

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Pamipro 3 mg/ml, concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

1 injectieflacon met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 15 mg dinatriumpamidronaat.

1 injectieflacon met 10 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 30 mg dinatriumpamidronaat.

1 injectieflacon met 20 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 60 mg dinatriumpamidronaat.

1 injectieflacon met 30 ml concentraat voor oplossing voor infusie bevat 90 mg dinatriumpamidronaat.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Kleurloze, heldere oplossing, vrij van zichtbare deeltjes.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van aandoeningen die gepaard gaan met een verhoogde activiteit van osteoclasten:

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

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

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

Dinatriumpamidronaat moet worden toegediend onder toezicht van een arts en in aanwezigheid van voorzieningen om de klinische en biochemische effecten te kunnen controleren.

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

Er is onvoldoende klinische ervaring met de toepassing van dinatriumpamidronaat bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar (zie rubriek 4.4).

Gebruik alleen vers bereide en heldere verdunde oplossingen!

Tumorgeïnduceerde hypercalciëmie

Het wordt aanbevolen om de patiënt te rehydrateren met een 0,9 % (g/v) natriumchlorideoplossing voorafgaand aan en gedurende de behandeling (zie rubriek 4.4).

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

Initiële plasmacalciumwaarde		Aanbevolen totale dosis dinatriumpamidronaat	Concentratie van de infusievloeistof	Maximale infusiesnelheid
(mmol/l)	(mg % = mg/100 ml)	(mg)	mg/ml	mg/uur
< 3,0	< 12,0	15 - 30	30/125	22,5
3,0 - 3,5	12,0 - 14,0	30 - 60	30/125 60/250	22,5
3,5 - 4,0	14,0 - 16,0	60 - 90	60/250 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

De totale dosis dinatriumpamidronaat kan ofwel als een enkelvoudig infuus, ofwel als meerdere infusies gedurende 2 - 4 opeenvolgende dagen worden toegediend. De maximale dosis per behandeling bedraagt 90 mg voor zowel een initiële kuur als voor de vervolgekuren.

Hogere doses hebben niet tot een betere klinische respons geleid.

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

Osteolytische laesies bij multipel myeloom

De aanbevolen dosis is 90 mg, iedere 4 weken.

Osteolytische laesies bij patiënten met aan borstkanker gerelateerde botmetastasen

De aanbevolen dosis is 90 mg, iedere 4 weken. Deze dosis kan desgewenst eveneens worden toegediend met intervallen van 3 weken indien dit samenvalt met het schema van de chemotherapie.

De behandeling moet worden voortgezet totdat er aanwijzingen zijn voor een substantiële afname van het algehele functioneren van de patiënt.

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

Nierinsufficiëntie

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

Aanpassing van de dosis is niet nodig in het geval van lichte (creatinineklaring 61-90 ml/min) of matige (creatinineklaring 30-60 ml/min) nierinsufficiëntie. Bij deze patiënten mag de infusiesnelheid niet hoger zijn dan 90 mg/4 uur (ongeveer 20-22 mg/uur).

Zoals ook geldt voor andere intraveneuze bisfosfonaten, wordt controle van de nierfunctie aanbevolen; bijvoorbeeld serumcreatininemetingen voorafgaand aan iedere dosis dinatriumpamidronaat. Bij patiënten die dinatriumpamidronaat krijgen toegediend voor de behandeling van botmetastasen en die tekenen van achteruitgang van de nierfunctie vertonen, moet de toediening van dinatriumpamidronaat worden uitgesteld totdat de nierfunctie terugkeert tot ten minste 90 % van de uitgangswaarde.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen gepubliceerde gegevens beschikbaar over de toepassing van dinatriumpamidronaat bij patiënten met leverinsufficiëntie. Daarom kunnen geen specifieke aanbevelingen worden gedaan voor de toediening van dinatriumpamidronaat bij deze patiënten (zie rubriek 5.2).

4.3 Contra-indicaties

Bekende of vermoede overgevoeligheid voor dinatriumpamidronaat, andere bisfosfonaten of één van de bestanddelen.

Borstvoeding is gecontra-indiceerd (zie ook rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Pamipro 3 mg/ml is een concentraat voor oplossing voor infusie en moet daarom altijd worden verdund en daarna als langzaam intraveneus infuus worden toegediend (zie rubriek 4.2).

Pamipro 3 mg/ml mag alleen als intraveneus infuus worden toegediend.

Het geneesmiddel bevat 0,65 mmol natrium per maximale dosis (90 mg). Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten die een natriumbepert dieet volgen.

Pamipro 3 mg/ml mag niet worden toegediend samen met andere bisfosfonaten. Wanneer andere calciumverlagende geneesmiddelen worden gebruikt in combinatie met dinatriumpamidronaat, kan een significante hypocalciëmie het gevolg zijn.

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

Voorzorgen

Serumelektrolyten, calcium en fosfaat moeten worden gecontroleerd na de start van de therapie met Pamipro 3 mg/ml. Patiënten met anemie, leukopenie of trombocytopenie moeten regelmatig hematologisch worden onderzocht.

Patiënten die schildklierchirurgie hebben ondergaan, kunnen bijzonder gevoelig zijn voor het ontstaan van hypocalciëmie als gevolg van hypoparathyreoïdie.

Hoewel pamidronaat onveranderd door de nieren wordt uitgescheiden, is het geneesmiddel zonder merkbaar toegenomen bijwerkingen toegepast bij patiënten met significant verhoogde plasma-creatininespiegels (met inbegrip van patiënten op een niervervangende therapie met zowel hemodialyse als peritoneale dialyse). Er bestaat echter slechts beperkte ervaring met dinatriumpamidronaat bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatinine > 440 micromol/l, of 5 mg/dl, bij TIH [tumorgeïnduceerde hypercalciëmie]-patiënten; 180 micromol/l, of 2 mg/dl, bij multipel myeloompatiënten). Als op basis van een klinische beoordeling wordt besloten dat het potentiële voordeel in deze gevallen opweegt tegen de risico's, moet Pamipro 3 mg/ml voorzichtig worden toegepast en moet de nierfunctie nauwgezet worden gecontroleerd.

De vochtbalans (urineproductie, dagelijks gewicht) moet eveneens nauwgezet worden gevolgd. Er bestaat zeer weinig ervaring met de toepassing van dinatriumpamidronaat bij hemodialysepatiënten. Er kan geen specifieke aanbeveling voor de toepassing bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie worden gegeven, omdat er geen klinische data beschikbaar zijn.

Standaard laboratoriumonderzoek (serumcreatinine- en ureumwaarde) is noodzakelijk, evenals een regelmatige evaluatie van de nierfunctie. Dit moet in het bijzonder bij patiënten die frequent dinatriumpamidronaatinfusen krijgen toegediend gedurende een langere periode, alsmede bij patiënten met pre-existente nierziekte of een predispositie voor nierinsufficiëntie (bijv. patiënten met multipel myeloom en/of een tumorgeïnduceerde hypercalciëmie). Wanneer de nierfunctie afneemt tijdens pamidronaattherapie, moet het infuus worden gestopt. Afname van de nierfunctie (inclusief nierfalen) is gerapporteerd na langdurige behandeling met dinatriumpamidronaat van patiënten met multipel myeloom. Een onderliggende verslechtering van de ziekte en/of gelijktijdig optredende complicaties waren echter eveneens aanwezig en daarom is een causaal verband met dinatriumpamidronaat niet bewezen.

Bij de initiële behandeling van tumorgeïnduceerde hypercalciëmie is een intraveneuze rehydratie ter herstel van de urineproductie essentieel. Patiënten moeten adequaat worden gehydrateerd gedurende de behandeling, maar hyperhydratie moet worden vermeden. Bij patiënten met een hartaandoening, in het bijzonder ouderen, kan een overlading met fysiologisch zout leiden tot hartfalen (linkerventrikelfalen of congestief hartfalen). Koorts (influenza-achtige symptomen) kan eveneens bijdragen aan deze achteruitgang.

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

Osteonecrose van de kaak

Bij patiënten die geneesmiddelen tegen kanker kregen, zoals pamidronaat, is osteonecrose van de kaak gemeld. Goed gedocumenteerde informatie geeft aan dat osteonecrose van de kaak een risicofactor is bij kanker, bij gelijktijdige behandelingen (bijv. chemotherapie, radiotherapie, corticosteroïden) en bij andere gelijktijdige ziekten (bijv. anemie, coagulopathie, een infectie, een reeds bestaande ziekte in de mond).

De meeste gemelde gevallen zijn in verband gebracht met tandheelkundige ingrepen, zoals het trekken van een kies. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie of corticosteroïden, en vertoonden tekenen van een lokale infectie, waaronder osteomyelitis.

Voordat met de behandeling met pamidronaat begonnen wordt, dient overwogen te worden een tandheelkundig onderzoek met passend advies te vragen.

Gedurende de behandeling moeten deze patiënten invasieve tandheelkundige ingrepen zo veel mogelijk vermijden. Bij patiënten die tijdens het gebruik van pamidronaat osteonecrose krijgen kan een tandheelkundige ingreep de ziekte verergeren. Voor patiënten die tandheelkundige ingrepen moeten ondergaan zijn er geen gegevens beschikbaar die aangeven of staking van de behandeling met pamidronaat de kans op osteonecrose van de kaak vermindert. De behandeling van de patiënt dient plaats te vinden op basis van het klinische oordeel van de behandelend arts, waarbij de voor- en nadelen voor de individuele patiënt worden afgewogen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

Bij patiënten met ernstige hypercalciëmie is dinatriumpamidronaat met succes gecombineerd met zowel calcitonine als met mitramycine om het calciumverlagende effect te versnellen en te versterken.

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

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Gebruik tijdens zwangerschap

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

Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Daarom moet dinatriumpamidronaat niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij er sprake is van levensbedreigende hypercalciëmie.

Gebruik tijdens borstvoeding

Het is onbekend of Pamipro 3 mg/ml wordt uitgescheiden in de moedermelk. Dierstudies hebben deze uitscheiding van dinatriumpamidronaat in melk aangetoond en een risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Daarom is borstvoeding gecontra-indiceerd bij vrouwen die worden behandeld met dinatriumpamidronaat (zie ook rubriek 4.3)

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen machines te bedienen

Dinatriumpamidronaat heeft een geringe tot matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd dat in zeldzame gevallen slaperigheid en/of duizeligheid kan optreden na een dinatriumpamidronaatinfuus. In dat geval moeten zij niet autorijden, potentieel gevaarlijke machines bedienen of zich bezighouden met andere activiteiten die gevaar kunnen opleveren bij een verminderde alertheid.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen van dinatriumpamidronaat zijn doorgaans mild en van voorbijgaande aard. De meest voorkomende (> 1/10) symptomatische bijwerkingen betreffen influenza-achtige symptomen en lichte koorts. De lichte koorts (een toename van de lichaamstemperatuur van 1 - 2 °C) treedt gewoonlijk binnen 48 uur na de eerste toediening op als een dosisgerelateerde, zelflimiterende reactie, vaak zonder verdere begeleidende symptomen, en duurt gewoonlijk niet langer dan 24 uur. Acute "influenza-achtige" reacties treden doorgaans alleen op tijdens het eerste pamidronaatinfuus. Lokale ontsteking van zacht weefsel op de plaats van infusie treedt vaak op (> 1/100, < 1/10), in het bijzonder bij de hoogste dosering.

Osteonecrose waarbij vooral de kaken worden aangedaan, is zelden gemeld (zie rubriek 4.4 "Voorzorgen").

Symptomatische hypocalciëmie treedt zeer zelden (< 1/10.000) op.

Toen de effecten van zoledronaat (4 mg) en pamidronaat (90 mg) in één klinische trial werden vergeleken, was het aantal ongewenste gebeurtenissen met atriale fibrillatie hoger bij de pamidronaatgroep (12/556, 2,2 %) dan bij de zoledronaatgroep (3/563, 0,5 %). Bij een klinische trial waarin patiënten met postmenopauzale osteoporose werden onderzocht, werd al eerder opgemerkt dat met zoledroninezuur behandelde patiënten (5 mg) een hoger percentage ongewenste gebeurtenissen met atriale fibrillatie hadden in vergelijking met placebo (1,3 % ten opzichte van 0,6 %). Het mechanisme achter de verhoogde incidentie van atriale fibrillatie in verband met zoledroninezuur en behandeling met pamidronaat is niet bekend.

Frequentie van bijwerkingen:

Zeër vaak (> 1/10)

Vaak (> 1/100, < 1/10)

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

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

Zeër zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Vaak (> 1/100, < 1/10) Lymfopenie Soms (> 1/1.000, < 1/100) Anemie, leukopenie
------------------------------------	---

	<p>Zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen Trombocytopenie</p>
Immuunsysteemaandoeningen	<p>Soms (> 1/1.000, < 1/100) Overgevoeligheidsreactie met inbegrip van anafylactische reacties, bronchospasme, dyspneu, angioneurotisch oedeem Zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen Anafylactische shock, reactivatie van herpes simplex en herpes zoster</p>
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<p>Zeer vaak (> 1/10) Hypocalciëmie, hypofosfatemie Vaak (> 1/100, < 1/10) Hypomagnesiëmie Soms (> 1/1.000, < 1/100) Hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypernatriëmie Zeer zelden (< 1/10.000): Zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen Hypernatriëmie gepaard met verwarde toestand</p>
Zenuwstelselaandoeningen	<p>Vaak (> 1/100, < 1/10) Hoofdpijn Soms (> 1/1.000, < 1/100) Agitatie, verwardheid, duizeligheid, insomnia, somnolentie, lethargie Zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen Epileptische insulten, visuele hallucinaties, symptomatische hypocalciëmie (paresthesie, tetanie, spierkrampen)</p>
Oogaandoeningen	<p>Soms (> 1/1.000, < 1/100) Uveïtis (iritis, iridoscleritis), scleritis, episcleritis, conjunctivitis Zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen Xanthopsie, orbitale ontsteking</p>
Hart- en bloedvataandoeningen	<p>Soms (> 1/1.000, < 1/100) Hypertensie Zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen Hypotensie, verergering van hartziekte (linkerventrikelfalen, congestief hartfalen) met dyspneu, longoedeem als gevolg van vloeistofoverbelasting Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald) Atriale fibrillatie</p>
Maagdarmstelselaandoeningen	<p>Vaak (> 1/100, < 1/10) Nausea, braken Soms (> 1/1.000, < 1/100) Abdominale pijn, anorexie, diarree, obstipatie, dyspepsie</p>

	<p>Zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen Gastritis</p>
Huid- en onderhuidaandoeningen	<p>Soms (> 1/1.000, < 1/100) Rash, pruritus</p>
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<p>Vaak (> 1/100, < 1/10) Voorbijgaande botpijn, artralgie, myalgie Soms (> 1/1.000, < 1/100) Spierkramp Zelden (> 1/10.000 < 1/1.000) Osteonecrose waarbij vooral de kaken worden aangedaan</p>
Nier- en urinewegaandoeningen	<p>Zelden (> 1/10.000, < 1/1.000) Focale segmentale glomerulosclerose met inbegrip van de collapsvariant, nefrotisch syndroom, aandoening van de niertubuli, glomerulonefropathie, nefritis van het tubulair interstitium Zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen Verslechterde nierfunctie bij patiënten met multipel myeloom, hematurie, acuut nierfalen, verslechterde nierfunctie bij patiënten met een pre-existente nierziekte</p>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<p>Zeer vaak (> 1/10) Koorts en influenza-achtige symptomen, soms vergezeld van malaise, rigor, vermoeidheid en opvliegers Vaak (> 1/100, < 1/10) Reacties op de infusieplaats zoals pijn, rash, zwelling, verharding, flebitis, tromboflebitis, algemene lichaamspijn</p>
Onderzoeken	<p>Zeer zelden (< 1/10.000), inclusief geïsoleerde meldingen Abnormale leverfunctietest, verhoogd bloedcreatinine, verhoogd bloedureum</p>

Veel van de bovengenoemde bijwerkingen kunnen gerelateerd zijn aan de onderliggende ziekte.

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen die de botstructuur en mineralisatie beïnvloeden, bisfosfonaten

ATC-code: M05 BA 03

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

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

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

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

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

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

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

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

Een meta-analyse van bisfosfonaten bij meer dan 1100 patiënten met multipel myeloom heeft aangetoond dat de NNT (number of patients needed to treat) om één wervelfractuur te voorkomen

10 bedroeg, dat de NNT om de pijn bij één patiënt te voorkomen 11 bedroeg, en dat het beste effect werd gezien met pamidronaat en clodronaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Algemene eigenschappen

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

Absorptie

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

Distributie

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

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

Eliminatie

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

Karakteristieken bij patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

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

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

Carcinogenese en mutagenese

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (voor instelling van de pH)

Zoutzuur (voor instelling van de pH)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

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

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

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 4 jaar.

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

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakkingsgrootten:

1, 4 of 10 injectieflacons met 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie

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

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

Gebruik de oplossing niet als zich daarin deeltjes bevinden.

Restanten van de oplossing dienen na gebruik te worden weggedaan.

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

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

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

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Fehlandtstraße 3

D-20354 Hamburg, Duitsland

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

RVG 30331

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

13-05-2005

09-03-2009 (hernieuwing van de vergunning)

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

5 juni 2009