1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pamifos® 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.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 15 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.
Eine Durchstechflasche mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 30 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.
Eine Durchstechflasche mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 60 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz.
Eine 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

Pamifos wird angewendet zur Behandlung von Erkrankungen, die mit einer erhöhten Osteoklastenaktivität einhergehen:

- Tumorinduzierte Hyperkalzämie
- Osteolytische Läsionen bei Patienten mit Knochenmetastasen infolge eines Mammakarzinoms
- Multiples Myelom Stadium III

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Tumorinduzierte Hyperkalzämie
Vor und/oder während der Gabe von Pamidronsäure, Dinatriumalz muss eine adäquate Rehydratation der Patienten mit 0,9%iger Natriumchloridlösung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).
Die Gesamtdosis eines Behandlungszyklus mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz richtet sich nach dem anfänglichen Kalziumspiegel im Serum des Patienten. Die folgenden Richtwerte sind aus klinischen Daten unkorrigierter Kalziumwerte abgeleitet. Innerhalb des angegebenen Bereiches gelten die Dosierungen jedoch auch für rehydratisierte Patienten, deren Kalziumwerte bezüglich Serumprotein oder Albumin korrigiert wurden.

Siehe Tabelle 1

Die Gesamtdosis an Pamidronsäure, Dinatriumsalz kann entweder als Einzelinfusion oder auf mehrere Infusionen verteilt über 2–4 aufeinanderfolgende Tage gegeben werden. Sowohl bei der Initialbehandlung als auch bei jeder Wiederholung der Behandlung beträgt die Gesamtdosis pro Behandlungszyklus maximal 90 mg.
Höhere Dosierungen verbesserten das klinische Ergebnis nicht.

Tabelle 1

Initialer Plasma-Kalziumspiegel		Empfohlene Gesamtdosis von Pamidronsäure, Dinatriumsalz	Konzentration der Infusionslösung	Maximale Infusionsgeschwindigkeit
(mmol/l)	(mg %) (mg/100 ml)	(mg)	mg/ml	mg/h
< 3,0	< 12,0	15–30	30/125	22,5
3,0–3,5	12,0–14,0	30–60	30/125 60/250	22,5
3,5–4,0	14,0–16,0	60–90	60/250 90/500	22,5
> 4,0	> 16,0	90	90/500	22,5

Tabelle 2

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

Eine signifikante Senkung des Serumkalziums wird im Allgemeinen 24–48 Stunden nach Gabe von Pamidronsäure, Dinatriumsalz festgestellt und eine Normalisierung in den meisten Fällen innerhalb von 3–7 Tagen erreicht. Falls in dieser Zeit keine Normokalzämie erreicht wird, kann eine weitere Dosis gegeben werden. Die Wirkung kann von Patient zu Patient unterschiedlich lange anhalten. Wenn erneut eine Hyperkalzämie auftritt, kann die Behandlung jederzeit wiederholt werden. Bisherige klinische Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Pamidronsäure, Dinatriumsalz mit zunehmender Zahl der Behandlungen nachlassen kann.

Osteolytische Läsionen bei multiplem Myelom
Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen.

Osteolytische Läsionen bei Patienten mit Knochenmetastasen infolge eines Mammakarzinoms
Die empfohlene Dosis beträgt 90 mg alle 4 Wochen. Falls die zeitliche Abstimmung mit einer Chemotherapie gewünscht ist, kann diese Dosis auch in einem 3-wöchentlichen Zyklus gegeben werden.
Die Therapie sollte fortgesetzt werden, bis sich eine wesentliche Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten zeigt.

Siehe Tabelle 2

Niereninsuffizienz
Pamifos soll Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht appliziert werden, es sei denn, es liegt eine lebensbedrohliche tumorinduzierte Hyperkalzämie vor, bei welcher der Nutzen der Behandlung das potentielle Risiko überwiegt (siehe auch Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wie bei anderen intravenös gegebenen Bisphosphonaten wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, beispielsweise die Bestimmung des Serum-Kreatinins vor jeder Gabe von Pamidronsäure, Dinatriumsalz. Bei Patienten, die Pamidronsäure, Dinatriumsalz zur Behandlung von Knochenmetastasen oder multiplem Myelom erhalten und darunter Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion entwickeln, sollte die Behandlung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz eingestellt 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 Tumorpatienten 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 diesen Patienten sollte die Infusionsgeschwindigkeit von 90 mg/4 h (ca. 20–22 mg/Stunde) nicht überschritten werden.

Leberinsuffizienz
In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig abnormalen Leberfunktionswerten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz wurde nicht untersucht. Daher können keine speziellen Empfehlungen für die Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei dieser Patientengruppe gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Pamifos ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und muss daher vor der Anwendung immer in kalziumfreier Infusionslösung (0,9%ige Natriumchloridlösung oder 5%ige Glukoselösung) verdünnt

werden. Die gebrauchsfertige Infusionslösung muss langsam infundiert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Zu Informationen über die Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 60 mg/Stunde (1 mg/min) nicht überschreiten, und die Konzentration von Pamidronsäure, Dinatriumsalz der Infusionslösung sollte 90 mg/250 ml nicht überschreiten. Eine Dosis von 90 mg gelöst in 250 ml Infusionslösung muss üblicherweise über einen Zeitraum von 2 Stunden gegeben werden. Bei Patienten mit multiplem Myelom oder tumorinduzierter Hyperkalzämie wird empfohlen, eine Infusionsgeschwindigkeit von 90 mg in 500 ml Infusionslösung über 4 Stunden nicht zu überschreiten. Um lokale Reaktionen an der Infusionsstelle möglichst gering zu halten, sollte die Kanüle vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden.

Pamidronsäure, Dinatriumsalz soll unter Aufsicht eines Arztes gegeben werden, der die Möglichkeiten hat, klinische und biochemische Parameter zu kontrollieren. An Patienten, die mit Pamifos behandelt werden, sollten die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

Nur frisch hergestellte und klare Lösungen verwenden!

4.3 Gegenanzeigen

Pamifos ist kontraindiziert
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- während der Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Pamifos darf nie als Bolusinjektion verabreicht werden, sondern sollte immer verdünnt und in Form einer langsamen intravenösen Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Vor der Behandlung mit Pamifos muss eine ausreichende Hydratation der Patienten sichergestellt werden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten unter einer diuretischen Behandlung.

Standardparameter der Hyperkalzämie einschließlich der Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Serum sollten nach Beginn der Behandlung mit Pamifos überwacht werden. Patienten, die sich einer Schilddrüsenoperation unterzogen haben, können besonders anfällig für die Entwicklung einer Hypokalzämie aufgrund eines sekundären Hypoparathyreoidismus sein.

Bei einigen Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie sind – infolge der Hyperkalzämie selbst als auch ihrer effektiven Behandlung – Elektrolytveränderungen aufgetreten, welche zu Krämpfen führten.

Bei Patienten mit einer Herzerkrankung, insbesondere bei älteren Menschen, kann die zusätzliche Zufuhr von Natriumchlorid eine Herzinsuffizienz auslösen (Linksherzinsuffizienz oder Stauungsinsuffizienz). Fieber (grippeähnliche Symptomatik) kann ebenfalls zu dieser Verschlechterung beitragen. Bei Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie sollten regelmäßig Blutuntersuchungen durchgeführt werden.

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

In der höchsten Dosierung (90 mg) enthält dieses Arzneimittel 0,65 mmol Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Niereninsuffizienz

Bisphosphonate, einschließlich Pamifos, wurden mit Nierentoxizität in Zusammenhang gebracht, die sich in einer Verschlechterung der Nierenfunktion und möglichem Nierenversagen zeigte. Über Verschlechterung der Nierenfunktion, Progression bis zum Nierenversagen und Dialyse wurde berichtet bei Patienten nach einer Anfangsdosis oder nach einer Einzeldosis von Pamifos. Bei Patienten mit multiplem Myelom wurde ebenfalls eine Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) nach einer Langzeitbehandlung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz berichtet.

Pamidronsäure, Dinatriumsalz wird unverändert hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2), weshalb das Risiko für unerwünschte Wirkungen, die die Nieren betreffen, bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion höher sein könnte.

Aufgrund des Risikos einer klinisch relevanten Verschlechterung der Nierenfunktion, die bis hin zu Nierenversagen führen kann, sollten Einzeldosen von 90 mg Pamifos nicht überschritten werden, und die empfohlene Infusionsdauer sollte befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wie bei anderen intravenös gegebenen Bisphosphonaten wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z. B. durch Bestimmung des Serumkreatinins vor jeder Gabe von Pamifos.

Bei Patienten, die wiederholt Infusionen mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz über einen längeren Zeitraum erhalten, insbesondere Patienten, bei denen eine Nierenerkrankung oder eine Prädisposition für eine Nierenfunktionseinschränkung vorliegt (z. B. Patienten mit einem multiplem Myelom und/oder einer tumorinduzierten Hyperkalzämie), sollte vor jeder Gabe von Pamifos eine Kontrolle der klinischen und der Standardlaborwerte zur Beurteilung der Nierenfunktion erfolgen.

Bei Patienten, die aufgrund von Knochenmetastasen oder multiplem Myelom mit Pamifos behandelt werden, sollte die nächste Gabe von Pamifos ausgesetzt werden, falls sich die Nierenfunktion verschlechtert (siehe Abschnitt 4.2).
Pamifos sollte nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten gegeben werden, da die Effekte einer solchen Kombination nicht geprüft wurden.

Es liegen nur sehr wenige Erfahrungen zur Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Hämodialyse-Patienten vor.

Leberinsuffizienz

Da keine entsprechenden klinischen Daten vorliegen, kann keine besondere Empfehlung für die Anwendung bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz gegeben werden (siehe Abschnitt 4.2).

Kalzium- und Vitamin-D-Substitution

Liegt keine Hyperkalzämie vor, sollten Patienten mit vorwiegend osteolytischen Knochenmetastasen oder multiplem Myelom, bei denen die Gefahr eines Kalzium- oder Vitamin-D-Mangels besteht, sowie bei Patienten mit Morbus Paget des Knochens eine ausreichende orale Substitution von Kalzium und Vitamin D erhalten, um das Risiko für eine Hypokalzämie zu vermindern.

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 Weichteilläsionen im Mund, außer in medizinischen Notfallsituationen, verschoben werden.
Eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden 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 Pamifos 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.
Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose des Kieferbereichs auftritt, kann ein dentalchirurgischer Eingriff zur Verschlech-

terung 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 Pamidronat sollte in Erwägung gezogen werden, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren soweit wie möglich begrenzt werden können.

Knochennekrose 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 Gehörgangs 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 Leistenschmerzen 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 Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Muskelskelettschmerzen
Nach Markteinführung wurde bei Patienten, die Bisphosphonate erhielten, über schwere und gelegentlich behindernde Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen berichtet. Solche Berichte waren jedoch nicht häufig. Diese Arzneimittelgruppe schließt Pamifos (Pamidronsäure, Dinatriumsalz als Infusion) ein. Die Zeitdauer bis zum Einsetzen der Symptome variierte von einem Tag bis zu mehreren Monaten nach Behandlungsbeginn. Bei den meisten Patienten verschwanden die Symptome nach Behandlungsabbruch. Bei einer Untergruppe traten die Symptome bei Wiederaufnahme der Behandlung mit dem gleichen Arzneimittel oder mit einem anderen Bisphosphonat erneut auf.

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pamidronsäure, Dinatriumsalz wurde gleichzeitig mit häufig angewendeten Arzneimitteln gegen Krebs eingesetzt, ohne dass signifikante Wechselwirkungen beobachtet wurden.

Pamifos darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten angewendet werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Pamidronsäure, Dinatriumsalz wurde bei schwerer Hyperkalzämie in Kombination mit Calcitonin eingesetzt. Dabei kam es zu einem synergistischen Effekt, der zu einer rascheren Senkung des Serumkalziums führte.

Vorsicht ist geboten, wenn Pamidronsäure, Dinatriumsalz zusammen mit weiteren, potenziell nierenschädigenden Arzneimitteln angewendet wird.

Bei Patienten mit multiplem Myelom könnte das Risiko für Nierenfunktionsstörungen erhöht sein, wenn Pamidronsäure, Dinatriumsalz in Kombination mit Thalidomid verabreicht wird.

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

Da Pamidronat an Knochen bindet, könnte es theoretisch zu Beeinträchtigungen bei Knochenszintigrammen führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine eindeutigen Hinweise für eine Teratogenität. Pamidronsäure, Dinatriumsalz könnte aufgrund der pharmakologischen Wirkung auf die Kalzium-Homeostase ein Risiko für den Fötus und das Neugeborene darstellen. Bei Verabreichung an Tiere während der gesamten Trächtigkeitsdauer kann Pamidronsäure, Dinatriumsalz Störungen der Knochenmineralisation, insbesondere der langen Röhrenknochen mit daraus resultierender Verkrümmung verursachen.

Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte Pamidronsäure, Dinatriumsalz – außer in Fällen einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie – während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Die Erfahrungen sind auf wenige Fälle beschränkt, aber wenn es zur Behandlung von Frauen mit lebensbedrohlicher Hyperkalzämie eingesetzt wird, sollten die Kinder in den ersten Tagen nach der Geburt auf eine Hypokalzämie überwacht werden.

Stillzeit
Sehr begrenzte Erfahrungen weisen auf Spiegel von Pamidronsäure, Dinatriumsalz unterhalb der Nachweisgrenze hin. Darüber hinaus ist die orale Bioverfügbarkeit gering, so dass eine vollständige Aufnahme von Pamidronsäure, Dinatriumsalz durch einen Säugling unwahrscheinlich ist. Da jedoch nur äußerst begrenzte Erfahrungen vorliegen und sich Pamidronsäure, Dinatriumsalz stark auf die Knochenmineralisierung auswirken kann, wird nicht empfohlen, während der Behandlung zu stillen.

Fertilität
Es sind keine Daten verfügbar.

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

Die Patienten sollten darüber informiert werden, dass nach einer Infusion mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz Schläfrigkeit und/oder Schwindelgefühl auftreten können. In diesem Fall sollten die Patienten kein Fahrzeug führen, keine potenziell gefährlichen Maschinen bedienen oder sonstige Tätigkeiten ausführen, welche aufgrund eines herabgesetzten Reaktionsvermögens gefährlich sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Pamidronsäure, Dinatriumsalz sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Die häufigsten Nebenwirkungen sind asymptomatische Hypokalzämie und Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um 1 – 2 °C), das üblicherweise innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Gabe auftritt. Das Fieber geht normalerweise von allein zurück und erfordert keine Behandlung.

Akute „grippeähnliche“ Symptome treten üblicherweise nur nach der ersten Infusion mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz auf. Insbesondere nach Gabe der höchsten Dosis tritt häufig (≥ 1/100, < 1/10) eine lokale Entzündung des Gewebes an der Infusionsstelle auf.

Osteonekrose des Kieferknochens
Über Osteonekrosen (im Kieferbereich) wurde in erster Linie bei Krebspatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochen-

resorption hemmen, wie z.B. Pamifos, 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.

Vorhofflimmern
Bei einem Vergleich der Wirkungen von Zoledronsäure (4 mg) und Pamidronsäure, Dinatriumsalz (90 mg) war in einer klinischen Studie die Anzahl des unerwünschten Ereignisses Vorhofflimmern in der Pamidronsäure, Dinatriumsalz-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 Pamidronsäure, Dinatriumsalz beruht, ist nicht bekannt.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Nach Markeinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Nebenwirkungen (Tabelle 3) sind der jeweiligen Häufigkeit zugeordnet; die häufigste Nebenwirkung ist jeweils zuerst genannt. Dabei gelten folgende Häufigkeitsangaben: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3

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 http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Patienten, die eine höhere als die empfohlene Dosis erhalten haben, sollten sorgfältig beobachtet werden. Tritt eine klinisch signifikante Hypokalzämie mit Parästhesien, Tetanie und Hypotonie auf, kann diese durch Infusion von Kalziumgluconat aufgehoben werden. Eine akute Hypokalzämie ist nach Anwendung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz nicht zu erwarten, da die Kalziumwerte im Plasma über mehrere Tage nach der Behandlung kontinuierlich abfallen.

Tabelle 3

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten:	Reaktivierung von Herpes simplex, Reaktivierung von Herpes zoster
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Anämie, Thrombozytopenie, Lymphopenie
Sehr selten:	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktoider Reaktionen, Bronchospasmus/Dyspnoe, Quincke-Ödem (angioneurotisches Ödem)
Sehr selten:	Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hypokalzämie, Hypophosphatämie
Häufig:	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Sehr selten:	Hyperkaliämie, Hypernatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Symptomatische Hypokalzämie (Parästhesien, Tetanie), Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit
Gelegentlich:	Krampfanfälle, Agitation, Schwindel, Lethargie
Sehr selten:	Verwirrtheitszustand, visuelle Halluzinationen
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis
Gelegentlich:	Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)
Sehr selten:	Skleritis, Episkleritis, Xanthopsie
Unbekannt:	Augenhöhlenentzündung
Herzerkrankungen	
Sehr selten:	Linksherzinsuffizienz (Dyspnoe, Lungenödem), Stauungsinsuffizienz (Ödem) infolge Flüssigkeitsüberladung
Unbekannt:	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten:	Akutes Atemnot-Syndrom, interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Bauchschmerzen, Diarrhö, Obstipation, Gastritis
Gelegentlich:	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Hautausschlag
Gelegentlich:	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Osteonekrose
Selten:	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen
Sehr selten:	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
Unbekannt:	Osteonekrose des Kieferknochens
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen
Selten:	Fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich kollabierender Variante, nephrotisches Syndrom
Sehr selten:	Verschlechterung der Nierenfunktion bei Patienten mit vorbestehender Nierenerkrankung, Hämaturie, Nierentubulusstörung, tubulointerstitielle Nephritis, Glomerulonephropathie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Fieber und grippeähnliche Symptome, manchmal begleitet von Unwohlsein, Schüttelfrost, Erschöpfung und Flush
Häufig:	Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung, Phlebitis, Thrombophlebitis), allgemeiner Körperschmerz
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhte Kreatininwerte im Serum
Gelegentlich:	Abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Harnstoffwerte im Serum

Bisher wurde über keinen Fall einer Überdosierung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisierung, Bisphosphonate, ATC-Code: M05 BA 03

Wirkmechanismus
Pamidronsäure, Dinatriumsalz, der Wirkstoff von Pamifos, ist ein potenter Inhibitor der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption. Pamidronsäure, Dinatriumsalz geht eine starke Bindung mit Hydroxyapatitkristallen ein und hemmt *in vitro* die Bildung und Auflösung dieser Kristalle. *In vivo* kann die Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption mindestens teilweise auf die Bindung des Arzneimittels an mineralisierte Knochen zurückgeführt werden.

Pamidronsäure, Dinatriumsalz hindert die Vorstufen der Osteoklasten daran, an den Knochen zu gelangen und unterdrückt die Umwandlung zu reifen, knochenresorbierenden Osteoklasten.
Die lokale und direkte antiresorptive Wirkung des knochengebundenen Bisphosphonats ist jedoch offenbar der Hauptwirkungsmechanismus *in vitro* und *in vivo*.

In experimentellen Studien wurde nachgewiesen, dass Pamidronsäure, Dinatriumsalz 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 widerspiegeln, sind die Senkung des Serumkalziums und -phosphats und sekundär die Abnahme der Ausscheidung von Kalzium, Phosphat und Hydroxyprolin im Urin. Mit einer Dosis von 90 mg Pamidronsäure, Dinatriumsalz wird eine Normokalzämie bei mehr als 90 % der Patienten erreicht.
Die Normalisierung des Plasma-Kalziumwertes kann auch den Plasma-Parathormon-Wert bei ausreichend rehydratisierten Patienten normalisieren.
Die Serumspiegel des Parathormon-related Protein (PTHrP) korrelieren umgekehrt proportional mit der Wirkung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz. Arzneimittel, welche die tubuläre Rückresorption von Kalzium oder die PTHrP-Sekretion hemmen, können bei Patienten eingesetzt werden, welche nicht auf eine Therapie mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz ansprechen.

Eine Hyperkalzämie kann zu einer Reduktion des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens führen und die glomuläre Filtrationsrate (GFR) herabsetzen. Durch Kontrolle der Hyperkalzämie verbessert Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei den meisten Patienten die GFR und reduziert erhöhte Kreatininspiegel im Serum.

Bei Anwendung in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie reduziert Pamidronsäure, Dinatriumsalz skelettale Komplikationen nicht-vertebraler Frakturen sowie die Notwendigkeit strahlentherapeutischer/chirurgischer Maßnahmen wegen Knochenkomplikationen und steigert die Zeitspanne bis zum Auftreten eines ersten skelettalen Ereignisses.
Bei ca. 50 % der Frauen mit fortgeschrittenem Brustkrebs und klinisch erkennbaren Knochenmetastasen kann Pamidronsäure, Dinatriumsalz auch Knochenschmerzen vermindern. Bei Frauen mit verändertem Knochenszintigramm, jedoch normalem Röntgenbild, sollte der Schmerz Leitsymptom für die Behandlungsplanung sein.

Bei Patienten mit fortgeschrittenem multiplen Myelom zeigte Pamidronsäure, Dinatriumsalz eine Verminderung des Schmerzes, eine Reduktion der Anzahl pathologischer Frakturen sowie der Notwendigkeit einer Bestrahlung, eine Korrektur der Hyperkalzämie und eine Verbesserung der Lebensqualität.

Im Rahmen einer Metaanalyse von mehr als 1.100 Patienten mit Multiplem Myelom, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, wurde ein NNT-Wert (Anzahl der Patienten, die behandelt werden müssen) von 10 festgestellt, um eine Wirbelsäulenfraktur zu verhindern, und ein NNT-Wert von 11, um einen Patienten zusätzlich vor Schmerz zu bewahren. Die besten Wirkungen wurden hierbei mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz und Clodronat beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pamidronsäure, Dinatriumsalz besitzt eine starke Affinität für kalzifizierte Gewebe. Eine vollständige Eliminierung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz aus dem Körper ist innerhalb des zeitlichen Rahmens experimenteller Studien nicht zu beobachten. Kalzifizierte Gewebe werden daher als Ort der „scheinbaren Elimination“ betrachtet.

Resorption
Pamidronsäure, Dinatriumsalz wird als intravenöse Infusion appliziert und ist somit per definitionem vollständig resorbiert, wenn die Infusion beendet ist.

Verteilung
Zu Beginn einer Infusion steigen die Plasmakonzentrationen von Pamidronsäure, Dinatriumsalz rasch an und sinken nach Beendigung der Infusion rasch wieder ab. Die scheinbare Verteilungs-Halbwertszeit im Plasma beträgt etwa 0,8 Stunden. Scheinbare Steady state-Konzentrationen werden mit Infusionen von mehr als 2- bis 3-stündiger Dauer erreicht. Bei intravenöser Infusion von 60 mg innerhalb einer Stunde werden maximale Plasmakonzentrationen von Pamidronsäure, Dinatriumsalz von etwa 10 nmol/ml erreicht.

Unabhängig von der Infusionszeit (4 oder 24 Stunden) verbleiben nach Anwendung unterschiedlicher Dosen von Pamidronsäure, Dinatriumsalz (30 – 90 mg) vergleichbare prozentuale Anteile (in etwa 50 %) der Dosis im Körper. Die Akkumulation von Pamidronsäure, Dinatriumsalz im Knochen wird daher nicht durch die Bindungskapazität begrenzt, sondern hängt ausschließlich von der verabreichten kumulativen Gesamtdosis ab. Der Anteil des an Plasmaproteine gebundenen, zirkulierenden Pamidronsäure, Dinatriumsalzes ist relativ gering (weniger als 50 %) und nimmt zu, wenn die Kalziumkonzentration pathologisch erhöht ist.

Elimination
Pamidronsäure, Dinatriumsalz wird offenbar nicht durch Biotransformation ausgeschieden. Nach einer intravenösen Infusion werden innerhalb von 72 Stunden etwa 20 – 55 % der Dosis als unverändertes Pamidronsäure, Dinatriumsalz im Urin wiedergefunden.
Innerhalb des zeitlichen Rahmens experimenteller Untersuchungen verblieb der Rest der Dosis im Körper.
Die renale Eliminierung von Pamidronsäure, Dinatriumsalz erfolgt biexponentiell mit scheinbaren Halbwertszeiten von etwa 1,6 und 27 Stunden. Die totale Plasma- und renale Clearance beträgt 88 – 254 ml/min bzw. 38 – 60 ml/min. Die scheinbare Plasmaclearance beträgt etwa 180 ml/min. Die scheinbare renale Clearance beträgt etwa 54 ml/min, und tendenziell korreliert die renale Clearance mit der Kreatinin-Clearance.

Patientencharakteristika
Die hepatische und metabolische Clearance von Pamidronsäure, Dinatriumsalz ist unbedeutend. Daher wird nicht erwartet, dass eine Einschränkung der Leberfunktion die Pharmakokinetik von Pamidronsäure, Dinatriumsalz beeinflusst. Da keine klinischen Daten für Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vorliegen, können keine spezifischen Empfehlungen für diese Patientengruppe gegeben werden. Pamifos weist ein geringes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln auf, sowohl bezüglich des Stoffwechsels als auch der Proteinbindung (siehe Abschnitt 5.2 oben).

In einer pharmakokinetischen Studie an Tumorpatienten wurden keine Unterschiede in der Plasma-AUC von Pamidronsäure, Dinatriumsalz zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und solchen mit geringfügiger bis mittlerer Einschränkung der Nierenfunktion gezeigt. Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) wiesen eine ca. 3-mal höhere AUC auf, als Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 90 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An trächtigen Ratten zeigte sich, dass Pamidronsäure, Dinatriumsalz die Plazenta passiert und sich im fetalen Knochen in ähnlicher Weise anreichert wie im Knochen erwachsener Tiere. Nach täglicher oraler Gabe von 60 mg/kg Pamidronsäure, Dinatriumsalz (entspricht in etwa einer intravenösen Dosis von 1,2 mg/kg) und mehr (entspricht dem 0,7-Fachen der höchsten empfohlenen Dosis für eine einmalige intravenöse Infusion beim Menschen) wurde bei Ratten eine verlängerte Trächtigkeit und ein verlängerter Geburtsvorgang, mit der Folge einer erhöhten Sterblichkeit der neugeborenen Tiere beobachtet.

Für eine Teratogenität von intravenös appliziertem Pamidronsäure, Dinatriumsalz bei trächtigen Ratten geben die Studien keine eindeutigen Hinweise, obwohl hohe Dosen (12 und 15 mg/kg/Tag) mit toxischen Effekten auf das Muttertier und Entwicklungsstörungen des Fötus (fötale Ödeme und Verkürzung der Knochen) und Dosen von

6 mg/kg/Tag und mehr mit reduzierter Verknöcherung verbunden waren.
Geringere Dosen von intravenös appliziertem Pamidronsäure, Dinatriumsalz (1–6 mg/kg/Tag) beeinflussten den normalen Geburtsvorgang bei Ratten (vorgeburtliche Beeinträchtigung und Fetotoxizität).
Diese Wirkungen (fötale Entwicklungsstörungen, verlängerte Geburtsdauer und reduzierte Überlebensrate der Jungtiere) wurden vermutlich durch eine Verminderung der mütterlichen Serum-Kalziumspiegel verursacht.

An trächtigen Kaninchen wurden aufgrund der Toxizität für das Muttertier nur geringe intravenöse Dosierungen getestet, aber die höchste untersuchte Dosis (1,5 mg/kg/Tag) führte zu einer erhöhten Resorptionsrate und einer verminderten Verknöcherung. Jedoch konnten keine Anzeichen für eine Teratogenität beobachtet werden.

Die Toxizität von Pamidronsäure, Dinatriumsalz ist durch direkte (zytotoxische) Effekte auf Organe mit starker Durchblutung wie Magen, Lunge und Nieren charakterisiert. In tierexperimentellen Studien waren tubuläre Nierenschäden die auffallenden und beständigen unerwünschten Wirkungen einer intravenösen Behandlung mit Pamidronsäure, Dinatriumsalz.

Karzinogenität und Mutagenität
Pamidronsäure, Dinatriumsalz erwies sich bei täglicher oraler Gabe über einen Zeitraum von 80 oder 104 Wochen in einer Studie an Mäusen als nicht karzinogen.
In Standardtests für Genmutationen und Chromosomenschädigungen zeigte Pamidronsäure, Dinatriumsalz keine genotoxische Wirkung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Pamidronsäure, Dinatriumsalz bildet Komplexe mit zweiwertigen Kationen und darf daher nicht mit kalziumhaltigen Lösungen zur intravenösen Anwendung gemischt werden.
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

In der ungeöffneten Durchstechflasche: 4 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung mit 5%iger Glukose- oder 0,9%iger Natriumchlorid-Lösung: Eine chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für 96 Stunden bei 25 °C nachgewiesen.
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wird es nicht sofort verwendet, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung des Arzneimittels nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist dieses nicht länger als 24 Stunden bei 2–8 °C aufzubewahren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose Durchstechflaschen aus Glas zu je 5 ml, 10 ml, 20 ml und 30 ml (Typ I, Ph. Eur.) und Brombutyl-Gummistopfen (Typ I, Ph. Eur.).
Packungsgrößen:
1, 4 oder 10 Durchstechflaschen mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Auch erhältlich in Mehrfachverpackungen mit 4 Einzelpackungen zu je 1 Durchstechflasche.
1, 4 oder 10 Durchstechflaschen mit 10 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Auch erhältlich in Mehrfachverpackungen mit 4 Einzelpackungen zu je 1 Durchstechflasche.
1, 4 oder 10 Durchstechflaschen mit 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Auch erhältlich in Mehrfachverpackungen mit 4 Einzelpackungen zu je 1 Durchstechflasche.
1, 4 oder 10 Durchstechflaschen mit 30 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Auch erhältlich in Mehrfachverpackungen mit 4 Einzelpackungen zu je 1 Durchstechflasche.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung mit 5%iger Glukose- oder 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnen.
Die Konzentration an Pamidronsäure, Dinatriumsalz in der gebrauchsfertigen Infusionslösung soll 90 mg/250 ml nicht überschreiten.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: die Lösung enthält Partikel.
Nach der Anwendung sind nicht verwendete Restmengen zu verwerfen.
Pamifos 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zum einmaligen Gebrauch bestimmt.
Die gebrauchsfertige Infusionslösung sollte vor Verwendung visuell geprüft werden. Nur klare Lösungen, die praktisch frei von Partikeln sind, dürfen verwendet werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

59200.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. Mai 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

04.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt