und Hydroxyprolin im Urin. 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 Pamidronsäure, Dinatriumsalz 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 multiplen 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, und ein NNT-Wert von 11, um einen Patienten zusätzlich vor Schmerz zu bewahren. Die besten Wirkungen 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:

Pamidronsäure, Dinatriumsalz 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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig (> 1/100, < 1/10) Lymphopenie Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100) Anämie, Leukopenie Sehr selten (< 1/10000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100) Hypersensitivität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Bronchospasmus, Dyspnoe, angio-neurotisches Ödem Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle Anaphylaktischer Schock, Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig (> 1/10) Hypokalzämie, Hypophosphatämie Häufig (> 1/100, < 1/10) Hypomagnesiämie Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100) Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Hybernatriämie Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle Hybernatriämie mit Verwirrheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig (> 1/100, < 1/10) Kopfschmerzen Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100) Agitation, Verwirrheitszustand, Schwindel, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Lethargie Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle Krampfanfälle, visuelle Halluzinationen, symptomatische Hypokalzämie (Parästhesien, Tetanie, Muskelkrämpfe)
Augenerkrankungen	Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100) Uveitis (Iritis, Iridozyklitis), Skleritis, Episkleritis, Konjunktivitis Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle Xanthopsie, Augenhöhlenentzündung
Herzerkrankungen/Gefäßerkrankungen	Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100) Hypertonie Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle Hypotonie, Verschlechterung einer Herzerkrankung (Linksherzinsuffizienz/ Stauungsinsuffizienz) mit Dyspnoe, Lungenödem infolge Flüssigkeitsüberladung Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) Vorhofflimmern
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig (> 1/100, < 1/10) Übelkeit, Erbrechen Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100) Bauchschmerzen, Anorexie, Diarrhoe, Obstipation, Dyspepsie Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle Gastritis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100) Hautausschlag, Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig (> 1/100, < 1/10) Vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie Gelegentlich (> 1/1.000, < 1/100) Muskelkrämpfe Selten (> 1/10.000, < 1/1.000) Vorwiegend im Kieferbereich lokalisierte Osteonekrosen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten (> 1/10.000, < 1/10.000) Fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich kollabierender Variante, nephrotisches Syndrom, Nierentubulusstörung, Glomerulonephropathie, tubulointerstitielle Nephritis Sehr selten (< 1/10000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit multiplem Myelom, Hämaturie, akutes Nierenversagen, Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig (> 1/10) Fieber und grippeähnliche Symptome, manchmal begleitet von Unwohlsein, Rigor, Müdigkeit und Flush Häufig (> 1/100, < 1/10) Reaktionen an der Infusionsstelle, wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung und Phlebitis an der Infusionsstelle, Thrombophlebitis, allgemeiner Körperschmerz
Untersuchungen	Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich gemeldeter Einzelfälle abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Kreatinin- und Harnstoffwerte im Serum

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 Pamidronsäure, Dinatriumsalz (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 Pamidronsäure, Dinatriumsalz beeinflusst. Da keine klinischen Daten für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vorliegen, können keine spezifischen Empfehlungen für diese Patientengruppe gegeben werden. Pamifos 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. 3-mal 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 Pamidronsäure, Dinatriumsalz (entspricht in etwa einer intravenösen Dosis von 1,2 mg/kg) und mehr (entspricht dem 0,7-Fachen der höchsten empfohlenen Dosis für eine einmalige intravenöse Infusion beim Menschen) wurde bei Ratten eine verlängerte Trächtigkeit und ein verlängerter Geburtsvorgang, mit der Folge einer erhöhten Sterblichkeit der neugeborenen Tiere beobachtet.

Für eine Teratogenität von intravenös appliziertem Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei trächtigen Ratten geben die Studien keine eindeutigen Hinweise, obwohl hohe Dosen (12 und 15 mg/kg/Tag) mit toxischen Effekten auf das Muttertier und Entwicklungsstörungen des Fötus (fötale Ödeme und Verkürzung der Knochen) und Dosen von 6 mg/kg/Tag und mehr mit reduzierter Verknöcherung verbunden waren.

Geringere Dosen von intravenös appliziertem Pamidronsäure, Dinatriumsalz (1–6 mg/kg/Tag) beeinflussten den normalen Geburtsvorgang bei Ratten (vorgeburtliche Beeinträchtigung und Fetotoxizität). Diese Wirkungen (fötale Entwicklungsstörungen, verlängerte Geburtsdauer und reduzierte Überlebensrate der Jungtiere) wurden vermutlich durch eine Verminderung der mütterlichen Serum-Kalziumspiegel verursacht.

An trächtigen Kaninchen wurden aufgrund der Toxizität für das Muttertier nur geringe intravenöse Dosierungen getestet, aber die höchste untersuchte Dosis (1,5 mg/kg/Tag) führte zu einer erhöhten Resorptionsrate und einer verminderten Verknöcherung. Jedoch konnten keine Anzeichen für eine Teratogenität beobachtet werden.

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

Karzinogenität und Mutagenität:

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche: 4 Jahre

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

Packungsgrößen:

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

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

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

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

Keine Lösungen verwenden, die Partikel enthalten.

Nach der Anwendung sind nicht verwendete Restmengen zu verwerfen.

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

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

Pamifos 3 mg/ml

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

medac

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Fehlandtstraße 3
20354 Hamburg

8. ZULASSUNGSNUMMER

59200.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

17.05.2004

10. STAND DER INFORMATION

22.01.2009

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin