

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pamidronate EG 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 3 mg dinatriumpamidronaat in de vorm van pamidroninezuur 2,527 mg.

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.
Heldere en kleurloze oplossing, zonder zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van aandoeningen geassocieerd met een verhoogde activiteit van de osteoclasten:

- Tumorgeïnduceerde hypercalciëmie
- Osteolytische letsels bij patiënten met botmetastasen geassocieerd met borstkanker
- Multipel myeloom stadium III

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten die behandeld worden met Pamidronate EG moeten de bijsluiter en de herinneringskaart voor de patiënt ontvangen.

Dosering

Volwassenen en bejaarden

Tumorgeïnduceerde hypercalciëmie

Patiënten dienen adequaat te worden gerehydrateerd met een 0,9 % m/v natriumchlorideoplossing voor en tijdens de toediening van dinatriumpamidronaat (zie rubriek 4.4).

De totale dosis dinatriumpamidronaat die voor een behandelingskuur gebruikt wordt, hangt af van de initiële serumcalciumwaarden van de patiënt. De volgende richtlijnen zijn afgeleid van klinische gegevens over niet-gecorrigeerde calciumwaarden. Echter, dosissen binnen het gegeven dosisgebied, zijn ook van toepassing voor calciumwaarden die gecorrigeerd werden voor serumproteïne of – albumine bij gerehydrateerde patiënten.

Initiële plasmaconcentratie calcium		Aanbevolen totale dosis dinatriumpamidronaat	Concentratie van de oplossing voor infusie	Maximale infusiesnelheid
(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

De totale dosis dinatriumpamidronaat kan worden toegediend hetzij in een eenmalige infusie, hetzij in verschillende infusies over 2-4 opeenvolgende dagen. De maximale dosis per behandelingskuur bedraagt 90 mg, dit zowel voor initiële als herhalingskuren. Hogere dosissen leverden geen betere klinische respons op.

24-48 uur na toediening van dinatriumpamidronaat, wordt doorgaans een significante daling in de serumcalciumwaarden vastgesteld. Normalisatie van de waarden treedt doorgaans op binnen 3 tot 7 dagen. Indien de normocalciëmie niet bereikt wordt binnen deze tijd, mag een bijkomende dosis toegediend worden. De duur van de respons kan variëren van patiënt tot patiënt, en de behandeling kan herhaald worden in geval de hypercalciëmie terugkeert. De klinische gegevens waarover we tot op heden beschikken suggereren dat dinatriumpamidronaat minder doeltreffend wordt naarmate het aantal behandelingen toeneemt.

Overwegend lytische botmetastasen en multipel myeloom

De aanbevolen dosis dinatriumpamidronaat voor de behandeling van overwegend lytische botmetastasen en multipel myeloom is 90 mg elke 4 weken, toegediend als een eenmalige infusie. Bij patiënten met botmetastasen die elke 3 weken chemotherapie krijgen, mag ook elke 3 weken 90 mg dinatriumpamidronaat toegediend worden.

Osteolytische letsels bij botmetastasen geassocieerd met borstkanker

De aanbevolen dosis bedraagt 90 mg om de 4 weken. Deze dosis mag ook toegediend worden met tussenperiodes van 3 weken zodat ze, indien gewenst, samenvalt met chemotherapie. De behandeling moet voortgezet worden tot een substantiële verslechtering van de algemene prestatiestatus van de patiënt is aangetoond.

Indicatie	Behandelingsschema	Oplossing voor infusie (mg/ml)	Infusiesnelheid (mg/h)
Botmetastasen	90 mg/2h om de 4 weken	90/250	45
Multipel myeloom	90 mg/4h om de 4 weken	90/500	22,5

Nierfunctiestoornissen

Pamidronate EG 3 mg/ml mag niet toegediend worden aan patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (creatinineklaring < 30 mL/min.) tenzij in geval van een levensbedreigende tumorgeïnduceerde hypercalciëmie waarbij de voordelen van de behandeling opwegen tegen de potentiële risico's (zie ook rubriek 4.4 en 5.2).

Zoals bij andere intraveneuze bisfosfonaten wordt een controle van de nierfunctie aangeraden, bijvoorbeeld in de vorm van metingen van de serumcreatininewaarden voor het toedienen van elke dosis dinatriumpamidronaat. Bij patiënten die dinatriumpamidronaat krijgen voor botmetastasen of multipel myeloom, en die blijf geven van een achteruitgang van de nierfunctie, moet de behandeling met dinatriumpamidronaat onderbroken worden tot de nierfunctie terug binnen een marge van 10 % van de aanvangswaarde zit. Deze aanbeveling is gebaseerd op een klinische studie waarin de renale achteruitgang als volgt gedefinieerd werd:

- Voor patiënten met een normale ceratinine-uitgangswaarde, stijging van 0,5 mg/dl.
- Voor patiënten met een abnormale ceratinine-uitgangswaarde, stijging van 1,0 mg/dl.

Een farmacokinetische studie uitgevoerd met patiënten met kanker en een normale of verminderde nierfunctie wijst erop dat een dosisaanpassing niet nodig is bij lichte (creatinineklaring 61-90 ml/min) tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-60 ml/min). Bij deze patiënten mag de infusiesnelheid niet meer bedragen dan 90 mg/4h (ongeveer 20-22 mg/h).

Leverinsufficiëntie

Een farmacokinetische studie toont aan dat een dosisaanpassing niet nodig is bij patiënten met een licht tot matig gestoorde leverfunctie. Dinatriumpamidronaat werd niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is onvoldoende klinische ervaring beschikbaar over het gebruik van dinatriumpamidronaat bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar) (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

Pamidronate EG 3 mg/ml is een concentraat voor oplossing voor infusie en moet daarom altijd vóór gebruik worden verdund in een calciumvrije infusieoplossing (0,9 % natriumchloride of 5 % glucose). De bekomen oplossing moet langzaam met een infuus worden toegediend (zie ook rubriek 4.4).

Dinatriumpamidronaat mag nooit toegediend worden als een bolusinjectie (zie rubriek 4.4).

Voor informatie omtrent compatibiliteit met infusieoplossingen, zie rubriek 6.6.

De infusiesnelheid mag nooit hoger liggen dan 60 mg/uur (1 mg/min.), en de concentratie van dinatriumpamidronaat in de infusieoplossing mag nooit hoger zijn dan 90 mg/250 ml. Een dosis van 90 mg moet doorgaans worden toegediend in de vorm van een infusie van 2 uur in een 250 ml-oplossing voor infusie. Bij patiënten met multipel myeloom en patiënten met tumorgeïnduceerde hypercalciëmie, wordt echter aanbevolen de infusiesnelheid niet hoger te laten gaan dan 90 mg in 500 ml over 4 uur.

Om lokale reacties op de plaats van de infusie te beperken, moet de canule voorzichtig in een relatief grote ader worden ingebracht.

Dinatriumpamidronaat moet toegediend worden onder supervisie van een arts, en de mogelijkheden om de klinische en biochemische effecten te controleren moeten hierbij voorhanden zijn.

Gebruik uitsluitend vers bereide en heldere verdunde oplossingen!

4.3 Contra-indicaties

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

Het gebruik van dinatriumpamidronaat is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Pamidronate EG is een concentraat voor oplossing voor infusie, mag nooit toegediend worden als bolusinjectie en moet daarom steeds verdund worden en dan als een trage intraveneuze infusie toegediend worden (zie rubriek 4.2).

Voor toediening van dinatriumpamidronaat dient ook de vochtbalans (urine-uitscheiding, dagelijks gewicht) van de patiënten geëvalueerd en nauwgezet opgevolgd te worden teneinde zich ervan te verzekeren dat zij voldoende gehydrateerd zijn. Dit is vooral van belang voor patiënten die diuretica

innemen. Bij patiënten die hemodialyse krijgen is de ervaring met het gebruik van dinatriumpamidronaat zeer beperkt.

Standaard hypercalciëmie-gerelateerde metabole parameters, inclusief serumelektrolyten, calcium en fosfaat dienen na aanvang van de therapie met dinatriumpamidronaat gecontroleerd te worden. Patiënten die een schildklieroperatie hebben ondergaan kunnen in het bijzonder gevoelig zijn voor de ontwikkeling van hypocalciëmie als gevolg van relatief hypoparathyroïdisme.

Bij patiënten met een hartaandoening, vooral bij bejaarden, kan een additionele zoutoverbelasting hartfalen bespoedigen (linkerventrikelfalen of congestief hartfalen). Koorts (griepachtige symptomen) kunnen ook bijdragen tot deze achteruitgang.

Patiënten met anemie, leukopenie of trombocytopenie moeten regelmatig een bloedonderzoek ondergaan.

Sommige patiënten met tumorgeïnduceerde hypercalciëmie kregen convulsies door veranderingen in de elektrolyten, geassocieerd met deze aandoening en de effectieve behandeling ervan.

Nierinsufficiëntie

Bisfosfonaten, waaronder dinatriumpamidronaat, werden geassocieerd met renale toxiciteit die zich uitte in een achteruitgang van de nierfunctie en in potentieel nierfalen. Bij patiënten werden renale achteruitgang, ontwikkeling tot nierfalen en dialyse gerapporteerd na de startdosis of een eenmalige dosis dinatriumpamidronaat. Bij patiënten met multipel myeloom werd ook een achteruitgang van de nierfunctie (waaronder nierfalen) gerapporteerd na een langetermijnbehandeling met dinatriumpamidronaat.

Pamidronaat wordt voornamelijk in onveranderde vorm door de nieren uitgescheiden (zie rubriek 5.2), bijgevolg kan het risico op renale bijwerkingen groter zijn bij patiënten met een verminderde nierfunctie (waaronder ook patiënten die een niervervangende behandeling volgden met hemodialyse en peritoneale dialyse). De ervaring met dinatriumpamidronaat bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen (serumcreatinine >440 micromol/l, of 5 mg/dl in TIH [tumorgeïnduceerde hypercalciëmie] patiënten; 180 micromol/l, of 2 mg/dl bij multipel myeloom-patiënten) is evenwel beperkt. Indien na klinische evaluatie blijkt dat de potentiële voordelen van de behandeling groter zijn dan de risico's in dergelijke gevallen, moet dinatriumpamidronaat met voorzichtigheid gebruikt worden en de nierfunctie nauwgezet gecontroleerd worden.

Door het risico op klinisch significante achteruitgang van de nierfunctie die kan evolueren tot nierfalen, mogen enkelvoudige doses dinatriumpamidronaat niet meer dan 90 mg bedragen en moet de aanbevolen infusietijd gerespecteerd worden (zie rubriek 4.2).

Zoals met andere intraveneuze bisfosfonaten is een controle van de nieren aanbevolen, bijvoorbeeld, het meten van de serumcreatinine voor elke toediening van een dosis dinatriumpamidronaat.

Men dient bij de patiënt regelmatig standaard laboratoriumcontroles (serumcreatinine en BUN [Bloed urea nitrogen of ureum gebonden stikstof in bloed]) uit te voeren en de klinische nierfunctieparameters te checken voor elke toediening van een dosis pamidronaat, vooral bij die patiënten die vaak dinatriumpamidronaatinfusies over een lange periode krijgen, en bij patiënten met een reeds bestaande nieraandoening of een predestinatie voor nierfunctiestoornissen (bv. patiënten met multipel myeloom en/of tumorgeïnduceerde hypercalciëmie). Als de nierfunctie achteruitgaat tijdens de behandeling met pamidronaat, moet de infusie stopgezet worden. Er werd melding gemaakt van een achteruitgang van de nierfunctie (zelfs van nierfalen) na een langetermijnbehandeling met dinatriumpamidronaat bij patiënten met botmetastasen of multipel myeloom. Het dient evenwel gezegd dat er ook sprake was van een verdere ontwikkeling van de onderliggende aandoening en/of concomitante complicaties. Een oorzakelijk verband met dinatriumpamidronaat is derhalve niet aangetoond.

Het is van essentieel belang in de initiële behandeling van tumorgeïnduceerde hypercalciëmie, dat een intraveneuze rehydratatie wordt opgestart om de urineoutput te herstellen. Gedurende de volledige

behandeling moet de patiënt in voldoende mate gehydrateerd worden. Overhydratering dient men echter te vermijden.

U mag dinatriumpamidronaat niet samen toedienen met andere bisfosfonaten omdat hun gecombineerde effecten niet onderzocht werden. Indien andere calciumverlagende middelen samen met dinatriumpamidronaat gebruikt worden, kan dit leiden tot een significante hypocalciëmie.

Leverinsufficiëntie

Bij gebrek aan klinische gegevens kunnen geen specifieke aanbevelingen gedaan worden met betrekking tot patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 5.2).

Kinderen en adolescenten (< 18 jaar)

De veiligheid en doeltreffendheid van dinatriumpamidronaat bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar) werden niet aangetoond.

Calcium en Vitamine D-supplementen

Patiënten zonder hypercalciëmie, met overwegend lytische botmetastasen of multipel myeloom, die het risico lopen op een tekort aan calcium of vitamine D, en patiënten met de ziekte van Paget (ostitis deformans), dienen orale calcium- en vitamine D-supplementen toegediend te krijgen, teneinde het risico op hypocalciëmie te minimaliseren.

Osteonecrose van de kaak

Osteonecrose van de kaak (ONK) werd in klinische proeven en postmarketing gemeld bij patiënten die behandeld werden met pamidronaat.

De start van een behandeling of van een nieuwe kuur van de behandeling dient te worden uitgesteld bij patiënten die niet genezen open laesies hebben op de zachte weefsels in de mond, behalve bij medische dringende situaties.

Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde en een individuele evaluatie van de baten en risico's wordt aanbevolen, alvorens een behandeling met bisfosfonaten wordt ingesteld bij patiënten met concomitante risicofactoren.

Met de volgende risicofactoren moet rekening gehouden worden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONK wordt geëvalueerd voor een individuele persoon:

- De potentie van het bisfosfonaat (hoger risico voor zeer krachtige verbindingen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en de cumulatieve dosis bisfosfonaat
- Kanker, comorbide aandoeningen (bijv. anemie, coagulopathieën, infectie), roken
- Gelijktijdige behandelingen: chemotherapie, angiogeneseremmers (zie rubriek 4.5), radiotherapie van hals en hoofd, corticosteroïden
- Voorgeschiedenis van tandaandoeningen, gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties) en slecht passend kunstgebit

Alle patiënten dienen te worden aangemoedigd voor een goede mondhygiëne te zorgen, regelmatig hun tanden te laten controleren en onmiddellijk alle orale symptomen zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, of het niet genezen van wonden of mondsecretie tijdens de behandeling met pamidronaat te melden. Tijdens de behandeling mogen invasieve tandheelkundige ingrepen enkel na zorgvuldige overweging worden uitgevoerd. Ze dienen te worden vermeden kort voor of na toediening van pamidronaat.

Bij patiënten die tijdens de behandeling met bisfosfonaten osteonecrose van de kaak ontwikkelen kan tandheelkundige chirurgie de toestand verergeren. Er zijn geen gegevens die suggereren dat onderbreking van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van de kaak vermindert bij patiënten bij wie tandheelkundige interventies nodig zijn.

Het behandelingschema voor de patiënten die ONK ontwikkelen, dient in nauwe samenwerking tussen de behandelende arts en een tandarts of mondchirurg met ervaring in ONK te worden opgesteld.

Tijdelijke onderbreking van de behandeling met pamidronaat moet worden overwogen totdat de aandoening is verdwenen en bijdragende risicofactoren waar mogelijk zijn verminderd.

Osteonecrose van het externe gehoorkanaal

Met bisfosfonaten werd osteonecrose van het externe gehoorkanaal gerapporteerd, hoofdzakelijk in associatie met langetermijnbehandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van het externe gehoorkanaal zijn o.a. het gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Men dient rekening te houden met de kans op osteonecrose van het externe gehoorkanaal bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en die oorklachten hebben zoals chronische oorinfecties.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten werden 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 werd 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

Na het op de markt brengen van het geneesmiddel werden ernstige bot-, gewrichts- en/of spierpijn gerapporteerd bij patiënten die bisfosfonaten innamen, waardoor zij soms onbekwaam waren om enige activiteit uit te voeren. Dergelijke rapporteringen kwamen echter niet veel voor. Dinatriumpamidronaat voor infusie behoort tot deze geneesmiddelen categorie. De tijd tot het optreden van de symptomen varieerde van één dag tot verschillende maanden na het starten van het geneesmiddel. Bij de meeste patiënten verlichtten de symptomen na stopzetting van de behandeling. Bij een subgroep keerden de symptomen terug bij het opnieuw opstarten van de behandeling met hetzelfde geneesmiddel of andere bisfosfonaten.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per maximumdosis (90 mg dinatriumpamidronaat), d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dinatriumpamidronaat werd gelijktijdig toegediend met vaak gebruikte antitumorale geneesmiddelen zonder significante interacties.

Dinatriumpamidronaat mag niet gelijktijdig met andere bisfosfonaten gebruikt worden (zie ook rubriek 4.4.).

Gelijktijdig gebruik van andere bisfosfonaten, andere geneesmiddelen tegen hypercalciëmie en calcitonine, kan leiden tot hypocalciëmie met de bijhorende klinische symptomen (paresthesie, tetanie, hypotensie).

Bij patiënten met ernstige hypercalciëmie werd het gebruik van dinatriumpamidronaat met succes gecombineerd met zowel calcitonine als mithramycine om het calciumverlagende effect te versnellen en te potentiëren.

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

Bij patiënten met multipel myeloom kan het risico op renale disfunctie verhoogd zijn wanneer dinatriumpamidronaat gebruikt wordt in combinatie met thalidomide.

Voorzichtigheid is geboden wanneer pamidronaat wordt toegediend met antiangiogene geneesmiddelen aangezien een toename van de incidentie van ONK werd waargenomen bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met deze geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten uiterst doeltreffende contraceptie gebruiken tijdens de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar over het gebruik van dinatriumpamidronaat bij zwangere vrouwen. Er is geen duidelijk bewijs voor teratogeniciteit in dierstudies.

Dierstudies hebben reproductietoxiciteit aangetoond (zie rubriek 5.3). Pamidronaat kan een risico inhouden voor de foetus/pasgeborene door zijn farmacologische werking op de calciumhomeostase. Bij toediening gedurende de hele zwangerschapsperiode bij dieren kan pamidronaat defecten van de botmineralisatie veroorzaken, vooral bij lange beenderen, leidend tot angulaire distorsie.

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom mag dinatriumpamidronaat niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, behalve in gevallen van levensbedreigende hypercalciëmie.

Borstvoeding

Het is niet geweten of dinatriumpamidronaat overgaat in de moedermelk. Studies bij dieren hebben excretie van dinatriumpamidronaat in de moedermelk aangetoond. Risico's voor het kind dat borstvoeding krijgt, kunnen dus niet worden uitgesloten. Doordat pamidronaat een belangrijke impact kan hebben op de botmineralisatie, is borstvoeding gecontra-indiceerd bij vrouwen behandeld met dinatriumpamidronaat (zie ook rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

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

Patiënten moeten op de hoogte gebracht worden van het feit dat in zeldzame gevallen slaperigheid en/of duizeligheid kunnen optreden na een infusie met dinatriumpamidronaat. In dit geval mag de patiënt niet rijden, potentieel gevaarlijke machines hanteren, of deelnemen aan andere activiteiten die gevaarlijk kunnen zijn omwille van een verminderde alertheid.

4.8 Bijwerkingen

De nadelige effecten van dinatriumpamidronaat zijn doorgaans licht en van voorbijgaande aard. De meest voorkomende ($\geq 1/10$) symptomatische nadelige reacties zijn asymptomatische hypocalciëmie, griepachtige symptomen en lichte koorts. Deze lichte koorts (stijging van de lichaamstemperatuur van 1-2°C) treedt doorgaans op binnen de eerste 48 uur, als een eerste dosis-, dosisgerelateerde, zelflimiterende reactie, vaak zonder verdere concomitante symptomen, duurt doorgaans niet langer dan 24 uur en vereist geen behandeling.

Acute "griepachtige" reacties treden doorgaans enkel met de eerste pamidronaatinfusie op. Vaak treedt

lokale ontsteking van het zachte weefsel op de plaats van de infusie op ($\geq 1/100$, $< 1/10$), vooral wanneer de hoogste dosis wordt toegediend.

Osteonecrose, voornamelijk van de kaak, werd zelden gerapporteerd (zie rubriek 4.4).

Frequentiebeoordeling:

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)

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	Zeer zelden Reactivering van herpes simplex en herpes zoster
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	Vaak Lymfopenie, anemie, trombocytopenie Soms Leukopenie;
<i>Immuunsysteem aandoeningen</i>	Soms Overgevoeligheid alsook anafylactische reacties, bronchospasme, dyspnoea, angioneurotisch oedeem Zeer zelden Anafylactische shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Zeer vaak Hypocalciëmie, hypofosfatemie Vaak Hypomagnesiëmie, hypokaliëmie Soms Hyperkaliëmie, hypernatriëmie Zeer zelden Hypernatriëmie met verwarring
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	Vaak Hoofdpijn, symptomatische hypocalciëmie (paresthesie, tetanie, spierkrampen), slapeloosheid, slaperigheid Soms Agitatie, verwarring, duizeligheid, lethargie, epilepsieaanvallen Zeer zelden Visuele hallucinaties
<i>Oogaandoeninge n</i>	Vaak Conjunctivitis Soms Uveïtis (iritis, iridocyclitis), scleritis, episcleritis Zeer zelden Xanthopsie, ontsteking van de oogkas
<i>Hartaandoening en</i>	Zeer zelden Verergering van de hartaandoening (linkerventrikelfalen /congestief hartfalen) met dyspnoea, longoedeem door te veel vocht Niet bekend Atriale fibrillatie
<i>Ademhalingsstel sel-, borstkas- en mediastinumaan doeningen</i>	Zeer zelden Acuut “respiratory distress syndrome”, interstitiële longziekte
<i>Bloedvataandoe ningen</i>	Vaak Hypertensie Soms

	Hypotensie
Maagdarmstelsel aandoeningen	Vaak Misselijkheid, braken, anorexia, buikpijn, diarree, constipatie, gastritis Soms Dyspepsie
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak Huiduitslag Soms Pruritus
Skeletspierstelsel - en bindweefselaandoeningen	Vaak Vorbijgaande pijn aan de beenderen, artralgie, myalgie, gegeneraliseerde pijn Soms Spierkrampen Zelden Tijdens postmarketingervaring werden de volgende reacties gerapporteerd: atypische subtrocantaire en diafysaire femurfracturen (bijwerkingen van de klasse der bisfosfonaten) Zeer zelden Osteonecrose van het externe gehoorkanaal (bijwerking van de klasse der bisfosfonaten) Niet bekend Osteonecrose van de kaak
Nier- en urine­wegaandoeningen	Soms Acuut nierfalen Zelden Focale segmentale glomerulosclerose waaronder de collapsvariant, nefrotisch syndroom, renale tubulaire stoornis, glomerulonefropathie, tubulo-interstitiële nefritis Zeer zelden Verergerde renale functie bij patiënten met multipel myeloom, hematurie, verergerde nierfunctie bij patiënten met vooraf bestaande nierziekte
Algemene aandoeningen en toedieningsplaat stoornissen	Zeer vaak Koorts en griepachtige symptomen, soms gepaard gaand met malaise, rigor, vermoeidheid en blozen Vaak Reacties op de plaats van de infusie zoals pijn, uitslag, zwelling, verharding, flebitis, tromboflebitis, algemene pijn over het hele lichaam
Onderzoeken	Vaak Verhoogde creatinewaarden in bloed Soms Abnormale leverfunctietesten, verhoogde ureumwaarden in het bloed

Atriale fibrillatie: Bij vergelijking van de effecten van zoledroninezuur (4 mg) en pamidronaat (90 mg) in één klinisch onderzoek was het aantal bijwerkingen van atriale fibrillatie hoger in de groep die pamidronaat ingenomen had (12/556, 2,2 %) dan in de groep die zoledroninezuur ingenomen had (3/563, 0,5 %). Eerder werd in een klinisch onderzoek waarin patiënten met postmenopauzale osteoporose werden onderzocht, waargenomen dat bij patiënten die behandeld werden met zoledroninezuur (5 mg) een verhoogde incidentie voorkwam van atriale fibrillatie als ernstige bijwerking, in vergelijking met placebo (1,3 % ten opzichte van 0,6 %). Het mechanisme achter de verhoogde incidentie van atriale fibrillatie, geassocieerd met een behandeling met zoledroninezuur en pamidronaat, is niet gekend.

Postmarketingervaring:

De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd tijdens het gebruik van dinatriumpamidronaat na goedkeuring.

Osteonecrose van de kaak

Gevallen van osteonecrose (van de kaken) werden overwegend gerapporteerd bij kankerpatiënten behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie afremmen, zoals dinatriumpamidronaat (zie rubriek 4.4). Vele van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden en hadden tekenen van lokale infectie waaronder osteomyelitis. De meeste rapporteringen verwijzen naar kankerpatiënten bij wie een tand was uitgetrokken of die een andere tandheelkundige interventie hadden ondergaan. Osteonecrose van de kaken heeft meerdere goed gedocumenteerde risicofactoren, met inbegrip van kankerdiagnose, gelijktijdige behandelingen (bijv. chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden) en comorbide aandoeningen (bijv. anemie, coagulopathieën, infectie, vooraf bestaande orale aandoeningen). Hoewel de causaliteit niet werd aangetoond, wordt tandheelkundige interventie voorzichtigheidshalve vermeden aangezien het herstel langer kan duren. Gegevens wijzen op een groter aantal rapporteringen van ONK naargelang het tumortype (gevorderde borstkanker, multipel myeloom).

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. Beroepsoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via FAGG – Afdeling Vigilantie – Postbus 97 – B-1000 Brussel Madou of via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Patiënten die een hogere dan de aanbevolen dosis kregen, moeten van nabij opgevolgd worden. In geval van klinisch significante hypocalciëmie met paresthesie, tetanie en hypotensie, kan het calciumgehalte genormaliseerd worden met een infusie van calciumgluconaat. Het is onwaarschijnlijk dat acute hypocalciëmie optreedt met pamidronaat vermits de plasmacalciumconcentraties geleidelijk dalen in de dagen na de behandeling.

Er is geen informatie beschikbaar over een overdosis dinatriumpamidronaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen die de botstructuur en botmineralisering beïnvloeden, bisfosfonaten.

ATC-code: M05 BA 03

Werkingsmechanisme

Dinatriumpamidronaat, het werkzame bestanddeel van Pamidronate EG 3 mg/ml, is een krachtige remmer van de osteoclastische botresorptie. Het bindt sterk aan hydroxyapatietkristallen en remt de vorming en oplossing van deze kristallen *in vitro*. *In-vivo*remming van de osteoclastische botresorptie kan in elk geval ten dele te wijten zijn aan de binding van het geneesmiddel aan de mineralen in het bot.

Pamidronaat verhindert de toegang van osteoclastenprecursoren naar het bot, en de op die manier geïnduceerde omzetting in rijpe resorberende osteoclasten. Het locale en direct antiresorptieve effect van botgebonden bisfosfonaat blijkt echter het predominate werkingsmechanisme te zijn *in vitro* en *in vivo*.

Experimentele studies hebben aangetoond dat pamidronaat tumorgeïnduceerde osteolyse inhibeert wanneer het gegeven wordt voor of op het ogenblik van de inoculatie of transplantatie met tumorcellen. De biochemische wijzigingen die het remmende effect van dinatriumpamidronaat op tumorgeïnduceerde hypercalciëmie weerspiegelen, worden gekenmerkt door een daling van de calcium- en fosfaatconcentratie in het serum, en secundair door dalingen van de in de urine

afgescheiden hoeveelheid calcium, fosfaat en hydroxyproline. Met een dosis van 90 mg wordt normocalciëmie bereikt bij meer dan 90 % van de patiënten.

De normalisering van de plasmacalciumconcentratie kan ook zorgen voor een normalisering van de concentratie van het parathyroïde hormoon in het plasma bij voldoende gerehydrateerde patiënten.

De serumconcentraties van de parathyroïd hormoongerelateerde proteïne (PTHrP) zijn omgekeerd evenredig met de respons op pamidronaat. Geneesmiddelen die tubulaire reabsorptie van calcium of PTHrP-secretie remmen, kunnen van nut zijn voor patiënten die niet reageren op pamidronaat.

Hypercalciëmie kan leiden tot een vermindering van het volume extracellulair vocht en een verlaging van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). Door de hypercalciëmie te controleren, verbetert dinatriumpamidronaat de GFR en treedt bij de meeste patiënten een verlaging van de creatiniewaarden in het serum op.

Wanneer men pamidronaat gebruikt in combinatie met een systemische antineoplastische behandeling, reduceert het de skeletale complicaties van niet-vertebrale fracturen, radiotherapie /chirurgische ingrepen voor botcomplicaties, en stelt het het optreden van de eerste skeletale complicaties uit.

Pamidronaat kan ook pijn in de botten reduceren bij ongeveer 50 % van de vrouwen met borstkanker in een gevorderd stadium en klinisch evidente botmetastasen. Bij vrouwen met abnormale botscans, maar normale radiografische resultaten, moet pijnbestrijding het belangrijkste streven zijn in een behandeling.

Pamidronaat bleek ook pijn te verminderen, het aantal pathologische fracturen en de behoefte aan radiotherapie te beperken, hypercalciëmie te corrigeren en de levenskwaliteit te verbeteren van patiënten met geavanceerd multipel myeloom.

Een meta-analyse van bisfosfonaten bij >1100 patiënten met multipel myeloom toonde aan dat het NNT (number of patients needed to treat: het nodige aantal te behandelen patiënten) om een vertebrale fractuur te voorkomen 10 bedroeg, en het NNT om één patiënt die pijn ervoer te voorkomen, 11. De beste effecten werden waargenomen met pamidronaat en clodronaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen

Pamidronaat heeft een sterke affiniteit voor verkalkte weefsels en de totale eliminatie van pamidronaat uit het lichaam werd, binnen het tijdsbestek van de experimentele studies, niet waargenomen. Verkalkte weefsels worden daarom beschouwd als "ogenschijnlijke eliminatieweg".

Absorptie

Dinatriumpamidronaat wordt gegeven d.m.v. een intraveneuze infusie. De absorptie is per definitie volledig als de infusie voltooid is.

Distributie

De plasmaconcentraties van pamidronaat stijgen snel na aanvang van de infusie en dalen snel wanneer de infusie stopgezet wordt. De schijnbare halfwaardetijd in het plasma bedraagt ongeveer 0,8 uur. Schijnbare steady-state concentraties worden dus bereikt met infusies met een duur van meer dan 2-3 uur. Maximale plasmaconcentraties van pamidronaat van 10 nmol/ml worden bereikt na een intraveneuze infusie van 60 mg, toegediend over 1 uur.

Eenzelfde percentage (ongeveer 50 %) van de dosis blijft achter in het lichaam na toediening van verschillende dosissen (30-90 mg) dinatriumpamidronaat, onafhankelijk van de infusietijd (4 of 24 uur). De accumulatie van pamidronaat in het bot is dus niet capaciteitsgebonden en is enkel afhankelijk van de totale cumulatieve dosis die werd toegediend. Het percentage van circulerend pamidronaat dat aan plasma-eiwitten gebonden is, ligt relatief laag (minder dan 50 %) en stijgt bij pathologisch verhoogde calciumconcentraties.

Eliminatie

Pamidronaat lijkt niet geëlimineerd te worden door biotransformatie. Na een intraveneuze infusie wordt ongeveer 20-55 % van de dosis teruggevonden in de urine binnen 72 uur als onveranderd pamidronaat. Binnen het tijdsbestek van experimentele studies werd de overblijvende fractie van de dosis in het lichaam vastgehouden. De eliminatie van pamidronaat in de urine verloopt in twee afbraakfasen met schijnbare halfwaardetijden van ongeveer 1,6 en 27 uur. De totale plasma- en renale klaring bedroegen respectievelijk 88-254 ml/min. en 38-60 ml/min. De schijnbare plasmaklaring bedraagt ongeveer 180 ml/min. De schijnbare renale klaring bedraagt ongeveer 54 ml/min., en doorgaans vertoont de renale klaring de neiging te correleren met de creatinineklaring.

Kenmerken bij patiënten

De hepatische en metabolische klaring van pamidronaat zijn niet significant. Het is dus onwaarschijnlijk dat een verminderde leverfunctie invloed heeft op de farmacokinetische eigenschappen van dinatriumpamidronaat, hoewel er wegens gebrek aan klinische gegevens over patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, geen specifieke aanbevelingen gedaan kunnen worden bij deze patiëntenpopulatie. De kans op geneesmiddeleninteracties met dinatriumpamidronaat is gering, zowel op metabolisch niveau als op het niveau van de eiwitbinding (zie rubriek 5.2 hierboven).

Een farmacokinetische studie die werd uitgevoerd bij kankerpatiënten, bracht geen verschillen aan het licht in plasma-AUC van pamidronaat tussen patiënten met een normale nierfunctie en patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie. Bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 mL/min.) was de AUC van pamidronaat ongeveer 3 maal hoger dan bij patiënten met een normale nierfunctie (creatinineklaring >90 mL/min.).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van pamidronaat wordt gekenmerkt door directe (cytotoxische) effecten op organen met een overvloedige bloedtoevoer, vooral de nieren na i.v.-blootstelling. Het bestanddeel is niet mutageen en heeft blijkbaar geen carcinogeen potentieel.

Studies bij ratten en konijnen hebben vastgelegd dat dinatriumpamidronaat toxiciteit induceert bij de moeder en effecten heeft op het embryo/de foetus bij toediening van 0,6 tot 8,3 maal de hoogst aanbevolen dosis voor de mens als één enkele intraveneuze infusie. De effecten omvatten een langdurige baring die leidt tot dystokie en een verkorting van de lange botten bij de foetus. Gegevens uit dierproeven suggereren dat de opname van bisfosfonaten in de botten van de foetus groter is dan in de botten van de moeder.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pamidronaat vormt complexen met tweewaardige kationen en mag niet toegevoegd worden aan intraveneuze infusieoplossingen die calcium bevatten.
Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld onder rubriek 6.6.

Oplossingen van dinatriumpamidronaat zijn niet oplosbaar in lipofiele voedingsoplossingen, bijvoorbeeld sojaolie.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

Houdbaarheid na verdunning in een 5 %-glucoseoplossing of in een 0,9 %-natriumchlorideoplossing: Chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond voor 96 uur bij 25 °C.

Vanuit een microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de in-use bewaringstijden en voorwaarden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij een verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en goedgekeurde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons van 5 ml/10 ml/20 ml/30 ml (Ph. Eur., Type 1) met een bromobutylrubberen (Ph. Eur., Type 1) stop.

Verpakkingsgrootten:

- 1, 4 of 10 injectieflacons met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
- 1, 4 of 10 injectieflacons met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
- 1, 4 of 10 injectieflacons met 20 ml concentraat voor oplossing voor infusie.
- 1, 4 of 10 injectieflacons met 30 ml concentraat voor oplossing voor infusie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Moet vóór toediening verdund worden met een 5 %-glucoseoplossing of een 0,9 %-natriumchlorideoplossing.

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

De oplossing niet gebruiken als het nog kleine deeltjes bevat.

Elk deel van de inhoud dat na gebruik overblijft moet worden weggegooid.

Pamidronate EG 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie is uitsluitend voor eenmalig gebruik.

De verdunde oplossing voor infusie moet visueel geïnspecteerd worden en alleen heldere oplossingen die nagenoeg geen deeltjes bevatten, mogen gebruikt worden.

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

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

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

Pamidronate EG 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie (5 ml): BE265273
Pamidronate EG 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie (10 ml): BE265282
Pamidronate EG 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie (20 ml): BE265291
Pamidronate EG 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie (30 ml): BE265307

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

- A. Datum van eerste verlening van de vergunning: 16.08.2004.
- B. Datum van hernieuwing van de vergunning: 04/12/2013.

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

- Datum van goedkeuring van de tekst: 08/2020.
- Datum van herziening van de tekst: 05/2020.