ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche mit 100 ml Lösung enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

1 ml Lösung enthält 0,04 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung
Klare, farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

- Behandlung erwachsener Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zoledronsäure medac darf Patienten nur von Ärzten mit Erfahrung bei der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten verschrieben und verabreicht werden. An Patienten, die mit Zoledronsäure medac behandelt werden, sollen die Packungsbeilage und die Patientenerinnerungskarte ausgehändigt 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 ausgedehnten, Tumorerkrankungen beträgt 4 mg Zoledronsäure in Abständen von 3-4 Wochen.

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

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

Behandlung der TIH
Erwachsene und ältere Personen
Die empfohlene Dosierung bei Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel ≥ 12 mg/dl oder 3,0 mmol/l) beträgt eine Einzeldosis 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 Serum-Kreatinin > 400 µmol/l oder > 4,5 mg/dl ausgeschlossen. Bei Patienten mit TIH und einem Serum-Kreatinin < 400 µmol/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 sollte bei Patienten mit multiplem Myelom oder metastatischen Knochenläsionen aufgrund solider Tumoren das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt werden. Die CrCl wird aus dem Serum-Kreatinin unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Bei Patienten, die bereits vor Beginn der Behandlung eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die für diese Patientenpopulation als CrCl < 30 ml/min definiert ist, wird Zoledronsäure nicht empfohlen. In den klinischen Studien waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin > 265 µmol/l oder > 3,0 mg/dl ausgeschlossen.

Patienten mit normaler Nierenfunktion (definiert als CrCl > 60 mg/min) können 4 mg Zoledronsäure/100 ml Infusionslösung direkt und ohne weitere Zubereitung verabreicht werden. Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die vor Beginn der Therapie eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die bei dieser Patientenpopulation als CrCl 30–60 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-Dosierung***
> 60	4,0 mg
50–60	3,5 mg*
40–49	3,3 mg*
30–39	3,0 mg*

* Die Dosierungen wurden berechnet unter Annahme einer Ziel-AUC von 0,66 (mg•h/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 Serum-Kreatinin gemessen und auf die weitere Behandlung verzichtet werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert hat. In den klinischen Studien wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert:
- Bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin 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 Serum-Kreatinin 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 Kreatinin-Werte 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 bis 17 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung
Intravenöse Anwendung.
Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung sollte auf einmal als intravenöse Infusion über mindestens 15 Minuten gegeben werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, definiert als CrCl > 60 ml/min, muss Zoledronsäure 4 mg/100 ml Infusionslösung nicht weiter verdünnt werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung werden verringerte Dosen von Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung empfohlen (siehe oben Abschnitt „Dosierung“ und Abschnitt 4.4).

Zur Herstellung einer verringerten Dosis für Patienten mit einer CrCl ≤ 60 ml/min wird auf Tabelle 1 verwiesen. Entnehmen Sie das angegebene Volumen Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Lösung aus der Flasche und ersetzen Sie es durch das gleiche Volumen einer sterilen isotonischen Natriumchloridlösung zur Injektion oder einer 5 %igen Glucoselösung zur Injektion.

Tabelle 1: Herstellung verringerter Dosierungen von Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung

Kreatinin-Clearance (ml/min) zu Beginn der Behandlung	Entnehmen Sie die folgende Menge Zoledronsäure medac Infusionslösung (ml)	Ersetzen Sie diese mit dem folgenden Volumen einer sterilen isotonischen Natriumchloridlösung bzw. einer 5 %igen Glucoselösung zur Injektion (ml)	Geänderte Dosierung (mg Zoledronsäure in 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt werden und sollte als intravenöse Einzellösung über eine eigene Infusionslinie gegeben werden.

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 Hyperkalzämie 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 Hypokalzämie, Hypophosphatämie oder Hypomagnesiämie kann eine kurzzeitige Substitution notwendig werden. Unbehandelte Patienten mit Hyperkalzämie weisen im Allgemeinen eine Nierenfunktionsstörung auf. Deshalb sollte für eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion gesorgt werden.

Andere Arzneimittel, die Zoledronsäure als Wirkstoff enthalten, sind für die Anwendungsgebiete Osteoporose und zur Behandlung von Morbus Paget des Knochens erhältlich. Patienten, die mit Zoledronsäure medac behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig solche Arzneimittel oder irgendein anderes Bisphosphonat erhalten, weil 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 potenzielle Nutzen einer 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 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 4 mg 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 nach einmaliger Dosis von 4 mg Zoledronsäure berichtet. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins tritt bei einigen Patienten auch unter chronischer Anwendung von Zoledronsäure in der empfohlenen Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse auf, wenngleich weniger häufig.

Vor jeder Gabe von Zoledronsäure sollten die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten bestimmt werden. Zu Beginn der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit leichten und 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 Serum-Kreatinin-Werte nur noch maximal 10 % über dem Ausgangswert liegen. Die Behandlung mit Zoledronsäure medac 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 Studien definiert als Serum-Kreatinin ≥ 400 µmol/l oder ≥ 4,5 mg/dl bei Patienten mit TIH bzw. ≥ 265 µmol/l oder ≥ 3,0 mg/dl bei Patienten mit Tumoren und 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
Osteonekrosen im Kieferbereich
Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Zoledronsäure behandelt wurden. Die Erfahrungen nach der Markteinführung und die Fachliteratur deuten auf eine höhere Häufigkeit von Berichten über ONJ bei einigen Tumorarten (fortgeschrittener Brustkrebs, multiples Myelom) hin. Eine Studie zeigte, dass die Inzidenz von ONJ bei Myelompatienten höher war als bei Patienten mit anderen Krebsarten (siehe Abschnitt 5.1).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund, außer in medizinischen Notfallsituationen, verschoben werden.

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

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

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

Während der Behandlung mit Zoledronsäure medac sollten alle Patienten ermutigt werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, routinemäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen und sofort über Symptome im Mund, wie Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, das Nichtverheilen von Wunden oder Sekretaustritt im Mund und Kieferbereich zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Zoledronsäure 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 Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert.

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

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

<u>Osteonekrose anderer anatomischer Lokalisationen</u>
Bei der Anwendung von Bisphosphonaten wurde über Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs berichtet, und zwar hauptsächlich im Zusammenhang mit Langzeitbehandlungen. Zu den möglichen Risikofaktoren für eine Knochennekrose des äußeren Gehörgangs zählen die Anwendung von Steroiden und chemotherapeutischen Behandlungen und/oder lokale Risikofaktoren wie z. B. Infektionen oder Traumata. Die Möglichkeit einer Knochennekrose des äußeren Gehörgangs sollte bei Patienten, die Bisphosphonate erhalten und mit Ohrsymptomen, einschließlich chronischer Ohreninfektionen, vorstellig werden, in Betracht gezogen werden.

Zusätzlich gab es sporadische Berichte über Knochennekrosen anderer Lokalisationen, einschließlich Hüfte und Femur, die vor allem bei erwachsenen Krebspatienten berichtet wurden, die mit Zoledronsäure behandelt wurden.

<u>Muskel- und Skelettschmerzen</u>
Im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen wurden starke und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führende Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet bei Patienten, die Bisphosphonate einschließlich Zoledronsäure angewendet haben. 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 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.

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, 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 könnten 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.

Natrium
Zoledronsäure medac enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

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 angewandt, ohne dass klinisch erkennbare Wechselwirkungen aufgetreten wären. Zoledronsäure wird nur unwesentlich an Plasmaproteine 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 Aminoglykosiden, Calcitonin oder Schleifendiuretika angewendet werden, weil diese Substanzklassen einen additiven Effekt zeigen können, der zu einem niedrigeren Serum-Kalzium-Spiegel 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 hinreichenden Daten über die Verwendung von Zoledronsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Zoledronsäure haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Zoledronsäure sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte 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, 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 Müdigkeit können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, daher ist bei der Anwendung von Zoledronsäure zusammen mit Autofahren oder dem Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Zoledronsäure wird 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 Tabelle 2 aufgeführt.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen
Die folgenden, in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien und nach Markteinführung hauptsächlich bei chronischer Behandlung mit 4 mg Zoledronsäure aufgetreten.

Tabelle 2

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: 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).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Häufig:	Anämie
	Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie
	Selten:	Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems		
	Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Selten:	Angioneurotisches Ödem
Psychiatrische Erkrankungen		
	Gelegentlich:	Unruhe, Schlafstörungen
	Selten:	Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems		
	Häufig:	Kopfschmerzen
	Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Dysgeusie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor, Somnolenz
	Sehr selten:	Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie (durch Hypokalzämie)
Augenerkrankungen		
	Häufig:	Konjunktivitis
	Gelegentlich:	Verschwommenes Sehen, Skleritis und Augenhöhlenentzündung
	Selten:	Uveitis
	Sehr selten:	Episkleritis
Herzerkrankungen		
	Gelegentlich:	Hypertonie, Hypotonie, Vorhofflimmern, Hypotonie, die zu Synkope oder Kreislaufkollaps führt
	Selten:	Bradykardie, Herzrhythmusstörungen (durch Hypokalzämie)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Gelegentlich:	Dyspnoe, Husten, Bronchokonstriktion
	Selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit
	Gelegentlich:	Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
	Gelegentlich:	Pruritus, Ausschlag (einschließlich erythematöser und makulärer Ausschlag), verstärktes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Häufig:	Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen
	Gelegentlich:	Muskelspasmen, Osteonekrose des Kieferknochens
	Sehr selten:	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate) und anderer anatomischer Lokalisationen, einschließlich Femur und Hüfte

Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Häufig:	Nierenfunktionsstörungen
	Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie
	Selten:	Erworbenes Fanconi-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Frösteln, Krankheitsgefühl, Flush)
	Gelegentlich:	Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, Anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria
	Selten:	Arthritis und Gelenkschwellung als Symptom einer Akute-Phase-Reaktion
Untersuchungen		
	Sehr häufig:	Hypophosphatämie
	Häufig:	Erhöhung des Serum-Kreatinins 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 Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen war die Häufigkeit von Nierenfunktionsstörungen als unerwünschtes Ereignis mit einem Verdacht auf einen Zusammenhang mit Zoledronsäure (Nebenwirkung) wie folgt: multiples Myelom (3,2 %), Prostatakrebs (3,1 %), Brustkrebs (4,3 %), Lunge und andere solide Tumoren (3,2 %). Faktoren, die die Möglichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen, sind: Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörung, die mehrfache Anwendung von Zoledronsäure oder von anderen Bisphosphonaten sowie die gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel oder eine kürzere Infusionszeit als derzeit empfohlen. 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 im Kieferbereich wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, welche die Knochenresorption hemmen, wie z. B. Zoledronsäure medac (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen.

Vorhofflimmern

In einer randomisierten, doppelblind-kontrollierten Studie über 3 Jahre zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zoledronsäure 5 mg einmal jährlich vs. Plazebo zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose (PMO) betrug die Gesamthäufigkeit an Vorhofflimmern 2,5 % (96 von 3.862) bzw. 1,9 % (75 von 3.852) bei Patienten, die 5 mg Zoledronsäure bzw. Plazebo 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 % bei Patienten, die Plazebo erhielten (22 von 3.852). 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 als „Postinfusions-Symptom“ bezeichnet.

Atypische Femurfrakturen
Über die folgenden Reaktionen wurde nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit: selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre 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 in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

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. Im Falle einer klinisch relevanten Hypokalzämie müssen Kalziumgluconat-Infusionen wie klinisch angezeigt verabreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Die selektive Wirkung von Bisphosphonaten auf das Knochengewebe ist durch ihre hohe Affinität zum Knochenmineral bedingt. Der genaue molekulare Wirkungsmechanismus, der zur Hemmung der Osteoklastenaktivität führt, ist bisher jedoch nicht bekannt. In Langzeituntersuchungen am Tier hemmte Zoledronsäure die Knochenresorption, ohne die Neubildung, die Mineralisation 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-tumorösen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

In der ersten randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden Zoledronsäure 4 mg und Plazebo zur Prävention von Skelettkomplikationen („Skeletal Related Events" = 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 Plazebo. Unter Zoledronsäure 4 mg berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Plazebo. 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 3 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 Plazebo. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Prostatakarzinom unter hormoneller Therapie)

	SRE (+TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo	Zoledron-säure 4 mg	Plazebo	Zoledron-säure 4 mg	Plazebo
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	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	36	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,002		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

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit (solide Tumoren außer Mammakarzinom und Prostatakarzinom)

	SRE (+TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
	Zoledron-säure 4 mg	Plazebo	Zoledron-säure 4 mg	Plazebo	Zoledron-säure 4 mg	Plazebo
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 Morbiditätsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-Wert	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduktion 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 Zeit 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 5 zusammengefasst.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Mammakarzinom oder Multiplem Myelom)

	SRE (+TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
Anzahl (N)	Zoledronsäure 4 mg 561	Pam 90 mg 555	Zoledron säure 4 mg 561	Pam 90 mg 555	Zoledron säure 4 mg 561	Pam 90 mg 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-Event-Analyse** (%)	16	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,03		NZ		NZ	

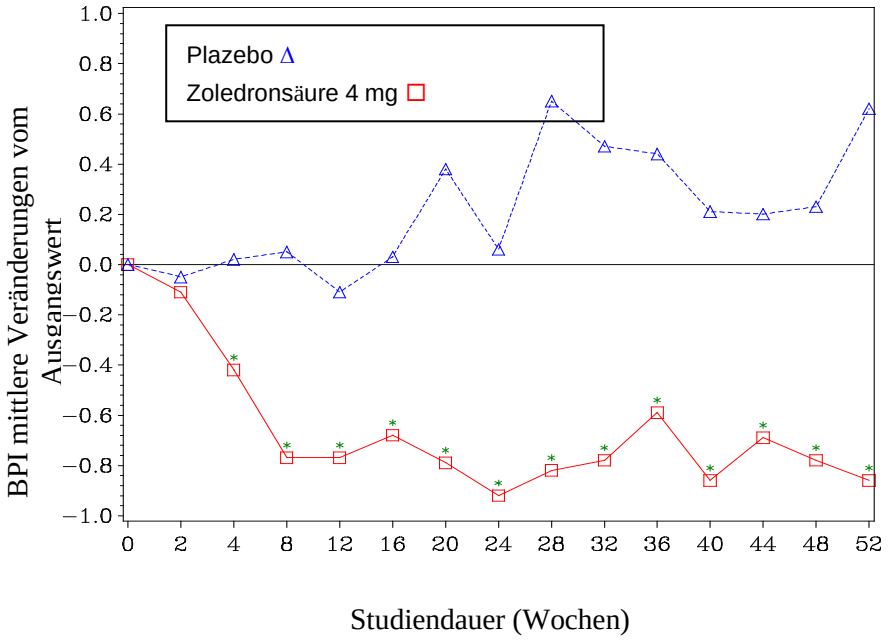
* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen
** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes Ereignisses während der Studie
NE Nicht erreicht
NZ Nicht zutreffend

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

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

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 Plazebo 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 Behandlung (4 mg Zoledronsäure vs. Plazebo)



CZOL446EUS122/SWOG-Studie

Das primäre Ziel dieser Beobachtungsstudie war die kumulative Inzidenz von Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) nach 3 Jahren bei Krebspatienten mit Knochenmetastasen, die mit Zoledronsäure behandelt werden, abzuschätzen. Die osteoklastenhemmende Therapie, andere Krebstherapien und zahnärztliche Versorgung wurden wie klinisch angezeigt durchgeführt, um die Versorgung bestmöglich zu gewährleisten. Eine zahnärztliche Ausgangsuntersuchung wurde empfohlen, war jedoch nicht zwingend vorgeschrieben.

Bei den3.491 auswertbaren Patienten wurden 87 Fälle von ONJ diagnostiziert. Die geschätzte kumulative Inzidenz von bestätigten ONJ nach 3 Jahren betrug 2,8% (95%-KI: 2,3-3,5%). Die Raten betrugen 0,8% nach 1 Jahr und 2,0% nach 2 Jahren. Die Raten von bestätigten ONJ nach 3 Jahren waren bei Myelompatienten am höchsten (4,3%) und bei Brustkrebspatientinnen am niedrigsten (2,4%). Fälle von bestätigter ONJ waren bei Patienten mit multiplem Myelom statistisch signifikant häufiger (p=0,03), als bei allen anderen Krebsarten zusammengenommen.

Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH
Klinische Studien bei tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) zeigten, dass die Wirkung von Zoledronsäure durch eine Abnahme des Serum-Kalziums und der Kalzium-Ausscheidung im Urin gekennzeichnet ist. In Phase-I-Dosisfindungsstudien an Patienten mit leichter bis mittelschwerer tumorinduzierter Hyperkalzämie (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 6: 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			

Im 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 ≥ 2,9 mmol/l) betrug 30–40 Tage bei Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden, gegenüber 17 Tagen bei denjenigen, die mit 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 Pamidronat) 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 Hyperkalzämie (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 Ereignissen bei ca. 24 % (Femur) und 14 % (Tibia) der mit Zoledronsäure und bei 12 % bzw. 5 % der mit Pamidronat behandelten Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta, unabhängig von der Grunderkrankung oder eines Kausalzusammenhangs, beobachtet. Die Gesamthäufigkeit für Frakturen war bei Zoledronsäure- bzw. bei Pamidronatpatienten vergleichbar, nämlich 43 % (32/74) bzw. 41 % (31/76). Die Interpretation des Frakturrisikos wird durch die Tatsache erschwert, dass Frakturen, aufgrund des Fortschreitens der Grunderkrankung, häufige Ereignisse bei Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta sind.

Die Art der Nebenwirkungen, die in dieser Population beobachtet wurden, waren ähnlich wie bei

Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Beteiligung der Knochen (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 7 nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt. Folgende Beschreibung wird verwendet: 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).

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta[1]

Erkrankungen des Nervensystems		
	Häufig:	Kopfschmerzen
Herzerkrankungen		
	Häufig:	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Häufig:	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
	Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen
	Häufig:	Abdominale Schmerzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Häufig:	Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, muskuloskelettale Schmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig:	Fieber, Müdigkeit
	Häufig:	Akute-Phase-Reaktion, Schmerzen
Untersuchungen		
	Sehr häufig:	Hypokalzämie
	Häufig:	Hypophosphatämie

[1] Unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit von < 5 % wurden medizinisch bewertet und es wurde gezeigt, 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 Pamidronat 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 Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Zoledronsäure enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie 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 dosisunabhängigen pharmakokinetischen Daten:

Verteilung

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.

Elimination

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft triphasisch: Eine schnelle, biphasische Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von $t_{½\alpha}$ 0,24 und $t_{½\beta}$ 1,87 Stunden, gefolgt von einer langandauernden Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von $t_{½\gamma}$ 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 ± 16 % der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, während die Restmenge prinzipiell 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 ± 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 um 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.

In einer *In-vitro*-Studie zeigte Zoledronsäure in einem Konzentrationsbereich von 30 ng/ml bis 5.000 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 2.000 ng/ml Zoledronsäure liegt.

Spezielle Patientengruppen

Leberfunktionsstörung
Pharmakokinetische Daten zu Zoledronsäure bei Patienten mit Hyperkalzämie 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.

Nierenfunktionsstörung
Die renale Clearance von Zoledronsäure korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Die renale Clearance entspricht 75 ± 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. 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.

Kinder und Jugendliche
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 Hunden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen wurde ebenfalls gut vertragen.

In den 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 renaler Effekte klein ist. Die kumulativen NOAELs („no observed adverse effect 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 ≥ 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 Kanzerogenität lieferten keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol
Natriumcitrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen in Kontakt gebracht werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder intravenös zusammen über die selbe Infusionslinie verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: Die chemische und physikalische Stabilität in Gebrauch wurde für 4 Tage bei 2 – 8 °C und bei 25 °C nachgewiesen.

Die chemische und physikalische Stabilität in Gebrauch wurde für Glasflaschen sowie für Infusionslinien und Infusionsbeutel aus Polyethylen, Polyvinylchlorid und Polypropylen (vorgefüllt mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion oder mit 5 %iger Glucoselösung) für 96 Stunden bei 2 - 8 °C und 25 °C nachgewiesen.

Nach dem ersten Öffnen und nach Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nicht überschreiten sollte, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt ist.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus farblosem Typ-I-Glas mit einem fluorpolymer-beschichteten Halobutyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit Schnappdeckel.

Jede Durchstechflasche enthält 100 ml Lösung.

Zoledronsäure medac wird in Packungen mit 1 Flasche oder in Bündelpackungen mit 4 Umkartons zu je 1 Flasche angeboten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Weitere Informationen zur Handhabung von Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung, einschließlich einer Anweisung zur Herstellung verringerter Dosierungen unter Verwendung der gebrauchsfertigen Flasche mit Zoledronsäure medac 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.

Das medizinische Fachpersonal ist anzuweisen, nicht verwendetes Zoledronsäure medac nicht über das lokale Abwassersystem zu entsorgen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. August 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. April 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2. der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass eine Erinnerungskarte für Patienten zu Osteonekrose im Kieferbereich implementiert wird.

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 1 FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung

Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung
1 Flasche zu 100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis
Beachten Sie die Packungsbeilage hinsichtlich der Haltbarkeit des Arzneimittels nach dem ersten Öffnen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/779/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG (OHNE BLUE BOX)

UMKARTON FÜR 1 FLASCHE ALS BESTANDTEIL EINER BÜNDELPACKUNG MIT 4 FLASCHEN

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung

Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 Flasche zu 100 ml. Teil einer Bündelpackung, Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Beachten Sie die Packungsbeilage hinsichtlich der Haltbarkeit des Arzneimittels nach dem ersten Öffnen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/779/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT DER FLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung.

Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
1 ml Lösung enthält 0,04 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT AUF BÜNDELPACKUNGEN MIT 4 IN DURCHSICHTIGE FOLIE VERPACKTEN FLASCHEN (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung.

Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

Bündelpackung mit 4 x 1 Flasche zu 100 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/779/005

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung

Zoledronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Zoledronsäure medac und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zoledronsäure medac beachten?
3. Wie ist Zoledronsäure medac anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zoledronsäure medac aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Zoledronsäure medac und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Zoledronsäure medac heißt Zoledronsäure und ist ein Vertreter einer Substanzgruppe, die Bisphosphonate genannt wird. Zoledronsäure wirkt, indem es an die Knochen bindet und die Geschwindigkeit des Knochenumbaus verlangsamt. Sie wird verwendet:
- **zur Verhinderung von Komplikationen am Knochen,** z. B. Knochenbrüche (Frakturen), bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen (Ausbreitung der Krebserkrankung von der Ursprungsstelle in die Knochen).
- **zur Verringerung der Menge an Kalzium** im Blut bei Erwachsenen, wenn diese wegen eines Tumors zu hoch ist. Tumore können den normalen Knochenumbau so beschleunigen, dass die Freisetzung von Kalzium aus den Knochen erhöht ist. Dieser Zustand wird als tumorinduzierte Hyperkalzämie (TIH) bezeichnet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zoledronsäure medac beachten?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt gegeben hat.

Ihr Arzt wird vor Beginn Ihrer Behandlung mit Zoledronsäure medac Bluttests durchführen und in regelmäßigen Abständen das Ansprechen auf die Behandlung überprüfen.

Zoledronsäure medac darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie stillen,
- wenn Sie allergisch gegen Zoledronsäure, andere Bisphosphonate (die Substanzgruppe, zu der Zoledronsäure medac gehört) oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Zoledronsäure medac anwenden,
- wenn Sie **Probleme mit den Nieren** haben oder hatten.
- wenn Sie **Schmerzen, Schwellungen oder Taubheitsgefühl** im Kieferbereich, das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder eine Lockerung der Zähne haben oder hatten. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen möglicherweise sich einer zahnärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor Sie eine Behandlung mit Zoledronsäure medac beginnen.
- wenn Sie eine **Zahnbehandlung** oder einen zahnchirurgischen Eingriff vor sich haben, sagen Sie Ihrem Zahnarzt, dass Sie mit Zoledronsäure medac behandelt werden, und informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung.

Während Sie mit Zoledronsäure medac behandelt werden sollten Sie auf eine gute Mundhygiene (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) achten und regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt und Zahnarzt, wenn bei Ihnen irgendwelche Probleme mit Ihrem Mund- oder Zähnen auftreten, wie z. B. Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund oder Kieferbereich, da dies Anzeichen einer so genannten Kieferosteonekrose sein können.

Bei Patienten, die begleitend eine Chemotherapie und/oder Strahlentherapie erhalten, die gleichzeitig Steroide einnehmen, die sich gleichzeitig einer zahnchirurgischen Operation unterziehen, die keine regelmäßigen zahnärztlichen Kontrolluntersuchungen durchführen lassen, die Zahnfleischerkrankungen haben, die rauchen oder die zuvor mit einem Bisphosphonat (zur Behandlung oder Vorbeugung von Knochenerkrankungen) behandelt wurden, besteht eventuell ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose im Kieferbereich.

Verminderte Kalzium-Spiegel im Blut (Hypokalzämie), die manchmal zu Muskelkrämpfen, trockener Haut oder Hitzegfühl führen, wurde bei mit Zoledronsäure behandelten Patienten berichtet. Unregelmäßiger Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), Krämpfe, Muskelkrämpfe und Zuckungen (Tetanie) wurden als Folge einer schweren Hypokalzämie berichtet. In einigen Fällen kann eine Hypokalzämie lebensbedrohlich sein. Wenn etwas davon auf Sie zutrifft, teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit. Wenn Sie eine bestehende Hypokalzämie haben, muss diese vor Beginn der Behandlung mit Zoledronsäure medac ausgeglichen werden. Sie werden eine geeignete Begleittherapie mit Kalzium und Vitamin D erhalten.

Patienten im Alter ab 65 Jahren
Zoledronsäure medac kann bei Patienten ab 65 Jahren angewendet werden. Es gibt keine Hinweise dafür, dass zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind.

Kinder und Jugendliche
Die Anwendung von Zoledronsäure medac bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung von Zoledronsäure medac zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie auch die folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:
- Aminoglykoside (Arzneimittel zur Behandlung schwerer Infektionen), Calcitonin (eine Art von Arzneimitteln zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und Hyperkalzämie), Schleifendiuretika (eine Art von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck oder Ödemen) oder andere kalziumsenkende Arzneimittel, da durch die Kombination dieser Arzneimittel mit Bisphosphonaten der Kalziumspiegel im Blut zu niedrig werden kann.
- Thalidomid (ein Arzneimittel, das zur Behandlung einer bestimmten Blutkrebsart, bei der auch der Knochen betroffen ist, angewendet wird) oder andere Arzneimittel, die Ihre Nieren schädigen können.
- Andere Arzneimittel, die auch Zoledronsäure enthalten und zur Behandlung der Osteoporose

und anderer Nicht-Krebserkrankungen des Knochens verwendet werden, oder andere Bisphosphonate, weil die kombinierten Wirkungen dieser Arzneimittel zusammen mit Zoledronsäure medac nicht bekannt sind.
- Angiogenesehemmer (zur Krebsbehandlung), weil deren Kombination mit Zoledronsäure mit erhöhten Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers (ONJ) in Zusammenhang gebracht wurde.

Schwangerschaft und Stillzeit
Zoledronsäure medac sollte bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind. Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten.

Zoledronsäure medac darf bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie stillen.

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
In sehr seltenen Fällen trat Müdigkeit und Schläfrigkeit bei der Anwendung von Zoledronsäure auf. Sie sollten daher vorsichtig sein beim Fahren, beim Bedienen von Maschinen und bei der Durchführung anderer Tätigkeiten, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern.

Zoledronsäure medac enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Zoledronsäure medac anzuwenden?

- Zoledronsäure medac darf nur durch medizinisches Fachpersonal angewendet werden, das mit der intravenösen (d. h. in eine Vene) Gabe von Bisphosphonaten vertraut ist.
- Ihr Arzt wird Ihnen empfehlen, dass Sie vor jeder Behandlung ausreichend Wasser trinken, um einen Flüssigkeitsmangel zu vermeiden.
- Befolgen Sie sorgfältig alle anderen Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal geben.

Wie viel Zoledronsäure medac wird gegeben?
- Die übliche Einzeldosis beträgt 4 mg.
- Wenn Sie Nierenprobleme haben, wird Ihnen Ihr Arzt abhängig von der Schwere des Nierenproblems eine geringere Dosis verabreichen.

Wie häufig wird Zoledronsäure medac angewendet?
- Wenn Sie wegen Knochenmetastasen zur Vorbeugung von Komplikationen am Knochen behandelt werden, erhalten Sie alle drei bis vier Wochen eine Zoledronsäure medac-Infusion.
- Wenn Sie behandelt werden, um die Menge an Kalzium in Ihrem Blut zu verringern, erhalten Sie üblicherweise nur eine einzige Zoledronsäure medac-Infusion.

Wie Zoledronsäure medac anzuwenden ist
- Zoledronsäure medac wird über mindestens 15 Minuten in eine Vene infundiert. Es sollte als gesonderte intravenöse Lösung über eine eigene Infusionslinie verabreicht werden.

Patienten, deren Kalziumspiegel nicht zu hoch ist, erhalten zusätzlich jeden Tag Kalzium und Vitamin D.

Wenn Sie eine größere Menge von Zoledronsäure medac angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie höhere Dosierungen erhalten haben als empfohlen, müssen Sie von Ihrem Arzt sorgfältig überwacht werden. Das kommt daher, weil Sie Veränderungen bei Ihren Serum-Elekrolyten entwickeln können (z. B. abnorme Spiegel für Kalzium, Phosphat und Magnesium) und/oder Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich schwerer Nierenfunktionsstörung. Wenn Ihre

Kalziumspiegel zu sehr abfallen, kann es sein, dass Sie zusätzliche Kalzium-Infusionen erhalten müssen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind für gewöhnlich leicht und verschwinden in der Regel nach kurzer Zeit.

Berichten Sie Ihrem Arzt unverzüglich über jede der nachfolgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen:

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Schwere Nierenfunktionsstörung (wird üblicherweise durch Ihren Arzt mit bestimmten Bluttests festgestellt).
- Niedrige Kalziumwerte im Blut.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Schmerzen im Mund, an den Zähnen und/oder am Kiefer, Schwellungen oder nicht heilende wunde Stellen im Mund oder am Kiefer, ablaufendes Sekret im Mund oder Kieferbereich, Taubheitsgefühl oder das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder Zahnverlust. Dies könnten Anzeichen einer Knochenschädigung im Kiefer (Osteonekrose) sein. Verständigen Sie unverzüglich Ihren Arzt und Zahnarzt, wenn Sie eines dieser Symptome während Sie mit Zoledronsäure medac behandelt werden oder nach Beendigung der Behandlung bemerken.
- Ein unregelmäßiger Herzschlag (Vorhofflimmern) wurde bei Patientinnen, die Zoledronsäure zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose erhielten, beobachtet. Es ist derzeit nicht bekannt, ob Zoledronsäure diesen unregelmäßigen Herzschlag verursacht. Sie sollten aber Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie solche Symptome bekommen, nachdem Sie Zoledronsäure erhalten haben.
- Schwere allergische Reaktionen: Kurzatmigkeit, Schwellung hauptsächlich im Gesicht und im Rachen.

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- Als Folge von niedrigen Kalzium-Werten: unregelmäßiger Herzschlag (Herzrythmusstörungen durch Hypokalzämie).
- Eine Nierenfunktionsstörung namens Fanconi-Syndrom (wird üblicherweise von Ihrem Arzt durch bestimmte Urintests festgestellt).

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
- Als Folge von niedrigen Kalzium-Werten: Krämpfe, Taubheitsgefühl und Tetanie (durch Hypokalzämie).
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohreninfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.
- Das Auftreten von Osteonekrose wurde ebenfalls sehr selten bei anderen Knochen als dem Kiefer beobachtet, speziell der Hüfte oder dem Oberschenkel. Verständigen Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn Sie Symptome wie das Neuauftreten oder die Verschlimmerung von Schmerzen oder Steifheit während der Behandlung mit Zoledronsäure wahrnehmen oder nachdem die Behandlung beendet wurde.

Berichten Sie Ihrem Arzt so bald wie möglich über jede der nachfolgenden Nebenwirkungen:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- Niedriger Phosphatspiegel im Blut.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Kopfschmerzen und grippeartige Symptome mit Fieber, Übelkeit, Schwäche, Benommenheit, Schüttelfrost, Schmerzen in den Knochen, Gelenken und/oder Muskeln. In den meisten Fällen ist keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome verschwinden nach kurzer Zeit (einige Stunden oder Tage).
- Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis).
- Niedrige Werte an roten Blutkörperchen (Anämie).

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Überempfindlichkeitsreaktionen.
- Niedriger Blutdruck.
- Schmerzen im Brustbereich.
- Hautreaktionen (Rötung und Schwellung) an der Infusionsstelle, Hautausschlag, Juckreiz.
- Bluthochdruck, Kurzatmigkeit, Schwindel, Schlafstörungen, Geschmacksstörungen, Zittern, Kribbeln oder Taubheitsgefühl der Hände oder Füße, Durchfall, Bauchschmerzen, trockener Mund.
- Niedrige Werte von weißen Blutkörperchen und Blutplättchen.
- Niedrige Werte von Magnesium oder Kalium im Blut. Ihr Arzt wird dies überwachen und die notwendigen Maßnahmen ergreifen.
- Gewichtszunahme.
- Verstärktes Schwitzen.
- Schläfrigkeit.
- Verschwommenes Sehen, Tränen der Augen, Lichtempfindlichkeit der Augen.
- Plötzliches Kältegefühl mit Ohnmacht, Kraftlosigkeit oder Kollaps.
- Schwierigkeiten beim Atmen mit Keuchen oder Husten.
- Nesselsucht (Urtikaria).

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- Niedriger Puls.
- Verwirrtheit.
- Ungewöhnliche (atypische) Brüche des Oberschenkelknochens, insbesondere bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose, können selten auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste verspüren, da es sich dabei um ein frühes Anzeichen eines möglichen Oberschenkelknochenbruchs handeln könnte.
- Interstitielle Lungenerkrankung (Entzündung des Gewebes um die Luftsäcke der Lunge).
- Grippe-ähnliche Symptome einschließlich Arthritis und Gelenkschwellung.
- Schmerzhafte Rötung und/oder Schwellung der Augen.

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
- Ohnmacht wegen zu niedrigem Blutdruck.
- Starke Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, gelegentlich behindernd.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Zoledronsäure medac aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wissen, wie Zoledronsäure medac ordnungsgemäß aufbewahrt werden muss (siehe Abschnitt 6).

Nach dem ersten Öffnen sollte Zoledronsäure medac Infusionslösung vorzugsweise unmittelbar verwendet werden. Wenn die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, sollte sie im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C gelagert werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zoledronsäure medac enthält

- Der Wirkstoff ist: Zoledronsäure. Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Zoledronsäure medac aussieht und Inhalt der Packung

Zoledronsäure medac wird als Infusionslösung in 100-ml-Flaschen aus farblosem Glas (Typ I) mit Gummistopfen (Halobutyl, mit Fluorpolymer beschichtet) und Aluminium-Bördelkappen mit Schnappdeckel bereitgestellt. Eine Flasche enthält 100 ml Lösung.

Zoledronsäure medac wird in Packungen mit 1 Flasche oder in Bündelpackungen mit 4 Einzelpackungen zu je 1 Flasche angeboten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im MM.JJJJ.

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Wie ist Zoledronsäure medac herzustellen und zu verabreichen?

- Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung enthält 4 mg Zoledronsäure in 100 ml Infusionslösung zur sofortigen Verwendung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.

- Zur einmaligen Anwendung. Jede nicht verwendete Lösung muss verworfen werden. Nur eine klare, partikelfreie und nicht verfärbte Lösung darf verwendet werden. Bei der Herstellung der Infusion müssen aseptische Methoden verwendet werden.

- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort nach dem ersten Öffnen verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C nicht überschreiten sollte, außer wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat. Die gekühlte Lösung ist vor der Anwendung wieder auf Raumtemperatur zu bringen.

- Die Infusionslösung mit Zoledronsäure darf nicht weiter verdünnt oder mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Sie wird durch eine einzige 15-minütige intravenöse Infusion über eine eigene Infusionslinie verabreicht. Um eine angemessene Hydratation zu gewährleisten, muss der Flüssigkeitsstatus der Patienten vor und nach der Gabe von Zoledronsäure medac bestimmt werden.

- Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung kann sofort ohne weitere Vorbereitung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion angewendet werden. Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollten wie nachfolgend beschrieben verringerte Dosierungen hergestellt werden.

Zur Herstellung einer verringerten Dosis für Patienten mit einer CrCl ≤ 60 ml/min wird auf Tabelle 1 verwiesen. Entnehmen Sie das angegebene Volumen Zoledronsäure medac Lösung aus der Flasche und ersetzen Sie es durch das gleiche Volumen einer sterilen isotonischen Natriumchloridlösung zur Injektion oder einer 5 % w/v Glucoselösung zur Injektion.

Zoledronsäure medac darf nicht mit kalziumhaltigen oder anderen bivalenten kationenhaltigen Lösungen, wie z. B. Ringer-Laktat-Lösung, gemischt werden.

Tabelle 1: Herstellung verringerter Dosierungen von Zoledronsäure medac 4 mg/100 ml Infusionslösung

Kreatinin-Clearance (ml/min)	**Entnehmen Sie die folgende Menge Zoledronsäure medac Infusionslösung (ml)**	**Ersetzen Sie diese mit dem folgenden Volumen einer sterilen isotonischen Natriumchloridlösung bzw. einer 5 %igen Glucoselösung zur Injektion (ml)**	**Geänderte Dosierung (mg Zoledronsäure in 100 ml)**
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

* Die Dosierung wurde unter der Annahme einer Ziel-AUC von 0,66 (mg•h/l) (CrCl=75 ml/min) berechnet. Es wird erwartet, dass mit der verringerten Dosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen, dieselbe AUC erreicht werden kann wie bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 75 ml/min

- Studien mit Glasflaschen und unterschiedlichen Infusionsbeuteln und Infusionsschläuchen aus

Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen (vorgefüllt mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion oder mit 5 %iger Glucoselösung) zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zoledronsäure.

- Weil keine Daten über die Kompatibilität von Zoledronsäure medac mit anderen intravenös zu verabreichenden Substanzen vorhanden sind, darf Zoledronsäure medac nicht mit anderen Arzneimitteln/Substanzen gemischt werden und muss immer über eine eigene Infusionslinie gegeben werden.

Wie ist Zoledronsäure medac aufzubewahren?

- Zoledronsäure medac ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Zoledronsäure medac darf nach dem auf der Flasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr angewendet werden.
- Die fertige Zoledronsäure medac Infusionslösung soll am Besten sofort verwendet werden. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrung bis zur Anwendung verantwortlich, die im Kühlschrank bei 2 °C – 8 °C erfolgen sollte.
- Der Gesamtzeitraum zwischen der Verdünnung, Aufbewahrung im Kühlschrank und dem Ende der Verabreichung darf 96 Stunden nicht überschreiten.
- Nicht einfrieren.