

1. Bezeichnung des Arzneimittels

PAMIDRO-cell® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz, entsprechend 2,527 mg Pamidronsäure.

1 Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 15 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

1 Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

1 Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 60 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

1 Durchstechflasche mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 90 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare und farblose Lösung, frei von sichtbaren Partikeln.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen:

- Tumorinduzierte Hyperkalzämie
- Osteolytische Läsionen bei Patienten mit Brustkrebs-assoziierten Knochenmetastasen
- Multiples Myelom im Stadium III.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
An Patienten, die mit Pamidronsäure behandelt werden, sollten die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

Erwachsene und ältere Patienten

Tumorinduzierte Hyperkalzämie

Vor oder/und während der Behandlung der Patienten mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz muss eine Rehydratation mit 0,9%iger Natriumchloridlösung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Gesamtdosis eines Behandlungskurses mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz richtet sich nach dem anfänglichen Serumcalciumspiegel des Patienten. Die folgenden Richtlinien wurden klinischen Daten mit unkorrigierten Calciumwerten entnommen. Dosierungen innerhalb der angegebenen Bereiche gelten jedoch auch für protein- oder albuminkorrigierte Calciumwerte nach Rehydratation des Patienten.

Siehe Tabelle oben

Die Gesamtdosis von Pamidronsäure, Dinatriumsalz kann entweder als Einzelinfusion oder auf mehrere Infusionen verteilt an 2–4 aufeinander folgenden Tagen gegeben werden. Sowohl bei der Anfangsbehandlung als

Initialer Plasmacalciumspiegel		Empfohlene Gesamtdosis von Pamidronsäure, Dinatriumsalz	Konzentration der Infusionslösung	Maximale Infusionsgeschwindigkeit
mmol/l	mg% (mg/100 ml)			
<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

auch bei jeder Wiederholung der Behandlung beträgt die maximale Dosis pro Behandlungskurs 90 mg.

Höhere Dosen haben nicht zur Verbesserung des klinischen Ansprechens geführt.

Im Allgemeinen wird 24–48 Stunden nach der Verabreichung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz eine signifikante Senkung der Serumcalciumwerte beobachtet und eine Normalisierung wird gewöhnlich innerhalb von 3–7 Tagen erreicht. Falls in dieser Zeit keine Normokalzämie erreicht wird, kann eine weitere Dosis gegeben werden. Die Dauer des Ansprechens kann von Patient zu Patient unterschiedlich sein und die Behandlung kann bei Wiederauftreten der Hyperkalzämie wiederholt werden. Bisherige klinische Erfahrungen lassen vermuten, daß die Wirksamkeit von Pamidronsäure, Dinatriumsalz mit zunehmender Anzahl an Behandlungen nachlassen kann.

Vorwiegend osteolytische Knochenmetastasen und multiples Myelom

Zur Behandlung von vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen und bei der Behandlung des multiplen Myeloms wird empfohlen, 90 mg als Einzelinfusion alle 4 Wochen zu verabreichen. Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die eine Chemotherapie in 3-wöchentlichen Intervallen erhalten, kann diese Dosis auch in einem 3-wöchentlichen Dosierungsplan gegeben werden.

Osteolytische Läsionen bei Brustkrebs-assoziierten Knochenmetastasen

Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen. Diese Dosis kann nach Wunsch auch in 3-wöchigen Abständen gleichzeitig mit einer Chemotherapie verabreicht werden.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, bis es nachweislich zu einer erheblichen Abnahme der Performance des Patienten kommt.

Siehe Tabelle unten

Niereninsuffizienz

PAMIDRO-cell® 3 mg/ml soll bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) nicht angewendet

werden, es sei denn, es besteht eine lebensbedrohliche tumorinduzierte Hyperkalzämie, bei welcher der Nutzen das potenzielle Risiko übersteigt (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.2).

Wie auch bei anderen intravenösen Bisphosphonaten wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z.B. durch Messung von Serumkreatinin vor jeder Gabe von Pamidronsäure, Dinatriumsalz. Bei Patienten, die Pamidronsäure, Dinatriumsalz wegen Knochenmetastasen oder multiplem Myelom erhalten und Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion zeigen, sollte die Behandlung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz abgesetzt werden, bis die Nierenfunktion nicht mehr als 10% vom Ausgangswert abweicht. Diese Empfehlung beruht auf einer klinischen Studie, in der eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert wurde:

- Bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ein Anstieg um 0,5 mg/dl.
- Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ein Anstieg um 1,0 mg/dl.

Eine Pharmakokinetikstudie an Tumorpacienten mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion zeigte, dass bei Patienten mit leichter (Kreatinin-Clearance 61–90 ml/min) bis mäßiger Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei Patienten mit leichter und mäßiger Niereninsuffizienz sollte die Infusionsgeschwindigkeit jedoch 20–22,5 mg/Stunde nicht überschreiten (z.B. 90 mg in 4 Stunden).

Leberinsuffizienz

In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig abnormalen Leberfunktionswerten keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). Die Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche (<18 Jahre):

Es liegen keine hinreichenden klinischen Erfahrungen über die Anwendung von Pa-

Indikation	Behandlungsschema	Infusionslösung (mg/ml)	Infusionsgeschwindigkeit (mg/h)
Knochenmetastasen	90 mg/2 h alle 4 Wochen	90/250	45
Multiples Myelom	90 mg/4 h alle 4 Wochen	90/500	22,5

midronsäure, Dinatriumsalz bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) vor (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

PAMIDRO-cell® 3 mg/ml ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und muss daher vor Gebrauch stets mit einer Infusionslösung (0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glucoselösung), die kein Calcium enthält, verdünnt werden. Die hergestellte Lösung muss langsam infundiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pamidronsäure, Dinatriumsalz darf niemals als Bolusinjektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Informationen zur Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 60 mg/Stunde (1 mg/min) nicht überschreiten, und die Konzentration von Pamidronsäure, Dinatriumsalz in der Infusionslösung sollte nicht mehr als 90 mg/250 ml betragen. Eine Dosis von 90 mg muss üblicherweise als 2-stündige Infusion in 250 ml Infusionslösung gegeben werden. Bei Patienten mit multiplem Myelom und Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie allerdings wird empfohlen, die Infusionsgeschwindigkeit von 90 mg in 500 ml über 4 Stunden nicht zu überschreiten.

Zur Minimierung von lokalen Reaktionen an der Infusionsstelle sollte die Kanüle vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden.

Pamidronsäure, Dinatriumsalz sollte unter Aufsicht eines Arztes appliziert werden, der über Möglichkeiten zur Überwachung der klinischen und biochemischen Wirkungen verfügt.

Nur frisch zubereitete und klare Lösungen verwenden!

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Die Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

PAMIDRO-cell® 3 mg/ml ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und darf niemals als Bolusinjektion verabreicht werden. PAMIDRO-cell® 3 mg/ml muss immer nach Vorschrift verdünnt und in Form einer langsamen intravenösen Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Die Flüssigkeitsbilanz (Urinausscheidung, tägliches Gewicht) soll ebenfalls sorgfältig überwacht werden.

Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass sich die Patienten unmittelbar vor der Infusion von Pamidronsäure, Dinatriumsalz in einem ausreichend hydrierten Zustand befinden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten unter Diuretika-Therapie. Zur Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Hämodialyse-Patienten gibt es nur geringe Erfahrungen.

Eine Bestimmung der Hyperkalzämie-relevanten metabolischen Standardparameter einschließlich Serumelektrolyte, Calcium und Phosphat sollte nach Einleitung einer Therapie mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz erfolgen. Patienten nach einer Schilddrüsenoperation sind möglicherweise aufgrund eines relativen Hypoparathyreoidismus für die Entwicklung einer Hypokalzämie besonders anfällig.

Bei Patienten mit einer Herzkrankheit, insbesondere bei älteren Patienten, kann zusätzliche Salzbelastung eine Herzinsuffizienz auslösen (Linksherzinsuffizienz oder Stauungsinsuffizienz). Fieber (grippeähnliche Symptome) kann zu dieser Verschlechterung ebenfalls beitragen.

Bei Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie sollten regelmäßige hämatologische Untersuchungen durchgeführt werden.

Krampfanfälle sind bei einigen Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie aufgetreten, bedingt durch die hiermit assoziierte Elektrolytverschiebung und deren effektive Behandlung.

Niereninsuffizienz

Bisphosphonate, einschließlich Pamidronsäure, Dinatriumsalz, wurden mit Nierentoxizität in Verbindung gebracht, die sich als Verschlechterung der Nierenfunktion und potenziell als Nierenversagen manifestierte. Über eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen und als Folge davon eine Dialyse wurde bei Patienten nach der Initialbehandlung oder nach einer Einzelanwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz berichtet. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) wurde nach Langzeitbehandlung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz auch bei Patienten mit multiplem Myelom berichtet.

Pamidronat wird vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden wird, (siehe Abschnitt 5.2), daher ist das Risiko von renalen Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise erhöht (einschließlich Patienten mit Nierenersatztherapie sowohl durch Hämodialyse als auch Peritonealdialyse). Die Erfahrungen bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin: > 440 µmol/l oder 5 mg/dl bei Patienten mit TIH [tumorinduzierter Hyperkalzämie]; 180 µmol/l oder 2 mg/dl bei Patienten mit multiplem Myelom) sind jedoch begrenzt. Wenn die klinische Beurteilung zu dem Ergebnis kommt, daß in solchen Fällen der potenzielle Nutzen das Risiko übersteigt, sollte Pamidronsäure, Dinatriumsalz mit Vorsicht angewendet und die Nierenfunktion sorgfältig überwacht werden.

Wegen des Risikos einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen dürfen die Einzeldosen 90 mg nicht überschreiten, und die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit ist zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen Bisphosphonaten, die intravenös verabreicht werden, wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z.B. durch Messung des Serum-Kreati-

nins vor jeder Pamidronsäure, Dinatriumsalz-Gabe.

Besonders bei Patienten, die wiederholt Infusionen mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz über einen längeren Zeitraum erhalten, und bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung oder einer diesbezüglichen Prädisposition (z.B. Patienten mit multiplem Myelom und/oder tumorinduzierter Hyperkalzämie) sollten die Standardlaborparameter (Serumkreatinin und BUN [Blut-Harnstoff-Stickstoff]) und klinischen Nierenfunktionsparameter regelmäßig vor jeder Gabe Pamidronat bestimmt werden. Wenn es während der Pamidronat-Therapie zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion kommt, muss die Infusion abgesetzt werden. Bei Patienten mit Knochenmetastasen oder multiplem Myelom wurde nach Langzeitbehandlung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz über eine Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) berichtet. Da jedoch auch ein Fortschreiten der Erkrankung und/oder gleichzeitig bestehende Komplikationen vorlagen, ist ein Kausalzusammenhang mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz deshalb nicht bewiesen.

Bei der initialen Behandlung einer tumorinduzierten Hyperkalzämie ist eine intravenöse Rehydratation erforderlich, um die Urinausscheidung wiederherzustellen. Patienten sollten während der Behandlung ausreichend hydriert werden, wobei jedoch Überhydratation vermieden werden muss.

Pamidronsäure, Dinatriumsalz darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten gegeben werden, da Kombinationseffekte nicht untersucht worden sind. Werden andere calciumsenkende Substanzen in Verbindung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz angewendet, kann es zu signifikanter Hypokalzämie kommen.

Leberinsuffizienz

Da bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz keine klinischen Daten vorliegen, können keine speziellen Empfehlungen für diese Patientenpopulation gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kinder und Jugendliche (< 18 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pamidronsäure, Dinatriumsalz wurde bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahre) nicht nachgewiesen.

Zusatz von Calcium und Vitamin D

Sofern keine Hyperkalzämie vorliegt, sollten Patienten mit vorwiegend lytischen Knochenmetastasen oder multiplem Myelom, bei denen die Gefahr eines Mangels an Calcium oder Vitamin D besteht, und Patienten mit Morbus Paget des Knochens zusätzlich oral Calcium und Vitamin D erhalten, um das Risiko einer Hypokalzämie möglichst gering zu halten.

Osteonekrose des Kiefers

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Pamidronsäure behandelt wurden.

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteil-

läsionen im Mund, außer in medizinischen Notfallsituationen, verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung wird vor der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Die folgenden Risikofaktoren sollten in Betracht gezogen werden, wenn das individuelle Risiko für das Auftreten einer ONJ beurteilt wird:

- Potenz des Bisphosphonats (höheres Risiko bei hochpotenten Substanzen), Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Anwendung) und kumulative Bisphosphonat-Dosis
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen
- Begleitende Therapien: Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5), Strahlentherapie an Hals und Kopf, Kortikosteroide
- Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, mangelhafte Mundhygiene, periodontale Erkrankungen, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen) und schlecht sitzende Zahnprothese

Während der Behandlung mit Pamidronsäure sollten alle Patienten ermutigt werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, routinemäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen und sofort jegliche Symptome im Mund, wie z. B. Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht verheilende Wunden oder Sekretaustritt im Mund oder Kieferbereich zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und in zeitlicher Nähe zur Verabreichung von Pamidronat vermieden werden.

Für Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kieferbereichs auftritt, kann ein dentalchirurgischer Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen zahnärztliche Eingriffe erforderlich sind liegen keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass ein Absetzen der Behandlung mit Bisphosphonaten das Risiko einer Osteonekrose des Kiefers verringert.

Der Behandlungsplan für Patienten, die eine ONJ entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise bei der Behandlung von Kieferosteonekrosen erstellt werden.

Eine vorübergehende Unterbrechung der Behandlung mit Pamidronsäure sollte in Erwägung gezogen werden, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren soweit wie möglich begrenzt werden können.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehör-

gangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z.B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leisten-schmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung, in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leisten-schmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Knochen- und Muskelschmerzen

Im Rahmen der Spontanerfassung wurde über schwere und gelegentlich behindernde Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten haben, berichtet. Jedoch sind solche Berichte selten. Diese Kategorie von Arzneimitteln schließt Pamidronsäure, Dinatriumsalz für die Infusion ein. Die Zeit bis zum ersten Auftreten der Symptome schwankt zwischen einem Tag und mehreren Monaten nach Behandlungsbeginn. Nach Behandlungsabbruch ließen die Symptome bei den meisten Patienten nach. Die Symptome traten erneut bei der Behandlung mit demselben Arzneimittel oder anderen Bisphosphonaten auf.

PAMIDRO-cell® 3 mg/ml enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Höchstdosis (90 mg).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pamidronsäure, Dinatriumsalz wurde ohne signifikante Interaktionen gemeinsam mit üblichen Tumortheraeutika angewendet.

Pamidronsäure, Dinatriumsalz darf nicht gemeinsam mit anderen Bisphosphonaten gegeben werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Bisphosphonaten, anderen antihyperkalzämischen Substanzen und Calcitonin kann zu Hypokalzämie und den damit verbundenen klinischen Symptomen (Parästhesien, Tetanie, Hypotonie) führen.

Bei Patienten mit schwerer Hyperkalzämie wurde Pamidronsäure, Dinatriumsalz erfolgreich sowohl mit Calcitonin als auch mit Mithramycin kombiniert, um die calciumsenkende Wirkung zu beschleunigen und zu verstärken.

Wenn Pamidronsäure, Dinatriumsalz mit anderen potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet wird, ist Vorsicht geboten.

Bei Patienten mit multiplem Myelom kann das Risiko einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein, wenn Pamidronsäure, Dinatriumsalz in Kombination mit Thalidomid gegeben wird.

Vorsicht ist geboten wenn Pamidronsäure zusammen mit anti-angiogenetischen Arzneimitteln angewendet wird, da eine erhöhte Inzidenz von ONJ bei Patienten beobachtet wurde, die gleichzeitig mit solchen Arzneimitteln behandelt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine hochwirksame Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine eindeutigen Hinweise auf Teratogenität.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Pamidronat könnte aufgrund der pharmakologischen Wirkung auf die Calciumhomöostase ein Risiko für den Fetus und das Neugeborene darstellen. Bei Verabreichung an Tiere während der gesamten Trächtigkeitsdauer kann Pamidronat Störungen der Knochenmineralisation, insbesondere der langen Röhrenknochen mit daraus resultierender knöcherner Verkrümmung verursachen.

Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte – außer in Fällen einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie – Pamidronsäure, Dinatriumsalz während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pamidronsäure, Dinatriumsalz beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Da in Tierversuchen gezeigt wurde, daß Pamidronsäure, Dinatriumsalz in die Muttermilch übertritt, kann ein Risiko für den gestillten Säugling nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund des Potenzials von Pamidronat einen wichtigen Einfluss auf die Knochen-

mineralisation zu haben, ist Stillen für Frauen, die mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz behandelt werden, kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Fertilität

Es sind keine Daten verfügbar.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, daß es nach Infusion von Pamidronsäure, Dinatriumsalz in seltenen Fällen zu Somnolenz und/oder Schwindel kommen kann. In diesen Fällen sollten Patienten kein Fahrzeug führen, keine potenziell gefährlichen Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen, bei denen eine verringerte Aufmerksamkeit gefährlich werden kann.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen von Pamidronsäure, Dinatriumsalz sind üblicherweise leicht und vorübergehend. Die häufigsten (> 1/10) symptomatischen Nebenwirkungen sind asymptotische Hypokalzämie, grippeähnliche Symptome und leichtes Fieber. Dieses leichte Fieber (eine Zunahme der Körpertemperatur um 1–2 °C) tritt üblicherweise bei der ersten Dosis innerhalb der ersten 48 Stunden als dosisabhängige, selbstbegrenzende Reaktion auf, die oft ohne weitere Begleitsymptome einhergeht und üblicherweise nicht länger als 24 Stunden anhält und keiner Behandlung bedarf.

Akute „grippeähnliche“ Reaktionen treten üblicherweise nur bei der ersten Pamidronat-Infusion auf. Lokale Entzündungen der Weichteile an der Infusionsstelle treten häufig auf (> 1/100 bis < 1/10), insbesondere bei der höchsten Dosis.

Osteonekrosen, vorwiegend im Kieferbereich, wurden selten berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Häufigkeitsangaben:

- Sehr häufig (> 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Vorhofflimmern

Bei einem Vergleich der Wirkungen von Zoledronsäure (4 mg) und Pamidronat (90 mg) war in einer klinischen Studie die Anzahl des unerwünschten Ereignisses Vorhofflimmern in der Pamidronat-Gruppe höher (12/556; 2,2%) als in der Zoledronsäure-Gruppe (3/563; 0,5%). In einer vorher durchgeführten klinischen Studie bei Patientinnen mit postmenopausaler Osteoporose wurde beobachtet, dass unter Zoledronsäure (5 mg) im Vergleich zu Placebo eine erhöhte Rate an Vorhofflimmern als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auftrat (1,3% im Vergleich zu 0,6%). Der Mechanismus, auf dem die erhöhte Inzidenz von Vorhofflimmern unter Zoledronsäure und Pamidronat beruht, ist nicht bekannt.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Sehr selten</i> Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Häufig</i> Lymphopenie, Anämie, Thrombozytopenie. <i>Gelegentlich</i> Leukopenie.
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Gelegentlich</i> Hypersensibilität einschließlich anaphylaktischer Reaktionen, Bronchospasmus, Dyspnoe, Quincke (angioneurotisches) Ödem. <i>Sehr selten</i> Anaphylaktischer Schock.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig</i> Hypokalzämie, Hypophosphatämie. <i>Häufig</i> Hypomagnesiämie, Hypokaliämie. <i>Gelegentlich</i> Hyperkaliämie, Hypernatriämie. <i>Sehr selten</i> Hypernatriämie mit Verwirrheitszustand.
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i> Kopfschmerzen, symptomatische Hypokalzämie (Parästhesie, Tetanie, Muskelkrämpfe), Schlaflosigkeit, Somnolenz. <i>Gelegentlich</i> Agitation, Verwirrheitszustand, Schwindel, Lethargie, Krampfanfälle. <i>Sehr selten</i> Visuelle Halluzinationen.
Augenerkrankungen	<i>Häufig</i> Konjunktivitis. <i>Gelegentlich</i> Uveitis (Iritis, Iridozyklitis), Skleritis, Episkleritis. <i>Sehr selten</i> Xanthopsie, Augenhöhlenentzündung.
Herzkrankungen	<i>Sehr selten</i> Verschlechterung einer Herzkrankung (Linksherzinsuffizienz/ Stauungsinsuffizienz) mit Dyspnoe, Lungenödem infolge Flüssigkeitsüberladung. <i>Nicht bekannt</i> Vorhofflimmern.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Sehr selten</i> Akutes Atemnotsyndrom, interstitielle Lungenerkrankung.
Gefäßerkrankungen	<i>Häufig</i> Hypertonie. <i>Gelegentlich</i> Hypotonie.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig</i> Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Abdominalschmerz, Diarrhö, Obstipation, Gastritis. <i>Gelegentlich</i> Dyspepsie.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig</i> Rash. <i>Gelegentlich</i> Pruritus.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>Häufig</i> Vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, generalisierte Schmerzen. <i>Gelegentlich</i> Muskelkrämpfe. <i>Selten</i> Nach Markereinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet: Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate). <i>Sehr selten</i> Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate) <i>Nicht bekannt</i> Osteonekrose des Kieferknochens

Fortsetzung Tabelle

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich</i> Akutes Nierenversagen. <i>Selten</i> Fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich kollabierender Variante, nephrotisches Syndrom, Nierentubulusstörung, Glomerulonephropathie, tubulointerstitielle Nephritis. <i>Sehr selten</i> Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit multiplem Myelom, Hämaturie, Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig</i> Fieber und Influenza-ähnliche Symptome manchmal begleitet von Unwohlsein, Rigor, Müdigkeit und Flush <i>Häufig</i> Reaktionen an der Infusionsstelle, wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung und Phlebitis an der Infusionsstelle, Thrombophlebitis; allgemeiner Körperschmerz.
Untersuchungen	<i>Häufig</i> Erhöhte Kreatinin-Konzentration im Serum. <i>Gelegentlich</i> Abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Harnstoffwerte im Serum.

Spontanerfassung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden aus dem Spontanerfassungssystem während der Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz berichtet.

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen (im Kieferbereich) wurde in erster Linie bei Krebspatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen wie z.B. Pamidronsäure behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und wiesen Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis auf. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Krebspatienten nach Zahnextraktion oder anderen zahnchirurgischen Eingriffen. Es gibt zahlreiche, gut dokumentierte Risikofaktoren für Osteonekrosen der Kieferknochen einschließlich einer Tumordiagnose, verschiedener Begleittherapien (z.B. Chemo- oder Radiotherapie, Behandlung mit Kortikosteroiden) sowie gleichzeitig bestehender Erkrankungen (z.B. Anämien, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen im Mundbereich). Obwohl keine Kausalität festgestellt werden kann, sollten bei Patienten, die mit Pamidronat behandelt werden, vorsichtshalber dentale Eingriffe vermieden werden, da es zu einer verzögerten lokalen Heilung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Daten sprechen für ein häufigeres Auftreten von Osteonekrosen im Kieferbereich bei bestimmten Tumorarten (fortgeschrittenes Mammakarzinom, multiples Myelom).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Patienten, die höhere Dosen als die empfohlenen erhalten haben, sollten sorgfältig überwacht werden. Tritt eine klinisch signifikante Hypokalzämie mit Parästhesien, Tetanie und Hypotonie auf, kann sie durch Infusion von Calciumgluconat aufgehoben werden. Eine akute Hypokalzämie wird bei Anwendung von Pamidronat nicht erwartet, da die Plasmacalciumspiegel nach der Behandlung über mehrere Tage progressiv abfallen.

Informationen zur Überdosierung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz liegen nicht vor.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel mit Einfluß auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate
ATC-Code: M05 BA03

Wirkmechanismus

Pamidronsäure, Dinatriumsalz, der Wirkstoff von PAMIDRO-cell® 3 mg/ml, ist ein potenter Inhibitor der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption. Die Substanz geht eine starke Bindung mit Hydroxyapatitkristallen ein und hemmt *in vitro* die Bildung und die Auflösung dieser Kristalle. *In vivo* kann die Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption zumindest teilweise auf die Bindung des Arzneimittels an mineralisierte Knochen zurückgeführt werden.

Pamidronat hindert die Vorstufen der Osteoklasten daran, an den Knochen zu gelangen und hemmt dadurch die anschließende Umwandlung zu reifen, knochenresorbierenden

Osteoklasten. Der Hauptwirkungsmechanismus *in vitro* und *in vivo* scheint offenbar die lokale und direkte antiresorptive Wirkung des knochengebundenen Bisphosphonats zu sein.

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß Pamidronat die tumorinduzierte Osteolyse hemmt, wenn es vor oder zum Zeitpunkt der Inokulation oder Transplantation von Tumorzellen gegeben wird. Veränderungen biochemischer Parameter, die den hemmenden Effekt von Pamidronsäure, Dinatriumsalz auf die tumorinduzierte Hyperkalzämie anzeigen, sind die Senkung von Serumcalcium und -phosphat und sekundär die Abnahme der Ausscheidung von Calcium, Phosphat und Hydroxyprolin im Urin. Mit einer Dosis von 90 mg wird bei über 90% der Patienten Normokalzämie erreicht.

Die Normalisierung des Plasmacalciumspiegels kann bei ausreichend rehydrierten Patienten auch zur Normalisierung des Plasma-Parathormon-Spiegels führen.

Die Serumspiegel von Parathormon-related Protein (PTHrP) korrelieren umgekehrt mit dem Ansprechen auf Pamidronat. Arzneimittel, die die tubuläre Calciumrückresorption oder PTHrP-Sekretion hemmen, können Patienten helfen, die nicht auf Pamidronat ansprechen.

Eine Hyperkalzämie kann zur Reduktion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens führen und die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) herabsetzen. Durch die Kontrolle der Hyperkalzämie verbessert Pamidronsäure, Dinatriumsalz die GFR und reduziert bei den meisten Patienten erhöhte Serumkreatininspiegel.

In Kombination mit systemischer antineoplastischer Therapie verringert Pamidronat Skelettkomplikationen wie nicht-vertebrale Frakturen und Knochenkomplikationen, die eine Radiotherapie oder einen chirurgischen Eingriff erfordern, und verlängert die Zeit bis zum Auftreten des ersten skelettbezogenen Ereignisses.

Bei ca. 50% der Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und klinisch nachweisbaren Knochenmetastasen kann Pamidronat auch zu einer Abnahme der Knöchelschmerzen führen. Bei Frauen mit einem abnormen Knochenszintigramm, aber normalem Röntgenbild, sollte der Schmerz Leitsymptom für die Behandlung sein.

Es wurde gezeigt, daß Pamidronat Schmerzen reduziert, die Anzahl pathologischer Frakturen und den Bedarf an Strahlentherapie verringert, Hyperkalzämie korrigiert und die Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem multiplem Myelom verbessert.

Eine Metaanalyse von > 1100 Patienten mit multiplem Myelom und Bisphosphonattherapie zeigte, daß die NNT (number of patients needed to treat = Anzahl zu behandelnder Patienten) zur Verhütung 1 Wirbelfraktur 10 und die NNT zur Verhütung von Schmerzen bei 1 Patienten 11 beträgt, wobei die besten Wirkungen mit Pamidronat und Clodronat verzeichnet wurden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Allgemeine Merkmale

Pamidronat hat eine starke Affinität zu kalzifiziertem Gewebe. Eine vollständige Elimination von Pamidronat aus dem Körper wurde innerhalb des Zeitrahmens der experimentellen Studien nicht beobachtet. Kalzifizierte Gewebe werden daher als Ort „scheinbarer Elimination“ angesehen.

Resorption

Pamidronsäure, Dinatriumsalz wird als intravenöse Infusion appliziert. Per definitionem ist mit dem Ende der Infusion eine vollständige Resorption erreicht.

Verteilung

Nach Beginn einer Infusion steigen die Plasmakonzentrationen von Pamidronat rasch an und sinken ebenso rasch, wenn die Infusion beendet wird. Die scheinbare Verteilungs-Halbwertszeit im Plasma beträgt ca. 0,8 Stunden.

Scheinbare *Steady-State*-Konzentrationen werden daher bei Infusionen über einen Zeitraum von mehr als ca. 2–3 Stunden erreicht. Plasmaspitzenkonzentrationen von ca. 10 nmol/ml Pamidronat werden nach einer einstündigen intravenösen Infusion von 60 mg erzielt.

Unabhängig von der Infusionszeit (4 oder 24 Stunden) wird nach Gabe verschiedener Dosen (30–90 mg) von Pamidronsäure, Dinatriumsalz ein ähnlicher Prozentsatz (ca. 50%) der Dosis im Körper zurückbehalten. Die Akkumulation von Pamidronat im Knochen wird daher nicht durch die Bindungskapazität begrenzt, sondern hängt ausschließlich von der applizierten kumulativen Gesamtdosis ab. Der an Plasmaproteine gebundene, zirkulierende Anteil von Pamidronat ist relativ niedrig (weniger als 50%) und steigt an, wenn die Calciumkonzentrationen pathologisch erhöht sind.

Elimination

Pamidronat wird offenbar nicht durch Bio-transformation eliminiert. Nach einer intravenösen Infusion werden ca. 20–55% der Dosis innerhalb von 72 Stunden als unverändertes Pamidronat mit dem Urin ausgeschieden. Innerhalb des Zeitrahmens experimenteller Studien verbleibt die restliche Dosis im Körper. Bei der renalen Elimination von Pamidronat können zwei Ausscheidungsphasen mit scheinbaren Halbwertszeiten von ca. 1,6 und 27 Stunden beobachtet werden. Die Gesamtplasma- und die Nieren-Clearance betragen 88–254 ml/min bzw. 38–60 ml/min. Die scheinbare Plasma-Clearance beträgt ca. 180 ml/min. Die scheinbare Nieren-Clearance beträgt ca. 54 ml/min. Tendenziell korrelieren Nieren-Clearance und Kreatinin-Clearance.

Merkmale der Patienten

Die hepatische und die metabolische Clearance von Pamidronat sind geringfügig. Daher wird nicht erwartet, daß eine Leberfunktionseinschränkung die Pharmakokinetik von Pamidronsäure, Dinatriumsalz beeinflusst; trotzdem können keine Empfehlungen für diese Patientengruppe gegeben werden, da keine klinischen Daten von Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung verfügbar sind. Pamidronsäure, Dinatriumsalz weist ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sowohl über den Stoffwechsel als auch durch Proteinbindung auf (siehe Abschnitt 5.2 oben).

Eine pharmakokinetische Studie mit Krebspatienten ergab keine Unterschiede in der Plasma-AUC von Pamidronat zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit geringer bis moderater Nierenfunktionseinschränkung. Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) war die AUC von Pamidronat ca. 3-mal höher als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 90 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Pamidronat ist durch direkte (zytotoxische) Effekte auf Organe mit starker Durchblutung, insbesondere die Nieren nach intravenöser Verabreichung, charakterisiert.

Die Substanz ist nicht mutagen und scheint kein karzinogenes Potenzial zu haben.

Studien mit Ratten und Kaninchen haben gezeigt, dass Pamidronsäure, Dinatriumsalz maternale Toxizität und embryonale/fetale Effekte verursacht, wenn Dosierungen verabreicht wurden, die zwischen dem 0,6- bis 8,3-Fachen der höchsten empfohlenen humanen Dosis für eine einzelne intravenöse Infusion lagen. Diese Effekte sind z.B. verlängerter Geburtsvorgang und gestörter Geburtsverlauf sowie verkürzte Röhrenknochen beim Fetus. Tierexperimentelle Daten lassen darauf schließen, dass Bisphosphonate in höherem Maß in fetale als in mütterliche Knochen aufgenommen werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
 Salzsäure 36% (zur pH-Einstellung)
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Pamidronat bildet Komplexe mit zweiwertigen Kationen und darf calciumhaltigen intravenösen Infusionen nicht zugesetzt werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Lösungen von Pamidronsäure, Dinatriumsalz sind nicht in lipophilen Ernährungslösungen, z.B. Sojabohnenöl, löslich.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung in 5%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 96 Stunden bei +25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wird sie nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen

erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei +2–+8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

6.5 Art und Inhalt der Behältnisse

5 ml/10 ml/20 ml/30 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Ph.Eur., Typ 1) und Brombutyl-Gummistopfen (Ph.Eur., Typ 1).

Packungsgrößen:

1 oder 4 Durchstechflaschen mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 1 oder 4 Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 1 oder 4 Durchstechflaschen mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
 1 oder 4 Durchstechflaschen mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung muss mit 50%iger Glucoselösung oder 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt werden.

In der Infusionslösung soll die Konzentration von Pamidronsäure, Dinatriumsalz 90 mg/250 ml nicht überschreiten.

Die Lösung darf nicht verwendet werden, wenn sie Partikel enthält.

Nicht verwendete Restmengen nach der Anwendung sind zu verwerfen.

PAMIDRO-cell® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist zum einmaligen Gebrauch bestimmt.

Die verdünnte Infusionslösung ist visuell zu kontrollieren und darf nur verwendet werden, wenn sie klar und praktisch frei von Partikeln ist.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPharm GmbH
 Stadastraße 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Telefon: 06101 603-0
 Telefax: 06101 603-3888

Mitvertrieb

ALIUD PHARMA® GmbH
 Gottlieb-Daimler-Straße 19
 D-89150 Laichingen
 info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

59201.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
 28. Mai 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 10. Januar 2014

10. Stand der Information

März 2018

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig