

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

- a) Pamidronaatdinatrium Hospira 3 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infuus;
- b) Pamidronaatdinatrium Hospira 6 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infuus;
- c) Pamidronaatdinatrium Hospira 9 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infuus.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

- a) 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 3 mg pamidronaatdinatrium.
1 injectieflacon met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 15 mg pamidronaatdinatrium.
1 injectieflacon met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 30 mg pamidronaatdinatrium.
- b) 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 6 mg pamidronaatdinatrium.
1 injectieflacon met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 60 mg pamidronaatdinatrium.
- c) 1 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 9 mg pamidronaatdinatrium.
1 injectieflacon met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 90 mg pamidronaatdinatrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Een heldere kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van aandoeningen die geassocieerd zijn met een toename van de osteoclast activiteit:

- Tumor-geïnduceerde hypercalciëmie;
- Osteolytische laesies bij patiënten met botmetastasen geassocieerd met borstkanker naast de specifieke behandeling van de tumor (zie 5.1 Farmacodynamische eigenschappen);
- Multiple myeloma stadium III.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten die behandeld worden met Pamidronaatdinatrium Hospira dienen de bijsluiter en de herinneringskaart voor de patiënt te ontvangen.

Uitsluitend bestemd voor intraveneus gebruik als infusie.

Pamidronaatdinatrium mag nooit als bolusinjectie worden toegediend (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). De oplossing moet vóór gebruik worden verdund (zie hieronder) en moet langzaam worden geïnfundeerd.

Zie voor informatie over de verenigbaarheid met infusie-oplossingen 6.6 speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies.

De infusiesnelheid mag de 60 mg/uur (1 mg/min) nooit overschrijden en de concentratie pamidronaatdinatrium in de infuusvloeistof mag niet hoger zijn dan 90 mg/250 ml.

Bij patiënten met vastgestelde of vermoede gestoorde nierfunctie (bijvoorbeeld patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalciëmie of multiple myeloma) wordt een infusiesnelheid aanbevolen die niet hoger is dan 20 mg/uur (zie ook “Gestoorde nierfunctie”). Om de kans op lokale reacties op de infusieplaats tot een minimum te beperken, moet de canule voorzichtig in een relatief grote ader worden ingebracht.

Een enkelvoudige dosis van 90 mg moet normaalgesproken worden toegediend als 2-uurs infusie in 250 ml infusie-oplossing. Bij patiënten met multiple myeloma en bij patiënten met hypercalciëmie veroorzaakt door maligne tumoren wordt echter aanbevolen om niet meer dan 90 mg in 500 ml toe te dienen over een periode van 4 uur.

Er is geen klinische ervaring bij kinderen.

Volwassenen en ouderen

Predominerend lytische botmetastasen en multiple myeloma

De aanbevolen dosering van pamidronaatdinatrium voor de behandeling van predominant lytische botmetastasen en meervoudige myeloma is 90 mg toegediend in één enkele infusie iedere 4 weken.

Bij patiënten met botmetastasen die 3 wekelijks chemotherapie krijgen, kan pamidronaatdinatrium 90 mg ook 3 wekelijks worden gegeven.

Tumor-geïnduceerde hypercalciëmie:

Aanbevolen wordt om patiënten voorafgaand aan of tijdens de behandeling te rehydrateren met 0,9% m/v natriumchlorideoplossing.

De totale dosis voor iedere kuur met pamidronaatdinatrium hangt samen met de aanvangsconcentraties van calcium in het plasma van de patiënt. De volgende richtlijnen zijn afgeleid van klinische gegevens bij ongecorrigeerde calciumwaarden. De aangegeven doseringen zijn echter ook toepasbaar bij calciumwaarden, gecorrigeerd voor serumproteïnen bij gerehydrateerde patiënten.

Aanvangsconcentratie serumcalcium		Aanbevolen totale dosis
(mmol/liter)	(mg %)	(mg)
tot 3,0	tot 12,0	15-30
3,0-3,5	12,0-14,0	30-60
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90
>4,0	>16,0	90

De totale dosis pamidronaatdinatrium kan als een éénmalige infusie worden toegediend, of verdeeld over 2-4 opeenvolgende dagen. De maximale dosis van pamidronaatdinatrium per uur is 90 mg, zowel voor de aanvangstherapie als voor de herhaalde behandeling.

In het algemeen wordt een belangrijke afname in de calciumconcentratie in het serum gezien tussen 24 en 48 uur na toediening van pamidronaatdinatrium en een normalisatie wordt

meestal binnen 3-7 dagen bereikt. Indien binnen deze periode geen normocalciëmie wordt bereikt, kan een volgende dosis worden gegeven. De duur van de respons kan variëren van patiënt tot patiënt en de behandeling kan worden herhaald wanneer de hypercalciëmie terugkeert. De tot dusverre opgedane klinische ervaring doet vermoeden dat pamidronaatdinatrium minder actief kan worden als het aantal behandelingen toeneemt.

Multiple myeloma stadium III

De aanbevolen dosis is 90 mg elke 4 weken.

Osteolytische laesies met botmetastasen geassocieerd met borstkanker

De aanbevolen dosis is 90 mg elke 4 weken. Deze dosis kan ook elke 3 weken worden toegediend, om deze desgewenst te laten samenvallen met chemotherapie.

Gestoorde nierfunctie

Pamidronaatdinatrium mag niet toegediend worden aan patiënten met ernstig gestoorde nierfunctie (creatinine klaring <30 ml/min), behalve in geval van levensbedreigende tumor-geïnduceerde hypercalciëmie waar het voordeel opweegt tegen het potentiële risico.

Zoals met andere intraveneuze bisfosfonaten wordt aanbevolen de nierfunctie te controleren, bijvoorbeeld door bepalen van het serumcreatinine voorafgaand aan elke dosis pamidronaatdinatrium. Bij patiënten die pamidronaatdinatrium krijgen tegen botmetastases of multiple myeloma en tekenen van verslechtering van de nierfunctie tonen, dient de behandeling met pamidronaatdinatrium gestaakt te worden tot de nierwaarde binnen 10% van de uitgangswaarde is. Deze aanbeveling is gebaseerd op een klinisch onderzoek, waarbij een gestoorde nierfunctie als volgt werd omschreven:

- Voor patiënten met een normale uitgangswaarde van creatinine, een verhoging met 0.5 mg/dl
- Voor patiënten met een abnormale uitgangswaarde van creatinine, een verhoging met 1.0 mg/dl.

Een farmacokinetisch onderzoek, uitgevoerd bij patiënten met kanker en een normale of gestoorde nierfunctie, geeft aan dat aanpassing van de dosering niet nodig is bij milde (creatineklaring 61-90 ml/min) tot matige nierinsufficiëntie (creatineklaring 30-60 ml/min). Bij deze patiënten dient de infusiesnelheid niet boven 90 mg/4 uur (ongeveer 20-22 mg/uur) te zijn.

Gestoorde leverfunctie

Een farmacokinetisch onderzoek geeft aan dat er geen aanpassing in de dosering nodig is bij patiënten met een milde tot matig gestoorde leverfunctie. Pamidronaatdinatrium is niet onderzocht bij patiënten met een ernstig gestoorde leverfunctie (zie rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

Kinderen

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van pamidronaatdinatrium bij kinderen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor pamidronaatdinatrium, voor andere bisfosfonaten of één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Borstvoeding is gecontraïndiceerd.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Pamidronaatdinatrium mag nooit als bolusinjectie worden gegeven omdat ernstige lokale reacties of

tromboflebitis kunnen optreden. Het moet altijd worden verdund en daarna worden toegediend als een langzame intraveneuze infusie (zie 4.2 "Dosering en wijze van

toediening").

Dien pamidronaatdinatrium niet toe samen met andere bisfosfonaten omdat de effecten van deze combinatie niet zijn onderzocht. Als andere calciumverlagende stoffen gebruikt worden in combinatie met pamidronaatdinatrium kan dat tot ernstige hypocalciëmie leiden.

Pamidronaatdinatrium moet worden toegediend onder toezicht van een arts die beschikt over de faciliteiten om de klinische en biochemische effecten te bewaken.

Voorzorgen

Pamidronaatdinatrium kan irritatie van de ogen veroorzaken.

Patiënten die een schildklieroperatie hebben ondergaan kunnen met name gevoelig zijn voor de ontwikkeling van hypocalciëmie als gevolg van relatief hypoparathyroidisme.

Standaard met hyperkaliëmie gerelateerde metabolische parameters inclusief serumelektrolyten, calcium en fosfaat moeten na aanvang van de therapie met pamidronaatdinatrium gecontroleerd worden.

Bij patiënten met anemie, leukopenie of trombocytopenie moet regelmatig bloedonderzoek worden verricht.

Patiënten moeten standaard laboratoriumonderzoek ondergaan (serumcreatinine en BUN) en de klinische nierfunctieparameters moeten worden beoordeeld voorafgaand aan iedere dosering met pamidronaatdinatrium, met name bij patiënten die langdurig frequente pamidronaatdinatriuminfusies toegediend krijgen en patiënten met een reeds bestaande nierziekte of een predispositie voor gestoorde nierfunctie (bijv. patiënten met multiple myeloma en/of tumor-geïnduceerde hypercalciëmie). De vloeistofbalans (urine-output, dagelijks wegen) moet ook nauwgezet gevolgd worden.

Bisfosfonaten, inclusief pamidronaatdinatrium, zijn geassocieerd met niertoxiciteit wat zich uit als achteruitgang van de nierfunctie en mogelijk nierfalen. Achteruitgang van de nierfunctie, progressie naar nierfalen en dialyse zijn gemeld bij patiënten na de eerste dosering of een enkele dosering pamidronaatdinatrium.

Bij verslechtering van de nierfunctie tijdens behandeling met pamidronaatdinatrium moet de infusie stopgezet worden. Verslechtering van de nierfunctie (waaronder nierfalen) is gerapporteerd na langdurige behandeling met pamidronaatdinatrium bij patiënten met multiple myeloma. Progressie van een onderliggende ziekte en/of samenvallende complicaties waren ook aanwezig en daarom kan een causaal verband met pamidronaatdinatrium niet worden aangetoond.

Bij patiënten met botmetastasen of multiple myeloma die behandeld worden met pamidronaatdinatrium moet de dosis achterhouden worden indien de nierfunctie verslechterd is (zie rubriek 4.2 dosering en wijze van toediening).

Pamidronaatdinatrium wordt met name via de nieren uitgescheiden (zie rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen), daarom is het risico op bijwerkingen in de nieren groter bij patiënten met een verminderde nierfunctie.

Als in dergelijke gevallen het klinisch oordeel bepaalt dat de potentiële voordelen opwegen tegen het risico, moet pamidronaatdinatrium met voorzichtigheid gebruikt worden en moet de nierfunctie nauwgezet worden gevolgd.

Vanwege het risico op klinisch significante achteruitgang in de nierfunctie, wat zich kan ontwikkelen tot nierfalen, dient een enkele dosis pamidronaatdinatrium niet meer dan 90 mg te zijn en dient de aanbevolen infusietijd te worden aangehouden (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Zoals ook geldt bij andere intraveneuze bisfosfonaten wordt monitoring van de nierfunctie aanbevolen, bijvoorbeeld, door het meten van de plasmaspiegels voorafgaand aan iedere dosering pamidronaatdinatrium.

Voordat de behandeling met pamidronaatdinatrium start moet er nagegaan worden dat patiënten goed gehydrateerd zijn. Dit is vooral belangrijk bij patiënten die ook diuretica krijgen toegediend.

Het is bij de initiële behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalciëmie van essentieel belang dat intraveneuze rehydratie plaatsvindt om de urine-output te herstellen. Patiënten moeten adequaat gehydrateerd worden gedurende de gehele behandeling, maar te sterke hydratatie moet vermeden worden. Bij patiënten met hartziekten, en in het bijzonder oudere patiënten, kan een additionele zoutoverbelasting hartfalen bespoedigen (linker ventrikelfalen of congestief hartfalen).

Koorts (influenza-achtige symptomen) kan ook aan deze verslechtering bijdragen.

Omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn over patiënten met ernstig leverfalen kan er geen aanbeveling worden gedaan over de dosering voor deze patiëntengroep (zie rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

In de afwezigheid van hypercalcemie dient aan patiënten met predominant lytische botmetastasen of multiple myeloma, die risico lopen op een tekort aan calcium of vitamine D een oraal calcium en vitamine D supplement te worden gegeven, om het risico op hypocalcemie te verminderen.

Pamidronaatdianatrium wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap.

Er is geen klinische ervaring met pamidronaatdianatrium bij kinderen.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONJ) is soms 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 tandmobilititeit, pijn of zwelling of het niet-genezen van zweren of afscheiding tijdens de behandeling met Pamidronaatdianatrium Hospira 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 patient. Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patient die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Bij post marketing ervaring, zijn ernstige en soms invaliderende bot-, gewricht- en/of spierpijnen gemeld bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken. Deze rapporten zijn echter infrequent. Deze categorie van geneesmiddelen bevat pamidronaatdinatrium. De tijd tot deze symptomen begonnen verschilde van één dag tot enkele maanden na de start met het geneesmiddel. Bij de meeste patiënten verdwenen de symptomen nadat de behandeling stopte. Bij een deel keerden de symptomen terug wanneer de patiënten opnieuw werden blootgesteld aan hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfonaat.

Informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) voor de maximale dosis (90 mg). Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Pamidronaatdinatrium mag niet gelijktijdig gebruikt worden met andere bisfosfonaten omdat hun gecombineerde effect niet is onderzocht.

Bij patiënten met ernstige hypercalciëmie is pamidronaatdinatrium met succes gecombineerd met zowel calcitonine als mithramycine voor het versnellen en verbeteren van het calciumverlagend effect.

Omdat pamidronaatdinatrium aan beenweefsel gebonden wordt kan het in theorie scintigrafie-onderzoek van botten verstoren.

Pamidronaatdinatrium werd gelijktijdig toegediend met vaak gebruikte antikanker geneesmiddelen zonder dat er interacties optraden.

Voorzichtigheid dient betracht te worden wanneer pamidronaatdinatrium gebruikt wordt met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen.

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.

Bij patiënten met multiple myeloma kan het risico op nierfunctiestoornissen toenemen wanneer pamidronaatdinatrium wordt gebruikt in combinatie met thalidomide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van pamidronaatdinatrium tijdens de zwangerschap. Er is geen ondubbelzinnig bewijs voor teratogeniciteit in dierstudies. Pamidronaatdinatrium kan een risico vormen voor de foetus/het jonggeboren kind door zijn farmacologische werking op de calciumhuishouding.

Bij toediening tijdens de zwangerschapsperiode kan pamidronaatdinatrium verstoring van de botmineralisatie veroorzaken, met name in lange botten, wat leidt tot angulaire vervorming. In het algemeen geldt dat deze effecten (reversibel na de bevalling), die optreden bij hoge doses, waarschijnlijk het gevolg zijn van het calciumchelatiemechanisme. Het mogelijke risico voor mensen is onbekend. Daarom wordt het gebruik van pamidronaatdinatrium tijdens de zwangerschap niet aanbevolen tenzij er sprake is van levensbedreigende hypercalciëmie

Erg beperkte ervaring geeft aan dat de hoeveelheid pamidronaatdinatrium in moedermelk onder het niveau van detectie zit. Verder is de orale biobeschikbaarheid laag zodat de totale absorptie van pamidronaatdinatrium bij een zuigeling niet waarschijnlijk is. Echter, vanwege extreem beperkte ervaring en de mogelijkheid dat pamidronaatdinatrium een belangrijke invloed heeft op botmineralisatie wordt borstvoeding tijdens de behandeling gecontraïndiceerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten moeten gewaarschuwd worden dat na pamidronaatdinatriuminfusie in zeldzame gevallen slaperigheid en/of duizeligheid kunnen optreden. In dergelijke gevallen wordt het besturen van voertuigen, het gebruiken van mogelijk gevaarlijke machines en andere activiteiten die gevaarlijk zouden kunnen zijn afgeraden als gevolg van afgenomen alertheid.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van pamidronaatdinatrium zijn doorgaans licht en voorbijgaand. De meest voorkomende bijwerkingen zijn asymptomatische hypocalciëmie, influenza-achtige symptomen en koorts (een verhoging van de lichaamstemperatuur van 1-2°C), typisch optredend binnen de eerste 48 uur na infusie. De koorts verdwijnt meestal spontaan en hoeft niet te worden behandeld. Acute “influenza-achtige” reacties treden meestal uitsluitend op bij de eerste pamidronaatdinatriuminfusie. Symptomatische hypocalciëmie komt soms voor. Lokale ontsteking van zacht weefsel bij de infusieplaats komt ook voor, vooral bij de hoogste dosis.

Frequentieaanduiding: Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1000$, $\leq 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1000$); zeer zelden ($\leq 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)>

Verdere details onder de tabel.

MedDRA Organ System Class	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen					reactivatie van herpes simplex en herpes zoster	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen *		anemie trombo- cytopenie lymfocyto- penie		Leuko- penie	acute lymfo- blastische leukemie+	
Immuun- systeem- aandoeningen			allergische reacties waaronder anafylactische reacties broncho- spasme/ dyspnoea Quincke's (angio- neurotisch) oedeem		anafylactische shock	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	hypo- calciëmie hypo- fosfatemie	hypokaliëmie hypo- magnesiëmie		Hyperpara- thyroidisme	Hyper- kaliëmie hyper- natriëmie	
Zenuwstelselaandoeningen		sympto- matische hypo- calciëmie (paresthesie, tetanie) hoofdpijn slapeloosheid slaperigheid	toevallen agitatie duizeligheid lethargie		Verwardheid Visuele hallucinaties	
Oog- aandoeningen		Conjuncti- vitis	uveïtis (iritis, iridocyclitis)		scleritis episcleritis xanthopsie	ontstekin- g van de oogrand.
Hart- aandoeningen ***					Linker ventrikel- falen (dyspnoe, longoedeem), congestief hartfalen (oedeem)	Arterieel fibrilleren

					vanwege overvulling.	
Bloedvat-aandoeningen		hypertensie	hypotensie			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				long-oedeem dyspneu	Acuut ademhalings-stress-syndroom interstitieel-longlijden	
Maag-darmstelsel-aandoeningen		misselijk- heid braken anorexia buikpijn diarree obstipatie gastritis.	dyspepsie			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		uitslag	jeuk			
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen **		voorbij- gaande botpijn artralgie spierpijn gegeneraliseerde pijn	Spier- krampen osteonecrose ++	atypische sub- trochantere en femur- schacht- fracturen (bijwerking van bisfos- fonaat- klasse) †	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaat- klasse)	Osteo- necrose van de kaak
Nier- en urineweg-aandoeningen **			acuut nierfalen	ver- slechtering van de nierfunctie focal segmental glomerulo- sclerosis inclusief de collaps variant nephritisch syndroom	Verergering van bestaande nierziekten hematurie niertubulus stoornis tubulo- interstitiele nephritis glomerulo- pathie +++	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	koorts influenza- achtige ver- schijnselen soms gepaard gaande met malaise, rigor, vermoeidhei d en blozen	reacties op de plaats van infusie++++ (pijn, roodheid, zwellings, verharding, flebitis, trombo- flebitis)				

Onderzoeken		verhoging van serum-creatinine	abnormale leverfunctie bepalingen verhoging van serumureum			
--------------------	--	--------------------------------	---	--	--	--

* zie details hieronder

** Zie deel 4.4 ‘Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik’

*** Bij een klinisch onderzoek waarin de effecten van zoledroninezuur (4 mg) en pamidronaatdinaatrium (90 mg) werden vergeleken, bleek het aantal bijwerkingen met atriumfibrilleren hoger bij de pamidronaatdinaatriumgroep (12/556: 2,2 %) dan bij de groep die zoledroninezuur kreeg (3/563: 0,5 %). Bij een eerder klinisch onderzoek onder patiënten met postmenopauzale osteoporose was waargenomen dat patiënten die werden behandeld met zoledroninezuur (5 mg), een toegenomen aantal ernstige bijwerkingen met atriumfibrilleren kenden in vergelijking met de placebogroep (1,3 % tegenover 0,6 %). Het is onbekend welk mechanisme schuilt achter de toegenomen incidentie van atriumfibrilleren bij behandeling met zoledroninezuur en pamidronaatdinaatrium.

+ Eén geval van acute lymfoblastische leukemie werd gerapporteerd bij een patiënt met de ziekte van Paget. De causale relatie tot de behandeling of de onderliggende ziekte is niet gekend

++ Osteonecrose voornamelijk van het kaakbeen (zie deel 4.4)

+++ verslechtering van de nierfunctie (zie deel 4.4). Focal segmental glomerulosclerose waaronder collapsing variant, nefritisch syndroom, glomerulopathie. Rapporten van deze gevallen worden algemeen geassocieerd met hoge dosage (boven de aangewezen dosis of met kleinere dosis-intervallen) en/of gebruik op lange termijn.

++++ Reacties ter hoogte van de toedieningsplaats waaronder pijn, roodheid, zwellingen, induratie, flebitis en thromboflebitis

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

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 Pamidronaatdinaatrium Hospira (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.

Post marketing ervaring:

Gevallen van botnecrose (in de eerste plaats van de kaak) zijn gemeld, vooral bij kankerpatiënten die werden behandeld met bisfosfonaten, inclusief pamidronaatdinaatrium (soms). Veel van deze patiënten vertoonden tekenen van een lokale ontsteking inclusief osteomyelitis en de meerderheid van de rapporten verwijzen naar kankerpatiënten die een tand extractie of andere tandheelkundige operaties hadden ondergaan.

Botnecrose van de kaak heeft meerdere goed gedocumenteerde risico factoren waaronder de diagnose van kanker, gelijktijdige therapieën (bijvoorbeeld chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden) en co-morbide omstandigheden (bijvoorbeeld anemie, coagulaties, infectie, bestaande orale ziekten). Hoewel een

oorzakelijk verband niet is vastgelegd, is het van belang om tandheelkundige ingrepen te vermijden omdat deze het herstel kunnen verlengen. Data suggereert een hogere frequentie van rapporten over botnecrose van de kaak gebaseerd op tumor type (vergevoerde borstkanker, multiple myeloma).

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

Er is geen informatie beschikbaar over overdosering van pamidronaatdinatrium.

Patiënten die hogere dan aanbevolen doseringen hebben gehad moeten zorgvuldig bewaakt worden. Bij klinisch significante acute hypocalciëmie met paresthesie, tetanie en hypotensie kan het calciumgehalte genormaliseerd worden door infusie met calciumgluconaat. Acute hypocalciëmie wordt bij gebruik van pamidronaatdinatrium niet verwacht, omdat de plasmacalciumspiegels gedurende een aantal dagen na de behandeling steeds verder dalen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: geneesmiddel dat de mineralisatie beïnvloedt – Bisfosfonaat.

ATC code: M05B A03

Pamidronaatdinatrium is een krachtige remmer van de resorptie van botweefsel door osteoclasten. Het bindt sterk aan hydroxyapatietkristallen en remt de vorming en de oplossing van deze kristallen in vitro. In vivo kan de remming van de resorptie van botweefsel in elk geval voor een deel verantwoordelijk zijn voor de binding van het geneesmiddel aan de mineralen in het bot.

Pamidronaatdinatrium onderdrukt de opname van de precursors van de osteoclasten in het bot, maar het lokale en directe antiresorptieve effect van botgebonden bisfosfonaat lijkt in vitro en in vivo de belangrijkste farmacologische werkingsmodus te zijn.

In experimenteel onderzoek is aangetoond dat pamidronaatdinatrium de tumor-geïnduceerde osteolyse remt als het gegeven wordt vóór of bij de inoculatie of de transplantatie met tumorcellen. De biochemische veranderingen die een weergave zijn van het remmend effect van pamidronaatdinatrium op tumor-geïnduceerde hypercalciëmie, worden gekenmerkt door een daling van de calcium- en fosfaatconcentratie in het serum en, als gevolg hiervan, een verminderde uitscheiding van calcium, fosfaat en hydroxyproline in de urine.

Hypercalciëmie kan leiden tot een daling van het volume extracellulaire vloeistof en tot een verminderde glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). Door het onder controle houden van de hypercalciëmie verbetert pamidronaatdinatrium de GFR en verlaagt bij de meeste patiënten de verhoogde plasmaconcentratie van creatinine.

Uit klinische trials bij patiënten met borstkanker die met chemotherapie worden behandeld en voornamelijk lytische botmetastasen of met multiple myeloma stadium III met geassocieerde osteolytische laesies hadden bleek dat pamidronaatdinatrium skelet-gerelateerde voorvallen (hypercalciëmie, fracturen, stralingstherapie, botchirurgie, ruggemerkcompressie) voorkomt of vertraagt en botpijn vermindert.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie:

Pamidronaatdinatrium wordt toegediend via intraveneuze infusie. Per definitie is de absorptie voltooid wanneer de infusie is voltooid.

Distributie:

De plasmaconcentraties van pamidronaatdinatrium stijgen snel na de aanvang van de infusie en dalen snel wanneer de infusie wordt gestopt. De schijnbare halfwaardetijd in het plasma is ongeveer 0,8 uur. Schijnbare steady-state concentraties worden hierdoor bereikt met infusies met een duur van meer dan 2-3 uur. Maximale plasmaconcentraties van ongeveer 10 nmol/ml pamidronaatdinatrium worden bereikt na intraveneuze infusie van 60 mg toegediend in een uur en de plasmaklaring is ongeveer 180 ml/min.

Bij mens en dier wordt na elke dosis pamidronaatdinatrium een soortgelijk percentage van de dosis door het lichaam vastgehouden. Hieruit volgt dat de accumulatie van pamidronaatdinatrium in het bot niet capaciteitsgebonden is en uitsluitend afhankelijk is van de totale cumulatieve dosis die is toegediend. Het percentage circulerend aan plasmaeiwitten gebonden pamidronaatdinatrium is relatief laag (ongeveer 54%), en stijgt wanneer calciumconcentraties pathologisch verhoogd zijn.

Eliminatie:

Pamidronaatdinatrium lijkt niet door biotransformatie te worden geëlimineerd. Na intraveneuze infusie kan er, binnen 72 uur, ongeveer 20-55% van de dosis in de urine teruggevonden worden als onveranderd pamidronaatdinatrium. Binnen het tijdsbestek van experimentele studies bleef de overgebleven fractie in het lichaam. Het percentage dat achterblijft in het lichaam is onafhankelijk van de dosis (15-180 mg) en de infusiesnelheid (1,25-60 mg/h). De eliminatie van pamidronaatdinatrium in de urine is biexponentieel, met schijnbare halfwaardetijden van ongeveer 1,6 en 27 uur. De schijnbare renale klaring bedraagt ongeveer 54 ml/min en er is een tendens dat de renale klaring correleert met de creatinineklaring.

Kenmerken bij patiënten:

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis (die met een ernstige stoornis inbegrepen) werd geen accumulatie van pamidronaatdinatrium in het plasma die tot klinische bijwerkingen leidde gemeld. Daarom wordt geen dosisverlaging noodzakelijk geacht bij patiënten met een gestoorde nierfunctie (de ervaring met patiënten met ernstige gestoorde nierfunctie is echter beperkt (zie 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)).

Uit farmacokinetisch onderzoek blijkt dat er geen dosisaanpassing noodzakelijk is bij patiënten met een gestoorde nierfunctie. Tot meer ervaring is verkregen wordt echter bij patiënten met een gestoorde nierfunctie een maximum infusiesnelheid aanbevolen van 20 mg/uur.

De hepatische en metabolische klaring van pamidronaatdinatrium zijn te verwaarlozen. Leverfunctiestoornissen worden hierom niet geacht de farmacokinetiek van pamidronaatdinatrium te beïnvloeden. De kans op geneesmiddelinteracties met pamidronaatdinatrium, zowel op metabool niveau als op het niveau van de eiwitbinding is dus slechts gering (zie hierboven).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Pamidronaatdinatrium vertoonde geen carcinogene effecten na langdurig onderzoek bij ratten en muizen. Pamidronaatdinatrium vertoonde geen genotoxische activiteit bij mutagenese-onderzoek.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421), fosforzuur (E338), natriumhydroxideoplossing (E524) en water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pamidronaatdinatrium vormt complexen met tweewaardige kationen en mag niet vermengd worden met calciumbevattende intraveneuze infusievloeistoffen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Bij gebruik: na verdunning in 0,9% natriumchloride of 5% glucose infuusoplossingen werd chemische en fysieke houdbaarheid bij gebruik aangetoond gedurende 24 uur indien bewaard bij 2°C tot 8°C. Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagtijden tijdens gebruik en de condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en bedragen deze normaalgesproken niet meer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons van 3 mg/ml in verpakkingen van 1 flacon (10 ml) en met 5 flacons (5 ml)

Kleurloze glazen injectieflacons van 6 mg/ml in verpakkingen van 1 flacon

Kleurloze glazen injectieflacons van 9 mg/ml in verpakkingen van 1 flacon

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Moet worden verdund vóór toediening.

Verdun pamidronaatdinatrium met 0,9 % natriumchloride of 5 % glucose oplossing voor infusie.

De concentratie van pamidronaatdinatrium in de infusie-oplossing mag niet hoger zijn dan 90 mg/250 ml.

Uitsluitend heldere oplossingen die praktisch geen deeltjes bevatten mogen gebruikt worden.

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet worden weggegooid.

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

Pfizer bv

Rivium Westlaan 142

2909 LD Capelle a/d IJssel

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

Pamidronaatdinatrium Hospira 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie: RVG 30872

Pamidronaatdinatrium Hospira 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie: RVG 30873

Pamidronaatdinatrium Hospira 9 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie: RVG 30874

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/
VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2004

Datum van laatste verlenging: 14 juni 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2022