

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure Panpharma 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Konzentrat enthält 0,8 mg Zoledronsäure, das entspricht 0,8523 mg Zoledronsäuremonohydrat.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentratlösung enthält 4 mg Zoledronsäure, das entspricht 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare und farblose Lösung.

pH: 5,7-6,7

Osmolarität: 240-340 mOsmol/l

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Prävention skelettbezogener Komplikationen (pathologische Frakturen, Wirbelkompressionen, Bestrahlung oder Operation am Knochen oder tumorinduzierte Hyperkalziämie) bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen.
- Behandlung erwachsener Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalziämie (TIH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zoledronsäure darf Patienten nur von Ärzten mit Erfahrung bei der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten verschrieben und verabreicht werden.

Dosierung

Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen

Erwachsene und ältere Personen

Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett bezogenen Tumorerkrankungen beträgt 4 mg Zoledronsäure in Abständen von 3 bis 4 Wochen.

Diese Patienten sollten zusätzlich 500 mg Kalzium und 400 IE Vitamin D pro Tag oral erhalten.

Bei der Entscheidung, Patienten mit Knochenmetastasen zur Prävention skelettbezogener Komplikationen zu behandeln, sollte berücksichtigt werden, dass die Wirkung erst nach 2-3 Monaten eintritt.

Behandlung der TIH

Erwachsene und ältere Personen

Die empfohlene Dosierung bei Hyperkalziämie (Albumin-korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel $\geq 12,0$ mg/dl oder $3,0$ mmol/l) beträgt eine Einzeldosis mit 4 mg Zoledronsäure.

Nierenfunktionsstörungen

TIH:

Die Behandlung mit Zoledronsäure bei Patienten mit TIH und einer schweren Nierenfunktionsstörung sollte nur nach vorheriger Nutzen-Risiko-Beurteilung der Behandlung erwogen werden. In den klinischen Studien waren Patienten mit einem Serumkreatinin > 400 $\mu\text{mol/l}$ oder $> 4,5$ mg/dl ausgeschlossen. Bei TIH-Patienten mit Serumkreatinin < 400 $\mu\text{mol/l}$ oder $< 4,5$ mg/dl sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen:

Zu Beginn der Behandlung mit Zoledronsäure sollten bei Patienten mit multiplem Myelom oder metastatischen Knochenläsionen aufgrund solider Tumore das Serumkreatinin und die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt werden. Die CrCl wird aus dem Serumkreatinin unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Bei Patienten, die bereits vor Beginn der Behandlung eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die für diese Patientenpopulation als $\text{CrCl} < 30$ ml/min definiert ist, wird Zoledronsäure nicht empfohlen. In den klinischen Studien mit Zoledronsäure waren Patienten mit einem Serumkreatinin > 265 $\mu\text{mol/l}$ oder $> 3,0$ mg/dl ausgeschlossen.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die vor Beginn der Therapie eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die bei dieser Patientenpopulation als $\text{CrCl} 30\text{--}60$ ml/min definiert ist, werden folgende Dosierungen von Zoledronsäure empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4):

Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung (ml/min)	Empfohlene Zoledronsäure 4 mg/5 ml Dosierung*
> 60	4,0 mg Zoledronsäure
50–60	3,5 mg* Zoledronsäure
40–49	3,3 mg* Zoledronsäure
30–39	3,0 mg* Zoledronsäure

* Die Dosierungen wurden berechnet unter Annahme einer Ziel-AUC von 0,66 (mg•hr/l) (CrCl = 75 ml/min). Die verminderten Dosen für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen lassen erwarten, dass die gleiche AUC erreicht wird, wie sie bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 75 ml/min beobachtet wurde.

Nach Beginn der Behandlung sollte vor jeder Gabe von Zoledronsäure das Serumkreatinin gemessen und auf die weitere Behandlung verzichtet werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert hat. Bei den klinischen Studien wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert:

- Bei Patienten mit normalem Serumkreatinin zu Beginn der Behandlung (< 1,4 mg/dl oder < 124 µmol/l) ein Anstieg um 0,5 mg/dl oder 44 µmol/l;
- Bei Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin zu Beginn der Behandlung (> 1,4 mg/dl oder > 124 µmol/l) ein Anstieg um 1,0 mg/dl oder 88 µmol/l.

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Zoledronsäure erst dann erneut aufgenommen, wenn die Kreatininwerte nur noch maximal 10% über dem Ausgangswert lagen (siehe Abschnitt 4.4). Die Therapie mit Zoledronsäure sollte mit der gleichen Dosis wie vor der Unterbrechung der Behandlung wieder aufgenommen werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zoledronsäure bei Kindern im Alter von 1 Jahr bis 17 Jahren sind nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Das in 100 ml weiterverdünnte Zoledronsäure 4 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) sollte aus einmal als intravenöse Infusion über mindestens 15 Minuten gegeben werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung werden verringerte Dosen von Zoledronsäure empfohlen (siehe oben Abschnitt "Dosierung" und Abschnitt 4.4).

Anweisungen zur Herstellung der verringerten Dosen von Zoledronsäure

Entnehmen Sie das jeweils entsprechende Volumen des Infusionskonzentrats:

- 4,4 ml für eine Dosis von 3,5 mg
- 4,1 ml für eine Dosis von 3,3 mg
- 3,8 ml für eine Dosis von 3,0 mg

Hinweise zur Verdünnung von Zoledronsäure vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6. Die entnommene Menge des Infusionslösungskonzentrats muss in 100 ml steriler isotonischer Natriumchloridlösung oder in 5%iger Glucoselösung verdünnt werden. Die Dosis muss in einer einzigen intravenösen Infusion über mindestens 15 Minuten verabreicht werden.

Zoledronsäure darf nicht mit kalziumhaltigen oder anderen Infusionslösungen mit bivalenten Kationen wie Ringer-Laktat-Lösung gemischt werden und wird als intravenöse Einzellösung über eine eigene Infusionslinie gegeben.

Vor und nach der Gabe von Zoledronsäure müssen die Patienten ausreichend hydratisiert sein.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6)

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

Vor der Applikation von Zoledronsäure muss eingeschätzt werden, ob die Patienten in einem adäquaten Hydratationszustand sind.

Eine Hyperhydratation ist bei Patienten mit einem Risiko für eine Herzinsuffizienz zu vermeiden.

Die üblicherweise mit einer Hyperkalziämie in Zusammenhang stehenden metabolischen Parameter wie z. B. die Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und Magnesium sollten nach Einleitung der Therapie mit Zoledronsäure sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten von Hyperkalziämie, Hypophosphatämie oder Hypomagnesiämie kann eine kurzzeitige Substitution notwendig sein. Unbehandelte Patienten mit Hyperkalziämie

weisen im Allgemeinen eine Nierenfunktionsstörung auf. Daher sollte eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion gesorgt werden.

Zoledronsäure enthält den gleichen Wirkstoff wie Aclasta (Zoledronsäure). Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig Aclasta oder ein anderes Bisphosphonat erhalten, da die kombinierte Wirkung dieser Stoffe nicht bekannt ist.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit TIH und Hinweisen auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion ist darauf zu achten, dass der potentielle Nutzen der Behandlung mit Zoledronsäure gegenüber möglichen Risiken überwiegt.

Bei der Entscheidung zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen zur Prävention skelettbezogener Ereignisse sollte berücksichtigt werden, dass der Behandlungseffekt erst nach 2–3 Monaten einsetzt.

Zoledronsäure wurde mit Berichten von Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen können, sind unter anderem Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, mehrere Behandlungszyklen mit Zoledronsäure und anderen Bisphosphonaten sowie die Anwendung anderer nephrotoxischer Arzneimittel. Auch wenn das Risiko bei einer Dosierung von 4 mg Zoledronsäure, gegeben über 15 Minuten, verringert ist, kann dennoch eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten. Über eine Verschlechterung der Nierenfunktion einschließlich der weiteren Zunahme bis zur Niereninsuffizienz und Notwendigkeit einer Dialysebehandlung wurde bei Patienten nach der Initialdosis oder einer einmaligen Dosis von 4 mg Zoledronsäure berichtet. Ein Anstieg des Serumkreatinins tritt bei einigen Patienten auch unter chronischer Anwendung von Zoledronsäure in der empfohlenen Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse auf, wenn auch weniger häufig.

Vor jeder Gabe von Zoledronsäure sollten die Serumkreatinin-Werte der Patienten bestimmt werden. Zu Beginn der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit leichten bis mittelschweren Nierenfunktionsstörungen werden niedrigere Dosen von Zoledronsäure empfohlen. Bei Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Behandlung sollte Zoledronsäure abgesetzt werden. Zoledronsäure sollte erst dann erneut gegeben werden, wenn die Serumkreatinin-Werte nur noch maximal 10% über dem Ausgangswert liegen. Die Behandlung mit Zoledronsäure sollte mit der gleichen Dosierung wie vor der Behandlungsunterbrechung wieder aufgenommen werden.

Angesichts eines möglichen Einflusses von Zoledronsäure auf die Nierenfunktion kann wegen des Fehlens von Daten zur klinischen Verträglichkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (in klinischen Versuchen definiert als Serumkreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ oder $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ bei Patienten mit TIH und $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ oder $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ bei Patienten mit Tumoren bzw. Knochenmetastasen) sowie nur

begrenzter pharmakokinetischer Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) die Anwendung von Zoledronsäure bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen werden.

Leberinsuffizienz

Da für die Behandlung von Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nur wenige klinische Daten verfügbar sind, können für diese Patienten keine speziellen Empfehlungen gegeben werden.

Osteonekrose im Kieferbereich

Über Osteonekrose im Kieferbereich (ONJ) wurde bei Patienten berichtet. Dies betraf in erster Linie Tumorpatienten, die mit Arzneimitteln, die die Knochenresorption hemmen wie Zoledronsäure behandelt wurden. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Die Mehrzahl der berichteten Fälle trat bei gleichzeitiger dentaler Behandlung wie z. B. Zahnextraktion auf. Viele Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis.

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

- Potenz des Bisphosphonats (höheres Risiko für hochpotente Substanzen), Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Anwendung) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.5), Strahlentherapie, Kortikosteroide, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, mangelhafte Mundhygiene, periodontale Erkrankung, invasive Zahnbehandlungen und schlecht sitzende Prothesen

Vor der Behandlung mit Bisphosphonaten sollte bei Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessenen prophylaktischen zahnmedizinischen 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 auftritt, 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 Bisphosphonatbehandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert. Für den Behandlungsplan eines jeden Patienten sollte die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, ausschlaggebend sein.

Muskel- und Skelettschmerzen

Im Rahmen der Erfahrungen nach der Produkteinführung wurde von starken und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führenden Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen berichtet bei Patienten, die Zoledronsäure angewendet hatten. Diese Berichte waren jedoch selten. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit Zoledronsäure oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphyseale Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonattherapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Femurs 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 Bisphosphonattherapie, 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 Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten, und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Hypokalzämie

Hypokalzämie wurde bei mit Zoledronsäure behandelten Patienten berichtet. Herzrhythmusstörungen und neurologische Nebenwirkungen (einschließlich Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie) wurden als Folge von Fällen einer schweren Hypokalzämie berichtet. Fälle von schwerer Hypokalzämie berichtet, die eine Hospitalisierung erforderten, wurden berichtet. In einigen Fällen kann eine Hypokalzämie lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten, wenn Zoledronsäure zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, von denen bekannt ist, dass sie eine Hypokalzämie verursachen. Diese können einen synergistischen Effekt haben, der zu einer schweren Hypokalzämie führt (siehe Abschnitt 4.5). Das Serumkalzium muss bestimmt werden und eine Hypokalzämie muss vor Beginn der Therapie mit Zoledronsäure korrigiert werden. Die Patienten müssen angemessen mit Kalzium und Vitamin D versorgt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde Zoledronsäure gemeinsam mit häufig verwendeten antitumorösen Arzneimitteln sowie mit Diuretika, Antibiotika und Analgetika angewendet, ohne dass klinisch erkennbare Wechselwirkungen aufgetreten wären. Zoledronsäure wird nur unwesentlich an Plasmaproteinen gebunden und hemmt *in vitro* keine humanen P450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2). Spezielle klinische Studien zu Wechselwirkungen wurden jedoch nicht durchgeführt.

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglycosiden, Calcitonin oder Schleifendiuretika angewendet werden, weil diese Substanzklassen einen additiven Effekt zeigen können, der zu einem niedrigeren Serum-Kalzium-Wert über einen länger als erforderlichen Zeitraum führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten, wenn Zoledronsäure zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die möglicherweise ebenfalls die Nierenfunktion beeinträchtigen könnten. Es ist auch auf eine möglicherweise während der Behandlung auftretende Hypomagnesiämie zu achten.

Bei Patienten mit multiplem Myelom kann das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht sein, wenn Zoledronsäure zusammen mit Thalidomid angewendet wird.

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

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung der Zoledronsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Zoledronsäure haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Zoledronsäure soll während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter soll empfohlen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zoledronsäure in die Muttermilch übergeht. Zoledronsäure ist in der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Zoledronsäure wurde bei Ratten hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen auf die Fertilität der Eltern- und der F1-Generation untersucht. Dabei kam es zu einem übersteigerten pharmakologischen Effekt, der auf die hemmende Wirkung der Substanz auf den Kalziummetabolismus im Knochen zurückgeführt wurde. Dies führte zu peripartaler Hypokalzämie, einem Klasseneffekt von Bisphosphonaten, zu Dystokie und einer frühzeitigen Beendigung der Studie. Die Ergebnisse lassen daher keinen definitiven Schluss auf die Wirkung von Zoledronsäure auf die Fertilität beim Menschen zu.

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

Nebenwirkungen wie Schwindel und Somnolenz können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, daher ist bei der Anwendung von Zoledronsäure zusammen mit dem Autofahren und dem Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Zoledronsäure wird häufig über eine Akute-Phase-Reaktion mit Symptomen wie Knochenschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Arthralgie, Myalgie, Rigor und Arthritis mit darauf folgenden Gelenkschwellungen berichtet. Diese Symptome verschwinden üblicherweise innerhalb einiger Tage (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Nachfolgend sind die wichtigen identifizierten Risiken mit Zoledronsäure in den zugelassenen Anwendungsgebieten aufgeführt:

Nierenfunktionsstörung, Osteonekrose des Kieferknochens, Akute-Phase-Reaktion, Hypokalzämie, Vorhofflimmern, Anaphylaxie, interstitielle Lungenerkrankung. Die Häufigkeiten jedes dieser identifizierten Risiken sind in der Tabelle 1 aufgeführt.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die folgenden, in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien und nach Markteinführung hauptsächlich bei chronischer Behandlung mit Zoledronsäure 4 mg aufgetreten:

Tabelle 1

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig:	Anämie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie
Selten:	Panzytopenie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Selten:	Angioneurotisches Ödem
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Angstzustände, Schlafstörungen
Selten:	Verwirrung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Dysgeusie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor, Somnolenz
Sehr selten:	Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie (durch Hypokalzämie)
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig:	Konjunktivitis
Gelegentlich:	Verschwommenes Sehen, Skleritis und Augenhöhlenentzündung
Selten:	Uveitis
Sehr selten:	Episkleritis
<i>Herzerkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Hypertonie, Hypotonie, Vorhofflimmern, Hypotonie, die zu Synkope oder Kreislaufkollaps führt
Selten:	Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (durch Hypokalzämie)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	
Gelegentlich:	Dyspnoe, Husten, Bronchokonstriktion
Selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit
Gelegentlich:	Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund

<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Gelegentlich:	Pruritus, Ausschlag (einschließlich erythematöser und makulärer Ausschlag), verstärktes Schwitzen
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	
Häufig:	Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen
Gelegentlich:	Muskelspasmen, Osteonekrose des Kieferknochens
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Häufig:	Nierenfunktionsstörungen
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig:	Fieber, grippeähnliches Syndrom (einschließlich Müdigkeit, Rigor, Krankheitsgefühl und Flush)
Gelegentlich:	Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria
<i>Selten</i>	Arthritis und Gelenkschwellung als Symptom einer Akute-Phase-Reaktion
<i>Untersuchungen</i>	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie
Häufig:	Erhöhung des Serumkreatinins und -harnstoffs, Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörung

Zoledronsäure wurde mit Berichten über Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. In einer gemeinsamen Auswertung der Sicherheitsdaten aus den Zoledronsäure-Zulassungsstudien zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf die Knochen ausgedehnten Tumorerkrankungen war die Häufigkeit von Nierenfunktionsstörungen als unerwünschtes Ereignis mit einem Verdacht auf einen Zusammenhang mit der Zoledronsäure (Nebenwirkungen) wie folgt: multiples Myelom

(3,2%), Prostatakrebs (3,1%), Brustkrebs (4,3%), Lunge und andere solide Tumore (3,2%). Faktoren, die die Möglichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen, sind: Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörung, die mehrfache Anwendung von Zoledronsäure oder anderen Bisphosphonaten sowie die gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel oder eine kürzere Infusionszeit als derzeit empfohlene. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion, ein Fortschreiten bis hin zum Nierenversagen und zur Dialyse wurde bei Patienten nach der ersten Dosis oder nach der einmaligen Gabe von 4 mg Zoledronsäure berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen (vorwiegend im Kieferbereich) wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, die die Knochenresorption hemmen wie Zoledronsäure, behandelt wurden. Viele dieser Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen. Es gibt zahlreiche dokumentierte Risikofaktoren für Osteonekrosen des Kieferknochens einschließlich einer Tumordiagnose, verschiedener Begleittherapien (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, Behandlung mit Kortikosteroiden) sowie gleichzeitig bestehende Erkrankungen (z. B. Anämien, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen im Mundbereich). Obwohl keine Kausalität festgestellt wurde, wird empfohlen, dentale Eingriffe zu vermeiden, da es zu einer verzögerten Genesung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Vorhofflimmern

In einer randomisierten, doppelblind-kontrollierten Studie über 3 Jahre zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit der Zoledronsäure 5 mg einmal jährlich vs. Placebo zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose (PMO) betrug die Gesamthäufigkeit an Vorhofflimmern 2,5% (96 von 3.862) und 1,9% (75 von 3.852) bei Patienten, die Zoledronsäure 5 mg bzw. Placebo erhielten. Die Häufigkeit von als schwerwiegende Ereignisse gemeldeten Fällen von Vorhofflimmern war bei Patienten, die Zoledronsäure 5 mg erhielten, 1,3% (51 von 3.862) im Vergleich zu 0,6% (22 von 3.852) bei Patienten, die Placebo erhielten. Die in dieser Studie beobachtete Unausgewogenheit wurde in anderen Studien mit Zoledronsäure nicht beobachtet, einschließlich solcher Studien, die mit Zoledronsäure 4 mg alle 3-4 Wochen bei onkologischen Patienten durchgeführt wurden. Der Mechanismus hinter der vermehrten Häufigkeit an Vorhofflimmern in dieser einzelnen Studie ist unbekannt.

Akute-Phase- Reaktion

Diese Nebenwirkung beinhaltet eine Reihe von Symptomen wie Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Arthralgie und Arthritis mit darauf folgenden Gelenkschwellungen. Diese treten innerhalb von ≤ 3 Tagen nach der Infusion von Zoledronsäure auf. Die Reaktion wird auch als "grippeähnlich" oder "Postinfusionssymptom" bezeichnet.

Atypische Femurfrakturen

Über die folgenden Reaktionen wurde nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit: selten):

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

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Hypokalzämie

Hypokalzämie ist ein wesentliches identifiziertes Risiko für Zoledronsäure in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basierend auf der Bewertung von Fällen aus klinischen Studien und nach Markteinführung gibt es ausreichend Hinweise, die einen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Zoledronsäure, dem berichteten Ereignis Hypokalzämie und der daraus folgenden Entwicklung von Herzrhythmusstörungen unterstützen. Darüber hinaus gibt es Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen Hypokalzämie und daraus folgenden neurologischen Ereignissen, die für diese Fälle berichtet wurden einschließlich; Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie (siehe Abschnitt 4.4).

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen über akute Überdosierung mit Zoledronsäure sind begrenzt. Die versehentliche Anwendung von Dosen bis zu 48 mg Zoledronsäure wurde berichtet. Patienten, die eine höhere als die empfohlene Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) erhalten haben, müssen sorgfältig überwacht werden, da eine eingeschränkte Nierenfunktion (einschließlich Nierenversagen) und Veränderungen der Elektrolyte im Serum (einschließlich Kalzium, Phosphor und Magnesium) beobachtet wurden. In Fällen einer klinisch relevanten Hypokalzämie müssen Kalziumgluconatinfusionen wie klinisch angezeigt verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05BA08

Zoledronsäure gehört zur Gruppe der Bisphosphonate und wirkt primär am Knochen. Sie ist ein Inhibitor der osteoklastischen Knochenresorption.

Die selektive Wirkung von Bisphosphonaten auf das Knochengewebe ist durch ihre hohe Affinität zum Knochenmineral bedingt. Der genaue molekuläre Wirkungsmechanismus, der zur Hemmung der Osteoklastenaktivität führt, ist bisher jedoch nicht bekannt. In Langzeituntersuchungen am Tier hemmte Zoledronsäure die Knochenresorption, ohne die Neubildung, die Mineralisierung oder die mechanischen Eigenschaften des Knochens nachteilig zu beeinflussen.

Zusätzlich zu ihrer Eigenschaft als potenter Inhibitor der Knochenresorption besitzt Zoledronsäure verschiedene Anti-Tumor-Eigenschaften, die zur Gesamtwirkung der Substanz bei der Behandlung von metastatischen Knochenveränderungen beitragen könnten. Die folgenden Eigenschaften wurden in präklinischen Studien nachgewiesen:

- *In vivo*: Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption, wodurch das Mikro-Milieu des Knochenmarks verändert und dadurch weniger anfällig für das Wachstum von Tumorzellen wird. Außerdem: Anti-Angiogenese-Aktivität und analgetischer Effekt.

- *In vitro*: Hemmung der Osteoblastenproliferation, direkte zytostatische und pro-apoptotische Aktivität auf Tumorzellen, synergistischer zytostatischer Effekt mit anderen anti-tumorerischen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions-/Invasions-Wirkung.

Ergebnisse klinischer Studien bei der Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen

In der ersten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Zoledronsäure 4 mg und Placebo zur Prävention von Skelettkomplikationen („Skeletal Related Ereignisse“ = SREs) bei Patienten mit Prostatakarzinom verglichen. Zoledronsäure 4 mg reduzierte signifikant den Anteil der Patienten, die mindestens eine SRE erlitten, verzögerte die Zeit (median) bis zum Auftreten der ersten SRE um mehr als 5 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate (Anzahl der SREs pro Patient und Jahr). Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure 4 mg-Gruppe eine 36%ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Placebo. Unter Zoledronsäure 4 mg berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Placebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zoledronsäure 4 mg-Patienten erlitten pathologische Frakturen. Die

Behandlungseffekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

In einer zweiten Studie zu anderen soliden Tumoren als Mamma- oder Prostatakarzinomen reduzierte Zoledronsäure 4 mg signifikant den Anteil der Patienten mit einer SRE, verlängerte im Median die Zeit bis zum ersten Auftreten einer SRE um mehr als 2 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate. Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure 4 mg-Gruppe eine 30,7%ige Risikoreduktion für SREs im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Prostatakarzinom unter hormoneller Therapie)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo
Anzahl (N)	214	208	214	208	214	208
Anteil Patienten mit SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	488	321	NE	NE	NE	640
p-Wert	0,009		0,020		0,055	
Skelettale Morbiditätsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-Wert	0,005		0,023		0,060	
Risiko-reduktion	36	-	NZ	NZ	NZ	NZ

gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)						
p-Wert	0,002		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zahl bis zum Erreichen jedes Ereignisses während der Studie

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit (solide Tumore außer Mammakarzinom und Prostatakarzinom)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo
Anzahl (N)	257	250	257	250	257	250
Anteil Patienten mit SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-Wert	0,039		0,064		0,173	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	236	155	NE	NE	424	307
p-Wert	0,009		0,020		0,079	
Skelettale	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89

Morbiditätsrate						
p-Wert	0,012		0,066		0,099	
Risiko gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	30,7	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,003		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zahl bis zum Erreichen jedes Ereignisses während der Studie

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

In einer dritten doppelblinden randomisierten Phase III-Studie wurde die Anwendung von Zoledronsäure 4 mg oder 90 mg Pamidronsäure jeweils alle 3 bis 4 Wochen bei Patienten mit multiplem Myelom oder Mammakarzinom und mindestens einer Knochenläsion verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Zoledronsäure 4 mg in der Prävention skelettbezogener Ereignisse eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie 90 mg Pamidronsäure. Die Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure 4 mg-Gruppe eine signifikante 16%ige Risikoreduktion im Vergleich zu Patienten, die Pamidronsäure erhalten hatten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit (Mammakarzinom und multiples Myelom Patienten)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24

p-Wert	0.198		0.653		0.037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0.151		0.672		0.026	
Skelettale Morbiditätsrate	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
p-Wert	0.084		0.614		0.015	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Ereignisse-Analyse** (%)	16	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0.030		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes Ereignisses während der Studie

NE Nicht erreicht

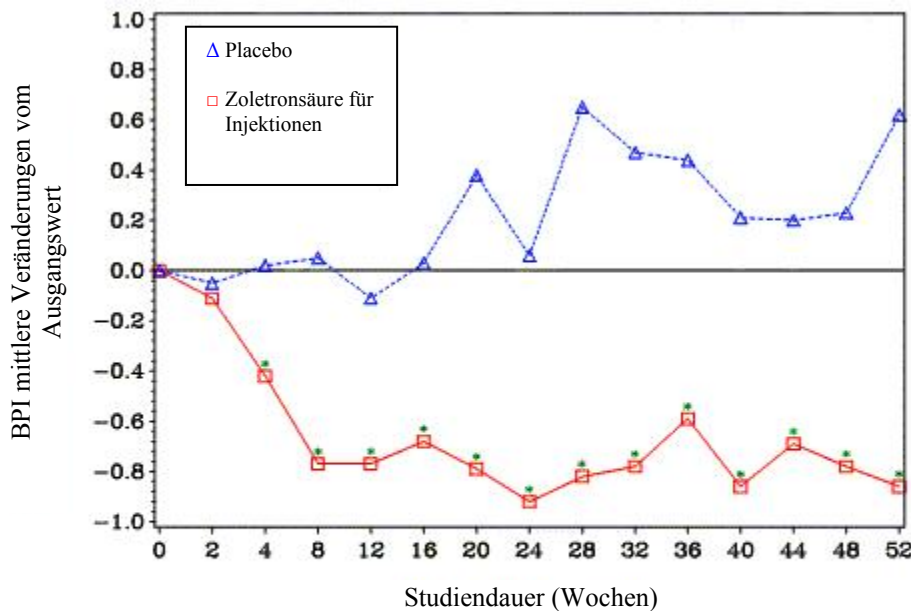
NZ Nicht zutreffend

Zoledronsäure 4 mg wurde auch in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 228 Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen nach Mammatumor untersucht, um die Wirkung von 4 mg Zoledronsäure auf die Skelettkomplikationen zu bewerten, berechnet als Gesamtzahl der SRE-Ereignisse (mit Ausnahme von Hyperkalziämie und an vorhergehende Frakturen angepasst), geteilt durch den gesamten Risikozeitraum. Die Patienten erhielten für ein Jahr alle vier Wochen entweder 4 mg Zoledronsäure oder Placebo. Die Patienten wurden gleichmäßig zwischen den Zoledronsäure-behandelten und Placebo-Gruppen aufgeteilt.

Die SRE-Rate (Ereignisse/Personenjahre) beträgt für Zoledronsäure 0,628 und für Placebo 1,096. Das Verhältnis von Patienten mit zumindest einer SRE (mit Ausnahme von Hyperkalziämie) betrug 29,8% in der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe vs. 49,6% in der Placebo-Gruppe (p=0,003). In dem mit Zoledronsäure behandelten Arm wurde am Ende der Studie die mediane Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE nicht erreicht und war im Vergleich zu Placebo signifikant verzögert (p=0,007). In einer Analyse mit Mehrfachereignissen verringerte Zoledronsäure 4 mg das Risiko für SREs um 41% (Risiko-Verhältnis 0,59, p=0,019) im Vergleich zu Placebo.

In der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Schmerz-Scores (unter Verwendung des Brief Pain Inventory, BPI) nach 4 Wochen gesehen und zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt während der Studie, wenn mit Placebo verglichen wurde (Abbildung 1). Für Zoledronsäure lag der Schmerz-Score durchweg unterhalb des Ausgangswertes, und die Schmerzverminderung wurde tendenziell von einer Reduktion des Schmerzmittel-Scores begleitet.

Abbildung 1: Mittlere Veränderungen der BPI-Scores vom Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet (*p<0,05) für den Vergleich der Behandlungen (4 mg Zoledronsäure vs. Placebo)



Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH

Klinische Studien bei tumorinduzierter Hyperkalziämie (TIH) zeigten, dass die Wirkung von Zoledronsäure durch eine Abnahme des Serum-Kalziums und der Kalziumausscheidung im Urin gekennzeichnet ist. In Phase I-Dosisfindungsstudien an Patienten mit leichter bis mittelschwerer tumorinduzierter Hyperkalziämie (TIH) lagen die untersuchten, wirksamen Dosierungen im Bereich von ca. 1,2–2,5 mg.

Zum Nachweis der Wirksamkeit von 4 mg Zoledronsäure im Vergleich zu 90 mg Pamidronsäure wurden die Ergebnisse von zwei pivotalen, multizentrischen Studien an Patienten mit TIH in einer vorher geplanten Analyse kombiniert. Es erfolgte eine schnellere Normalisierung des korrigierten Serum-Kalziums am Tag 4 mit 8 mg Zoledronsäure und am Tag 7 mit 4 mg und 8 mg Zoledronsäure. Die folgenden Ansprechraten wurden beobachtet:

Tabelle 5: Komplette Ansprechrate pro Tag in den kombinierten TIH-Studien

	Tag 4	Tag 7	Tag 10
Zoledronsäure 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledronsäure 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronsäure 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-Werte im Vergleich zu Pamidronat.			

In Median betrug die Zeit bis zum Erreichen normokalzämischer Werte 4 Tage. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg der Albumin-korrigierten Serum-Kalzium-Spiegel auf $\geq 2,9$ mmol/l) betrug 30 bis 40 Tage bei Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden, gegenüber 17 Tagen bei denjenigen, die 90 mg Pamidronsäure behandelt wurden (p-Werte: 0,001 für 4 mg und 0,007 für 8 mg Zoledronsäure). Zwischen beiden Zoledronsäure-Dosierungen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In klinischen Studien erhielten 69 Patienten, die gegenüber der ersten Behandlung (4 mg oder 8 mg Zoledronsäure oder 90 mg Pamidronsäure) refraktär waren, eine Wiederbehandlung mit 8 mg Zoledronsäure. Die Ansprechrate betrug bei diesen Patienten ca. 52%. Da diese Patienten ausschließlich mit der 8 mg-Dosis wiederbehandelt wurden, sind keine Daten verfügbar, die einen Vergleich mit der 4 mg-Zoledronsäure-Dosis erlauben würden.

In klinischen Studien an Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalziämie (TIH) war das gesamte Sicherheitsprofil zwischen allen drei Behandlungsgruppen (4 mg und 8 mg Zoledronsäure und 90 mg Pamidronsäure) hinsichtlich Art und Schweregrad vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Ergebnisse der klinischen Studien zur Behandlung der schweren Osteogenesis imperfecta bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren

Die Wirkung von intravenöser Zoledronsäure zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (Alter 1 bis 17 Jahre) mit schwerer Osteogenesis imperfecta (Typ I, III und IV) wurde im Vergleich zu intravenösem Pamidronat in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie mit 74 bzw. 76 Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe untersucht. Der Behandlungszeitraum in der Studie betrug

12 Monate. Diesem ging eine 4- bis 9-wöchige Screening-Phase voraus, während der über mindestens 2 Wochen Vitamin D und Kalzium eingenommen wurden. In klinischen Studien erhielten Patienten im Alter von 1 bis < 3 Jahren 0,025 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,35 mg) alle 3 Monate. Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren wurden 0,05 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,83 mg) alle 3 Monate verabreicht. Es wurde eine Extensionsstudie durchgeführt, um die allgemeine und renale Langzeitsicherheit einer einmal bzw. zweimal jährlichen Gabe von Zoledronsäure während der 12-monatigen Extension bei Kindern, die die Behandlung in der 1-Jahres-Hauptstudie mit Zoledronsäure oder Pamidronat abgeschlossen hatten, zu untersuchen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die prozentuale Änderung der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten Behandlung. Die geschätzte Wirkung auf die BMD war ähnlich, aber das Studiendesign war nicht ausreichend robust, um eine „Nicht-Unterlegenheit“ der Wirksamkeit von Zoledronsäure nachzuweisen. Vor allem gab es keine eindeutigen Beweise einer Wirksamkeit auf die Frakturhäufigkeit und bei Schmerzen. An den langen Knochen der unteren Extremitäten wurden Frakturen als unerwünschte Ereignisse bei ca. 24% (Femur) und 14% (Tibia) der mit Zoledronsäure behandelten Patienten und bei 12% bzw. 5% der mit Pamidronat behandelten Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta, unabhängig von der Grunderkrankung oder eines Kausalzusammenhangs, beobachtet. Die Gesamthäufigkeit bei Frakturen war bei Zoledronsäure- bzw. Pamidronat-Patienten vergleichbar, nämlich 43% (32/74) bzw. 41% (31/76). Die Interpretation des Frakturrisikos wird durch die Tatsache erschwert, dass Frakturen häufige Ereignisse bei Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta sind.

Die Art der Nebenwirkungen, die in dieser Population beobachtet wurden, war ähnlich wie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Beteiligung der Knochen (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt. Folgende Beschreibung wird verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta¹

<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig:	Kopfschmerzen
<i>Herzerkrankungen</i>	
Häufig:	Tachykardie
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</i>	
Häufig:	Nasopharyngitis

<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Sehr häufig:	Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Abdominale Schmerzen
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</i>	
Häufig:	Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Muskelskelettschmerzen
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Sehr häufig:	Fieber, Müdigkeit
Häufig:	Akute-Phase-Reaktion, Schmerzen
<i>Untersuchungen</i>	
Sehr häufig:	Hypokalzämie
Häufig:	Hypophosphatämie

¹ Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von < 5% wurden medizinisch bewertet, und es wurde gesagt, dass diese Fälle mit dem gut bekannten Sicherheitsprofil von Zoledronsäure übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta scheint Zoledronsäure im Vergleich zu Peridronat mit einem höheren Risiko für Akute-Phase-Reaktionen, Hypokalzämie und ungeklärte Tachykardie verbunden zu sein. Dieser Unterschied verringerte sich nach den weiteren Infusionen.

Die Europäische Arzneimittelagentur hat für Zoledronsäure eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen Pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalziämie und zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine einmalige oder mehrfache 5- und 15-minütige Infusion von 2, 4, 8 und 16 mg Zoledronsäure bei 64 Patienten mit Knochenmetastasen ergab die folgenden Daten:

Nach Start der Zoledronsäure-Infusion erhöht sich die Plasmakonzentration von Zoledronsäure schnell, wobei die Plasmaspitzenkonzentration am Ende der Infusionszeit erreicht wird. Es folgt ein schneller Rückgang auf < 10% der Plasmaspitzenkonzentration nach 4 Stunden und auf < 1% nach 24 Stunden, gefolgt von einem längeren Zeitraum mit

sehr niedrigen Konzentrationen, die nicht über 0,1% der Plasmaspitzenkonzentration hinausgehen, bevor am Tag 28 die zweite Infusion von Zoledronsäure erfolgt.

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft triphasisch: eine schnelle, biphasische Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von $t_{1/2\alpha}$ 0,24 und $t_{1/2\beta}$ 1,87 Stunden, gefolgt von einer langandauernden Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von $t_{1/2\gamma}$ 146 Stunden. Auch nach Mehrfachgabe (alle 28 Tage) kommt es nicht zur Akkumulation von Zoledronsäure im Plasma. Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden. Innerhalb der ersten 24 Stunden werden $39 \pm 16\%$ der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, während die Restmenge hauptsächlich am Knochengewebe gebunden ist. Aus dem Knochengewebe wird Zoledronsäure sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf abgegeben und über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosierung $5,04 \pm 2,5$ l/h und wird durch Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht nicht beeinflusst. Eine Erhöhung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte am Ende der Infusion zu einer Abnahme der Zoledronsäure-Konzentration von 30%, hatte aber keinen Einfluss auf das AUC-Zeit-Diagramm.

Wie bei anderen Bisphosphonaten ist die Variabilität der pharmakokinetischen Parameter von Zoledronsäure zwischen den Patienten hoch.

Pharmakokinetische Daten zu Zoledronsäure bei Patienten mit Hyperkalziämie sowie bei Patienten mit Leberinsuffizienz liegen nicht vor. Zoledronsäure hemmt *in vitro* keine humanen P450-Enzyme und wird nicht metabolisiert. In Tierstudien wurden $< 3\%$ der verabreichten Dosis in den Fäzes wiedergefunden. Dies deutet darauf hin, dass die Leberfunktion keine relevante Rolle für die Pharmakokinetik von Zoledronsäure spielt.

Die renale Clearance von Zoledronsäure korreliert mit der Kreatinin-Clearance, Die renale Clearance entspricht $75 \pm 33\%$ der Kreatinin-Clearance, die bei den 64 untersuchten Tumorpatienten im Mittel bei 84 ± 29 ml/min (von 22 bis 143 ml/min) lag. Eine Populationsanalyse zeigte für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min (schwere Niereninsuffizienz) bzw. oder 50 ml/min (mittelschwere Niereninsuffizienz), dass die voraussagbare Clearance von Zoledronsäure 37% bzw. 72% derjenigen eines Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 84 ml/min betragen würde. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor.

In einer *in vitro*-Studie zeigte Zoledronsäure in einem Konzentrationsbereich von 30 ng/ml bis 5000 ng/ml eine geringe Affinität zu menschlichen Blutzellen mit einem mittleren Blut/Plasmakonzentrationsverhältnis von 0,59. Die Plasmaproteinbindung ist gering, wobei der ungebundene Anteil zwischen 60% bei 2 ng/ml und 77% bei 2000 ng/ml Zoledronsäure liegt.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

Begrenzte pharmakokinetische Daten bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta legen nahe, dass die Pharmakokinetik von Zoledronsäure bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren bei ähnlicher mg/kg-Dosis vergleichbar mit derjenigen von Erwachsenen ist. Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Kreatinin-Clearance haben offensichtlich keinen Effekt auf die systemische Exposition von Zoledronsäure.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die höchste nicht letal wirkende intravenöse Einzeldosis betrug bei Mäusen 10 mg/kg Körpergewicht und bei Ratten 0,6 mg/kg Körpergewicht.

Subchronische und chronische Toxizität

Bis zu einer täglichen Dosis von 0,02 mg/kg Körpergewicht über 4 Wochen wurde Zoledronsäure bei subkutaner Gabe von Ratten und bei intravenöser Gabe von Hunden gut vertragen. Die subkutane Gabe von 0,001 mg/kg/Tag an Ratten und die intravenöse Gabe von 0,005 mg/kg einmal alle 2–3 Tage an Hunde über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen wurde ebenfalls gut vertragen.

In Studien mit wiederholter Gabe war bei nahezu allen Dosierungen der häufigste Befund eine Zunahme der primären Spongiosa in der Metaphyse langer Knochen bei wachsenden Tieren. Dieser Befund spiegelt die pharmakologische, antiresorptive Wirkung der Substanz wider.

In den Langzeitstudien mit wiederholter parenteraler Gabe am Tier zeigte sich, dass der Sicherheitsabstand hinsichtlich der renal Effekte klein ist. Die kumulativen NOAELs („no observed adverse event levels“) in den Studien mit Einzelgabe (1,6 mg/kg) und Mehrfachgabe bis zu einem Monat (0,06–0,6 mg/kg/Tag) ergaben jedoch keine Hinweise auf renale Effekte bei Dosierungen, die der höchsten vorgesehenen therapeutischen Humandosis entsprachen oder diese übertrafen. Wiederholte Gaben über einen längeren Zeitraum bei Dosierungen rund um die höchste vorgesehene therapeutische Humandosis von Zoledronsäure führten zu toxikologischen Wirkungen in anderen Organen, einschließlich Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz, Lunge und an der intravenösen Injektionsstelle.

Reproduktionstoxikologie

Zoledronsäure war teratogen bei der Ratte bei subkutanen Dosen von $\geq 0,2$ mg/kg. Obwohl beim Kaninchen keine Teratogenität oder Fetotoxizität beobachtet wurden, wurde maternale Toxizität gefunden. Bei Ratten wurde bei der niedrigsten untersuchten Dosis (0,01 mg/kg Körpergewicht) erschwerte Geburt (Dystokie) beobachtet.

Mutagenität und Kanzerogenität

In den durchgeführten Mutagenitätstests erwies sich Zoledronsäure als nicht mutagen. Studien zur Karzinogenität lieferten keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol

Natriumcitrat

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Inkompatibilitäten zu vermeiden, darf das Zoledronsäure 4 mg/5 ml-Konzentrat nur mit 0,9%iger Natriumchloridlösung oder mit einer 5% w/v Glucoselösung verdünnt werden.

Dieses Arzneimittel darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen oder anderen Infusionslösungen mit bivalenten Kationen wie Ringer-Laktat-Lösung gemischt werden und muss als gesonderte intravenöse Lösung in einer getrennten Infusionslinie verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Nach Verdünnung: Die chemische und physikalische Haltbarkeit beträgt 24 Stunden bei 20° bis 25°C und bei 2° bis 8°C. Aus mikrobiologischer Sicht soll die verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen der rekonstituierten Infusionslösung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Klarglasdurchstechflaschen mit Brombutyl-Gummistopfen und Aluminiumkappe mit einem Schnappverschluss aus Kunststoff.

Packung mit 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung müssen 5,0 ml Konzentrat aus einer Flasche oder die erforderliche entnommene Menge an Konzentrat mit 100 ml einer kalziumfreien Infusionslösung (0.9% w/v isotonische Natriumchloridlösung oder 5% w/v Glucoselösung) weiter verdünnt werden.

Weitere Informationen zur Handhabung von Zoledronsäure 4 mg/5 ml einschließlich einer Anweisung zur Herstellung verringerter Dosierungen werden in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Die Infusion ist unter aseptischen Bedingungen herzustellen. Nur zur einmaligen Anwendung.

Es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel und Verfärbungen verwendet werden.

Nicht verwendete Arzneimittel nicht über das Abwassersystem oder mit dem Haushaltsanfall entsorgen. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie nicht mehr benötigte Arzneimittel zu entsorgen sind. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxter Holding B.V.
Kobaltweg 49,
3542CE Utrecht,
Netherlands

Mitvertreiber:

SanMed GmbH
Valeriestrasse 12/2
2500 Baden
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr. 136250

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09 Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

September 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.