

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ribodronat® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 3,0 mg Pamidronsäure-Dinatriumsalz*, entsprechend 2,527 mg Pamidronsäure.

* hergestellt in situ während des Herstellungsprozesses des Endproduktes durch eine Reaktion zwischen Pamidronsäure und Natriumhydroxid.

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.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Erkrankungen die mit einer gesteigerten Osteoklastenaktivität einhergehen:

- tumorinduzierte Hyperkalzämie;
- osteolytische Läsionen bei Patientinnen mit Knochenmetastasen infolge eines Mammakarzinoms zusätzlich zu einer spezifischen Tumortherapie;
- osteolytische Läsionen bei Multiplem Myelom im Stadium III.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung. **Ribodronat®** darf nie als Bolusinjektion gegeben werden. Die Lösung muss vor Gebrauch verdünnt (siehe unten) und die zubereitete Lösung langsam infundiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Für Informationen zur Kompatibilität mit Infusionslösungen siehe Abschnitt 6.6 „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 60 mg/h (1 mg/min) nicht überschreiten und die Konzentration von Pamidronsäure-Dinatriumsalz in der Infusionslösung sollte 90 mg in 250 ml nicht übersteigen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Verdacht auf Niereninsuffizienz (z.B. Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie oder Multiplem Myelom) sollte die Infusionsgeschwindigkeit 20 mg/h

nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2 „Niereninsuffizienz“). Eine Dosis von 90 mg in 250 ml Infusionslösung sollte normalerweise über einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden gegeben werden. Zur Behandlung von Patienten mit Multiplem Myelom und in Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie wird jedoch empfohlen, eine Dosis von 90 mg in 500 ml über 4 Stunden nicht zu überschreiten. Um lokale Reaktionen an der Infusionsstelle möglichst zu vermeiden, sollte die Kanüle vorsichtig in eine relativ große Vene eingeführt werden.

Die Gabe von **Ribodronat®** sollte unter ärztlicher Überwachung mit der Möglichkeit zur Kontrolle der klinischen und biochemischen Wirkungen erfolgen.

Es sind nur frisch zubereitete und klare Verdünnungen zu verwenden.

Erwachsene und ältere Patienten

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.

Tumorinduzierte Hyperkalzämie

Vor und während der Behandlung mit **Ribodronat®** muss eine adäquate Rehydratation der Patienten durchgeführt werden. Die Gesamtdosis eines Behandlungsganges mit **Ribodronat®** richtet sich nach dem anfänglichen Kalziumspiegel im Serum des Patienten. Die folgenden Richtlinien wurden klinischen Unterlagen mit Angabe unkorrigierter Kalziumwerte entnommen. Innerhalb des angegebenen Bereichs gelten die Dosen jedoch auch für protein- oder albuminkorrigierte Kalziumwerte nach Rehydratation:

Ausgangswert der Kalzium-Konzentration im Serum (mmol/l)	(mg%)	Empfohlene Gesamtdosis (mg)
< 3,0	< 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 des Wirkstoffes von **Ribodronat®** kann entweder als Einzelinfusion oder auf mehrere Infusionen aufgeteilt an 2 bis 4 aufeinander folgenden Tagen verabreicht werden. Sowohl bei der Anfangsbehandlung als auch bei jeder Wiederholung der Behandlung beträgt die Gesamtdosis pro Behandlungsgang maximal 90 mg des Wirkstoffes.

In den 24–48 Stunden nach der Anwendung von **Ribodronat®** wird im Allgemeinen ein signifikanter Abfall der Serum-Kalziumspiegel beobachtet und eine Normalisierung tritt in der Regel innerhalb von 3–7 Tagen ein. Falls in diesem Zeitraum keine Normokalzämie erreicht wird, kann eine

weitere Dosis gegeben werden. Die Ansprechdauer kann je nach Patient unterschiedlich lang sein und die Behandlung kann wiederholt werden, sobald wieder eine Hyperkalzämie auftritt. Die bisherigen klinischen Erfahrungen sprechen dafür, dass die Wirksamkeit von **Ribodronat®** mit zunehmender Zahl der Behandlungszyklen abnehmen kann.

Niereninsuffizienz

Ribodronat® sollte nicht bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) angewendet werden, außer in Fällen von lebensbedrohender tumorinduzierter Hyperkalzämie, wo der Nutzen das potenzielle Risiko überwiegt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Wie bei anderen intravenös angewendeten Bisphosphonaten wird eine Überwachung der Nierenfunktion empfohlen, z.B. Messungen des Serumkreatinins vor jeder Gabe von **Ribodronat®**. Bei Patienten, die **Ribodronat®** wegen Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom erhalten und Anzeichen einer Verschlechterung der Nierenfunktion zeigen, sollte die Behandlung mit **Ribodronat®** 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 Tumorpatienten mit normaler Nierenfunktion oder mit Niereninsuffizienz zeigte, dass eine Dosisanpassung für leichte (Kreatinin-Clearance 61–90 ml/min) bis mäßige Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance 30–60 ml/min) nicht erforderlich ist. Bei diesen Patienten darf die empfohlene Infusionsgeschwindigkeit von 90 mg/4 Stunden nicht überschritten werden (ungefähr 20 bis 22 mg/Stunde).

Leberinsuffizienz

Eine Pharmakokinetikstudie zeigte, dass bei Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz eine Dosisanpassung nicht nötig ist. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Pamidronat bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren)

Zur Anwendung von **Ribodronat®** bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine klinischen Erfahrungen vor.

4.3 Gegenanzeigen

Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen Pamidronsäure-Dinatriumsalz, andere Bisphosphonate oder einen der sonstigen Bestandteile.

Die Behandlung mit **Ribodronat®** wird nur für erwachsene Patienten empfohlen, bis weitere Erfahrungen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Ribodronat® darf niemals als Bolusinjektion verabreicht werden und muss immer verdünnt und in Form einer langsamen intravenösen Infusion verabreicht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Grundsätzlich ist darauf zu achten, dass sich die Patienten unmittelbar vor der Infusion von **Ribodronat®** in einem ausreichend hydrierten Zustand befinden. Dies ist besonders wichtig bei Patienten unter Diuretika-Therapie.

Eine regelmäßige Bestimmung der Hyperkalzämie-relevanten metabolischen Standardparameter, einschließlich des Kalziums und des Phosphats im Serum, sollte nach Beginn der Therapie mit **Ribodronat®** erfolgen. Bei Patienten, bei denen ein chirurgischer Eingriff an der Schilddrüse durchgeführt worden ist, besteht ein erhöhtes Risiko, eine Hypokalzämie aufgrund eines sekundären Hypoparathyreoidismus zu entwickeln.

Bei Patienten mit einer Herzkrankheit, besonders bei älteren Menschen, kann die zusätzliche Zufuhr von Natriumchlorid eine Herzinsuffizienz auslösen (Linksherzinsuffizienz oder Stauungsinsuffizienz). Fieber (grippeähnliche Symptome) könnte ebenfalls zu einer Verschlechterung eines derartigen Zustandes führen.

Bei Patienten mit Anämie, Leukopenie oder Thrombozytopenie müssen die hämatologischen Parameter kontinuierlich überwacht werden.

Niereninsuffizienz

Bisphosphonate, einschließlich **Ribodronat®**, 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 Dialyse wurde bei Patienten nach der Initialbehandlung oder nach einer Einzeldosis von Pamidronat berichtet. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) wurde nach Langzeitbehandlung mit Pamidronat-Dinatriumsalz auch bei Patienten mit Multiplem Myelom berichtet.

Ribodronat® wird vorwiegend unverändert über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Daher ist das Risiko von renalen Nebenwirkungen bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise erhöht.

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, wie z.B. die Messung des Serum-Kreatinins vor jeder **Ribodronat®**-Gabe empfohlen.

Bei Patienten, die wiederholt Infusionen von **Ribodronat®** über einen längeren Zeitraum erhalten, insbesondere bei solchen mit einer

vorbestehenden Nierenerkrankung oder einer Prädisposition für eine Nierenfunktionsstörung (z.B. Patienten mit Multiplem Myelom und/oder tumorinduzierter Hyperkalzämie), sollte vor jeder **Ribodronat®**-Gabe eine Bestimmung der Standard-Laborparameter und der klinischen Parameter der Nierenfunktion erfolgen.

Bei Patienten, die wegen Knochenmetastasen oder Multiplem Myelom mit **Ribodronat®** behandelt werden, sollte die Behandlung abgebrochen werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert hat (siehe Abschnitt 4.2).

Ribodronat® darf nicht zusammen mit anderen Bisphosphonaten verabreicht werden, da Kombinationseffekte nicht untersucht worden sind.

Leberinsuffizienz

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

Zusatz von Kalzium und Vitamin D

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

Osteonekrosen im Kieferbereich

Vorwiegend bei Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten, einschließlich Pamidronsäure-Dinatriumsalz, behandelt wurden, wurde über Osteonekrosen im Kieferbereich berichtet. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Viele Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis.

Die Erfahrungen aus der Spontanerfassung und die Literatur sprechen für ein häufigeres Auftreten von Osteonekrosen im Kieferbereich bei bestimmten Tumorarten (fortgeschrittenes Mammakarzinom, Multiples Myelom) und bei bestimmtem Zahnstatus (nach Zahnextraktion, periodontalen Erkrankungen, lokale Traumata einschließlich schlecht sitzender Gebisse).

Vor der Behandlung mit Bisphosphonaten sollten Tumorpatienten zu einer guten Mundhygiene angehalten werden, und es sollte eine zahnärztliche Untersuchung einschließlich einer geeigneten Beratung prophylaktischer Maßnahmen erwogen werden.

Während der Behandlung sollten bei diesen Patienten invasive dentale Eingriffe möglichst vermieden werden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich aufgetreten ist, kann ein dentaler Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen invasive dentale Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert. Für den Be-

handlungsplan eines jeden Patienten sollte die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf der individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung, ausschlaggebend sein.

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 **Ribodronat®** (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.

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.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium in der Höchstdosis (90 mg), d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pamidronsäure-Dinatriumsalz wurde gleichzeitig mit häufig verwendeten Arzneimitteln gegen Krebs angewendet, ohne dass signifikante Wechselwirkungen auftraten.

Pamidronsäure-Dinatriumsalz wurde zusammen mit Calcitonin bei Patienten mit

schwerer Hyperkalzämie angewandt. Hierbei wurde eine synergistische Wirkung beobachtet, die sich in einem schnelleren Abfall des Serumkalziums zeigte.

Vorsicht ist geboten, wenn **Ribodronat®** zusammen mit anderen potenziell nephrotoxischen Arzneimitteln angewendet wird.

Bei Patienten mit Multiplem Myelom kann das Risiko einer Nierenfunktionsstörung erhöht sein, wenn **Ribodronat®** in Kombination mit Thalidomid gegeben wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von **Ribodronat®** bei schwangeren Frauen vor.

Tierexperimentelle Studien haben keinen eindeutigen Nachweis für Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Pamidronat kann auf Grund seiner pharmakologischen Wirkung auf die Kalzium-Homöostase ein Risiko für den Fetus/das Neugeborene darstellen. Wenn Pamidronat während der gesamten Schwangerschaft der Tiere verabreicht wird, kann es zu Schäden in der Knochenmineralisierung kommen, besonders in langen Knochen, was zu angulären Deformationen führt. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Deshalb sollte – außer in Fällen einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie – **Ribodronat®** während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Einige wenige Ergebnisse deuten darauf hin, dass Pamidronat unter dem Detektionslimit in die Muttermilch übergeht. Jedoch ist die orale Bioverfügbarkeit niedrig, so dass eine vollständige Absorption im gestillten Säugling unwahrscheinlich ist. Wegen der extrem begrenzten Erfahrungen und dem Potential von Pamidronat zur Knochendemineralisierung wird das Stillen jedoch nicht empfohlen.

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

Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass nach einer Infusion von **Ribodronat®** in seltenen Fällen Somnolenz und/oder Schwindel auftreten können. In diesem Fall sollten die Patienten nicht Auto fahren, keine potenziell gefährlichen Maschinen bedienen oder andere Tätigkeiten ausführen, die wegen der verminderten Aufmerksamkeit eine Gefährdung mit sich bringen könnten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die Nebenwirkungen von **Ribodronat®** sind im Allgemeinen leicht und vorübergehend. Die häufigsten Nebenwirkungen sind asymptomatische Hypokalzämie und leichtes Fieber (Anstieg der Körpertemperatur um 1 – 2 °C). Dieses tritt üblicherweise innerhalb von 48 Stunden nach der ersten Gabe auf. Das Fieber verschwindet im Allgemeinen spontan und bedarf keiner Behandlung.

Tabelle der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Tabelle 2) sind nach der Häufigkeit unter den Überschriften gelistet, die häufigsten zuerst mit den folgenden 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)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien und nach Markteinführung für Pamidronat berichtet.

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen:
Vorhofflimmern: Bei einem Vergleich der Wirkungen von Zoledronsäure (4 mg) und Pamidronat (90 mg) war in einer klinischen Studie die Anzahl der unerwünschten Ereignisse Vorhofflimmern in der Pamidronat-Gruppe (12/556, 2,2 %) höher als in der Zoledronsäure-Gruppe (3/563, 0,5 %).

Tabelle 2:

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr selten:	Reaktivierung von Herpes simplex und Herpes zoster
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Anämie, Thrombozytopenie, Lymphozytopenie
Sehr selten:	Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxie, Bronchospasmus/Dyspnoe, Quincke (angioneurotisches) Ödem
Sehr selten:	Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig:	Hypokalzämie, Hypophosphatämie
Häufig:	Hypokaliämie, Hypomagnesiämie
Sehr selten:	Hyperkaliämie, Hybernatriämie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Symptomatische Hypokalzämie (Parästhesie, Tetanie), Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Somnolenz
Gelegentlich:	Krampfanfälle, Agitiertheit, Schwindel, Lethargie
Sehr selten:	Verwirrtheit, visuelle Halluzinationen
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis
Gelegentlich:	Uveitis (Iritis, Iridozyklitis)
Sehr selten:	Skleritis, Episkleritis, Xanthopsie
Nicht bekannt:	Orbitalentzündungen
Herzkrankungen	
Sehr selten:	Linksventrikuläre Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Lungenödem), Stauungsinsuffizienz (Ödem) durch Hyperhydratation
Nicht bekannt:	Vorhofflimmern
Gefäßerkrankungen	
Häufig:	Hypertonie
Gelegentlich:	Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr selten:	Akutes Lungenversagen, interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit, Abdominalschmerz, Diarrhö, Obstipation, Gastritis
Gelegentlich:	Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig:	Exanthem
Gelegentlich:	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig:	Vorübergehende Knochenschmerzen, Arthralgie, Myalgie, generalisierte Schmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Osteonekrose

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen
Selten:	Fokal-segmentale Glomerulosklerose einschließlich der kollabierenden Form, nephrotisches Syndrom
Sehr selten:	Verschlechterung einer vorbestehenden Nierenerkrankung, Hämaturie, tubuläre Nierenstörungen, tubulointerstitielle Nephritis, Glomerulo-Nephropathie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Fieber und grippeähnliche Symptome, manchmal einhergehend mit Unwohlsein, Schüttelfrost, Müdigkeit und Hitzewallungen
Häufig:	Reaktionen an der Infusionsstelle wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, Verhärtung, Phlebitis, Thrombophlebitis
Untersuchungen	
Häufig:	Erhöhte Kreatinin-Konzentration im Serum
Gelegentlich:	Abnorme Leberfunktionswerte, erhöhte Harnstoffkonzentration im Serum

In einer vorher durchgeführten 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.

Vereinzelte Fälle höherer Inzidenzen von Vorhofflimmern wurden auch in wenigen Studien mit anderen Bisphosphonaten berichtet. Der Mechanismus für diese ansteigende Häufigkeit einer atrialen Fibrillation in einzelnen Studien für einige Bisphosphonate einschließlich Pamidronsäure-Dinatriumsalz ist nicht bekannt.

Erfahrungen nach der Zulassung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Nutzung nach der Zulassung berichtet.

Fälle von Osteonekrosen (vorwiegend des Kiefers) wurden vorwiegend in Tumor-Patienten berichtet, die Bisphosphonate erhielten, einschließlich Pamidronsäure-Dinatriumsalz (gelegentlich). Viele dieser Patienten hatten Zeichen einer lokalen Infektion einschließlich einer Osteomyelitis und die Mehrheit der berichteten Fälle war mit Zahnextraktionen oder anderen zahnärztlichen Eingriffen an Tumor-Patienten assoziiert. 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 der Kausalzusammenhang nicht nachgewiesen werden konnte, wird angeraten, zahnärztliche Eingriffe zu unterlassen, da die Heilung verlängert sein kann. Die Daten sprechen für ein häufigeres Auftreten von Osteonekrosen im Kieferbereich bei bestimmten Tumorarten (fortgeschrittenes Mammakarzinom, Multiples Myelom).

Nach Markteinführung wurden die folgenden Nebenwirkungen berichtet (Häufigkeit: selten):

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

4.9 Überdosierung

Patienten, die höhere als die empfohlenen Dosen erhalten haben, sollten sorgfältig überwacht werden. Bei einer klinisch signifikanten Hypokalzämie mit Parästhesie, Tetanie und Hypotonie kann die Wirkung durch eine Kalziumgluconat-Infusion aufgehoben werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel mit Einfluss auf die Knochenstruktur und die Mineralisation, Bisphosphonate
ATC-Code: M05BA03

Pamidronsäure-Dinatriumsalz, der arzneilich wirksame Bestandteil von **Ribodronat®**, ist ein potenter Hemmstoff der Knochenresorption durch Osteoklasten. Es bindet stark an Hydroxyapatit-Kristalle und hemmt in vitro die Bildung und Auflösung dieser Kristalle. Die Hemmung der osteoklastischen Knochenresorption in vivo könnte zumindest teilweise durch die Bindung des Wirkstoffs an das Knochenmineral bedingt sein.

Pamidronat verhindert den Eintritt von Osteoklastenvorstufen in den Knochen. Jedoch scheint in vitro und in vivo die lokale und direkte antiresorptive Wirkung des skelettgebundenen Bisphosphonats der primäre Wirkungsmechanismus zu sein.

Experimentelle Studien haben gezeigt, dass Pamidronat die tumorinduzierte Osteolyse hemmt, wenn es vor oder gleichzeitig mit einer Inokulation oder Transplantation von Tumorzellen gegeben wird. Die biochemischen Veränderungen, die Ausdruck der Hemmwirkung von Pamidronat auf die tumorinduzierte Hyperkalzämie sind, sind durch eine Abnahme von Serumkalzium und -phosphat und sekundär durch eine Abnahme der Urinausscheidung von Kalzium, Phosphat und Hydroxyprolin charakterisiert.

Eine Hyperkalzämie kann zu einer Verminderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolu-

mens und zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate (GFR) führen. Die Behebung der Hyperkalzämie verbessert bei den meisten Patienten die GFR und senkt erhöhte Serum-Kreatininspiegel.

Mit einer Dosis von 90 mg Pamidronat 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 Pamidronat. Arzneimittel, welche die tubuläre Rückresorption von Kalzium oder die PTHrP-Sekretion hemmen, können bei Patienten eingesetzt werden, welche nicht auf eine Pamidronat-Therapie ansprechen.

Bei Anwendung in Kombination mit einer systemischen antineoplastischen Therapie reduziert Pamidronat skeletale 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 Pamidronat auch Knochenschmerzen vermindern. Bei Frauen mit verändertem Knochenszintigramm, jedoch normalem Röntgenbild, sollte der Schmerz Leitsymptom für die Behandlungsplanung sein. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Multiplem Myelom zeigte Pamidronat 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 1100 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, bzw. von 11 Patienten, um einen Patienten zusätzlich vor Schmerz zu bewahren. Die besten Effekte wurden hierbei mit Pamidronat und Clodronat beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenAllgemeine Merkmale

Pamidronat hat eine starke Affinität zu kalzifizierten Geweben. Die Gesamtelimination von Pamidronat aus dem Körper lässt sich im Zeitrahmen experimenteller Studien nicht bestimmen. Kalzifizierte Gewebe werden daher als Orte der „apparenten Elimination“ betrachtet.

Resorption

Ribodronat® wird als intravenöse Infusion angewendet. Definitionsgemäß ist die Resorption am Ende der Infusion vollständig.

Verteilung

Die Plasmakonzentrationen von Pamidronat steigen nach Beginn einer Infusion rasch an und fallen rasch wieder ab, wenn die Infusion beendet wird. Die apparente Verteilungshalbwertszeit im Plasma beträgt etwa 0,8 Stunden. Apparente Steady-state-Kon-

zentrationen werden daher bei Infusionen mit einer Dauer von mehr als etwa 2–3 Stunden erreicht. Maximale Plasmakonzentrationen von Pamidronat von etwa 10 nmol/ml werden nach einer intravenösen Infusion von 60 mg über 1 Stunde erreicht. Die apparente Plasma-Clearance beträgt etwa 180 ml/min.

Unabhängig von der Infusionszeit (4 oder 24 Stunden) verbleiben nach Anwendung unterschiedlicher Dosen von **Ribodronat**® (30–90 mg) vergleichbare prozentuale Anteile (in etwa 50 %) der Dosis im Körper. Die Akkumulation von Pamidronat 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 Pamidronats ist relativ gering (weniger als 50 %) und nimmt zu, wenn die Kalziumkonzentration pathologisch erhöht ist.

Elimination

Pamidronat wird offenbar nicht über Bio-transformation eliminiert. Nach einer intravenösen Infusion werden etwa 20–55 % der Dosis innerhalb von 72 Stunden im Urin als unverändertes Pamidronat wieder gefunden. Innerhalb des Zeitrahmens experimenteller Studien wird der übrige Teil der Dosis im Körper zurückgehalten. Der zurückgehaltene Teil ist weder von der Höhe der Dosis (bei Dosen von 15 bis 180 mg) noch von der Infusionsgeschwindigkeit (Bereich 1,25 bis 60 mg/h) abhängig. Bei der Ausscheidung von Pamidronat im Urin lassen sich 2 Abfallphasen mit apparenten Halbwertszeiten von etwa 1,6 und 27 Stunden erkennen. Die apparente Plasma-Clearance beträgt etwa 180 ml/min. Die apparente renale Clearance beträgt etwa 54 ml/min. Es besteht tendenziell eine Korrelation der renalen Clearance mit der Kreatinin-Clearance.

Spezielle Patientengruppen

Die hepatische und metabolische Clearance von Pamidronat ist unbedeutend. Es ist daher nicht zu erwarten, dass eine Beeinträchtigung der Leberfunktion die Pharmakokinetik von **Ribodronat**® beeinflusst. **Ribodronat**® zeigt sowohl metabolisch als auch im Hinblick auf die Proteinbindung nur ein geringes Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen (siehe oben unter Abschnitt 5.2).

In einer pharmakokinetischen Studie an Tumorkranken wurden keine Unterschiede in der Plasma-AUC von Pamidronat 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-fach höhere AUC auf als Patienten mit normaler Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance > 90 ml/min).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizität von Pamidronat ist charakterisiert durch direkte (zytotoxische) Wirkungen an gut durchbluteten Organen wie Magen, Lungen und Nieren. In tierexperimentellen Studien mit intravenöser Verabreichung waren die vorherrschenden und durchgängig

beobachteten unerwünschten Wirkungen der Behandlung Läsionen an den Nierentubuli.

Es liegen keine Daten aus tierexperimentellen Untersuchungen zur chronischen Toxizität der intravenösen Infusion vor.

In den üblichen Tests auf Genmutationen und Chromosomenschäden zeigte Pamidronat keine genotoxische Aktivität.

In einer 104-wöchigen Karzinogenitätsstudie wurde bei männlichen Ratten, die täglich Pamidronat peroral erhielten, eine positive Dosis-Wirkungs-Beziehung bei der Inzidenz von Phäochromozytom beobachtet. Dasselbe Phänomen wurde bei den weiblichen Tieren beobachtet, war aber statistisch nicht signifikant. Wenn die Dosisberechnungen entsprechend der bei Ratten beobachteten geringen oralen Bioverfügbarkeit adjustiert wurden, war die niedrigste Tagesdosis bei Phäochromozytom der Nebenniere ebenso hoch wie die beim Menschen empfohlene klinische Dosis.

In einer 80-wöchigen und einer 104-wöchigen Studie bei Mäusen zeigte Pamidronat bei täglicher oraler Verabreichung kein kancerogenes Potenzial.

Bei trächtigen Ratten wurde gezeigt, dass Pamidronat die Plazentaschranke passiert und im foetalen Knochen in ähnlicher Weise akkumuliert, wie dies bei erwachsenen Tieren beobachtet wurde. Pamidronat verlängert die Gestationszeit und Geburtsdauer bei Ratten, was zu einer Zunahme der Mortalität der Jungtiere führt, wenn es oral in Tagesdosen von 60 mg/kg und mehr gegeben wird (das 0,7-fache der höchsten beim Menschen für eine einmalige intravenöse Infusion empfohlenen Dosis). In Studien mit intravenöser Verabreichung von Pamidronat an trächtige Ratten ergaben sich keine eindeutigen Hinweise auf eine Teratogenität, obwohl bei hohen Dosen (12 und 15 mg/kg/Tag) toxische Wirkungen bei den Muttertieren und Entwicklungsstörungen bei den Foeten (foetales Ödem und verkürzte Knochen) auftraten und bei Dosen von 6 mg/kg und mehr eine reduzierte Ossifikation festgestellt wurde. Niedrigere intravenöse Dosen von Pamidronat (1–6 mg/kg/Tag) beeinträchtigten die normale Geburt bei Ratten (vorgeburtlicher Distress und Foetotoxizität), was mit der Hypokalzämie bei den Muttertieren erklärt werden kann.

Bei trächtigen Kaninchen wurden nur niedrige intravenöse Dosen untersucht, weil bei den Muttertieren toxische Wirkungen auftraten. Bei der höchsten verwendeten Dosis (1,5 mg/kg/Tag) kam es aber zu einer Zunahme der Resorptionsrate und einer reduzierten Ossifikation. Es fand sich jedoch kein Hinweis auf Teratogenität.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Da Pamidronat mit bivalenten Kationen Komplexe bildet, darf es nicht mit Kalzium-

haltigen Infusionslösungen gemischt werden.

Lösungen von **Ribodronat**® sind nicht löslich in lipophilen Lösungen zur parenteralen Ernährung, z.B. Sojabohnen-Öl.

Dieses Arzneimittel sollte, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln oder Lösungen gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflaschen: 4 Jahre

Haltbarkeit nach Verdünnung mit 5 %iger (50 mg/ml) Glucoselösung oder mit 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung: Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 96 Stunden bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, 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 des Behältnisses

5 ml, 10 ml, 20 ml, 30 ml Durchstechflaschen aus farblosem Glas (Typ I) mit Brombutylgummistopfen und Sicherheitskappen aus Aluminium.

Packungsgrößen:

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Ribodronat® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung mit 5 %iger (50 mg/ml) Glucoselösung oder 0,9 %iger (9 mg/ml) Natriumchloridlösung verdünnt werden.

Die Konzentration von Pamidronsäure-Dinatriumsalz in der Infusionslösung sollte 90 mg/250 ml nicht überschreiten.

Ribodronat® 3 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt.

Die Infusionslösung ist vor der Anwendung visuell zu untersuchen. Die Infusionslösung

darf nur verwendet werden, wenn die Lösung klar und praktisch frei von Partikeln ist. Nicht verwendete Restmengen sind zu werfen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da M6, n° 8, 8A e 8B –
Fervença
2705-906 Terrugem SNT (Portugal)

Mitvertreiber:

Hikma Pharma GmbH
Lochhamer Schlag 17
82166 Gräfelfing

8. ZULASSUNGSNUMMER

61521.00.00

9. DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.09.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin