

Datum: 19.05.2014
Kontakt: Veronika Iro
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36247
E-Mail: pv-impletation@ages.at
Unser Zeichen: 16c-140515-00029-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Pamidronat – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (Verfahrensnummer: CZ/H/PSUR/0020/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Pamidronat - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen. Sollten diese bereits aufgenommen worden sein, betrachten Sie dieses Schreiben als gegenstandslos.

Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

[...]

<Produkt> darf niemals als Bolus-Injektion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Infusionsrate hat 60 mg/h (1 mg/min) nicht zu überschreiten, und die Konzentration von <Produkt> in der Infusionslösung darf nicht mehr als 90 mg/250 ml betragen. Eine Dosis von 90 mg ist üblicherweise als zweistündige Infusion in 250 ml Infusionslösung zu verabreichen.

Allerdings wird bei Patienten mit Multiplem Myelom und Patienten mit Tumor-induzierter Hyperkalzämie empfohlen, eine Dosis von 90 mg in 500 ml 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.

Erwachsene und ältere Patienten

Überwiegend lytische Knochenmetastasen und Multiples Myelom

Die empfohlene Dosis für die Behandlung von überwiegend lytischen Knochenmetastasen und Multiplem Myelom ist 90 mg verabreicht als einmalige Infusion alle 4 Wochen.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen, welche gleichzeitig eine Chemotherapie in dreiwöchentlichen Intervallen bekommen, kann <Produkt> auch in dreiwöchigen Intervallen gegeben werden.



Tumor-induzierte Hyperkalzämie

Vor und während der Verabreichung von <Produkt> müssen die Patienten angemessen rehydriert werden. Die empfohlene Gesamtdosis ist von der Höhe des Serumkalziumspiegels vor Behandlungsbeginn abhängig. Die folgenden Empfehlungen wurden aus klinischen Daten mit nicht korrigierten Kalziumwerten abgeleitet. Allerdings gelten die Dosisbereiche auch bei rehydrierten Patienten, für die entsprechend Serumprotein oder -albumin korrigierte Kalziumwerte vorliegen.

Tabelle 1

Initialer Serumkalziumspiegel		Empfohlene Gesamtdosis
mmol/l	mg%(mg/100ml)	mg
bis 3,0	bis 12,0	15 - 30
3,0-3,5	12,0-14,0	30 - 60
3,5-4,0	14,0-16,0	60 - 90
≥ 4,0	> 16,0	90

Die Gesamtdosis kann entweder als Einzelinfusion oder in mehreren Infusionen über 2 - 4 aufeinander folgende Tage verabreicht werden. Die Maximaldosis pro Behandlungszyklus beträgt 90 mg sowohl initial als auch für wiederholte Zyklen. Nach den vorliegenden Daten haben höhere Dosen keinen besseren klinischen Behandlungserfolg gebracht.

Üblicherweise wird innerhalb von 24-48 Stunden nach Behandlung eine signifikante Senkung des Serumkalziumspiegels gesehen, mit einer Normalisierung zwischen dem dritten und siebentem Tag. Falls innerhalb dieser Zeit keine Normokalzämie erreicht wird, kann eine weitere Dosis gegeben werden. Die Dauer des Ansprechens kann von Patient zu Patient variieren, und die Behandlung kann wiederholt werden, wann immer eine Hyperkalzämie wieder auftritt. Bisherige klinische Ergebnisse lassen vermuten, dass der Effekt von Pamidronat mit der Anzahl der Behandlungen abnimmt.

<Paget-Syndrom

Die empfohlene Gesamtdosis für einen Behandlungsgang mit <Produkt> beträgt 180-210 mg. Sie kann entweder in 6 Teildosen zu 30 mg einmal pro Woche (Gesamtdosis 180 mg) oder in 3 Teildosen zu 60 mg alle 2 Wochen verabreicht werden. Wenn Teildosen zu 60 mg gegeben werden, empfiehlt es sich mit einer Initialdosis von 30 mg zu beginnen (Gesamtdosis dann 210 mg).

Dieses Dosierungsschema (ohne Initialdosis) kann im Abstand von 6 Monaten wiederholt werden, bis eine Remission der Krankheit erreicht wird oder wenn ein Rezidiv auftritt.>*

Spezielle Populationen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

<Produkt> darf bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden, es sei denn, dass bei einer lebensbedrohlichen tumorinduzierten Hyperkalzämie der Nutzen das mögliche Risiko überwiegt. Wie für andere parenteral verabreichte Bisphosphonate wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z.B. durch Bestimmung des Serum-Kreatinins vor jeder <Produkt>-Dosis.

Bei Patienten mit Anzeichen für eine Verschlechterung der Nierenfunktion, die <Produkt> wegen Knochenmetastasen oder multiplern Myelom erhalten, ist die Behandlung mit <Produkt> zu unterbrechen, bis die Nierenfunktion wieder im Bereich von max. 10% über dem Ausgangswert (Kreatinin) liegt.

Diese Empfehlung beruht auf einer klinischen Studie, in der die verschlechterte Nierenfunktion wie folgt definiert wurde:

- Anstieg um 0,5 mg/100 ml bei Patienten mit normalen Kreatinin-Werten zu Behandlungsbeginn
- Anstieg um 1,0 mg/100 ml bei Patienten mit erhöhten Kreatinin-Werten zu Behandlungsbeginn



Eine Pharmakokinetikstudie an Tumorpatienten mit normaler oder eingeschränkter Nierenfunktion weist darauf hin, dass bei leichter (Kreatinin-Clearance, 61-90 ml/min) bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30-60 ml/min) keine Dosisanpassung erforderlich ist. Bei diesen Patienten ist eine Infusionsrate von 90 mg/4 h (etwa 20-22 mg/h) nicht zu überschreiten.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eine pharmakokinetische Studie zeigte, dass bei Patienten mit gering bis mittelgradig abweichender Leberfunktion keine Dosisanpassung erforderlich ist (siehe Abschnitt 5.2). <Produkt> wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsbeeinträchtigung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4). Daher ist bei der Anwendung von <Produkt> bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung entsprechende Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Sicherheit von <Produkt> bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. <Produkt> wird daher nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

[...]

<Produkt> ist kontraindiziert bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff (Dinatriumpamidronat) oder andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

[...]

Allgemein

<Produkt> darf niemals als Bolus-Injektion gegeben werden, da zu hohe lokale Konzentrationen zu schweren lokalen Reaktionen und Thrombophlebitis führen können.

<Produkt> muss daher immer verdünnt und als langsame intravenöse Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2). <Produkt> darf kalziumhaltigen Infusionslösungen nicht zugesetzt werden.

Die Patienten müssen vor der Verabreichung von <Produkt> entsprechend überprüft werden, um sicherzustellen, dass sie entsprechend hydriert sind. Dies gilt vor allem für Patienten mit einer Therapie mit Diuretika. Die Flüssigkeitsbilanz (tägliche Urinmenge) soll ebenfalls sorgfältig untersucht werden.

Die intraarterielle Injektion ist zu vermeiden.

Bei allen Manipulationen ist die Gefahr mikrobieller Kontamination zu beachten.

Nach Beginn einer Behandlung mit <Produkt> sind regelmäßige Kontrollen von Serumelektrolyten, einschließlich Kalzium, Phosphat, Magnesium und Kalium durchzuführen. Bei Patienten nach einer Schilddrüsenoperation, besteht ein erhöhtes Risiko, eine Hypokalzämie aufgrund eines sekundären Hypoparathyroidismus zu entwickeln.

Aufgrund der Elektrolytverschiebungen in Verbindung mit dem hyperkalzämischen Geschehen und der Behandlung desselben kann es auch zum Auftreten von krampfartigen Zuständen kommen.

Bei Patienten mit Herzerkrankungen, besonders bei älteren, kann zusätzliche Salzbelastung zu kardialer Insuffizienz führen (linksventrikuläre Herzinsuffizienz oder dekompensierte Herzinsuffizienz). Daher ist eine Überhydratation zu vermeiden, insbesondere bei Patienten mit einem Risiko von Herzinsuffizienz. Fieber (Influenza-ähnliche Symptome) kann ebenfalls zu einer solchen Verschlechterung beitragen.

Bei Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie sind regelmäßige hämatologische Untersuchungen durchzuführen.

Nierenfunktionsstörung

<Produkt> darf bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) nicht angewendet werden, es sei denn, dass bei einer lebensbedrohlichen tumorinduzierten Hyperkalzämie der Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.



Bisphosphonate, einschließlich <Produkt>, wurden mit Nierentoxizität in Zusammenhang gebracht, die sich als Verschlechterung der Nierenfunktion und potenziell als Nierenversagen manifestierte. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zu Nierenversagen und Dialyse wurde für Patienten nach der Initialdosis oder nach einer Einzeldosis von <Produkt> beschrieben. Bei Patienten mit Multiplem Myelom wurde eine Verschlechterung der renalen Funktion (einschließlich Nierenversagen) nach Langzeitbehandlung mit <Produkt> berichtet.

<Produkt> wird überwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2); daher haben Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ein höheres Risiko für renale Nebenwirkungen. Wegen des Risikos einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen werden für <Produkt> maximal 90 mg als Einzelgabe empfohlen; die empfohlene Infusionszeit ist zu beachten (siehe Abschnitt 4.2).

Wie für andere parenterale Bisphosphonate wird eine regelmäßige Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z.B. durch Bestimmung des Serum-Kreatinins vor jeder <Produkt>-Dosis, BUN (Harnstoff-Stickstoff im Blut) und klinische Nierenfunktionsparameter.

Bei Patienten, die über einen längeren Zeitraum regelmäßig <Produkt>-Infusionen erhalten, insbesondere Patienten mit vorbestehenden Nierenerkrankungen oder einer Prädisposition für Niereninsuffizienz (z.B. Patienten mit multiplem Myelom und/oder tumorinduzierter Hyperkalzämie) sollten vor jeder <Produkt>-Dosis eine Bestimmung der Standard-Laborparameter und der klinischen Parameter zur Nierenfunktion erhalten.

Bei Patienten, die <Produkt> bei Knochenmetastasen oder multiplem Myelom erhalten, sollte bei einer Verschlechterung der Nierenfunktion die Verabreichung ausgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

<Produkt> soll nicht gemeinsam mit anderen Bisphosphonaten verabreicht werden, da deren gemeinsame Effekte nicht untersucht wurden.

Leberfunktionsstörung

In einer pharmakokinetischen Studie konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit leicht bis mäßig abnormalen Leberfunktionswerten keine Dosisanpassung erforderlich ist. (siehe Abschnitt 4.2).

Da bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz keine klinischen Daten vorliegen, können keine speziellen Empfehlungen für diese Patientenpopulation gegeben werden. <Produkt> sollte bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Ergänzung mit Kalzium und Vitamin D

Bei Nichtvorliegen einer Hyperkalzämie sollten Patienten mit Tumor-induzierter Osteolyse bei Knochenmetastasen oder multiplem Myelom, bei denen das Risiko eines Kalzium- oder Vitamin D-Mangels besteht, sowie Patienten mit Paget-Erkrankung der Knochen zusätzlich oral Kalzium und Vitamin D erhalten, um das Risiko einer Hypokalzämie zu minimieren.

Osteonekrose des Kiefers

Vorwiegend bei Krebspatienten, die Bisphosphonate einschließlich <Produkt> erhalten haben, wurde über Osteonekrose des Kiefers (ONJ = Osteonecrosis of the jaw) berichtet. Viele dieser Patienten haben gleichzeitig Chemotherapie und Kortikosteroide erhalten. Viele Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis.

Die Überwachung nach der Markteinführung und die Literatur deuten auf ein häufigeres Auftreten von ONJ basierend auf der Tumorart (fortgeschrittenes Mamma-Karzinom, multiples Myelom) und dem Zahnstatus (Zahnextraktion, periodontale Erkrankungen, lokale Traumata einschließlich schlecht sitzenden künstlichen Gebissen) hin.

Krebspatienten sollten eine gute Mundhygiene beibehalten und sollten vor einer Behandlung mit Bisphosphonaten eine zahnärztliche Überprüfung mit geeigneten Vorsorgemaßnahmen erhalten.

Während einer Behandlung sollten diese Patienten soweit möglich invasive zahnmedizinische Maßnahmen vermeiden.

Bei Patienten, die unter der Bisphosphonat-Behandlung eine Osteonekrose des Kiefers entwickeln, könnte eine Zahnoperation die Situation verschlechtern.

Für Patienten, die Zahnbehandlungen benötigen, sind keine Daten verfügbar, ob durch Absetzen der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers verringert wird. Die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes sollte für den Behandlungsplan jedes Patienten auf Grundlage einer individuellen Nutzen/Risiko-Abschätzung richtungsweisend sein.

Knochen- und Muskelschmerzen

Im Rahmen der Postmarketing-Erfahrungen wurden schwere und gelegentlich mit Behinderung verbundene Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen bei Patienten berichtet, die Bisphosphonate einschließlich <Produkt> (Dinatriumpamidronat zur Infusion) erhielten. Diese Berichte waren allerdings selten. Der Zeitpunkt des Einsetzens dieser Symptome lag in einem Bereich von einem Tag bis mehreren Monaten nach Beginn der Behandlung. Bei den meisten Patienten gingen die Symptome nach Absetzen der Behandlung zurück. Allerdings traten bei einigen Patienten die Symptome bei Wiederbeginn der Behandlung mit dem gleichen Arzneimittel oder mit einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

[...]

<Produkt> wurde gemeinsam mit onkologischen Medikamenten ohne nachweisbare Interaktionen verabreicht.

<Produkt> wurde in Kombination mit Calcitonin bei Patienten mit schwerer Hyperkalzämie verabreicht, wobei ein synergistischer Effekt und ein rascherer Abfall des Serumkalziums beobachtet wurde.

Vorsicht ist geboten, wenn <Produkt> zusammen mit anderen potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln verabreicht wird.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom ist das Risiko für eine Nierenfunktionsstörung erhöht, wenn <Produkt> in Kombination mit Thalidomid gegeben wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

[...]

Schwangerschaft

Es gibt keine entsprechenden Daten für die Anwendung von Pamidronat bei Schwangeren. In Tierstudien gibt es keinen eindeutigen Hinweis auf Teratogenität. Wegen seiner pharmakologischen Wirkung auf den Kalzium-Haushalt kann Pamidronat für den Föten/Neugeborenen ein Risiko bedeuten. Wird Pamidronat während der gesamten Schwangerschaft an Tiere verabreicht, kann Pamidronat Defekte bei der Knochenbildung verursachen, insbesondere bei den langen Röhrenknochen, was zu winkelförmigen Verkrümmungen führen kann.

Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher darf Pamidronat nicht an schwangere Frauen verabreicht werden, ausgenommen im Falle einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie.

Stillzeit

Sehr begrenzte Erfahrungen deuten darauf hin, dass die Pamidronat-Spiegel in der Muttermilch unterhalb der Nachweisgrenze liegen. Darüber hinaus ist die orale Bioverfügbarkeit gering, sodass die gesamte Aufnahme von Pamidronat durch einen gestillten Säugling unwahrscheinlich ist. Allerdings wird wegen der äußerst begrenzten Erfahrung und der Möglichkeit, dass Pamidronat einen wichtigen Einfluss auf die Knochenmineralisation hat, Stillen während der Behandlung nicht empfohlen.

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

[...]

Patienten sollten gewarnt werden, dass es nach der <Produkt>-Infusion zu Benommenheit und/oder Schwindel kommen kann. In diesen Fällen sollten Patienten vom Autofahren, Hantieren an potenziell gefährlichen Maschinen und anderen Tätigkeiten, bei denen eine verringerte Aufmerksamkeit gefährlich werden könnte, Abstand nehmen.

4.8 Nebenwirkungen

[...]

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen sind asymptomatische Hypokalzämie und Fieber (eine Zunahme der Körpertemperatur von 1°-2°C, die vor allem bei erster Anwendung auftritt und maximal 48 Stunden anhält). Das Fieber verschwindet im Allgemeinen spontan und erfordert keine Behandlung.

Nebenwirkungen aus klinischen Studien und nach Markteinführung (Tabelle 2) werden nach Systemorganklassen in MedDRA aufgelistet. Innerhalb jeder Systemorganklasse werden die Nebenwirkungen nach Häufigkeit gereiht, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. Innerhalb jeder Häufigkeitskategorie werden Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt. Die Häufigkeit des Auftretens wird nach folgenden Häufigkeitskategorien definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), sehr selten ($< 1/10000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Sehr selten

Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Häufig

Anämie, Thrombozytopenie, Lymphozytopenie

Sehr selten

Leukopenie



<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich	allergische Reaktionen einschließlich anaphylaktoide Reaktionen, Bronchospasmus/Dsypnoe, Quincke (angioneurotisches) Ödem
Sehr selten	Anaphylaktischer Schock
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Sehr häufig	Hypokalzämie, Hypophosphatämie
Häufig	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Sehr selten	Hyperkaliämie, Hybernatriämie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig	Symptomatische Hypokalzämie (Tetanie, Parästhesie), Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Somnolenz
Gelegentlich	Krampfanfälle, Lethargie, Agitiertheit, Schwindel
Sehr selten	Verwirrtheit, visuelle Halluzinationen
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig	Konjunktivitis
Gelegentlich	Uveitis (Iritis, Iridocyklitis)
Sehr selten	Skleritis, Episkleritis, Xanthopsie
Nicht bekannt	Orbita-Entzündungen
<i>Herzkrankungen</i>	
Häufig	Vorhofflimmern
Sehr selten	linksventrikuläre Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Pulmonalödem), Stauungsinsuffizienz (Ödem) durch Hyperhydratation
<i>Gefäßerkrankungen</i>	
Häufig	Hypertonie
Gelegentlich	Hypotonie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastiums</i>	
Sehr selten	Akutes respiratorisches Syndrom (adult respiratory distress syndrome/ARDS) , interstitielle Lungenerkrankung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Abdominalschmerz, Diarrhoe, Obstipation, Gastritis
Gelegentlich	Dyspepsie
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Häufig	Exanthem
Gelegentlich	Pruritus



*Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und
Knochenkrankungen*

Häufig

vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie,
Myalgie, generalisierte Schmerzen
Muskelkrämpfe, Osteonekrose
Starke, gelegentlich behindernde Knochen-,
Gelenk- und/oder Muskelschmerzen

Gelegentlich

Nicht bekannt

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich

Selten

akutes Nierenversagen
fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich
der kollabierenden Form, nephrotisches Syndrom
Verschlechterung einer vorbestehenden
Nierenerkrankung, Hämaturie
Erkrankungen der Nierentubuli (RTD),
tubulointerstitielle Nephritis und Glomerulopathie

Sehr selten

*Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am
Verabreichungsort*

Sehr häufig

Fieber und grippeähnliche Symptome, manchmal
begleitet von Unwohlsein, Schüttelfrost,
Müdigkeit und Hitzewallungen
Reaktionen an der Infusionsstelle (Schmerzen,
Rötung, Schwellung, Verhärtung, Phlebitis,
Thrombophlebitis)

Häufig

Untersuchungen

Häufig

erhöhtes Serum-Kreatinin

Gelegentlich

abnormale Leberfunktionswerte, erhöhter Serum-
Harnstoff

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorhofflimmern: Vorhofflimmern: beim Vergleich von Zoledronsäure (4 mg) und Pamidronat (90 mg) in einer klinischen Studie lag die Anzahl der Ereignisse von Vorhofflimmern in der Pamidronat-Gruppe (12/556, 2,2%) höher als in der Zoledronsäure-Gruppe (3/563, 0,5%). Es wurden auch in einigen Studien mit anderen Bisphosphonaten einzelne Fälle einer höheren Inzidenz an Vorhofflimmern berichtet. Der Mechanismus dieser erhöhten Inzidenz an Vorhofflimmern in einzelnen Studien mit einigen Bisphosphonaten, einschließlich <Produkt>, ist nicht bekannt.

Osteonekrose im Kiefer: Fälle von Osteonekrose (vor allem im Kiefer) wurden überwiegend von Krebspatienten, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, einschließlich <Produkt> (gelegentlich) berichtet. Viele dieser Patienten zeigten Zeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich dabei auf Krebspatienten nach Zahnextraktionen oder anderen Zahnoperationen. Für eine Osteonekrose des Kiefers gibt es multiple, gut dokumentierte Risikofaktoren einschließlich Krebsdiagnose, gleichzeitige Behandlungen (wie z.B. Chemotherapie, Radiotherapie, Kortikosteroide) und Begleiterkrankungen (z.B. Anämie, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende orale



Erkrankungen). Obwohl ein Zusammenhang nicht feststellbar ist, sollte eine Zahnoperation vermieden werden, da dies die Zeit bis zur Wiederherstellung verlängern kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Daten deuten auf eine größere Häufigkeit von ONJ basierend auf der Tumorart (fortgeschrittenes Mammakarzinom, multiples Myelom) hin.

Atypische Femurfrakturen

Nach Markteinführung wurde die folgende Nebenwirkung berichtet (Häufigkeit: selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

4.9 Überdosierung

[...]

Patienten, welche höhere Dosen als die empfohlenen erhalten haben, sollten sorgfältig überwacht werden. Im Falle von klinisch erkennbarer Hypokalzämie mit Parästhesie, Tetanie und Hypotension kann eine Besserung durch Infusion von Kalziumglukonat erreicht werden.

*** nur anführen bei zugelassener Indikation für Paget-Syndrom**

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.