

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Pamidronaatdinatrium Hospira 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Pamidronaatdinatrium Hospira 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
Pamidronaatdinatrium Hospira 9 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Pamidronaatdinatrium Hospira 3 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie 5 ml en 10 ml bevat respectievelijk 15 mg en 30 mg dinatriumpamidronaat

Pamidronaatdinatrium Hospira 6 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie 10 ml bevat 60 mg dinatriumpamidronaat

Pamidronaatdinatrium Hospira 9 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie 10 ml bevat 90 mg dinatriumpamidronaat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat).

Een heldere kleurloze oplossing vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS**4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalcemie.

De preventie van skeletgerelateerde gebeurtenissen (pathologische breuken, spinale compressie, bestraling of beenderchirurgie, hypercalcemie) in patiënten met borstkanker met beendermetastasen of multiple myeloma met beenderlaesies, als toevoeging aan een specifieke behandeling van de tumor.

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.

Dosering

Enkel voor intraveneus gebruik als infusie.

Wijze van toediening

Pamidronaatdinatrium mag nooit als bolusinjectie toegediend worden (zie 4.4. “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”). De oplossing dient gedilueerd te worden voor gebruik (zie verder) en dient via een trage infusie te worden toegediend.

Voor informatie over de verenigbaarheid met infusie-oplossingen, zie 6.4. “Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren”.

De infusiesnelheid bedraagt maximaal 60 mg/uur (1 mg/min) en de concentratie pamidronaatdinatrium in de infusie-oplossing maximaal 90 mg/250 ml. Bij patiënten met gekende of vermoede nierinsufficiëntie (bv. patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalcemie of multiple myeloom) is het aanbevolen dat de infusiesnelheid nooit 22 mg/uur overschrijdt (zie ook “Nierinsufficiëntie”). Om lokale reacties op de plaats van de infusie te beperken, dient de canule voorzichtig in een relatief grote ader ingebracht te worden. Een dosis van 90 mg moet normaal toegediend worden in 250 ml vloeistof gedurende een 2 uur durende infusie. Nochtans is het raadzaam bij patiënten met multiple myeloma en bij patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalcemie, een dosis van 90 mg in 500 ml over 4 uren niet te overschrijden.

Pediatrische patiënten

Er is geen klinische ervaring in de pediatrie en voor jonge mensen (< 18 jaar oud).

Tumor-geïnduceerde hypercalcemie

Het is aanbevolen patiënten voor en tijdens de behandeling met een 0.9% natriumchloride-oplossing te rehydreren.

De totale te gebruiken dosis pamidronaatdinatrium voor een behandeling hangt af van de initiële serumcalciumspiegels van de patiënt. De volgende richtlijnen zijn afgeleid van klinische gegevens over ongecorrigeerde calciumwaarden. Doses binnen de gegeven limieten zijn evenwel ook toepasbaar op calciumwaarden die voor serum of albumine gecorrigeerd werden bij gerehydrateerde patiënten.

Initiële 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 mag ofwel in een enkele infusie of in een aantal infusies over 2-4 opeenvolgende dagen toegediend worden. De maximale dosis per behandeling is 90 mg voor zowel de initiële, als de herhalingsbehandeling.

Een significante daling van het serumcalcium wordt over het algemeen 24-48 uren na de toediening van pamidronaatdinatrium waargenomen, de normalisatie wordt gewoonlijk binnen 3-7 dagen bereikt. Indien de normocalcemie binnen die tijd niet bereikt werd, kan nog een dosis gegeven te worden. De duur van de respons kan variëren van patiënt tot patiënt, de behandeling kan herhaald worden wanneer de hypercalcemie opnieuw optreedt. De klinische ervaring suggereert dat de effectiviteit van pamidronaatdinatrium omgekeerd evenredig kan zijn met het aantal behandelingen.

Multiple myeloma stadium III

De aanbevolen dosis bedraagt 90 mg om de 4 weken.

Osteolytische laesies met botmetastasen geassocieerd met borstkanker

De aanbevolen dosis bedraagt 90 mg om de 4 weken. Pamidronaat mag ook om de 3 weken toegediend worden zodat de dosis met de chemotherapie samenvalt, indien gewenst.

Nierinsufficiëntie

Farmacokinetische studies wijzen uit dat het niet nodig is om de dosis aan te passen bij patiënten met nierinsufficiëntie van milde (creatinineklaring 61 tot 90 ml/min) tot matige aard (creatinineklaring 30 tot 60 ml/min) (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Bij dergelijke patiënten mag de infusiesnelheid niet hoger liggen dan 90 mg/4 uur (ongeveer 22 mg/uur).

Pamidronaatdinatrium mag niet aan patiënten met ernstige nierbeschadiging (creatinineklaring < 30ml/min) worden toegediend, tenzij in geval van hypercalcemie veroorzaakt door een levensbedreigende tumor waar het voordeel zwaarder weegt dan het potentiële risico (zie 4.4. “Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).

Zoals met andere intraveneuze bisfosfonaten wordt aanbevolen de nierfunctie te controleren, bijvoorbeeld door de serumcreatinine te bepalen voorafgaand aan elke dosis pamidronaatdinatrium. Bij patiënten die pamidronaatdinatrium krijgen tegen botmetastasen of multiple myeloom en bij wie een verslechtering van de nierfunctie is aangetoond, moet de behandeling met pamidronaatdinatrium stopgezet worden tot de nierwaarde binnen 10% van de uitgangswaarde is. Deze aanbeveling is gebaseerd op een klinische studie waarin een verslechtering van de nierfunctie als volgt gedefinieerd werd:

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

Leverinsufficiëntie

Een farmacokinetische studie wijst uit dat het niet nodig is om de dosis aan te passen bij patiënten met een mild tot matig abnormale leverfunctie. Pamidronaatdinatrium is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen gedaan worden voor deze patiëntengroep (zie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik).

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Pamidronaat dient toegediend te worden onder het toezicht van een geneesheer die de mogelijkheid heeft om de klinische en biochemische effecten te volgen.

Pamidronaat kan oogirritatie veroorzaken.

Pamidronaat mag nooit als bolusinjectie toegediend worden gezien ernstige lokale reacties en tromboflebitis kunnen voorkomen. Het middel moet steeds gedilueerd en als een trage intraveneuze infusie toegediend worden (zie 4.2. “Dosering en wijze van toediening”).

Tijdens de initiële behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalcemie is het essentieel om de intraveneuze rehydratie te starten en zo de hoeveelheid geproduceerde urine te

handhaven. Patiënten moeten voldoende gehydrateerd worden tijdens de behandeling, maar overhydratatie moet vermeden worden. Dat is met name belangrijk voor patiënten die diuretica krijgen. Bij patiënten met hartziekten, en dan vooral bij ouderen, kan een bijkomende zoutoverbelasting hartfalen bespoedigen (linkerventrikelfalen of congestief hartfalen). Koorts (influenza-achtige symptomen) kunnen die verslechtering in de hand werken.

Standaard aan hypercalcemie gerelateerde metabole parameters, waaronder serumcalcium en fosfaat, moeten opgevolgd worden zodra de behandeling met pamidronaatdinaatrium gestart is.

Patiënten die een schildklieroperatie ondergingen, kunnen bijzonder gevoelig zijn voor de ontwikkeling van hypocalcemie door relatief hypoparathyroïdisme.

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

Nierinsufficiëntie

Pamidronaat mag nooit gelijktijdig met andere bisfosfonaten toegediend worden. Indien andere calciumverlagende middelen gebruikt worden in combinatie met pamidronaat, kan daaruit een significante hypocalcemie voortvloeien.

Bisfosfonaten, waaronder pamidronaatdinaatrium, zijn in verband gebracht met niertoxiciteit, wat zich manifesteerde als een verslechtering van de nierfunctie en potentieel nierfalen. Een verslechterende nierfunctie, progressie tot nierfalen en dialyse zijn gerapporteerd bij patiënten na de initiële dosis of een enkele dosis pamidronaatdinaatrium. Als de nierfunctie afneemt tijdens een behandeling met pamidronaat, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet. Een verslechterende nierfunctie (met inbegrip van nierfalen) is gemeld na een langetermijnbehandeling met pamidronaat bij patiënten met multiple myeloom. Daarnaast was er evenwel ook sprake van progressie van een onderliggende ziekte en/of gelijktijdige complicaties, en daarom is het oorzakelijke verband met pamidronaat niet bewezen. Door het risico op een klinisch significante verslechtering van de nierfunctie die kan leiden tot nierfalen, mag een enkele dosis pamidronaatdinaatrium maximaal 90 mg bedragen. De aanbevolen infusieduur moet worden gerespecteerd (zie 4.2. Dosering en wijze van toediening).

Pamidronaatdinaatrium wordt hoofdzakelijk via de nieren intact uitgescheiden (zie 5.2. Farmacokinetische eigenschappen). Daarom kan het risico op bijwerkingen in de nieren groter zijn bij patiënten met een verstoorde nierfunctie.

Dinaatriumpamidronaat mag niet aan patiënten met ernstige nierbeschadiging (creatinineklaring < 30 ml/min) worden toegediend, tenzij in geval van hypercalcemie veroorzaakt door een levensbedreigende tumor waar het voordeel zwaarder weegt dan het potentiële risico. In zulke gevallen, dient pamidronaat voorzichtig te worden gebruikt en dient de nierfunctie nauwgezet te worden gemonitord.

Patiënten moeten de standaard laboratorium- (serumcreatinine en bloedureumstikstof of BUN) en klinische parameters van de nierfunctie laten evalueren vóór elke dosis pamidronaatdinaatrium, vooral bij patiënten die frequent pamidronaatinfusies gedurende een langere periode krijgen, bij patiënten met preëxistente nierziekte of gepredisponeerde patiënten voor nierinsufficiëntie (bv. patiënten met multiple myeloom en/of tumor-geïnduceerde hypercalcemie). Vloeistofbalans (hoeveelheid geproduceerde urine, dagelijks gewicht) dient nauwgezet opgevolgd te worden.

Leverinsufficiëntie

Pamidronaatdinatrium is niet bestudeerd bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen gedaan worden voor deze patiëntengroep (zie 4.2. Dosering en wijze van toediening).

Calcium en vitamine D suppletie

Als hypercalcemie uitblijft, moeten patiënten met voornamelijk lytische botmetastasen of multiple myeloom, die het risico lopen op een calcium- of vitamine D-tekort, orale supplementen met calcium en vitamine D toegediend krijgen om het risico op hypocalcemie te beperken.

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, corticosteroiden;
- 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 Pamidronaatdinatrium 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.

Musculoskeletale pijn

Postmarketing is ernstige en soms verlamme pijn aan het bot, de gewrichten en/of spieren gemeld bij patiënten die bisfosfonaten nemen. Die rapporten komen echter slechts weinig voor. Tot deze geneesmiddelenklasse behoort ook pamidronaatdinaatrium voor infusie. Het moment waarop de symptomen opduiken, varieert van één dag tot meerdere maanden nadat het geneesmiddel voor het eerst genomen werd. De meeste patiënten zagen hun symptomen afnemen nadat ze de behandeling hadden stopgezet. Bij een subgroep keerden de symptomen terug toen de patiënten weer begonnen met hetzelfde geneesmiddel of een ander bisfosfaat.

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.

Pamidronaat is niet aangewezen tijdens de zwangerschap.

Pediatrische patiënten

Er is geen klinische ervaring in de pediatrie en voor jonge mensen (< 18 jaar oud).

Informatie over hulpstoffen

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) voor de maximale dosis (90 mg), dit wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Als echter een oplossing van gewoon zout (0,9% g/v natriumchloride oplossing) wordt gebruikt voor de verdunning van Pamidronaatdinatrium Hospira voorafgaand aan toediening, dan zou de ontvangen dosis natrium hoger zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik van andere bisfosfonaten, andere calciumverlagende preparaten en calcitonin kan een verlaging van de serumcalciumspiegel veroorzaken met het optreden van klinische symptomen (paresthesieën, tetanie, hypotensie).

Bij patiënten met ernstige hypercalcemie werd pamidronaat met succes gecombineerd met zowel calcitonine als mithramycine om het calciumverlagende effect te versnellen en te versterken.

Gezien pamidronaat aan het bot hecht, kan het in theorie interfereren met een scintigrafisch botonderzoek.

Pamidronaatdinatrium werd gelijktijdig toegediend met algemeen gebruikte anti-tumorale geneesmiddelen zonder significante interacties.

Voorzichtigheid is geboden 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 myeloom kan het risico op nierdysfunctie toenemen wanneer pamidronaatdinatrium gecombineerd wordt met thalidomide.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens beschikbaar over het gebruik van pamidronaatdinatrium bij zwangere vrouwen. Er is geen eenduidig bewijs van teratogeniteit in dierstudies. Door zijn farmacologische werking op de calciumhuishouding, kan pamidronaatdinatrium een risico vormen voor de foetus/jonggeboren kind. Bij toediening gedurende de gehele draagtijd bij dieren, kan pamidronaatdinatrium verstoringen van de botmineralisatie veroorzaken, vooral van de lange botten resulterend in hoekige verdraaiingen. Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Daarom dient pamidronaatdinatrium niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap, tenzij er sprake is van levensbedreigende hypercalciëmie.

Borstvoeding

Zeer beperkt bewijs geeft aan dat pamidronaat in de moedermelk zo laag is dat het niet kan worden opgespoord. Bovendien is de orale biobeschikbaarheid laag, waardoor het onwaarschijnlijk is dat een zogende baby pamidronaat helemaal kan absorberen. Omdat het bewijs echter beperkt is en pamidronaat potentieel toch een belangrijke impact heeft op de botmineralisatie, wordt borstvoeding tijdens de behandeling afgeraden.

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

Patiënten dienen ervoor gewaarschuwd te worden dat somnolentie en/of vertigo kunnen voorkomen na een pamidronaatdinatrium infusie; indien dit het geval is, mogen ze niet rijden, geen potentieel gevaarlijke machines bedienen of andere potentieel gevaarlijke activiteiten ondernemen vanwege verminderde alertheid.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen van pamidronaatdinatrium zijn gewoonlijk mild en van voorbijgaande aard. De meest voorkomende bijwerkingen zijn asymptomatische hypocalcemie, influenza-achtige symptomen en koorts (een verhoging van de lichaamstemperatuur van 1 °C - 2 °C die tot 48 uren kan duren). Koorts verdwijnt gewoonlijk spontaan en behoeft geen behandeling. Acute “influenza-achtige” reacties komen gewoonlijk alleen bij de eerste pamidronaatinfusie voor. Symptomatische hypocalcemie komt vaak voor. Lokale ontstekingen van het zachte weefsel op de infusieplaats komen ook voor, vooral bij de hoogste dosis. Een primaire osteonecrose van het kaakbeen is soms gerapporteerd (zie 4.4 “Voorzorgen”).

Frequentiebepaling: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10000$) niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

De volgende bijwerkingen zijn gerapporteerd tijdens klinische studies en post-marketingervaring met pamidronaat.

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Zeer zelden: Reactivering van Herpes simplex en Herpes zoster

Bloed- en lymfestelselaandoeningen:

Vaak: Bloedarmoede, trombocytopenie, lymfocytopenie

Zeer zelden: Leukopenie

Immuunsysteemaandoeningen:

Soms: Allergische reacties, anafylactische reacties, bronchospasmen (dyspneu), oedeem van Quincke (angioneurotisch oedeem)

Zeer zelden: Anafylactische shock

Voedings- en stofwisselingsstoornissen:

Zeer vaak: Hypocalcemie, hypofosfatemie

Vaak: Hypokaliëmie, hypomagnesemie

Zeer zelden: Hyperkaliëmie, hypernatremie

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: Symptomatische hypocalcemie (paresthesie, tetanie), hoofdpijn, slapeloosheid, slaperigheid

Soms: Toevallen, agitatie, duizeligheid, lethargie

Zeer zelden: Verwarring, visuele hallucinaties

niet bekend: pseudotumor cerebri

Oogaandoeningen:

Vaak: Bindvliesontsteking

Soms: Uveïtis (iritis, iridocyclitis)

Zeer zelden: Scleritis, episcleritis, xanthopsie

Niet bekend: Orbitale ontsteking

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen:

Zeer zelden: Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)

Hartaandoeningen:

Zeer zelden: Linkerventrikelfalen (dyspneu, longoedeem), congestief hartfalen (oedeem) door vochtverbelasting

Niet bekend: Atriale fibrillatie

Bloedvataandoeningen:

Vaak: Hypertensie

Soms: Hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Zeer zelden: Respiratoir distress-syndroom van de volwassene, interstitiële longziekte

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Vaak: Misselijkheid, braken, anorexia, buikpijn, diarree, constipatie, gastritis

Soms: Dyspepsie

Huid- en onderhuidaandoeningen:

Vaak: Uitslag

Soms: Pruritus

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Vaak: Botpijn van voorbijgaande aard, artralgie, myalgie, veralgemeende pijn

Soms: Spierkrampen, osteonecrose

Niet gekend: Osteonecrose van de kaak

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 Pamidronaatdineerium Hospira (zie sectie 4.4). Veel van deze patiënten ontvingen ook chemotherapie en corticosteroïden 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.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: Acuut nierfalen

Zelden: Focale segmentale glomerulosclerose met inbegrip van collapsvariant, nefrotisch syndroom

Zeer zelden: Hematurie, verslechtering van bestaande nierziekte, renale tubulaire stoornis, tubulo-interstitiële nefritis, glomerulonefritis

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Zeer vaak: Koorts en influenza-achtige symptomen, soms vergezeld van een gevoel van onwelzijn, rigor, fatigatio en flush

Vaak: Reacties op de infusieplaats (pijn, erythema, tumor, induratio, flebitis, tromboflebitis)

Onderzoeken:

Vaak: Toegenomen creatinine in serum

Soms: Abnormale leverfunctietests, stijging van ureum in serum

Heel wat van deze bijwerkingen kunnen het gevolg zijn van de onderliggende ziekte.

Toen de effecten van zoledroninezuur (4 mg) en pamidronaat (90 mg) in één studie vergeleken werden, bleek het aantal gevallen van atriale fibrillatie hoger te zijn in de groep met pamidronaat (12/556, 2,2%) dan in de groep met zoledroninezuur (3/563, 0,5%). Eerder werden al méér gevallen van ernstige atriale fibrillatie vastgesteld in een klinische studie naar postmenopauzale osteoporose bij patiënten behandeld met zoledroninezuur (5 mg) in vergelijking met een placebo (1,3% tegenover 0,6%). Het mechanisme achter de verhoogde incidentie van atriale fibrillatie als gevolg van zoledroninezuur en een behandeling met pamidronaat is niet bekend.

Tijdens post-marketing ervaring werden de volgende reacties gerapporteerd (frequentie: soms): gevallen van osteonecrose (voornamelijk van de kaak) bij patiënten die behandeld worden met bisfosfonaten. Een groot aantal onder hen had tekenen van een lokale infectie, met inbegrip van osteomyelitis.

De meerderheid van de meldingen heeft betrekking op kankerpatiënten volgend op een tandextractie of andere tandheelkundige ingrepen. Osteonecrose van de kaak heeft verschillende goed gedocumenteerde risicofactoren, waaronder een diagnose van kanker, gelijktijdige behandelingen (bijv. chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden) en comorbide omstandigheden (bijv. anemie, coagulopathieën, infectie, reeds aanwezige tandheelkundige aandoeningen). Hoewel de causaliteit niet kan worden bepaald, is het verstandig om tandheelkundige ingrepen te vermijden aangezien daardoor het herstel kan worden vertraagd (zie rubriek 4.4). Gegevens wijzen erop dat osteonecrose van de kaak afhankelijk van het tumortype (borstkanker in een gevorderd stadium, multiple myeloom) vaker gemeld wordt.

Sinds de introductie van het product zijn de volgende reacties gemeld (frequentie zelden):

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

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 worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen informatie beschikbaar i.v.m. overdosering.

Patiënten die hogere doses kregen dan aanbevolen, dienen nauwgezet gemonitord te worden. Bij klinisch significante hypocalcemie met paraesthesia, tentania en hypotensie kan een calciumgluconate-infusie de toestand normaliseren. Acute hypocalcemie wordt niet verwacht met pamidronaat gezien plasmacalciumspiegels progressief dalen gedurende een aantal dagen na de behandeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen die de botstructuur en de mineralisatie beïnvloeden – bisfosfonaten, ATC-code: M05BA03.

Pamidronaatdinatrium is een krachtige inhibitor van de osteoclastische botresorptie. Het bindt zeer sterk aan de hydroxyapatietkristallen en inhibeert de vorming en de oplossing van deze kristallen *in vitro*. Inhibitie van de osteoclastische botresorptie *in vivo* kan minstens gedeeltelijk te wijten zijn aan de binding van het geneesmiddel aan het botmineraal.

Pamidronaat verhindert de toegang van osteoclastenprecursoren naar het bot. Het lokale en directe antiresorptief effect van het botgebonden bisfosfonaat blijkt evenwel het voornaamste werkingsmechanisme *in vitro* en *in vivo* te zijn.

Experimenteel onderzoek heeft aangetoond dat pamidronaat tumor-geïnduceerde osteolyse inhibeert wanneer het toegediend wordt samen met of voor de inoculatio of transplantatie van tumorcellen. Biochemische wijzigingen die het inhiberende effect van pamidronaatdinatrium op tumor-geïnduceerde hypercalcemie weerspiegelen, worden gekenmerkt door een verlaging van het serumcalcium en fosfaat en secundair door verlagingen van de urinaire calcium-, fosfaat- en hydroxyproline-excretie.

Hypercalcemie kan leiden tot een volumedepletie van het extracellulaire vocht en een reductie van de glomerulaire filtratiesnelheid (GFR). Pamidronaatdinatrium controleert hypercalcemie, verbetert zo de GFR en verlaagt de verhoogde serumcreatininespiegels bij de meeste patiënten.

Klinisch onderzoek bij patiënten met borstkanker, behandeld met chemotherapie, en voornamelijk lytische botmetastasen of met multiple myeloom stadium III en daaraan geassocieerde osteolytische laesies toonde aan dat pamidronaatdinatrium skeletgerelateerde aandoeningen (hypercalcemie, fractura, radiotherapie, botoperatie, ruggemerg compressie) voorkwam of uitstelde en botpijn verminderde.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Pamidronaatdinatrium wordt via intraveneuze infusie toegediend. Per definitie is de absorptie volledig aan het einde van de infusie.

Distributie

Pamidronaatplasmaconcentraties stijgen snel na het starten van een infusie en dalen snel wanneer de infusie beëindigd wordt. De schijnbare plasma-halfwaardetijd bedraagt ongeveer 0,8 uren. Schijnbare steady-stateconcentraties worden daarom bereikt met infusies die langer dan ongeveer 2-3 uren duren. Piekplasmaconcentraties van pamidronaat van ongeveer 10 nmol/ml worden bereikt na een intraveneuze infusie van 60 mg toegediend over een tijdsperiode van een uur en de schijnbare plasmaklaring bedraagt ongeveer 180 ml/min.

Bij dier en mens wordt na elke dosis pamidronaatdinatrium een vergelijkbaar percentage van de dosis in het lichaam vastgehouden. De accumulatie van pamidronaat in het bot is dus niet capaciteit-gelimiteerd en hangt uitsluitend af van de totale cumulatieve dosis die toegediend werd. Het percentage van circulerend pamidronaat dat aan de plasmaproteïnen gebonden is, is relatief laag (ongeveer 54%) en stijgt bij pathologisch verhoogde calciumconcentraties.

Eliminatie

Pamidronaat blijkt niet door bio-transformatie te worden geëlimineerd. Na intraveneuze infusie wordt ongeveer 20-55% van de dosis als ongewijzigd pamidronaat binnen de 72 uren in de urine teruggevonden. Binnen het tijdsbestek van experimentele onderzoeken werd de resterende dosisfractie in het lichaam vastgehouden. Het percentage van de dosis dat in het lichaam achterblijft, hangt niet af van de dosis (tussen 15-180 mg) noch van de infusiesnelheid (tussen 1.25-60mg/u). De eliminatie van pamidronaat via de urine verloopt bifasisch met schijnbare halfwaardetijden van ongeveer 1.6 en 27 uren. De schijnbare renale klaring bedraagt ongeveer 54 ml/min. De renale klaring vertoont de neiging om met de creatinineklaring te correleren.

Kenmerken bij patiënten

Bij patiënten met nierinsufficiëntie (inclusief ernstige nierinsufficiëntie) werd geen accumulatie in het plasma, resulterend in een of andere klinische bijwerking, gerapporteerd. Dosisreductie wordt dan ook niet noodzakelijk geacht bij patiënten met om het even welke graad van nierinsufficiëntie (hoewel de ervaring bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie beperkt is (zie 4.4. “Speciale voorzorgen en waarschuwingen bij gebruik” en “4.2 Dosering en wijze van toediening”)).

Een farmacocinetische studie bij kankerpatiënten heeft geen verschil in de AUC van pamidronaat vastgesteld tussen de patiënten met een normale nierenfunctie en patiënten met een lichte tot gematigde nierenfunctiestooring. Bij patiënten met een ernstige nierenfunctiestooring (creatinine-klaring < 30 ml/min) lag de AUC van pamidronaat 3 maal hoger dan bij de patiënten met een normale nierfunctie (creatinine-klaring > 90 ml/min).

Farmacokinetische studies tonen aan dat het niet nodig is de dosis aan te passen bij patiënten met om het even welke graad van nierinsufficiëntie. Totdat er meer ervaring is op dit vlak, wordt evenwel een maximale infusiesnelheid van 22 mg/uur aanbevolen bij patiënten met nierinsufficiëntie.

De hepatische en metabolische klaring van pamidronaat zijn niet significant. Er wordt daarom niet verwacht dat leverfunctiestoornissen de farmacokinetiek van pamidronaatdinaatrium zullen beïnvloeden. Pamidronaatdinaatrium vertoont dus weinig potentieel voor geneesmiddel-geneesmiddel interacties, zowel op metabolisch niveau als op het niveau van de proteïnenbinding (zie hoger).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij drachtige ratten werd aangetoond dat pamidronaat de placenta passeert en accumuleert in foetaal bot op dezelfde wijze als deze die waargenomen wordt bij volwassen dieren. Pamidronaatdinaatrium bleek de duur van de dracht en de bevalling te verlengen bij de rat, wat leidde tot een verhoogde mortaliteit bij de jongen. Hoge intraveneuze dosissen werden geassocieerd met maternale toxiciteit, foetale ontwikkelingsstoornissen (foetaal oedeem en verkorte beenderen) en een verminderde ossificatie. Deze effecten werden waarschijnlijk veroorzaakt door een daling van de maternale serumconcentraties van kalium. Bij drachtige konijnen, bij hoge intraveneuze dosissen die maternale toxiciteit veroorzaken werd een verhoogde resorptiesnelheid en een verminderde ossificatie, maar geen teratogeniciteit waargenomen.

In dierstudies met intraveneuze toediening waren renale tubulaire letsels de meest uitgesproken en consistente bijwerking van de behandeling.

Pamidronaat vertoonde geen carcinogene effecten in lange termijn studies bij rat en muis.

Pamidronaat vertoonde geen genotoxiciteit in mutagenese studies.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Fosforzuur
Natriumhydroxide oplossing
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Pamidronaat vormt complexen met divalente kationen en mag niet toegevoegd worden aan calciumhoudende intraveneuze oplossingen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na verdunning:

De chemische en fysische in-use stabiliteit werd aangetoond in 0,9% NaCl en 5% glucose voor 24 uur indien bewaard bij 2 °C - 8 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de in-use bewaartijd en -condities de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Dit is normaal niet langer dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C.

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

Pamidronaatdinatrium Hospira 3 mg/ml:

5 ml injectieflacons van helder glas in verpakkingen met 5 injectieflacons.

5 ml injectieflacons van helder glas in verpakkingen met 4 × (5 × 5 ml) injectieflacons.

10 ml injectieflacons van helder glas in verpakkingen met 1 injectieflacon.

10 ml injectieflacons van helder glas in verpakkingen met 4 × (1 × 10 ml) injectieflacons

Pamidronaatdinatrium Hospira 6 mg/ml en 9 mg/ml:

10 ml injectieflacons van helder glas in verpakkingen met 1 injectieflacon.

10 ml injectieflacons van helder glas in verpakkingen met 4 × (1 × 10 ml) injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dient gedilueerd te worden vóór de toediening. Voor informatie over de verenigbaarheid met infusie-oplossingen, zie 6.4. "Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren".

De pamidronaatdinatrium concentratie in de infusie-oplossing mag nooit 90 mg/250 ml overschrijden.

Enkel heldere oplossingen vrij van zichtbare deeltjes mogen gebruikt worden.

Enkel voor enkelvoudig gebruik. Niet gebruikte oplossing dient verwijderd te worden.

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

Hospira Benelux BV
 Pleinlaan 17
 1050 Brussel
 België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pamidronaatdinatrium Hospira 3 mg/ml (5 ml):	BE 237587
Pamidronaatdinatrium Hospira 3 mg/ml (10 ml):	BE 237596
Pamidronaatdinatrium Hospira 6 mg/ml:	BE 237605
Pamidronaatdinatrium Hospira 9 mg/ml:	BE 237614

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17/06/2002

Datum van verlenging van de vergunning: 17/11/2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Goedkeuringsdatum: 06/2024