

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pamipro 3 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Bevat per ml concentraat voor oplossing voor infusie 3 mg dinatriumpamidronaat, overeenkomend met 2,527 mg pamidroninezuur.

1 injectieflacon met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 15 mg dinatriumpamidronaat.
1 injectieflacon met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 30 mg dinatriumpamidronaat.
1 injectieflacon met 20 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 60 mg dinatriumpamidronaat.
1 injectieflacon met 30 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 90 mg dinatriumpamidronaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.
Kleurloze, heldere oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Pamipro 3 mg/ml is geïndiceerd voor de behandeling van aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogde activiteit van osteoclasten:

- tumorgeïnduceerde hypercalciëmie
- osteolytische laesies bij patiënten met aan borstkanker gerelateerde botmetastasen
- multipel myeloom stadium III

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Tumorgeïnduceerde hypercalciëmie

De patiënt dient voldoende gerehydrateerd te worden met een 0,9 % (g/v) natriumchlorideoplossing voorafgaand aan en gedurende de toediening van dinatriumpamidronaat (zie rubriek 4.4).

De totale dosis dinatriumpamidronaat die moet worden gebruikt voor de gehele behandeling hangt af van de initiële serumwaarde van het calcium. De volgende aanbevelingen zijn afgeleid van klinische data gebaseerd op ongecorrigeerde calciumwaarden. Echter, de aangegeven doses zijn ook bruikbaar voor calciumwaarden die zijn gecorrigeerd voor serumeiwit of albumine bij gerehydrateerde patiënten.

Tabel 1

Initiële plasmacalciumwaarde		Aanbevolen totale dosis dinatriumpamidronaat	Concentratie van de infusievloeistof	Maximale infusiesnelheid
(mmol/l)	(mg % = mg/100 ml)	(mg)	mg/ml	mg/uur
< 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

De totale dosis dinatriumpamidronaat kan ofwel als een enkelvoudig infuus, ofwel als meerdere infusies gedurende 2 tot 4 opeenvolgende dagen worden toegediend. De maximale dosis per behandeling bedraagt 90 mg voor zowel een initiële kuur als voor de vervolgcuren. Hogere doses hebben niet tot een betere klinische respons geleid.

Een significante afname van de serumcalciumwaarde wordt doorgaans 24 tot 48 uur na toediening van dinatriumpamidronaat waargenomen, en normalisering wordt gewoonlijk bereikt na 3 tot 7 dagen. Wanneer normocalciëmie binnen deze tijd niet wordt gerealiseerd, mag een volgende dosis worden toegediend. De duur van de respons kan van patiënt tot patiënt variëren en de behandeling kan worden herhaald wanneer de hypercalciëmie terugkeert. De klinische ervaring met dinatriumpamidronaat suggereert tot dusver dat de behandelingen minder effectief worden naarmate het aantal stijgt.

Osteolytische laesies bij multipel myeloom

De aanbevolen dosis is 90 mg, iedere 4 weken.

Osteolytische laesies bij patiënten met aan borstkanker gerelateerde botmetastasen

De aanbevolen dosis is 90 mg, iedere 4 weken. Deze dosis kan desgewenst eveneens worden toegediend met intervallen van 3 weken indien dit samenvalt met het schema van de chemotherapie. De behandeling moet worden voortgezet totdat er aanwijzingen zijn voor een substantiële afname van het algehele functioneren van de patiënt.

Indicatie	Behandelschema	Infusievloeistof (mg/ml)	Infusiesnelheid (mg/uur)
Botmetastasen	90 mg / 2 uur iedere 4 weken	90 / 250	45
Multipel myeloom	90 mg / 4 uur iedere 4 weken	90 / 500	22,5

Nierinsufficiëntie

Pamipro 3 mg/ml mag niet worden toegediend aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min), tenzij er sprake is van een tumorgeïnduceerde, levensbedreigende hypercalciëmie waarbij de voordelen opwegen tegen het potentiële risico (zie ook rubriek 4.4. en 5.2).

Zoals ook geldt voor andere intraveneuze bisfosfonaten, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen; bijvoorbeeld serumcreatininemetingen voorafgaand aan iedere dosis dinatriumpamidronaat. Bij patiënten die dinatriumpamidronaat krijgen toegediend voor de behandeling van botmetastasen of multipel myeloom en die tekenen van achteruitgang van de nierfunctie vertonen, moet de toediening van dinatriumpamidronaat worden uitgesteld totdat de nierfunctie terugkeert tot ten minste 90 % van de uitgangswaarde. Deze aanbeveling is gebaseerd op een klinisch onderzoek waarin achteruitgang van de nierfunctie als volgt werd gedefinieerd:

- Voor patiënten met een normaal creatinine bij baseline, een verhoging van 0,5 mg/dl.
- Voor patiënten met een abnormaal creatinine bij baseline, een verhoging van 1,0 mg/dl.

Een farmacokinetisch onderzoek bij patiënten met kanker en een normale of een verminderde nierfunctie toont aan dat aanpassing van de dosis niet nodig is in het geval van lichte (creatinineklaring 61-90 ml/min) of matige (creatinineklaring 30-60 ml/min) nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten mag de infusiesnelheid niet hoger zijn dan 90 mg/4 uur (ongeveer 20-22 mg/uur).

Leverinsufficiëntie

Een farmacokinetisch onderzoek toont aan dat een aanpassing van de dosis niet noodzakelijk is bij patiënten met een licht tot matig abnormale leverfunctie. Dinatriumpamidronaat is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen worden gedaan voor de toediening van dinatriumpamidronaat bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Pediatri sche patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Pamipro 3 mg/ml bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Pamipro 3 mg/ml is een concentraat voor oplossing voor infusie en moet daarom, voorafgaand aan gebruik, altijd worden verdund in een infusievloeistof die geen calcium bevat (0,9 % natriumchloride of 5 % glucose). De verdunde oplossing moet langzaam worden toegediend (zie ook rubriek 4.4).

Voor informatie over de verenigbaarheid met infusievloeistoffen, zie rubriek 6.6.

De infusiesnelheid mag nooit hoger zijn dan 60 mg/uur (1 mg/min) en de concentratie van het dinatriumpamidronaat in de infusievloeistof mag niet hoger zijn dan 90 mg/250 ml. Een dosis van 90 mg moet normaliter gedurende 2 uur als infuus worden toegediend in 250 ml infusievloeistof. Bij patiënten met multipel myeloom of met tumorgeïnduceerde hypercalciëmie wordt aanbevolen om de infusiesnelheid te beperken tot 90 mg in 500 ml gedurende 4 uur. Teneinde lokale reacties op de infusieplaats te minimaliseren, moet de canule voorzichtig worden ingebracht in een relatief grote ader.

Dinatriumpamidronaat moet worden toegediend onder toezicht van een arts en in aanwezigheid van voorzieningen om de klinische en biochemische effecten te kunnen controleren. Patiënten die behandeld worden met Pamipro 3 mg/ml dienen de bijsluiter en de herinneringskaart voor de patiënt te ontvangen.

Gebruik alleen vers bereide en heldere verdunde oplossingen!

4.3 Contra-indicaties

Pamipro 3 mg/ml is gecontra-indiceerd in geval van

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor andere bisfosfonaten, of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- borstvoeding

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Pamipro 3 mg/ml mag nooit als een bolusinjectie worden gegeven, maar moet altijd worden verdund en daarna als langzaam intraveneus infuus worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Voorafgaand aan de toediening van Pamipro 3 mg/ml moeten patiënten onderzocht worden om zich ervan te verzekeren dat zij voldoende gehydrateerd zijn. Dit is vooral belangrijk bij patiënten die met diuretica worden behandeld.

Standaard hypercalciëmie gerelateerde metabolische parameters, waaronder serumcalcium en -fosfaat, moeten worden gecontroleerd na de start van de therapie met Pamipro 3 mg/ml. Patiënten die

schildklierchirurgie hebben ondergaan, kunnen bijzonder gevoelig zijn voor het ontstaan van hypocalciëmie als gevolg van relatief hypoparathyreoïdisme.

Bij sommige patiënten met tumorgeïnduceerde hypercalciëmie zijn convulsies opgetreden. Deze werden veroorzaakt door de veranderingen in elektrolyten die samenhangen met deze aandoening en een effectieve behandeling ervan.

Bij patiënten met een hartaandoening, in het bijzonder ouderen, kan een overlading met fysiologisch zout leiden tot hartfalen (linkerventrikelfalen of congestief hartfalen). Koorts (influenza-achtige symptomen) kan eveneens bijdragen tot deze achteruitgang.

Patiënten met anemie, leukopenie of trombocytopenie moeten regelmatig hematologisch worden onderzocht.

De veiligheid en werkzaamheid van dinatriumpamidronaat bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Dit geneesmiddel bevat 0,65 mmol natrium per maximale dosis (90 mg). Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet.

Nierinsufficiëntie

Bisfosfonaten, waaronder Pamipro 3 mg/ml, zijn in verband gebracht met niertoxiciteit die zich manifesteert in de vorm van een verslechterde nierfunctie en potentieel nierfalen. Een afname van de nierfunctie, progressie tot nierfalen en dialyse zijn gerapporteerd bij patiënten na een startdosis of eenmalige dosis Pamipro 3 mg/ml. Een verslechtering van de nierfunctie (inclusief nierfalen) is ook gemeld na langdurige behandeling met Pamipro 3 mg/ml van patiënten met multipel myeloom.

Pamipro 3 mg/ml wordt voornamelijk onveranderd door de nieren uitgescheiden (zie rubriek 5.2), bijgevolg kan het risico op nierbijwerkingen groter zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Vanwege het risico op klinisch significante afname van de nierfunctie, met mogelijk nierfalen als gevolg, mogen eenmalige doses Pamipro 3 mg/ml niet hoger zijn dan 90 mg, en moet de aanbevolen infusiesnelheid worden nageleefd (zie rubriek 4.2).

Zoals ook geldt voor andere intraveneuze bisfosfonaten wordt controle van de nierfunctie aanbevolen, bijvoorbeeld, serumcreatininemetingen voorafgaand aan iedere dosis Pamipro 3 mg/ml.

Bij patiënten die gedurende lange tijd regelmatig infusen met Pamipro 3 mg/ml krijgen toegediend, en in het bijzonder bij patiënten met vooraf bestaande nierziekte of een predispositie voor nierinsufficiëntie (bv. patiënten met multipel myeloom en/of tumorgeïnduceerde hypercalciëmie), moeten regelmatig standaard laboratoriumonderzoeken en controles van de klinische parameters van de nierfunctie worden uitgevoerd voor elke dosis Pamipro 3 mg/ml.

Bij patiënten die Pamipro 3 mg/ml krijgen toegediend voor de behandeling van botmetastasen of multipel myeloom, moet de toediening worden uitgesteld als de nierfunctie is afgenomen (zie rubriek 4.2).

Pamipro 3 mg/ml mag niet worden toegediend in combinatie met andere bisfosfonaten, omdat de effecten van deze combinatie niet werden onderzocht.

Leverinsufficiëntie

Er kunnen geen specifieke aanbevelingen voor patiënten met ernstige leverinsufficiëntie worden gegeven, omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn voor deze patiëntenpopulatie (zie rubriek 4.2).

Calcium en vitamine D-suppletie

Bij afwezigheid van hypercalciëmie moeten patiënten met hoofdzakelijk osteolytische metastasen of multipel myeloom die een risico lopen op calcium- of vitamine D-deficiëntie, en patiënten met de

botziekte van Paget, orale calcium en vitamine D-supplementen krijgen toegediend om het risico op hypocalciëmie te beperken.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONJ) is gemeld bij patiënten die in klinische onderzoeken en na het op de markt brengen werden behandeld met pamidronaat.

Het begin van de behandeling of een nieuw behandelingstraject dient te worden vertraagd bij patiënten met niet-genezen open laesies van zacht weefsel in de mond, met uitzondering van medische noodsituaties.

Een gebitsonderzoek met passende preventieve tandheelkunde en een individuele beoordeling van voordelen en risico's wordt voorafgaand aan de behandeling met bisfosfonaten aanbevolen bij patiënten met concomitante risicofactoren.

De volgende risicofactoren dienen in ogenschouw te worden genomen bij het evalueren van het individuele risico op het ontwikkelen van ONJ:

- Potentie van het bisfosfonaat (groter risico bij uiterst potente samenstellingen), de toedieningsweg (groter risico bij parenterale toediening) en cumulatieve dosis bisfosfonaat
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. anemie, stollingsstoornissen, infectie), roken
- Concomitante behandelingen: chemotherapie, angiogeneseremmers (zie rubriek 4.5), radiotherapie aan de nek en het hoofd, corticosteroïden
- Voorgeschiedenis van tandziekte, slechte mondhygiëne, parodontale ziekte, invasieve gebitsprocedures (bijv. tandextracties) en slecht passende gebitsprothesen

Alle patiënten dienen te worden aangespoord om te zorgen voor een goede mondhygiëne en voor reguliere gebitscontroles, en om symptomen in de mond, zoals tandmobiliteit, pijn of zwelling of het niet-genezen van zweren of afscheiding tijdens de behandeling met Pamipro 3 mg/ml onmiddellijk te melden. Tijdens de behandeling dienen invasieve gebitsbehandelingen alleen te worden uitgevoerd na zorgvuldige overweging en te worden vermeden op momenten nabij de toediening van pamidronaat. Voor patiënten die osteonecrose van de kaak ontwikkelen tijdens de behandeling met bisfosfonaat kan tandchirurgie de toestand verergeren. Voor patiënten die gebitsbehandelingen nodig hebben zijn er geen gegevens beschikbaar waaruit blijkt of beëindiging van de behandeling met bisfosfonaat het risico op osteonecrose van de kaak verkleint.

Het behandelplan voor de patiënten die ONJ ontwikkelen dient te worden opgesteld in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of mondchirurg met deskundigheid op het gebied van ONJ.

Tijdelijke onderbreking van de behandeling met pamidronaat dient te worden overwogen tot de conditie herstelt en de bijdragende risicofactoren verminderd zijn, indien mogelijk.

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder chronische oorinfecties optreden.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een

volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Pijn van het skeletspierstelsel

Sinds de introductie van het product op de markt is ernstige bot-, gewrichts- en/of spierpijn gemeld, met soms arbeidsongeschiktheid tot gevolg, bij patiënten die bisfosfonaten innemen. Zulke meldingen zijn echter zeldzaam. Tot deze categorie van geneesmiddelen behoort ook Pamipro 3 mg/ml (dinatriumpamidronaat voor infusie). De symptomen kunnen één dag tot verscheidene maanden na aanvang van de behandeling met het geneesmiddel ontstaan. Bij de meeste patiënten verdwenen de symptomen na stopzetting van de behandeling. Bij een minderheid van de patiënten keerden de symptomen terug wanneer hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat werd toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dinatriumpamidronaat is gelijktijdig toegediend met gebruikelijke anti-kankermiddelen zonder dat significante interacties zijn opgetreden.

Pamipro 3 mg/ml moet niet gelijktijdig worden toegediend met andere bisfosfonaten (zie ook rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van andere bisfosfonaten, andere antihypercalciëmiene geneesmiddelen of calcitonine kan leiden tot hypocalciëmie met gerelateerde klinische symptomen (paresthesie, tetanie, hypotensie).

Dinatriumpamidronaat is gebruikt in combinatie met calcitonine bij patiënten met ernstige hypercalciëmie met als gevolg een synergisch effect waardoor het serumcalcium sneller daalt.

Voorzichtigheid is geboden wanneer dinatriumpamidronaat wordt gecombineerd met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen.

Bij patiënten met multipel myeloom kan het risico op nierinsufficiëntie worden verhoogd wanneer dinatriumpamidronaat in combinatie met thalidomide wordt gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden als pamidronaat wordt toegediend met anti-angiogenese geneesmiddelen, aangezien er een toename in de incidentie van ONJ waargenomen is bij patiënten die tegelijkertijd met deze geneesmiddelen zijn behandeld.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten zeer effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens voor het gebruik van pamidronaat bij zwangere vrouwen. Er is geen eensluidend bewijs voor teratogeniciteit in dierstudies. Pamidronaat kan risico's inhouden voor de ongeboren vrucht of het pasgeboren kind in verband met de farmacologische werking op de calciumhomeostase. Wanneer het wordt toegediend gedurende de gehele drachtperiode bij dieren kan pamidronaat afwijkingen in de botmineralisatie veroorzaken. Met name bij langwerpige botten kan dit resulteren in een hoekvormige afwijking.

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom mag dinatriumpamidronaat niet worden toegediend aan zwangere vrouwen, tenzij er sprake is van levensbedreigende hypercalciëmie.

Borstvoeding

Uit zeer beperkte ervaring blijkt dat de uitscheiding van pamidronaat in de moedermelk zich onder de detectiegrens bevindt. Bovendien is de orale biologische beschikbaarheid gering waardoor totale absorptie van pamidronaat door een met moedermelk gevoede zuigeling onwaarschijnlijk is. Omdat de ervaring echter uiterst beperkt is en omdat pamidronaat een belangrijke impact kan hebben op de botmineralisatie wordt het geven van borstvoeding tijdens de behandeling niet aangeraden.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat slaperigheid en/of duizeligheid kan optreden na een Pamipro 3 mg/ml infuus. In dat geval mogen zij geen voertuigen besturen, potentieel gevaarlijke machines bedienen, of andere activiteiten uitvoeren die gevaar kunnen opleveren door een verminderde alertheid.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van dinatriumpamidronaat zijn doorgaans mild en van voorbijgaande aard. De meest voorkomende bijwerkingen zijn asymptomatische hypocalciëmie en koorts (een toename van de lichaamstemperatuur van 1 - 2°C), die gewoonlijk binnen 48 uur na infusie optreden. Koorts verdwijnt meestal spontaan en vereist geen behandeling.

Acute "influenza-achtige" reacties treden doorgaans alleen op tijdens het eerste pamidronaatinfuus. Lokale ontsteking van zacht weefsel op de plaats van infusie treedt vaak op ($\geq 1/100$, $< 1/10$), in het bijzonder bij de hoogste dosering.

Osteonecrose van de kaak:

Er zijn gevallen van osteonecrose (van de kaak) gerapporteerd, vooral bij kankerpatiënten die behandeld zijn met geneesmiddelen die botresorptie blokkeren, zoals Pamipro 3 mg/ml (zie sectie 4.4). Veel van deze patiënten ontvingen ook chemotherapie en corticosteroiden en vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis. De meerderheid van de rapportages hadden betrekking op kankerpatiënten die tandextracties of andere vormen van tandchirurgie hadden ondergaan.

Atriale fibrillatie:

Toen de effecten van zoledronaat (4 mg) en pamidronaat (90 mg) in één klinische trial werden vergeleken, was het aantal ongewenste gebeurtenissen met atriale fibrillatie hoger bij de pamidronaatgroep (12/556, 2,2 %) dan bij de zoledronaatgroep (3/563, 0,5 %). Bij een klinische trial waarin patiënten met postmenopauzale osteoporose werden onderzocht, werd al eerder opgemerkt dat

met zoledroninezuur behandelde patiënten (5 mg) een hoger percentage ongewenste gebeurtenissen met atriale fibrillatie hadden in vergelijking met placebo (1,3 % ten opzichte van 0,6 %). Het mechanisme achter de verhoogde incidentie van atriale fibrillatie in verband met zoledroninezuur en behandeling met pamidronaat is niet bekend.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Sinds de introductie van het product zijn de volgende reacties gemeld (frequentie zelden):
Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

Bijwerkingen (Tabel 2) zijn gerangschikt volgens frequentie, met de meest voorkomende bijwerkingen eerst, op basis van de volgende definitie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 2

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Zeer zelden:	Reactivatie van Herpes simplex, reactivatie van Herpes zoster
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Vaak:	Anemie, trombocytopenie, lymfocytopenie
Zeer zelden:	Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms:	Allergische reacties, met inbegrip van anafylactoïde reacties, bronchospasme/dyspneu, Quincke-oedeem (angioneurotisch oedeem)
Zeer zelden:	Anafylactische shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Zeer vaak:	Hypocalciëmie, hypofosfatemie
Vaak:	Hypokaliëmie, hypomagnesiëmie
Zeer zelden:	Hyperkaliëmie, hypernatriëmie
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Symptomatische hypocalciëmie (paresthesie, tetanie), hoofdpijn, insomnia, somnolentie
Soms:	Epileptische insulden, agitatie, duizeligheid, lethargie
Zeer zelden:	Verwardheid, visuele hallucinaties
Oogaandoeningen	
Vaak:	Conjunctivitis
Soms:	Uveïtis (iritis, iridocyclitis)
Zeer zelden:	Scleritis, episcleritis, xanthopsie
Niet bekend:	Orbitale ontsteking
Hartaandoeningen	
Zeer zelden:	Linkerventrikelfalen (dyspneu, longoedeem), congestief hartfalen (oedeem) als gevolg van vloeistofoverbelasting
Niet bekend:	Atriale fibrillatie
Bloedvataandoeningen	
Vaak:	Hypertensie
Soms:	Hypotensie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Zeer zelden:	Acuut ademhalingsnoodsyndroom, interstitiële longaandoening
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Vaak:	Nausea, braken, anorexie, abdominale pijn, diarree, obstipatie, gastritis

Soms:	Dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak:	Rash
Soms:	Pruritus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Vaak:	Voorbijgaande botpijn, artralgie, myalgie
Soms:	Spierkramp
Zelden:	Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen
Zeer zelden:	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
Niet bekend:	Osteonecrose van de kaak
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms:	Acuut nierfalen
Zelden:	Focale segmentale glomerulosclerose met inbegrip van de collapsvariant, nefrotisch syndroom
Zeer zelden:	Verslechtering van pre-existente nierziekte, hematurie, aandoening van de niertubuli, nefritis van het tubulair interstitium, glomerulonefropathie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeer vaak:	Koorts en influenza-achtige symptomen, soms vergezeld van malaise, koude rillingen, vermoeidheid, en opvliegers
Vaak:	Reacties op de infusieplaats (pijn, roodheid, zwelling, verharding, flebitis, tromboflebitis), algemene lichaamsspijn
Onderzoeken	
Vaak:	Verhoogd bloedcreatinine
Soms:	Abnormale leverfunctietest, verhoogd bloedureum

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Patiënten die een hogere dan aanbevolen dosis hebben gekregen, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd. In het geval van een klinisch significante hypocalciëmie met paresthesie, tetanie en hypotensie, kan herstel worden bewerkstelligd door middel van een infuus met calciumgluconaat. Een acute hypocalciëmie wordt niet verwacht op te treden als gevolg van pamidronaat, omdat de plasmaspiegels van het calcium progressief dalen gedurende meerdere dagen na behandeling. Er is geen informatie beschikbaar voor de behandeling van een overdosis met dinatriumpamidronaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen die de botstructuur en mineralisatie beïnvloeden, bisfosfonaten, ATC-code: M05 BA 03

Werkingsmechanisme

Dinatriumpamidronaat, het werkzame bestanddeel van Pamipro 3 mg/ml, is een krachtige remmer van osteoclastische botresorptie. Het bindt sterk aan hydroxyapatietkristallen en remt de vorming en het oplossen van deze kristallen *in vitro*. Remming van de osteoclastische botresorptie *in vivo* kan ten minste voor een deel te wijten zijn aan de binding van het geneesmiddel aan het botmineraal.

Pamidronaat onderdrukt de toegang van osteoclast-precursoren tot het bot en de daardoor opgewekte transformatie tot rijpe absorberende osteoclasten. Het overheersende werkingsmechanisme *in vitro* en *in vivo* lijkt echter te liggen in het lokale en directe antiresorptieve effect van het botgebonden bisfosfonaat.

Experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat pamidronaat de tumorgeïnduceerde osteolyse remt wanneer het wordt toegediend voorafgaand aan, dan wel tijdens de inoculatie of transplantatie met tumorcellen. De biochemische veranderingen die samenhangen met het remmende effect van dinatriumpamidronaat op tumorgeïnduceerde hypercalciëmie, worden primair gekenmerkt door een afname van het serumcalcium en serumfosfaat en secundair door een afname van de uitscheiding in de urine van calcium, fosfaat en hydroxyproline. Een dosis van 90 mg bewerkstelligt een normocalciëmie in meer dan 90 % van de patiënten. De normalisatie van de plasmaspiegel van calcium kan eveneens leiden tot een normalisatie van de plasmaspiegel van het parathyroïdhormoon bij voldoende gerehydrateerde patiënten.

De serumspiegels van het parathyroid-hormone-related-protein (PTHrP) vertoont een omgekeerde relatie met de respons op pamidronaat. Geneesmiddelen die de tubulaire reabsorptie van calcium of de secretie van PTHrP remmen, kunnen behulpzaam zijn bij patiënten die niet reageren op pamidronaat.

Hypercalciëmie kan leiden tot een depletie van het extracellulair vochtvolume en tot een reductie van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). Door de controle van de hypercalciëmie verbetert dinatriumpamidronaat de GFR en verlaagt het de verhoogde serumcreatininewaarden bij de meeste patiënten.

Wanneer het wordt gebruikt als aanvulling op een systemische antineoplastische therapie, reduceert pamidronaat de botcomplicaties van niet-wervelfracturen, van radiotherapie of chirurgie van botcomplicaties, en verlengt het de tijd tot het eerste botgerelateerde incident.

Pamidronaat kan eveneens botpijn reduceren in ongeveer 50 % van de vrouwen met gevorderde borstkanker en met klinisch aantoonbare botmetastasen. Bij vrouwen met abnormale botscaans, maar normale röntgenfoto's vormt pijn de primaire indicator voor de behandeling.

Pamidronaat heeft bewezen de pijn te reduceren, het aantal pathologische fracturen en de behoefte aan radiotherapie te doen afnemen, de hypercalciëmie te corrigeren en de kwaliteit van leven te verbeteren bij patiënten met gevorderd multipel myeloom.

Een meta-analyse van bisfosfonaten bij meer dan 1100 patiënten met multipel myeloom heeft aangetoond dat de NNT (number of patients needed to treat) om één wervelfractuur te voorkomen 10 bedroeg, dat de NNT om de pijn bij één patiënt te voorkomen 11 bedroeg, en dat het beste effect werd gezien met pamidronaat en clodronaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Pamidronaat heeft een sterke affiniteit voor verkalkt weefsel en de complete eliminatie van pamidronaat uit het lichaam wordt niet waargenomen tijdens de looptijd van experimentele studies. Deze verkalkte weefsels worden daarom beschouwd als compartimenten met “schijnbare eliminatie”.

Absorptie

Dinatriumpamidronaat wordt toegediend als intraveneus infuus. Daarom is de absorptie per definitie compleet op het einde van de infusie.

Distributie

Plasmaconcentraties van pamidronaat stijgen snel na de start van het infuus en dalen snel na het stoppen van het infuus. De schijnbare distributie-halfwaardetijd in plasma bedraagt ongeveer 0,8 uur. Schijnbare steady-state concentraties worden daarom bereikt met infusies die meer dan ongeveer 2 - 3 uur duren. Piekplasmaspiegels van ongeveer 10 nmol/l worden bereikt na een intraveneus infuus van 60 mg, toegediend gedurende 1 uur.

Ongeacht de duur van de infusie (4 of 24 uur) wordt hetzelfde percentage (ca. 50 %) van de dosis in het lichaam vastgehouden na toediening van verschillende doses (30 - 90 mg) dinatriumpamidronaat. De cumulatie van pamidronaat in het bot is daarom niet beperkt in capaciteit, maar wordt uitsluitend bepaald door de toegediende cumulatieve dosis. Het percentage van het pamidronaat in de circulatie dat gebonden is aan plasmaproteïnen is relatief laag (minder dan 50 %) en neemt toe wanneer de calciumconcentratie pathologisch verhoogd is.

Eliminatie

Pamidronaat blijkt niet te worden uitgescheiden na biotransformatie. Na een intraveneus infuus, wordt 20-55 % van de dosis binnen 72 uur teruggevonden als onveranderd pamidronaat in de urine. Binnen de looptijd van experimenteel onderzoek wordt het restant van de dosis vastgehouden in het lichaam. Bij de uitscheiding in de urine van pamidronaat worden twee fasen waargenomen met schijnbare halfwaardetijden van resp. ongeveer 1,6 en 27 uur. Voor de totale plasmaklaring en nierklaring zijn waarden gerapporteerd van resp. 88 - 254 ml/min en 38 - 60 ml/min. De schijnbare plasmaklaring is ongeveer 180 ml/min. De schijnbare nierklaring is ongeveer 54 ml/min en er bestaat een tendens voor de nierklaring om te correleren met de creatinineklaring.

Karakteristieken bij patiënten

De hepatische en metabole klaring van pamidronaat hebben geen betekenis. Verslechtering van de leverfunctie wordt daarom niet verwacht invloed te hebben op de farmacokinetiek van dinatriumpamidronaat, hoewel er geen specifieke aanbevelingen kunnen worden gedaan voor deze patiëntenpopulatie, omdat er geen klinische ervaring bestaat bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Pamipro 3 mg/ml vertoont weinig potentieel voor interactie met andere geneesmiddelen, zowel op metabool niveau als op eiwitbindingniveau (zie bovenstaande rubriek 5.2). Een farmacokinetisch onderzoek, uitgevoerd bij kankerpatiënten, toonde geen verschillen in de plasma-AUC van pamidronaat tussen patiënten met een normale nierfunctie en patiënten met een milde tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) was de AUC van pamidronaat ongeveer driemaal hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring > 90 ml/min).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij drachtige ratten is aangetoond dat pamidronaat de placenta passeert en zich ophoopt in foetaal bot, op dezelfde wijze als is waargenomen bij volwassen dieren. Dinatriumpamidronaat heeft aangetoond de duur van de dracht, alsmede de duur van de bevalling bij ratten te verlengen. Dit resulteert in een toegenomen sterfte van pasgeborenen bij orale toediening van dagelijkse doses van 60 mg/kg (ongeveer equivalent aan 1,2 mg/kg intraveneus) of meer (0,7 x de hoogst aanbevolen humane dosis voor een enkelvoudig intraveneus infuus).

Er was geen eensluidend bewijs voor teratogeniciteit bij onderzoeken naar de intraveneuze toediening van dinatriumpamidronaat aan drachtige ratten, hoewel hoge doses (12 en 15 mg/kg/dag) verband hielden met maternale toxiciteit en een abnormale foetale ontwikkeling (foetaal oedeem en botverkorting), en doses van 6 mg/kg en hoger verband hielden met een verminderde botvorming. Lagere intraveneuze doses dinatriumpamidronaat (1 - 6 mg/kg/dag) verstoorde de normale parturatie bij de rat (pre-partum onrust en foetotoxiciteit). Deze effecten – foetale ontwikkelingsstoornissen,

verlengde parturatie en verminderde overleving van de jongen – werden mogelijk veroorzaakt door een afname van de serumcalciumspiegels bij de moeder.

Vanwege maternale toxiciteit zijn bij het drachtige konijn uitsluitend lage intraveneuze doses onderzocht, waarbij de hoogst toegepaste dosis (1,5 mg/kg/dag) resulteerde in een verhoogde resorptiesnelheid en verminderde botvorming. Er was echter geen aanwijzing voor teratogeniciteit.

De toxiciteit van pamidronaat wordt gekenmerkt door een direct (cytotoxisch) effect op organen met een rijkelijke doorbloeding, zoals maag, longen en nieren. Bij dierstudies met intraveneuze toediening, bleken tubulaire laesies in de nier de meest uitgesproken en consistente bijwerking van de behandeling.

Carcinogenese en mutagenese

Dinatriumpamidronaat bleek niet carcinogeen na orale toediening aan muizen gedurende 80 of 104 weken.

Dinatriumpamidronaat vertoonde geen genotoxische activiteit in een serie standaardonderzoeken naar genmutaties en chromosoombeschadiging.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor instelling van de pH)

Zoutzuur (voor instelling van de pH)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pamidronaat zal complexen vormen met divalente kationen en mag daarom niet worden toegevoegd aan calciumbevattende intraveneuze oplossingen.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

Oplossingen van dinatriumpamidronaat zijn niet oplosbaar in lipofiele voedingsoplossingen zoals sojaolie.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 4 jaar.

Houdbaarheid na verdunning in 5 % glucose- of 0,9 % natriumchlorideoplossing:

De chemische en fysische stabiliteit is aangetoond gedurende 96 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, komen de bewaartijd en bewaarcondities ter verantwoording van de gebruiker. De bewaartijd mag normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 - 8 °C zijn, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml glazen injectieflacon (Ph. Eur., Type 1) met broombutylrubber stop (Ph. Eur., Type 1).

Verpakkingsgrootten:

1, 4 of 10 injectieflacons met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 4 verpakkingen die elk 1 injectieflacon bevatten.

1, 4 of 10 injectieflacons met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 4 verpakkingen die elk 1 injectieflacon bevatten.

1, 4 of 10 injectieflacons met 20 ml concentraat voor oplossing voor infusie. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 4 verpakkingen die elk 1 injectieflacon bevatten.

1, 4 of 10 injectieflacons met 30 ml concentraat voor oplossing voor infusie. Ook verkrijgbaar in multiverpakkingen met 4 verpakkingen die elk 1 injectieflacon bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Moet worden verdund met 5 % glucose- of 0,9 % natriumchlorideoplossing voorafgaand aan toediening.

De concentratie van dinatriumpamidronaat in de infuusvloeistof mag niet hoger zijn dan 90 mg/250 ml.

Gebruik de oplossing niet als zich daarin deeltjes bevinden.

Restanten van de oplossing dienen na gebruik te worden weggedaan.

Pamipro 3 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie is bestemd voor éénmalig gebruik.

De verdunde oplossing voor infusie moet visueel worden geïnspecteerd en uitsluitend heldere oplossingen, die praktisch vrij van zichtbare deeltjes zijn, mogen worden gebruikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

medac

Gesellschaft für klinische

Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Duitsland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 30331

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 13 mei 2005

Datum van laatste hernieuwing: 9 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.5: 6 april 2017