

ANHANG 1

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung in Flaschen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Flasche mit 100 ml Lösung enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Osteoporose

- bei postmenopausalen Frauen
- bei erwachsenen Männern

mit einem erhöhten Risiko für Frakturen, einschließlich bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur.

Behandlung der Osteoporose im Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie

- bei postmenopausalen Frauen
- bei erwachsenen Männern

mit erhöhtem Frakturrisiko.

Behandlung des Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vor der Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma müssen die Patienten eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) erhalten. Dies ist besonders wichtig bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und bei Patienten, die eine diuretische Behandlung erhalten.

Zusammen mit der Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma wird eine ausreichende Einnahme von Kalzium und Vitamin D empfohlen.

Osteoporose

Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, der Osteoporose bei Männern und der Behandlung der Osteoporose in Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie wird eine intravenöse Infusion von 5 mg Zoledronsäure Teva Pharma einmal jährlich empfohlen.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens

und potenzieller Risiken von Zoledronsäure Teva Pharma für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur wird die Verabreichung der Infusion von Zoledronsäure frühestens zwei Wochen nach der operativen Versorgung der Hüftfraktur empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur wird eine Initialdosis von 50.000 bis 125.000 I.E. oralem oder intramuskulärem Vitamin D vor der ersten Zoledronsäure-Infusion empfohlen.

Morbus Paget

Für die Behandlung des Morbus Paget sollte Zoledronsäure Teva Pharma nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung des Morbus Paget haben. Die empfohlene Dosis ist eine intravenöse Infusion von 5 mg Zoledronsäure Teva Pharma. Bei Patienten mit Morbus Paget wird dringend angeraten, eine ausreichende Zufuhr von Kalzium, entsprechend zweimal täglich mindestens 500 mg elementarem Kalzium, für mindestens 10 Tage nach der Gabe von Zoledronsäure Teva Pharma sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Wiederbehandlung des Morbus Paget: Nach einer Erst-Behandlung des Morbus Paget mit Zoledronsäure wurde ein langer Remissionszeitraum bei Patienten beobachtet, die auf die Therapie angesprochen haben. Die Wiederbehandlung besteht aus einer weiteren intravenösen Infusion von 5 mg Zoledronsäure Teva Pharma in einem Abstand von einem Jahr oder länger nach der Erst-Behandlung bei Patienten, die einen Rückfall hatten. Zur Wiederbehandlung des Morbus Paget sind wenige Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Zoledronsäure Teva Pharma ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance \geq 35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, da die Bioverfügbarkeit, Distribution und Elimination bei älteren Patienten ähnlich wie bei jüngeren ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zoledronsäure bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Zoledronsäure Teva Pharma wird durch einen entlüfteten Infusionsschlauch und langsam mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit verabreicht. Die Dauer der Infusion muss mindestens 15 Minuten betragen. Hinweise für die Infusion von Zoledronsäure Teva Pharma siehe Abschnitt 6.6.

An Patienten, die mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden, sollte die Gebrauchsinformation und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

- Schwere Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion

Die Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min) wegen des erhöhten Risikos von Nierenversagen in dieser Population kontraindiziert.

Nierenfunktionsstörungen wurde nach der Verabreichung von Zoledronsäure festgestellt (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierendysfunktion oder mit anderen Risiken, einschließlich fortgeschrittenem Alter, gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, gleichzeitiger diuretischer Therapie (siehe Abschnitt 4.5) oder Dehydratation, die nach der Verabreichung von Zoledronsäure auftrat. Nierenfunktionsstörungen wurden bei Patienten nach einer einzigen Verabreichung festgestellt. Ein dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierenversagen mit letalem Ausgang trat selten bei Patienten mit einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung oder anderen der oben beschriebenen Risikofaktoren auf.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen sollten berücksichtigt werden, um das Risiko einer renalen Nebenwirkung zu verringern:

- Die Kreatinin-Clearance sollte vor jeder Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma auf der Basis des gegenwärtigen Körpergewichts unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden.
- Ein vorübergehender Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration kann bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung stärker sein.
- Bei Patienten mit einem erhöhtem Risiko sollte die Überwachung des Serum-Kreatinins in Betracht gezogen werden.
- Zoledronsäure Teva Pharma sollte bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinflussen könnten, mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten, insbesondere ältere Patienten und solche mit einer diuretischen Therapie, sollten vor der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma angemessen mit Flüssigkeit versorgt worden sein.
- Eine einzelne Dosis von Zoledronsäure Teva Pharma sollte 5 mg nicht überschreiten und die Dauer der Infusion sollte mindestens 15 Minuten betragen (siehe Abschnitt 4.2).

Hypokalzämie

Eine vorbestehende Hypokalzämie ist vor Beginn der Therapie mit Zoledronsäure Teva Pharma durch ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D zu behandeln (siehe Abschnitt 4.3). Auch andere Störungen des Mineralstoffhaushalts sind wirksam zu behandeln (z. B. verminderte Funktion der Nebenschilddrüsen, intestinale Kalzium-Malabsorption). Der Arzt sollte eine klinische Überwachung dieser Patienten in Erwägung ziehen.

Für den Morbus Paget ist ein beschleunigter Umbau des Knochengewebes kennzeichnend. Wegen des schnellen Einsetzens der Wirkung von Zoledronsäure auf den Knochenumbau kann sich eine vorübergehende, mitunter symptomatische Hypokalzämie entwickeln, deren Maximum üblicherweise innerhalb der ersten 10 Tage nach der Infusion von Zoledronsäure Teva Pharma auftritt (siehe Abschnitt 4.8).

Zusammen mit der Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma wird eine ausreichende Einnahme von Kalzium und Vitamin D empfohlen. Zusätzlich ist es sehr ratsam, bei Patienten mit Morbus Paget eine ausreichende Zufuhr von Kalzium, entsprechend zweimal täglich mindestens 500 mg elementarem Kalzium, für mindestens 10 Tage nach der Gabe von Zoledronsäure Teva Pharma sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten müssen über die Symptome einer Hypokalzämie informiert und während der Risikozeitspanne angemessen klinisch überwacht werden. Bei Patienten mit Morbus Paget wird die Messung des Serum-Kalziums vor der Infusion von Zoledronsäure Teva Pharma empfohlen.

Selten wurde bei Patienten, die Bisphosphonate, einschließlich Zoledronsäure, erhielten, über schwere und gelegentlich behindernde Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrosen im Kieferbereich

Nach Markteinführung wurde bei Patienten mit Osteoporose, die Zoledronsäure Teva Pharma erhielten, über Osteonekrosen im Kieferbereich berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund verschoben werden. Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Folgende Faktoren sollten in die Bewertung des Patientenrisikos, eine Osteonekrose im Kieferbereich zu entwickeln, einbezogen werden:

- Die Wirksamkeit des Arzneimittels, das die Knochenresorption hemmt (höheres Risiko für hochwirksame Substanzen), die Art der Verabreichung (höheres Risiko für die parenterale Verabreichung) und die kumulative Dosis der Knochenresorptionstherapie.
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen.
- Begleitende Therapien: Kortikosteroide, Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren, Strahlentherapie an Kopf und Hals.
- Schlechte Mundhygiene, parodontale Erkrankungen schlecht sitzender Zahnersatz, Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, invasive zahnärztliche Eingriffe, wie z. B. Zahnxtraktionen.

Während der Behandlung mit Zoledronsäure 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, Nichtverheilen von Wunden oder Sekretaustritt zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe mit Vorsicht durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Zoledronsäure vermieden werden.

Der Behandlungsplan für Patienten, die Osteonekrosen im Kieferbereich entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise in 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.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

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

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfakturen 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.

Allgemeines

Die Häufigkeit der Symptome, welche innerhalb der ersten drei Tage nach der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma auftreten, kann durch Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen kurz nach der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma reduziert werden.

Andere Arzneimittel, die Zoledronsäure als Wirkstoff enthalten, sind für onkologische Indikationen erhältlich. Patienten, die mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden, dürfen nicht gleichzeitig ein solches Arzneimittel oder ein anderes Bisphosphonat erhalten, weil die kombinierte Wirkung dieser Stoffe nicht bekannt ist.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Zoledronsäure wird nicht systemisch metabolisiert und hat *in vitro* keinen Einfluss auf die menschlichen Cytochrom-P450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2). Da Zoledronsäure nicht stark an Plasmaproteine gebunden wird (ca. 43-55 % gebunden), sind Interaktionen als Folge der Verdrängung hochgradig proteingebundener Arzneimittel unwahrscheinlich.

Die Elimination der Zoledronsäure erfolgt durch renale Ausscheidung. Vorsicht ist angezeigt, falls Zoledronsäure Teva Pharma zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, welche die Nierenfunktion wesentlich beeinflussen können (z. B. Aminoglykoside oder Diuretika, die eine Dehydratation bewirken können) (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung können die Blutspiegel von begleitend verabreichten Arzneimitteln, die primär über die Niere ausgeschieden werden, ansteigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Zoledronsäure Teva Pharma wird bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Zoledronsäure Teva Pharma ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Zoledronsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Zoledronsäure haben reproduktionstoxikologische Effekte, einschließlich Missbildungen (siehe Abschnitt 5.3), gezeigt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

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

Fertilität

Zoledronsäure wurde an Ratten auf mögliche unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität der Eltern und der F1-Generation untersucht. Dies führte zu überschießenden pharmakologischen Effekten, die als Wirkstoff-bedingte Hemmung der skelettalen Kalzium-Mobilisierung gewertet wurden, und die zum Zeitraum der Geburt zu Hypokalzämie, einem Klasseneffekt der Bisphosphonate, zu Dystokie und zum frühen Abbruch der Studie führten. Folglich machten es diese Ergebnisse unmöglich, maßgebliche Auswirkung von Zoledronsäure auf die Fertilität beim Menschen zu bestimmen.

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

Nebenwirkungen, wie Schwindel, können die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu steuern oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Gesamtprozentszahl an Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, betrug 44,7 %, 16,7 % bzw. 10,2 % nach der ersten, der zweiten bzw. dritten Infusion. Auftreten von individuellen Nebenwirkungen nach der ersten Infusion: Pyrexie (17,1 %), Myalgie (7,8 %), Influenza-ähnliche Erkrankung (6,7 %), Arthralgie (4,8 %) und Kopfschmerzen (5,1 %). Die Häufigkeit dieser Reaktionen nahm mit den nachfolgenden jährlichen Verabreichungen von Zoledronsäure merklich ab. Die Mehrzahl dieser Reaktionen trat innerhalb der ersten drei Tage nach der Verabreichung von Zoledronsäure auf. Die Mehrzahl dieser Reaktionen war leicht bis mäßig und ging innerhalb von drei Tagen nach Beginn des Ereignisses zurück. Der prozentuale Anteil der Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, war niedriger in einer kleineren Studie (19,5 %, 10,4 % bzw. 10,7 % nach der ersten, zweiten bzw. dritten Infusion), in der den Nebenwirkungen vorgebeugt wurde.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1 entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitsgruppen aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppen werden unter Verwendung der folgenden Konvention festgelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Influenza, Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Gelegentlich</i>	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt**</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener Fälle von Bronchokonstriktion, Urtikaria und Angioödem und sehr seltener Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Häufig Gelegentlich</i>	Hypokalzämie* Verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Kopfschmerz, Schwindel

	<i>Gelegentlich</i>	Lethargie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Tremor, Synkope, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Hyperämie der Augen
	<i>Gelegentlich</i>	Konjunktivitis, Augenschmerz
	<i>Selten</i>	Uveitis, Episkleritis, Iritis
	<i>Nicht bekannt**</i>	Skleritis und Parophthalmia
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Gelegentlich</i>	Vertigo
Herzerkrankungen	<i>Häufig</i>	Vorhofflimmern
	<i>Gelegentlich</i>	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Hypertonie, Gesichtsrötung
	<i>Nicht bekannt**</i>	Hypotension (einige Patienten hatten zugrunde liegende Risikofaktoren)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Gelegentlich</i>	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig</i>	Übelkeit, Erbrechen, Diarröe
	<i>Gelegentlich</i>	Dyspepsie, Schmerz im Oberbauch, Bauchschmerz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Verstopfung, trockener Mund, Ösophagitis, Zahnschmerz, Gastritis [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich</i>	Hautausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Rückenschmerz, Schmerz in den Extremitäten
	<i>Gelegentlich</i>	Nackenschmerzen, musculoskelettale Steifheit, Gelenkschwellung, Muskelpasmen, Schulterschmerz, musculoskelettaler Brustschmerz, musculoskelettaler Schmerz, Gelenksteifigkeit, Arthritis, Muskelschwäche
	<i>Selten</i>	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† (Nebenwirkungen der Substanzklasse der Bisphosphonate)
	<i>Sehr selten</i>	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs† (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
	<i>Nicht bekannt**</i>	Osteonekrose des Kiefers (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 „Klasseneffekte“)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich</i>	Serum-Kreatinin erhöht, Pollakisurie, Proteinurie
	<i>Nicht bekannt**</i>	Nierenfunktionsstörung. In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit vorbestehender renaler Dysfunktion oder anderen Risikofaktoren, wie z.B. fortgeschrittenem Alter, bei gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, bei gleichzeitiger diuretischer Therapie oder bei Dehydrierung im Zeitraum

		nach der Infusion, über ein dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierenversagen mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 „Klasseneffekte“)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig</i>	
	<i>Häufig</i>	Pyrexie Influenza-ähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Müdigkeit, Asthenie, Schmerz, Unwohlsein, Reaktion an der Infusionsstelle
	<i>Gelegentlich</i>	Periphere Ödeme, Durst, Akute-Phase-Reaktion, nichtkardialer Brustschmerz
Untersuchungen	<i>Nicht bekannt**</i>	Dehydrierung infolge von Post-Infusions-Symptomen, wie Fieber, Erbrechen und Diarröhö
	<i>Häufig</i>	C-reaktives Protein erhöht
	<i>Gelegentlich</i>	Serum-Kalzium erniedrigt

Wurde bei Patienten beobachtet, die begleitend Glukokortikoide einnahmen.

* Häufig nur bei Morbus Paget.

** Basierend auf Berichten nach der Markteinführung. Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

† Identifiziert nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorhofflimmern

In der HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (siehe Abschnitt 5.1) betrug die Gesamthäufigkeit an Vorhofflimmern 2,5 % (96 von 3.862) bzw. 1,9 % (75 von 3.852) bei Patienten, die Zoledronsäure bzw. Placebo erhielten. Die Häufigkeit der als schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldeten Fälle an Vorhofflimmern war bei Patienten, die Zoledronsäure erhielten, erhöht (1,3 %) (51 von 3.862) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (0,6 %) (22 von 3.852). Der Mechanismus hinter der vermehrten Häufigkeit an Vorhofflimmern ist unbekannt. In den Osteoporose-Studien (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) war die Gesamthäufigkeit von Vorhofflimmern zwischen Zoledronsäure (2,6 %) und Placebo (2,1 %) vergleichbar. Die Gesamthäufigkeit von Vorhofflimmern, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde, lag bei 1,3 % für Zoledronsäure und 0,8 % für Placebo.

Klasseneffekte:

Nierenfunktionsstörung

Zoledronsäure wurde mit Nierenfunktionsstörungen, die sich als Abnahme der Nierenfunktion (d. h. einer Erhöhung des Serum-Kreatinins) und in seltenen Fällen als akutes Nierenversagen äußerten, in Verbindung gebracht. Nierenfunktionsstörungen wurden nach Anwendung von Zoledronsäure beobachtet; insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierendysfunktion oder zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. fortgeschrittenes Alter, Krebspatienten unter Chemotherapie, gleichzeitige Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, gleichzeitige diuretische Therapie, schwere Dehydratation). Die meisten dieser Patienten erhielten eine Dosis von 4 mg alle 3-4 Wochen. Nierenfunktionsstörungen wurden jedoch auch nach Verabreichung einer Einzeldosis beobachtet.

Die Veränderung der Kreatinin-Clearance (jährlich vor der Verabreichung gemessen) und das Auftreten von Nierenversagen sowie einer eingeschränkten Nierenfunktion waren in klinischen Studien bei Osteoporose über drei Jahre vergleichbar zwischen der Zoledronsäure- und der Placebo-Gruppe. Eine vorübergehende Erhöhung des Serum-Kreatinins innerhalb von 10 Tagen nach Gabe wurde bei 1,8 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten gegenüber 0,8 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Hypokalzämie

In klinischen Studien bei Osteoporose wiesen nach Verabreichung von Zoledronsäure ca. 0,2 % der Patienten eine merkliche Erniedrigung des Serum-Kalzium-Spiegels auf (weniger als 1,87 mmol/l). Es wurden keine Fälle von symptomatischer Hypokalzämie beobachtet.

In den Morbus-Paget-Studien wurde bei ca. 1 % der Patienten eine symptomatische Hypokalzämie beobachtet, welche sich in allen Fällen normalisierte.

Basierend auf der Bewertung der Laborbefunde traten die vorübergehenden asymptomatischen Kalzium-Werte, die unterhalb des normalen Schwankungsbereichs (weniger als 2,10 mmol/l) lagen, bei 2,3 % der mit Zoledronsäure in einer großen klinischen Studie behandelten Patienten im Vergleich zu 21 % der mit Zoledronsäure in den Morbus-Paget-Studien behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit einer Hypokalzämie war nach den anschließenden Infusionen wesentlich geringer.

Alle Patienten erhielten ergänzend ausreichende Mengen Vitamin D und Kalzium in der Studie zur postmenopausalen Osteoporose, in der Studie zur Vermeidung von klinischen Frakturen nach einer Hüftfraktur und in den Morbus-Paget-Studien (siehe Abschnitt 4.2). In der Studie zur Vermeidung von klinischen Frakturen nach einer kürzlich erlittenen Hüftfraktur wurden die Vitamin-D-Spiegel nicht routinemäßig gemessen, jedoch erhielt die Mehrzahl der Patienten eine Initialdosis Vitamin D vor der Verabreichung von Zoledronsäure (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale Reaktionen

Nach der Verabreichung von Zoledronsäure in einer großen klinischen Studie wurde über lokale Reaktionen an der Infusionsstelle, wie Rötung, Schwellung und/oder Schmerz, berichtet (0,7 %).

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde berichtet, vor allem bei Krebspatienten, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Knochenresorption hemmen (einschließlich Zoledronsäure) (siehe Abschnitt 4.4). In einer großen klinischen Studie mit 7.736 Patienten trat Osteonekrose im Kieferbereich bei einem mit Zoledronsäure und bei einem mit Placebo behandelten Patienten auf. Über Fälle von Osteonekrosen im Kieferbereich wurde nach der Markteinführung von Zoledronsäure Teva Pharma berichtet.

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 anzugeben.

4.9 Überdosierung

Die klinische Erfahrung mit akuten Überdosierungen ist begrenzt. Patienten, die eine höhere als die empfohlene Dosierung erhalten haben, müssen sorgfältig überwacht werden. Im Falle einer Überdosierung, die zu einer klinisch relevanten Hypokalzämie führt, kann durch Gabe von oralem Kalzium und/oder einer intravenösen Infusion von Kalziumgluconat ein Ausgleich erreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Zoledronsäure gehört zur Klasse der stickstoffhaltigen Bisphosphonate und wirkt primär auf den Knochen. Sie ist ein Inhibitor der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die selektive Wirkung von Bisphosphonaten auf die Knochen beruht auf ihrer hohen Affinität zum mineralisierten Knochen.

Wichtigstes molekulares Angriffsziel der Zoledronsäure in den Osteoklasten ist das Enzym Farnesylypyrophosphat-Synthase. Die lange Wirkdauer der Zoledronsäure wird auf ihre hohe Bindungsaffinität zum aktiven Zentrum der Farnesylypyrophosphat-(FPP)-Synthase und auf ihre starke Bindung an Knochenmineralien zurückgeführt.

Die Behandlung mit Zoledronsäure reduzierte schnell die erhöhte postmenopausale Knochenumbaurate. Die Resorptionsmarker erreichten am Tag 7, die Bildungsmarker nach 12 Wochen die tiefste Konzentration. Anschließend stabilisierten sich die Knochenmarker innerhalb des prämenopausalen Bereichs. Bei wiederholter jährlicher Dosierung trat keine fortschreitende Reduktion von Knochenumbaumarkern auf.

Klinische Wirksamkeit bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (PFT)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Zoledronsäure 5 mg einmal jährlich für 3 aufeinanderfolgende Jahre wurde bei postmenopausalen Frauen (7.736 Frauen im Alter zwischen 65 und 89 Jahren) mit entweder einem Knochendichtewert-(BMD)-T-Score für den Schenkelhals $\leq -1,5$ und mindestens zwei leichten oder einer mittelschweren bestehenden Wirbelkörperfraktur oder einem BMD-T-Score für den Schenkelhals $\leq -2,5$ mit oder ohne Anzeichen einer bestehenden Wirbelkörperfraktur aufgezeigt. 85 % der Patientinnen waren Bisphosphonat-naiv. Die Frauen, bei denen die Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen untersucht wurde, erhielten gleichzeitig keine Osteoporose-Therapie. Bei den Frauen, die zur Bewertung von Hüftfrakturen und allgemeinen klinischen Frakturen beitrugen, war dies erlaubt. Eine gleichzeitige Osteoporose-Therapie beinhaltete: Calcitonin, Raloxifen, Tamoxifen, Hormonersatztherapie, Tibolon; andere Bisphosphonate waren ausgeschlossen. Alle Frauen erhielten täglich 1.000 bis 1.500 mg elementares Kalzium und 400 bis 1.200 I.E. Vitamin D.

Effekte auf morphometrische Wirbelkörperfrakturen

Zoledronsäure senkte signifikant über einen Zeitraum von drei Jahren sowie bereits nach einem Jahr die Häufigkeit von einer oder mehreren neuen Wirbelkörperfrakturen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Wirbelkörperfrakturen nach 12, 24 und 36 Monaten

Endpunkt	Zoledron-säure (%)	Placebo (%)	Absolute Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (KI)	Relative Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (KI)
Mindestens eine neue Wirbelkörperfraktur (Jahr 0-1)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Mindestens eine neue Wirbelkörperfraktur (Jahr 0-2)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Mindestens eine neue Wirbelkörperfraktur (Jahr 0-3)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p < 0,0001				

Zoledronsäure-behandelte Patientinnen von 75 Jahren und älter hatten ein um 60 % verringertes Risiko für Wirbelkörperfrakturen, verglichen mit Placebo-Patientinnen ($p < 0,0001$).

Effekte auf Hüftfrakturen

Zoledronsäure wies eine gleich bleibende Wirkung über drei Jahre auf, die in einem um 41 % (95-KI: 17 % bis 58 %) reduzierten Risiko für Hüftfrakturen resultierte. Die Häufigkeit von Hüftfrakturen betrug 1,44 % für Zoledronsäure-Patientinnen, verglichen mit 2,49 % für Placebo-Patientinnen. Die Risikoreduktion betrug 51 % bei Bisphosphonat-naiven Patientinnen und 42 % bei Patientinnen, bei denen eine begleitende Osteoporose-Therapie erlaubt war.

Effekte auf alle klinischen Frakturen

Alle klinischen Frakturen wurden auf der Basis von radiographischen und/oder klinischen Nachweisen verifiziert. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Vergleich der Häufigkeiten für die wichtigsten klinischen Frakturgruppen über einen Zeitraum von drei Jahren

Endpunkt	Zoledron-säure (N=3.875) Inzidenz (%)	Placebo (N=3.861) Inzidenz (%)	Absolute Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (KI)	Relative Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (KI)
Alle klinischen Frakturen (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinische Wirbelkörperfrakturen (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nicht-Wirbelkörperfraktur (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

*p-Wert < 0,001, **p-Wert < 0,0001
(1) ohne Finger-, Zeh- und Gesichtsfrakturen
(2) einschließlich klinischer Brust- und Lendenwirbelkörperfrakturen

Effekt auf die Knochenmineraldichte (BMD)

Zoledronsäure erhöhte die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, Hüfte und am distalen Radius verglichen mit der Placebo-Behandlung signifikant zu allen Zeitpunkten (6, 12, 24 und 36 Monate). Verglichen mit der Placebo-Behandlung führte die Behandlung mit Zoledronsäure über drei Jahre zu einer Erhöhung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule um 6,7 %, der gesamten Hüfte um 6,0 %, des Schenkelhals um 5,1 % und des distalen Radius um 3,2 %.

Knochenhistologie

Bei 152 postmenopausalen osteoporotischen Patientinnen, die mit Zoledronsäure (n=82) oder Placebo (n=70) behandelt wurden, wurden ein Jahr nach der dritten jährlichen Dosis Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm entnommen. Die histomorphometrische Analyse zeigte eine 63%ige Reduktion des Knochenumbaus. Bei mit Zoledronsäure behandelten Patientinnen wurde keine Osteomalazie, Knochenmarksfibrose oder Geflechtknochenbildung festgestellt. Tetrazyklin-Markierungen wurden bei allen außer einer von 82 Biopsien von mit Zoledronsäure behandelten Patientinnen gefunden. Eine Mikrocomputertomographie-(µCT-)Analyse zeigte bei mit Zoledronsäure behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo eine Erhöhung des trabekulären Knochenvolumens und den Erhalt der trabekulären Knochenarchitektur.

Knochenumsetszmarker

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BSAP), das N-terminale Propeptid des Typ-I-Kollagen (P1NP) im Serum und das Beta-C-Telopeptid (b-CTX) im Serum wurden in Untergruppen von 517 bis 1.246 Patienten in periodischen Intervallen während der Studiendauer bestimmt. Die Behandlung mit einer jährlichen 5-mg-Dosis Zoledronsäure reduzierte BSAP nach 12 Monaten signifikant um 30 % im Vergleich zum Ausgangswert und wurde bei 28 % unterhalb des Ausgangswerts bis 36 Monate gehalten. P1NP wurde signifikant um 61 % unterhalb des Ausgangswerts nach 12 Monaten reduziert und wurde bei 52 % unterhalb des Ausgangswerts bis 36 Monate gehalten. b-CTX wurde signifikant um 61 % unterhalb des Ausgangswertes nach 12 Monaten reduziert und wurde bei 55 % unterhalb des Ausgangswerts bis 36 Monate gehalten. Während der gesamten Zeit lagen die Marker des Knochenumbaus am Ende eines jeden Jahres innerhalb des prämenopausalen Bereichs. Wiederholte Verabreichungen führten nicht zu einer weiteren Reduktion der Knochenumbaumarker.

Effekte auf die Körpergröße

In der 3-Jahres-Osteoporosestudie wurde jährlich die Körpergröße im Stehen mit einem Stadiometer gemessen. Die Zoledronsäure-Gruppe wies eine um ca. 2,5 mm geringere Abnahme der Körpergröße im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf (95%-KI: 1,6 mm; 3,5 mm) [p< 0,0001].

Anzahl Tage mit Behinderung

Verglichen mit Placebo reduzierte Zoledronsäure die mittlere Anzahl der Tage mit eingeschränkter Aktivität bzw. die Anzahl der Tage mit Bettlägerigkeit aufgrund von Rückenschmerzen signifikant um 17,9 Tage bzw. 11,3 Tage. Die mittlere Anzahl der Tage mit eingeschränkter Aktivität bzw. mit Bettlägerigkeit aufgrund von Frakturen wurden signifikant um 2,9 bzw. 0,5 Tage im Vergleich zu Placebo reduziert (alle p< 0,01).

Klinische Wirksamkeit der Osteoporose-Behandlung bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Frakturen nach einer kürzlich erlittenen Hüftfraktur (RFT)

Die Häufigkeit von klinischen Frakturen, einschließlich vertebraler, nicht-vertebraler und Hüftfrakturen, wurde bei 2.127 Männern und Frauen im Alter von 50-95 Jahren (mittleres Alter 74,5 Jahre) untersucht, die kürzlich (innerhalb von 90 Tagen) eine niedrig-traumatische Hüftfraktur erlitten hatten und für eine mittlere Dauer von 2 Jahren unter der Studienbehandlung beobachtet wurden. Ca. 42 % der Patienten hatten einen Schenkelhals-BMD-T-Score unter -2,5 und ca. 45 % der Patienten hatten einen Schenkelhals-BMD-T-Score über -2,5. Zoledronsäure wurde solange einmal jährlich verabreicht, bis wenigstens 211 Patienten aus der Studienpopulation bestätigte klinische Frakturen hatten. Die Vitamin-D-Spiegel wurden nicht routinemäßig gemessen, aber die Mehrheit der Patienten erhielt eine Anfangsdosis Vitamin D (50.000 bis 125.000 I.E. oral oder intramuskulär) 2 Wochen vor der Infusion. Alle Teilnehmer erhielten eine Supplementierung von 1.000 bis 1.500 mg elementarem Kalzium plus 800 bis 1.200 I.E. Vitamin D pro Tag. 95 % der Patienten erhielten die Infusion zwei oder mehr Wochen nach der operativen Versorgung der Hüftfraktur, und der mediane Zeitpunkt der Infusion lag bei ca. 6 Wochen nach der operativen Versorgung der Hüftfraktur. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Häufigkeit von klinischen Frakturen über die Zeitspanne der Studie.

Effekte auf alle klinischen Frakturen

Die Häufigkeiten der wichtigsten klinischen Frakturgruppen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Vergleich der Häufigkeiten für die wichtigsten klinischen Frakturgruppen

Ergebnis	Zoledronsäure (N=1.065) Inzidenz (%)	Placebo (N=1.062) Inzidenz (%)	Absolute Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (CI)	Relative Risikoreduktion der Fraktur- Inzidenz % (CI)
Alle klinischen Frakturen (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**

Klinische Wirbelkörperfraktur (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nicht-Wirbelkörperfraktur (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-Wert <0,05, **p-Wert <0,01				
(1) ohne Finger-, Zeh- und Gesichtsfrakturen				
(2) einschließlich klinischer Brust- und Lendenwirbelkörperfrakturen				

Die Studie war nicht dazu ausgelegt, signifikante Unterschiede bei Hüftfrakturen zu messen. Ein Trend zur Reduktion von neuen Hüftfrakturen wurde aber beobachtet.

Die Gesamt mortalität lag bei 10 % (101 Patienten) in der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe, verglichen mit 13 % (141 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer 28%igen Reduktion des Gesamt mortalitätsrisikos ($p=0,01$).

Die Rate von verzögerten Hüftfrakturheilungen war vergleichbar zwischen Zoledronsäure (34 [3,2 %]) und Placebo (29 [2,7 %]).

Effekt auf die Knochenmineraldichte (BMD)

In der HORIZON-RFT-Studie erhöhte die Zoledronsäure-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung die BMD an der Gesamthüfte und Schenkelhals zu allen Zeitpunkten. Die Zoledronsäure-Behandlung führte über 24 Monate im Vergleich zur Placebo-Behandlung zu einer Erhöhung der BMD um 5,4 % an der Gesamthüfte und um 4,3 % am Schenkelhals.

Klinische Wirksamkeit bei Männern

In der HORIZON-RFT-Studie wurden 508 Männer randomisiert und bei 185 Patienten wurde die BMD nach 24 Monaten beurteilt. Nach 24 Monaten wurde ein ähnlicher signifikanter Anstieg der BMD an der Gesamthüfte um 3,6 % bei den mit Zoledronsäure behandelten Patienten beobachtet. Dies ist vergleichbar mit den Effekten, die bei postmenopausalen Frauen in der HORIZON-PFT-Studie beobachtet wurden. Die Studie war nicht dafür ausgelegt, eine Verringerung der klinischen Frakturen bei Männern zu zeigen; die Häufigkeit von klinischen Frakturen betrug 7,5 % bei mit Zoledronsäure behandelten Männern im Vergleich zu 8,7 % bei Placebo.

In einer anderen Studie bei Männern (Studie CZOL446M2308) war die einmal jährliche Infusion von Zoledronsäure im Vergleich zur einmal wöchentlichen Gabe von Alendronat bezogen auf die prozentuale Veränderung der Lendenwirbel-BMD nach 24 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert nicht unterlegen.

Klinische Wirksamkeit bei Osteoporose, die mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie assoziiert ist

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Zoledronsäure bei der Behandlung und Prävention der Osteoporose, die mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie assoziiert ist, wurde in einer randomisierten multizentrischen, stratifizierten und aktiv kontrollierten Doppelblindstudie mit 833 Männern und Frauen im Alter von 18 bis 85 Jahren (mittleres Alter der Männer 56,4 Jahre, der Frauen 53,5 Jahre) untersucht. Die Patienten wurden mit oralem Prednison (oder einem Äquivalent) in einer Dosierung von > 7,5 mg täglich behandelt. Die Patienten wurden entsprechend der Dauer des Glukokortikoid-Gebrauchs vor der Randomisierung stratifiziert (≤ 3 Monate versus > 3 Monate). Die Studiendauer betrug ein Jahr. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 5 mg Zoledronsäure als einmalige Infusion oder täglich 5 mg orales Risedronat für ein Jahr. Alle Patienten erhielten zusätzlich täglich 1.000 mg elementares Kalzium sowie 400 bis 1.000 I.E. Vitamin D. Als Beleg für die Wirksamkeit galt der sequenzielle Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Risedronat im Hinblick auf die prozentuale Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, jeweils in der Behandlungs- und der Präventions-Subpopulation. Die Mehrzahl der Patienten erhielt weiterhin Glukokortikoide für die einjährige Dauer der Studie.

Wirkung auf die Knochenmineraldichte (BMD)

Die Zunahme der BMD war in der Zoledronsäure-Gruppe im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses nach 12 Monaten signifikant größer als in der Risedronat-Gruppe (alle $p < 0,03$). In der Subpopulation der Patienten, die Glukokortikoide für länger als 3 Monate vor der Randomisierung erhalten hatten, führte Zoledronsäure zu einem Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule um 4,06 %, verglichen mit 2,71 % unter Risedronat (mittlere Differenz: 1,36 %; $p < 0,001$). In der Subpopulation der Patienten, die Glukokortikoide für 3 Monate oder weniger vor der Randomisierung erhalten hatten, führte Zoledronsäure zu einem Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule um 2,60 %, verglichen mit 0,64 % unter Risedronat (mittlere Differenz: 1,96 %; $p < 0,001$). Die Studie war statistisch nicht darauf ausgelegt, eine Reduktion von klinischen Frakturen im Vergleich zu Risedronat zu zeigen. Die Anzahl von Frakturen war 8 bei mit Zoledronsäure behandelten Patienten im Vergleich zu 7 für mit Risedronat behandelten Patienten ($p=0,8055$).

Klinische Wirksamkeit bei der Behandlung des Morbus Paget des Knochens

Zoledronsäure wurde an Patientinnen und Patienten im Alter über 30 Jahren mit radiologisch bestätigtem, vor allem leichtem bis mäßig schwerem Morbus Paget des Knochens untersucht (mittlere Serum-Spiegel der alkalischen Phosphatase entsprechend dem 2,6fachen bis 3,0fachen altersspezifischen oberen Normalwert bei Aufnahme in die Studie).

Die Wirksamkeit einer Infusion von 5 mg Zoledronsäure im Vergleich zur Einnahme von 30 mg Risedronat einmal täglich während 2 Monaten wurde in zwei sechsmonatigen Vergleichsstudien nachgewiesen. Nach 6 Monaten zeigte Zoledronsäure Ansprech- bzw. Alkalische-Serum-Phosphatase-(SAP)-Normalisierungsraten von 96 % (169/176) bzw. 89 % (156/176) im Vergleich zu 74 % (127/171) bzw. 58 % (99/171) für Risedronat (alle p -Werte $< 0,001$).

Bei den kombinierten Ergebnissen wurde nach 6 Monaten eine ähnliche Abnahme der Schmerzstärke und Schmerzbeeinflussung im Vergleich zum Ausgangswert für Zoledronsäure und Risedronat beobachtet.

Patienten, die am Ende der sechsmonatigen Hauptstudie als Responder klassifiziert wurden (auf die Therapie angesprochen hatten), konnten in eine Nachbeobachtungsphase aufgenommen werden. Von den 153 mit Zoledronsäure und den 115 mit Risedronat behandelten Patienten, die an der Nachbeobachtungsstudie bei einer mittleren Dauer der Nachbeobachtung von 3,8 Jahren nach der Verabreichung teilnahmen, war der Anteil der Patienten, der die Nachbeobachtungsphase wegen der Notwendigkeit einer erneuten Behandlung (klinische Beurteilung) abbrach, mit Risedronat (48 Patienten oder 41,7%) höher als mit Zoledronsäure (11 Patienten oder 7,2%). Die mittlere Dauer, ausgehend von der Erst-Behandlung, bis zum Abbruch der Nachbeobachtungsphase wegen der Notwendigkeit zur Wiederbehandlung des Morbus Paget, war länger bei Zoledronsäure (7,7 Jahre) als bei Risedronat (5,1 Jahre).

6 Patienten, die ein therapeutisches Ansprechen 6 Monate nach der Behandlung mit Zoledronsäure erreichten und später einen Rückfall der Erkrankung während der Nachbeobachtungsphase erlitten, wurden mit Zoledronsäure bei einer mittleren Zeitdauer von 6,5 Jahren nach der Erst-Behandlung bis zur Wiederbehandlung erneut behandelt. 5 der 6 Patienten hatten einen SAP-Wert innerhalb des normalen Bereichs nach 6 Monaten (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Die Knochenhistologie wurde bei 7 Patienten mit Morbus Paget 6 Monate nach Verabreichung von 5 mg Zoledronsäure beurteilt. Die Knochenbiopsien zeigten ein qualitativ normales Gewebe ohne Störung des Knochenumbaus und ohne Mineralisierungsdefekt. Diese Ergebnisse standen im Einklang mit den biochemischen Markern, die auf eine Normalisierung des Knochenumbaus hinwiesen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Zoledronsäure enthaltende Referenzarzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Morbus Paget des Knochens, Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko, Osteoporose bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko und zur Vermeidung von klinischen Frakturen nach einer Hüftfraktur bei Männern und Frauen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Einmalige und mehrfache 5 und 15 Minuten dauernde Infusionen von 2, 4, 8 und 16 mg Zoledronsäure bei 64 Patienten ergaben folgende pharmakokinetische Daten, die sich als dosisunabhängig erwiesen.

Verteilung

Nach Beginn der Infusion von Zoledronsäure stieg der Plasmaspiegel des Wirkstoffs rasch an und erreichte seinen höchsten Wert am Ende der Infusion. Danach nahm der Plasmaspiegel rasch ab auf < 10 % des Höchstwertes nach 4 h und < 1 % nach 24 h, gefolgt von einer lang andauernden Phase sehr geringer Konzentration, nicht mehr als 0,1 % des Höchstwerts.

Elimination

Intravenös verabreichte Zoledronsäure wird in drei Phasen eliminiert: Rasches biphasisches Verschwinden aus dem systemischen Kreislauf mit Halbwertszeiten von $t_{1/2\alpha}$ 0,24 und $t_{1/2\beta}$ 1,87 Stunden, gefolgt von einer langen Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\gamma}$ 146 Stunden. Nach mehrfacher Gabe alle 28 Tage zeigte sich keine Wirkstoffakkumulation im Plasma. Die frühen Verteilungsphasen (α und β , mit den oben genannten $t_{1/2}$ -Werten) repräsentieren vermutlich die schnelle Resorption in den Knochen und die Ausscheidung über die Nieren.

Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, ihre Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form über die Nieren. In den ersten 24 h finden sich $39 \pm 16\%$ der verabreichten Dosis im Urin, während der Rest hauptsächlich an Knochengewebe gebunden ist. Diese Aufnahme in die Knochen ist typisch für alle Bisphosphonate und vermutlich eine Folge der strukturellen Ähnlichkeit zu Pyrophosphat. Wie bei anderen Bisphosphonaten ist die Verweildauer von Zoledronsäure in den Knochen sehr lang. Aus dem Knochengewebe wird der Wirkstoff sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf freigesetzt und über die Nieren eliminiert. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosis $5,04 \pm 2,5$ l/h und bleibt unbeeinflusst von Geschlecht, Alter, Rasse oder Körpergewicht. Die inter- bzw. intraindividuelle Variation der Clearance von Zoledronsäure aus dem Blutplasma wurde mit 36 % bzw. 34 % ermittelt. Eine Verlängerung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte zur Abnahme der Zoledronsäure-Konzentration um 30 % am Ende der Infusion, hatte aber keine Auswirkung auf die Fläche unter der Kurve (Plasmakonzentration gegen Zeit).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu Zoledronsäure durchgeführt. Eine verminderte metabolische Clearance von durch Cytochrom-P450-Enzymsysteme metabolisierten Substanzen ist unwahrscheinlich, weil Zoledronsäure beim Menschen nicht metabolisiert wird und weil sie ein schwacher oder gar kein direkter und/oder irreversibler, stoffwechselabhängiger Inhibitor der P450-Enzyme ist. Zoledronsäure wird nicht stark an Plasmaproteine gebunden (ca. 43-55 % gebunden) und die Bindung ist unabhängig von der Konzentration. Daher sind Interaktionen durch Verdrängung hochgradig proteingebundener Wirkstoffe unwahrscheinlich.

Spezielle Patientengruppen (siehe Abschnitt 4.2)

Nierenfunktionsstörung

Die renale Clearance der Zoledronsäure korrelierte mit der Kreatinin-Clearance, nämlich $75 \pm 33\%$ der Kreatinin-Clearance, und betrug bei den 64 untersuchten Patienten im Mittel 84 ± 29 ml/min (Bereich 22 bis 143 ml/min). Bei leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ein geringer Anstieg der $AUC_{(0-24h)}$ um ungefähr 30-40 %. Unabhängig von der Nierenfunktion kam es nach mehrfacher Gabe nicht zu einer Wirkstoffakkumulation. Daraus ergibt sich, dass eine leichte ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) und eine mäßige Nierenfunktionsstörung bis herunter zu einer Kreatinin-Clearance bis auf 35 ml/min keine Dosisanpassung der Zoledronsäure erfordert. Die Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 35 ml/min) wegen des erhöhten Risikos von Nierenversagen in dieser Population kontraindiziert.

5.3 Pröklinische 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. Bei Studien an Hunden wurden infundierte Einzeldosen von 1,0 mg/kg (basierend auf der AUC das 6fache der empfohlenen human-therapeutischen Exposition), verabreicht über einen Zeitraum von 15 Minuten, gut und ohne eine renale Beeinflussung vertragen.

Subchronische und chronische Toxizität

In Studien mit intravenöser Anwendung wurde die renale Verträglichkeit von Zoledronsäure bei Ratten ermittelt, indem Dosen von 0,6 mg/kg als 15-minütige Infusion in 3-Tages-Intervallen, insgesamt 6-mal (eine kumulative Dosis, die etwa dem 6fachen der human-therapeutischen Exposition, bezogen auf die AUC, entspricht) verabreicht wurden; bei Hunden wurden fünf 15-minütige Infusionen von 0,25 mg/kg, verabreicht in Intervallen von 2-3 Wochen (eine kumulative Dosis, die dem 7fachen der human-therapeutischen Exposition, bezogen auf die AUC, entspricht), gut vertragen. In Studien mit intravenösen Bolus-Verabreichungen verminderte sich die Verträglichkeit mit zunehmender Studienlänge: 0,2 bzw. 0,02 mg/kg täglich wurde für 4 Wochen bei Ratten bzw. Hunden gut vertragen, aber nur 0,01 mg/kg bzw. 0,005 mg/kg bei Ratten bzw. Hunden, wenn die Substanz über einen Zeitraum von 52 Wochen verabreicht wurde.

In Langzeitstudien mit wiederholter Anwendung bei kumulierten Expositionen, die das Maximum der beabsichtigten Human-Exposition ausreichend überschritten, traten toxikologische Wirkungen bei anderen Organen, einschließlich dem Gastrointestinaltrakt und der Leber, sowie an der intravenösen Injektionsstelle auf. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Der häufigste Befund bei Studien mit wiederholter Anwendung war eine vermehrte primäre Spongiosa in der Metaphyse der langen Knochen bei Tieren in der Wachstumsphase mit nahezu allen Dosierungen, ein Befund, der die pharmakologische, antiresorptive Wirkung der Substanz widerspiegelt.

Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen zur Teratogenität erfolgten an zwei Spezies, jeweils mit subkutaner Applikation. An Ratten beobachtete man eine Teratogenität bei Dosierungen ab 0,2 mg/kg als äußere und innere (viszerale) Missbildungen und solche des Skelets. Ein gestörter Geburtsverlauf (Dystokie) wurde bei der niedrigsten an Ratten getesteten Dosis (0,01 mg/kg Körpergewicht) beobachtet. An Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen oder embryo-fetalen Effekte beobachtet, obwohl die mütterliche Toxizität bei 0,1 mg/kg infolge erniedriger Serum-Kalzium-Spiegel ausgeprägt war.

Mutagenität und kanzerogenes Potential

In den durchgeföhrten Mutagenitätstests war Zoledronsäure nicht mutagen. Kanzerogenitätstests ergaben keinen Hinweis auf ein karzinogenes 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 kommen. Es darf weder mit anderen Arzneimitteln gemischt werden noch zusammen mit anderen Arzneimitteln intravenös verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach dem Öffnen: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerzeit nach Zubereitung und die Bedingungen vor der Applikation verantwortlich; normalerweise dürfen 24 h bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kunststoffflasche aus zyklischem Olefin-Polymer (COP), die mit einem Chlorobutyl/Butyl-Gummistopfen und einem Aluminium-Schnappdeckel mit violetter Flip-off-Scheibe aus Kunststoff versehen ist.

Jede Flasche enthält 100 ml Lösung.

Zoledronsäure Teva Pharma steht in Packungen mit 1 Flasche sowie in Bündelpackungen mit 5 (5 x 1) oder 10 (10 x 1) Flaschen zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nur klare, partikelfreie und farblose Lösung darf verwendet werden.

Im Falle gekühlter Lagerung soll die Lösung vor der Infusion Raumtemperatur annehmen. Die Zubereitung der Infusion hat unter aseptischen Bedingung zu erfolgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/772/001
EU/1/12/772/002
EU/1/12/772/005

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. August 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung in Beuteln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der Osteoporose

- bei postmenopausalen Frauen
- bei erwachsenen Männern

mit einem erhöhten Risiko für Frakturen, einschließlich bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur.

Behandlung der Osteoporose im Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie

- bei postmenopausalen Frauen
- bei erwachsenen Männern

mit erhöhtem Frakturrisiko.

Behandlung des Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Vor der Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma müssen die Patienten eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) erhalten. Dies ist besonders wichtig bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre) und bei Patienten, die eine diuretische Behandlung erhalten.

Zusammen mit der Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma wird eine ausreichende Einnahme von Kalzium und Vitamin D empfohlen.

Osteoporose

Zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose, der Osteoporose bei Männern und der Behandlung der Osteoporose in Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie wird eine intravenöse Infusion von 5 mg Zoledronsäure Teva Pharma einmal jährlich empfohlen.

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens

und potenzieller Risiken von Zoledronsäure Teva Pharma für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

Bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur wird die Verabreichung der Infusion von Zoledronsäure frühestens zwei Wochen nach der operativen Versorgung der Hüftfraktur empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur wird eine Initialdosis von 50.000 bis 125.000 I.E. oralem oder intramuskulärem Vitamin D vor der ersten Zoledronsäure-Infusion empfohlen.

Morbus Paget

Für die Behandlung des Morbus Paget sollte Zoledronsäure Teva Pharma nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung des Morbus Paget haben. Die empfohlene Dosis ist eine intravenöse Infusion von 5 mg Zoledronsäure Teva Pharma. Bei Patienten mit Morbus Paget wird dringend angeraten, eine ausreichende Zufuhr von Kalzium, entsprechend zweimal täglich mindestens 500 mg elementarem Kalzium, für mindestens 10 Tage nach der Gabe von Zoledronsäure Teva Pharma sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Wiederbehandlung des Morbus Paget: Nach einer Erst-Behandlung des Morbus Paget mit Zoledronsäure wurde ein langer Remissionszeitraum bei Patienten beobachtet, die auf die Therapie angesprochen haben. Die Wiederbehandlung besteht aus einer weiteren intravenösen Infusion von 5 mg Zoledronsäure Teva Pharma in einem Abstand von einem Jahr oder länger nach der Erst-Behandlung bei Patienten, die einen Rückfall hatten. Zur Wiederbehandlung des Morbus Paget sind wenige Daten verfügbar (siehe Abschnitt 5.1).

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Zoledronsäure Teva Pharma ist bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance \geq 35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

Eine Dosisanpassung ist nicht notwendig, da die Bioverfügbarkeit, Distribution und Elimination bei älteren Patienten ähnlich wie bei jüngeren ist.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zoledronsäure bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Zoledronsäure Teva Pharma wird durch einen entlüfteten Infusionsschlauch und langsam mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit verabreicht. Die Dauer der Infusion muss mindestens 15 Minuten betragen. Hinweise für die Infusion von Zoledronsäure Teva Pharma siehe Abschnitt 6.6.

An Patienten, die mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden, sollte die Gebrauchsinformation und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).

- Schwere Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion

Die Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min) wegen des erhöhten Risikos von Nierenversagen in dieser Population kontraindiziert.

Nierenfunktionsstörungen wurde nach der Verabreichung von Zoledronsäure festgestellt (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierendysfunktion oder mit anderen Risiken, einschließlich fortgeschrittenem Alter, gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, gleichzeitiger diuretischer Therapie (siehe Abschnitt 4.5) oder Dehydratation, die nach der Verabreichung von Zoledronsäure auftrat. Nierenfunktionsstörungen wurden bei Patienten nach einer einzigen Verabreichung festgestellt. Ein dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierenversagen mit letalem Ausgang trat selten bei Patienten mit einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung oder anderen der oben beschriebenen Risikofaktoren auf.

Die folgenden Vorsichtsmaßnahmen sollten berücksichtigt werden, um das Risiko einer renalen Nebenwirkung zu verringern:

- Die Kreatinin-Clearance sollte vor jeder Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma auf der Basis des gegenwärtigen Körpergewichts unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet werden.
- Ein vorübergehender Anstieg der Serum-Kreatinin-Konzentration kann bei Patienten mit vorbestehender Nierenfunktionsstörung stärker sein.
- Bei Patienten mit einem erhöhtem Risiko sollte die Überwachung des Serum-Kreatinins in Betracht gezogen werden.
- Zoledronsäure Teva Pharma sollte bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinflussen könnten, mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten, insbesondere ältere Patienten und solche mit einer diuretischen Therapie, sollten vor der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma angemessen mit Flüssigkeit versorgt worden sein.
- Eine einzelne Dosis von Zoledronsäure Teva Pharma sollte 5 mg nicht überschreiten und die Dauer der Infusion sollte mindestens 15 Minuten betragen (siehe Abschnitt 4.2).

Hypokalzämie

Eine vorbestehende Hypokalzämie ist vor Beginn der Therapie mit Zoledronsäure Teva Pharma durch ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D zu behandeln (siehe Abschnitt 4.3). Auch andere Störungen des Mineralstoffhaushalts sind wirksam zu behandeln (z. B. verminderte Funktion der Nebenschilddrüsen, intestinale Kalzium-Malabsorption). Der Arzt sollte eine klinische Überwachung dieser Patienten in Erwägung ziehen.

Für den Morbus Paget ist ein beschleunigter Umbau des Knochengewebes kennzeichnend. Wegen des schnellen Einsetzens der Wirkung von Zoledronsäure auf den Knochenumbau kann sich eine vorübergehende, mitunter symptomatische Hypokalzämie entwickeln, deren Maximum üblicherweise innerhalb der ersten 10 Tage nach der Infusion von Zoledronsäure Teva Pharma auftritt (siehe Abschnitt 4.8).

Zusammen mit der Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma wird eine ausreichende Einnahme von Kalzium und Vitamin D empfohlen. Zusätzlich ist es sehr ratsam, bei Patienten mit Morbus Paget eine ausreichende Zufuhr von Kalzium, entsprechend zweimal täglich mindestens 500 mg

elementarem Kalzium, für mindestens 10 Tage nach der Gabe von Zoledronsäure Teva Pharma sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten müssen über die Symptome einer Hypokalzämie informiert und während der Risikozeitspanne angemessen klinisch überwacht werden. Bei Patienten mit Morbus Paget wird die Messung des Serum-Kalziums vor der Infusion von Zoledronsäure Teva Pharma empfohlen.

Selten wurde bei Patienten, die Bisphosphonate, einschließlich Zoledronsäure, erhielten, über schwere und gelegentlich behindernde Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Osteonekrosen im Kieferbereich

Nach Markteinführung wurde bei Patienten mit Osteoporose, die Zoledronsäure Teva Pharma erhielten, über Osteonekrosen im Kieferbereich berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund verschoben werden. Eine zahnärztliche Untersuchung mit präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Folgende Faktoren sollten in die Bewertung des Patientenrisikos, eine Osteonekrose im Kieferbereich zu entwickeln, einbezogen werden:

- Die Wirksamkeit des Arzneimittels, das die Knochenresorption hemmt (höheres Risiko für hochwirksame Substanzen), die Art der Verabreichung (höheres Risiko für die parenterale Verabreichung) und die kumulative Dosis der Knochenresorptionstherapie.
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen.
- Begleitende Therapien: Kortikosteroide, Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren, Strahlentherapie an Kopf und Hals.
- Schlechte Mundhygiene, parodontale Erkrankungen schlecht sitzender Zahnersatz, Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, invasive zahnärztliche Eingriffe, wie z. B. Zahnxtraktionen.

Während der Behandlung mit Zoledronsäure sollten alle Patienten ermutigt werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, routinäre zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen und sofort über Symptome im Mund, wie Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, Nichtverheilen von Wunden oder Sekretaustritt zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe mit Vorsicht durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Zoledronsäure vermieden werden.

Der Behandlungsplan für Patienten, die Osteonekrosen im Kieferbereich entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise in 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.

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

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

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfäkturen 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.

Allgemeines

Die Häufigkeit der Symptome, welche innerhalb der ersten drei Tage nach der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma auftreten, kann durch Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen kurz nach der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma reduziert werden.

Andere Arzneimittel, die Zoledronsäure als Wirkstoff enthalten, sind für onkologische Indikationen erhältlich. Patienten, die mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden, dürfen nicht gleichzeitig ein solches Arzneimittel oder ein anderes Bisphosphonat erhalten, weil die kombinierte Wirkung dieser Stoffe nicht bekannt ist.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln durchgeführt. Zoledronsäure wird nicht systemisch metabolisiert und hat *in vitro* keinen Einfluss auf die menschlichen Cytochrom-P450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2). Da Zoledronsäure nicht stark an Plasmaproteine gebunden wird (ca. 43-55 % gebunden), sind Interaktionen als Folge der Verdrängung hochgradig proteingebundener Arzneimittel unwahrscheinlich.

Die Elimination der Zoledronsäure erfolgt durch renale Ausscheidung. Vorsicht ist angezeigt, falls Zoledronsäure Teva Pharma zusammen mit Arzneimitteln angewendet wird, welche die Nierenfunktion wesentlich beeinflussen können (z. B. Aminoglykoside oder Diuretika, die eine Dehydratation bewirken können) (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung können die Blutspiegel von begleitend verabreichten Arzneimitteln, die primär über die Niere ausgeschieden werden, ansteigen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Zoledronsäure Teva Pharma wird bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Zoledronsäure Teva Pharma ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Zoledronsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Zoledronsäure haben reproduktionstoxikologische Effekte,

einschließlich Missbildungen (siehe Abschnitt 5.3), gezeigt. Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Stillzeit

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

Fertilität

Zoledronsäure wurde an Ratten auf mögliche unerwünschte Wirkungen auf die Fertilität der Eltern und der F1-Generation untersucht. Dies führte zu überschießenden pharmakologischen Effekten, die als Wirkstoff-bedingte Hemmung der skelettalen Kalzium-Mobilisierung gewertet wurden, und die zum Zeitraum der Geburt zu Hypokalzämie, einem Klasseneffekt der Bisphosphonate, zu Dystokie und zum frühen Abbruch der Studie führten. Folglich machten es diese Ergebnisse unmöglich, maßgebliche Auswirkung von Zoledronsäure auf die Fertilität beim Menschen zu bestimmen.

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

Nebenwirkungen, wie Schwindel, können die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu steuern oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Gesamtprozentzahl an Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, betrug 44,7 %, 16,7 % bzw. 10,2 % nach der ersten, der zweiten bzw. dritten Infusion. Auftreten von individuellen Nebenwirkungen nach der ersten Infusion: Pyrexie (17,1 %), Myalgie (7,8 %), Influenza-ähnliche Erkrankung (6,7 %), Arthralgie (4,8 %) und Kopfschmerzen (5,1 %). Die Häufigkeit dieser Reaktionen nahm mit den nachfolgenden jährlichen Verabreichungen von Zoledronsäure merklich ab. Die Mehrzahl dieser Reaktionen trat innerhalb der ersten drei Tage nach der Verabreichung von Zoledronsäure auf. Die Mehrzahl dieser Reaktionen war leicht bis mäßig und ging innerhalb von drei Tagen nach Beginn des Ereignisses zurück. Der prozentuale Anteil der Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, war niedriger in einer kleineren Studie (19,5 %, 10,4 % bzw. 10,7 % nach der ersten, zweiten bzw. dritten Infusion), in der den Nebenwirkungen vorgebeugt wurde.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1 entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitsgruppen aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppen werden unter Verwendung der folgenden Konvention festgelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$), selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Influenza, Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Gelegentlich</i>	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Nicht bekannt**</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener Fälle von Bronchokonstriktion, Urtikaria und Angioödem und sehr seltener Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Häufig</i> <i>Gelegentlich</i>	Hypokalzämie* Verminderter Appetit

Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Kopfschmerz, Schwindel
	<i>Gelegentlich</i>	Lethargie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Tremor, Synkope, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Hyperämie der Augen
	<i>Gelegentlich</i>	Konjunktivitis, Augenschmerz
	<i>Selten</i>	Uveitis, Episkleritis, Iritis
	<i>Nicht bekannt**</i>	Skleritis und Parophthalmia
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Gelegentlich</i>	Vertigo
Herzerkrankungen	<i>Häufig</i>	Vorhofflimmern
	<i>Gelegentlich</i>	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Hypertonie, Gesichtsrötung
	<i>Nicht bekannt**</i>	Hypotension (einige Patienten hatten zugrunde liegende Risikofaktoren)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Gelegentlich</i>	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Häufig</i>	Übelkeit, Erbrechen, Diarröh
	<i>Gelegentlich</i>	Dyspepsie, Schmerz im Oberbauch, Bauchschmerz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Verstopfung, trockener Mund, Ösophagitis, Zahnschmerz, Gastritis [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Gelegentlich</i>	Hautausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Rückenschmerz, Schmerz in den Extremitäten
	<i>Gelegentlich</i>	Nackenschmerzen, muskuloskelettale Steifheit, Gelenkschwellung, Muskelpasmen, Schulterschmerz, muskuloskelettaler Brustschmerz, muskuloskelettaler Schmerz, Gelenksteifigkeit, Arthritis, Muskelschwäche
	<i>Selten</i>	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† (Nebenwirkungen der Substanzklasse der Bisphosphonate)
	<i>Sehr selten</i>	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs† (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
	<i>Nicht bekannt**</i>	Osteonekrose des Kiefers (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 „Klasseneffekte“)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Gelegentlich</i>	Serum-Kreatinin erhöht, Pollakisurie, Proteinurie
	<i>Nicht bekannt**</i>	Nierenfunktionsstörung. In seltenen Fällen wurde bei Patienten mit vorbestehender renaler Dysfunktion oder anderen Risikofaktoren, wie z.B. fortgeschrittenem Alter, bei gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, bei

		gleichzeitiger diuretischer Therapie oder bei Dehydrierung im Zeitraum nach der Infusion, über ein dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierenversagen mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 „Klasseneffekte“)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig</i>	Pyrexie
	<i>Häufig</i>	Influenza-ähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Müdigkeit, Asthenie, Schmerz, Unwohlsein, Reaktion an der Infusionsstelle
	<i>Gelegentlich</i>	Periphere Ödeme, Durst, Akute-Phase-Reaktion, nichtkardialer Brustschmerz
	<i>Nicht bekannt**</i>	Dehydrierung infolge von Post-Infusions-Symptomen, wie Fieber, Erbrechen und Diarröh
Untersuchungen	<i>Häufig</i>	C-reaktives Protein erhöht
	<i>Gelegentlich</i>	Serum-Kalzium erniedrigt

Wurde bei Patienten beobachtet, die begleitend Glukokortikoide einnahmen.

* Häufig nur bei Morbus Paget.

** Basierend auf Berichten nach der Markteinführung. Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

† Identifiziert nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorhofflimmern

In der HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (siehe Abschnitt 5.1) betrug die Gesamthäufigkeit an Vorhofflimmern 2,5 % (96 von 3.862) bzw. 1,9 % (75 von 3.852) bei Patienten, die Zoledronsäure bzw. Placebo erhielten. Die Häufigkeit der als schwerwiegende Nebenwirkungen gemeldeten Fälle an Vorhofflimmern war bei Patienten, die Zoledronsäure erhielten, erhöht (1,3 %) (51 von 3.862) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (0,6 %) (22 von 3.852). Der Mechanismus hinter der vermehrten Häufigkeit an Vorhofflimmern ist unbekannt. In den Osteoporose-Studien (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) war die Gesamthäufigkeit von Vorhofflimmern zwischen Zoledronsäure (2,6 %) und Placebo (2,1 %) vergleichbar. Die Gesamthäufigkeit von Vorhofflimmern, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde, lag bei 1,3 % für Zoledronsäure und 0,8 % für Placebo.

Klasseneffekte:

Nierenfunktionsstörung

Zoledronsäure wurde mit Nierenfunktionsstörungen, die sich als Abnahme der Nierenfunktion (d. h. einer Erhöhung des Serum-Kreatinins) und in seltenen Fällen als akutes Nierenversagen äußerten, in Verbindung gebracht. Nierenfunktionsstörungen wurden nach Anwendung von Zoledronsäure beobachtet; insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierendysfunktion oder zusätzlichen Risikofaktoren (z. B. fortgeschrittenes Alter, Krebspatienten unter Chemotherapie, gleichzeitige Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, gleichzeitige diuretische Therapie, schwere Dehydratation). Die meisten dieser Patienten erhielten eine Dosis von 4 mg alle 3-4 Wochen. Nierenfunktionsstörungen wurden jedoch auch nach Verabreichung einer Einzeldosis beobachtet.

Die Veränderung der Kreatinin-Clearance (jährlich vor der Verabreichung gemessen) und das Auftreten von Nierenversagen sowie einer eingeschränkten Nierenfunktion waren in klinischen Studien bei Osteoporose über drei Jahre vergleichbar zwischen der Zoledronsäure- und der Placebo-Gruppe. Eine vorübergehende Erhöhung des Serum-Kreatinins innerhalb von 10 Tagen nach Gabe wurde bei 1,8 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten gegenüber 0,8 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Hypokalzämie

In klinischen Studien bei Osteoporose wiesen nach Verabreichung von Zoledronsäure ca. 0,2 % der Patienten eine merkliche Erniedrigung des Serum-Kalzium-Spiegels auf (weniger als 1,87 mmol/l). Es wurden keine Fälle von symptomatischer Hypokalzämie beobachtet.

In den Morbus-Paget-Studien wurde bei ca. 1 % der Patienten eine symptomatische Hypokalzämie beobachtet, welche sich in allen Fällen normalisierte.

Basierend auf der Bewertung der Laborbefunde traten die vorübergehenden asymptomatischen Kalzium-Werte, die unterhalb des normalen Schwankungsbereichs (weniger als 2,10 mmol/l) lagen, bei 2,3 % der mit Zoledronsäure in einer großen klinischen Studie behandelten Patienten im Vergleich zu 21 % der mit Zoledronsäure in den Morbus-Paget-Studien behandelten Patienten auf. Die Häufigkeit einer Hypokalzämie war nach den anschließenden Infusionen wesentlich geringer.

Alle Patienten erhielten ergänzend ausreichende Mengen Vitamin D und Kalzium in der Studie zur postmenopausalen Osteoporose, in der Studie zur Vermeidung von klinischen Frakturen nach einer Hüftfraktur und in den Morbus-Paget-Studien (siehe Abschnitt 4.2). In der Studie zur Vermeidung von klinischen Frakturen nach einer kürzlich erlittenen Hüftfraktur wurden die Vitamin-D-Spiegel nicht routinemäßig gemessen, jedoch erhielt die Mehrzahl der Patienten eine Initialdosis Vitamin D vor der Verabreichung von Zoledronsäure (siehe Abschnitt 4.2).

Lokale Reaktionen

Nach der Verabreichung von Zoledronsäure in einer großen klinischen Studie wurde über lokale Reaktionen an der Infusionsstelle, wie Rötung, Schwellung und/oder Schmerz, berichtet (0,7 %).

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde berichtet, vor allem bei Krebspatienten, die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die die Knochenresorption hemmen (einschließlich Zoledronsäure) (siehe Abschnitt 4.4). In einer großen klinischen Studie mit 7.736 Patienten trat Osteonekrose im Kieferbereich bei einem mit Zoledronsäure und bei einem mit Placebo behandelten Patienten auf. Über Fälle von Osteonekrosen im Kieferbereich wurde nach der Markteinführung von Zoledronsäure Teva Pharma berichtet.

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 anzugeben.

4.9 Überdosierung

Die klinische Erfahrung mit akuten Überdosierungen ist begrenzt. Patienten, die eine höhere als die empfohlene Dosierung erhalten haben, müssen sorgfältig überwacht werden. Im Falle einer Überdosierung, die zu einer klinisch relevanten Hypokalzämie führt, kann durch Gabe von oralem Kalzium und/oder einer intravenösen Infusion von Kalziumgluconat ein Ausgleich erreicht werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Zoledronsäure gehört zur Klasse der stickstoffhaltigen Bisphosphonate und wirkt primär auf den Knochen. Sie ist ein Inhibitor der Osteoklasten-vermittelten Knochenresorption.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die selektive Wirkung von Bisphosphonaten auf die Knochen beruht auf ihrer hohen Affinität zum mineralisierten Knochen.

Wichtigstes molekulares Angriffsziel der Zoledronsäure in den Osteoklasten ist das Enzym Farnesylypyrophosphat-Synthase. Die lange Wirkdauer der Zoledronsäure wird auf ihre hohe Bindungsaffinität zum aktiven Zentrum der Farnesylypyrophosphat-(FPP)-Synthase und auf ihre starke Bindung an Knochenmineralien zurückgeführt.

Die Behandlung mit Zoledronsäure reduzierte schnell die erhöhte postmenopausale Knochenumbaurate. Die Resorptionsmarker erreichten am Tag 7, die Bildungsmarker nach 12 Wochen die tiefste Konzentration. Anschließend stabilisierten sich die Knochenmarker innerhalb des prämenopausalen Bereichs. Bei wiederholter jährlicher Dosierung trat keine fortschreitende Reduktion von Knochenumbaumarkern auf.

Klinische Wirksamkeit bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (PFT)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Zoledronsäure 5 mg einmal jährlich für 3 aufeinanderfolgende Jahre wurde bei postmenopausalen Frauen (7.736 Frauen im Alter zwischen 65 und 89 Jahren) mit entweder einem Knochendichtewert-(BMD)-T-Score für den Schenkelhals $\leq -1,5$ und mindestens zwei leichten oder einer mittelschweren bestehenden Wirbelkörperfraktur oder einem BMD-T-Score für den Schenkelhals $\leq -2,5$ mit oder ohne Anzeichen einer bestehenden Wirbelkörperfraktur aufgezeigt. 85 % der Patientinnen waren Bisphosphonat-naiv. Die Frauen, bei denen die Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen untersucht wurde, erhielten gleichzeitig keine Osteoporose-Therapie. Bei den Frauen, die zur Bewertung von Hüftfrakturen und allgemeinen klinischen Frakturen beitrugen, war dies erlaubt. Eine gleichzeitige Osteoporose-Therapie beinhaltete: Calcitonin, Raloxifen, Tamoxifen, Hormonersatztherapie, Tibolon; andere Bisphosphonate waren ausgeschlossen. Alle Frauen erhielten täglich 1.000 bis 1.500 mg elementares Kalzium und 400 bis 1.200 I.E. Vitamin D.

Effekte auf morphometrische Wirbelkörperfrakturen

Zoledronsäure senkte signifikant über einen Zeitraum von drei Jahren sowie bereits nach einem Jahr die Häufigkeit von einer oder mehreren neuen Wirbelkörperfrakturen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Zusammenfassung der Wirksamkeit bei Wirbelkörperfrakturen nach 12, 24 und 36 Monaten

Endpunkt	Zoledron-säure (%)	Placebo (%)	Absolute Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (KI)	Relative Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (KI)
Mindestens eine neue Wirbelkörperfraktur (Jahr 0-1)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43; 72)**
Mindestens eine neue Wirbelkörperfraktur (Jahr 0-2)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62; 78)**
Mindestens eine neue Wirbelkörperfraktur (Jahr 0-3)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62; 76)**
** p < 0,0001				

Zoledronsäure-behandelte Patientinnen von 75 Jahren und älter hatten ein um 60 % verringertes Risiko für Wirbelkörperfrakturen, verglichen mit Placebo-Patientinnen ($p < 0,0001$).

Effekte auf Hüftfrakturen

Zoledronsäure wies eine gleich bleibende Wirkung über drei Jahre auf, die in einem um 41 % (95-KI: 17 % bis 58 %) reduzierten Risiko für Hüftfrakturen resultierte. Die Häufigkeit von Hüftfrakturen betrug 1,44 % für Zoledronsäure-Patientinnen, verglichen mit 2,49 % für Placebo-Patientinnen. Die Risikoreduktion betrug 51 % bei Bisphosphonat-naiven Patientinnen und 42 % bei Patientinnen, bei denen eine begleitende Osteoporose-Therapie erlaubt war.

Effekte auf alle klinischen Frakturen

Alle klinischen Frakturen wurden auf der Basis von radiographischen und/oder klinischen Nachweisen verifiziert. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Vergleich der Häufigkeiten für die wichtigsten klinischen Frakturgruppen über einen Zeitraum von drei Jahren

Endpunkt	Zoledron-säure (N=3.875) Inzidenz (%)	Placebo (N=3.861) Inzidenz (%)	Absolute Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (KI)	Relative Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (KI)
Alle klinischen Frakturen (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23; 42)**
Klinische Wirbelkörperfrakturen (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63; 86)**
Nicht-Wirbelkörperfraktur (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*

*p-Wert < 0,001, **p-Wert < 0,0001
(1) ohne Finger-, Zeh- und Gesichtsfrakturen
(2) einschließlich klinischer Brust- und Lendenwirbelkörperfrakturen

Effekt auf die Knochenmineraldichte (BMD)

Zoledronsäure erhöhte die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule, Hüfte und am distalen Radius verglichen mit der Placebo-Behandlung signifikant zu allen Zeitpunkten (6, 12, 24 und 36 Monate). Verglichen mit der Placebo-Behandlung führte die Behandlung mit Zoledronsäure über drei Jahre zu einer Erhöhung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule um 6,7 %, der gesamten Hüfte um 6,0 %, des Schenkelhals um 5,1 % und des distalen Radius um 3,2 %.

Knochenhistologie

Bei 152 postmenopausalen osteoporotischen Patientinnen, die mit Zoledronsäure (n=82) oder Placebo (n=70) behandelt wurden, wurden ein Jahr nach der dritten jährlichen Dosis Knochenbiopsien aus dem Beckenkamm entnommen. Die histomorphometrische Analyse zeigte eine 63%ige Reduktion des Knochenumbaus. Bei mit Zoledronsäure behandelten Patientinnen wurde keine Osteomalazie, Knochenmarksfibrose oder Geflechtknochenbildung festgestellt. Tetrazyklin-Markierungen wurden bei allen außer einer von 82 Biopsien von mit Zoledronsäure behandelten Patientinnen gefunden. Eine Mikrocomputertomographie-(µCT-)Analyse zeigte bei mit Zoledronsäure behandelten Patientinnen im Vergleich zu Placebo eine Erhöhung des trabekulären Knochenvolumens und den Erhalt der trabekulären Knochenarchitektur.

Knochenumsatzmarker

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BSAP), das N-terminale Propeptid des Typ-I-Kollagen (P1NP) im Serum und das Beta-C-Telopeptid (b-CTX) im Serum wurden in Untergruppen von 517 bis 1.246 Patienten in periodischen Intervallen während der Studiendauer bestimmt. Die Behandlung mit einer jährlichen 5-mg-Dosis Zoledronsäure reduzierte BSAP nach 12 Monaten signifikant um 30 % im Vergleich zum Ausgangswert und wurde bei 28 % unterhalb des Ausgangswerts bis 36 Monate gehalten. P1NP wurde signifikant um 61 % unterhalb des Ausgangswerts nach 12 Monaten reduziert und wurde bei 52 % unterhalb des Ausgangswerts bis 36 Monate gehalten. B-CTX wurde signifikant um 61 % unterhalb des Ausgangswertes nach 12 Monaten reduziert und wurde bei 55 % unterhalb des Ausgangswerts bis 36 Monate gehalten. Während der gesamten Zeit lagen die Marker des Knochenumbaus am Ende eines jeden Jahres innerhalb des prämenopausalen Bereichs. Wiederholte Verabreichungen führten nicht zu einer weiteren Reduktion der Knochenumbaumarker.

Effekte auf die Körpergröße

In der 3-Jahres-Osteoporosestudie wurde jährlich die Körpergröße im Stehen mit einem Stadiometer gemessen. Die Zoledronsäure-Gruppe wies eine um ca. 2,5 mm geringere Abnahme der Körpergröße im Vergleich zur Placebo-Gruppe auf (95%-KI: 1,6 mm; 3,5 mm) [p< 0,0001].

Anzahl Tage mit Behinderung

Verglichen mit Placebo reduzierte Zoledronsäure die mittlere Anzahl der Tage mit eingeschränkter Aktivität bzw. die Anzahl der Tage mit Bettlägerigkeit aufgrund von Rückenschmerzen signifikant um 17,9 Tage bzw. 11,3 Tage. Die mittlere Anzahl der Tage mit eingeschränkter Aktivität bzw. mit Bettlägerigkeit aufgrund von Frakturen wurden signifikant um 2,9 bzw. 0,5 Tage im Vergleich zu Placebo reduziert (alle p< 0,01).

Klinische Wirksamkeit der Osteoporose-Behandlung bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für Frakturen nach einer kürzlich erlittenen Hüftfraktur (RFT)

Die Häufigkeit von klinischen Frakturen, einschließlich vertebraler, nicht-vertebraler und Hüftfrakturen, wurde bei 2.127 Männern und Frauen im Alter von 50-95 Jahren (mittleres Alter 74,5 Jahre) untersucht, die kürzlich (innerhalb von 90 Tagen) eine niedrig-traumatische Hüftfraktur erlitten hatten und für eine mittlere Dauer von 2 Jahren unter der Studienbehandlung beobachtet wurden. Ca. 42 % der Patienten hatten einen Schenkelhals-BMD-T-Score unter -2,5 und ca. 45 % der Patienten hatten einen Schenkelhals-BMD-T-Score über -2,5. Zoledronsäure wurde solange einmal jährlich verabreicht, bis wenigstens 211 Patienten aus der Studienpopulation bestätigte klinische Frakturen hatten. Die Vitamin-D-Spiegel wurden nicht routinemäßig gemessen, aber die Mehrheit der Patienten erhielt eine Anfangsdosis Vitamin D (50.000 bis 125.000 I.E. oral oder intramuskulär) 2 Wochen vor der Infusion. Alle Teilnehmer erhielten eine Supplementierung von 1.000 bis 1.500 mg elementarem Kalzium plus 800 bis 1.200 I.E. Vitamin D pro Tag. 95 % der Patienten erhielten die Infusion zwei oder mehr Wochen nach der operativen Versorgung der Hüftfraktur, und der mediane Zeitpunkt der Infusion lag bei ca. 6 Wochen nach der operativen Versorgung der Hüftfraktur. Der primäre Wirksamkeitsparameter war die Häufigkeit von klinischen Frakturen über die Zeitdauer der Studie.

Effekte auf alle klinischen Frakturen

Die Häufigkeiten der wichtigsten klinischen Frakturgruppen sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4 Vergleich der Häufigkeiten für die wichtigsten klinischen Frakturgruppen

Ergebnis	Zoledronsäure (N=1.065) Inzidenz (%)	Placebo (N=1.062) Inzidenz (%)	Absolute Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (CI)	Relative Risikoreduktion der Fraktur- Inzidenz % (CI)
Alle klinischen Frakturen (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Klinische Wirbelkörperfraktur (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nicht- Wirbelkörperfraktur (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*

*p-Wert <0,05, **p-Wert <0,01
(1) ohne Finger-, Zeh- und Gesichtsfrakturen
(2) einschließlich klinischer Brust- und Lendenwirbelkörperfrakturen

Die Studie war nicht dazu ausgelegt, signifikante Unterschiede bei Hüftfrakturen zu messen. Ein Trend zur Reduktion von neuen Hüftfrakturen wurde aber beobachtet.

Die Gesamtmortalität lag bei 10 % (101 Patienten) in der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe, verglichen mit 13 % (141 Patienten) in der Placebo-Gruppe. Dies entspricht einer 28%igen Reduktion des Gesamtmortalitätsrisikos ($p=0,01$).

Die Rate von verzögerten Hüftfrakturheilungen war vergleichbar zwischen Zoledronsäure (34 [3,2 %]) und Placebo (29 [2,7 %]).

Effekt auf die Knochenmineraldichte (BMD)

In der HORIZON-RFT-Studie erhöhte die Zoledronsäure-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Behandlung die BMD an der Gesamthüfte und Schenkelhals zu allen Zeitpunkten. Die Zoledronsäure-Behandlung führte über 24 Monate im Vergleich zur Placebo-Behandlung zu einer Erhöhung der BMD um 5,4 % an der Gesamthüfte und um 4,3 % am Schenkelhals.

Klinische Wirksamkeit bei Männern

In der HORIZON-RFT-Studie wurden 508 Männer randomisiert und bei 185 Patienten wurde die BMD nach 24 Monaten beurteilt. Nach 24 Monaten wurde ein ähnlicher signifikanter Anstieg der BMD an der Gesamthüfte um 3,6 % bei den mit Zoledronsäure behandelten Patienten beobachtet. Dies ist vergleichbar mit den Effekten, die bei postmenopausalen Frauen in der HORIZON-PFT-Studie beobachtet wurden. Die Studie war nicht dafür ausgelegt, eine Verringerung der klinischen Frakturen bei Männern zu zeigen; die Häufigkeit von klinischen Frakturen betrug 7,5 % bei mit Zoledronsäure behandelten Männern im Vergleich zu 8,7 % bei Placebo.

In einer anderen Studie bei Männern (Studie CZOL446M2308) war die einmal jährliche Infusion von Zoledronsäure im Vergleich zur einmal wöchentlichen Gabe von Alendronat bezogen auf die prozentuale Veränderung der Lendenwirbel-BMD nach 24 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert nicht unterlegen.

Klinische Wirksamkeit bei Osteoporose, die mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie assoziiert ist

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Zoledronsäure bei der Behandlung und Prävention der Osteoporose, die mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie assoziiert ist, wurde in einer randomisierten multizentrischen, stratifizierten und aktiv kontrollierten Doppelblindstudie mit 833 Männern und Frauen im Alter von 18 bis 85 Jahren (mittleres Alter der Männer 56,4 Jahre, der Frauen 53,5 Jahre) untersucht. Die Patienten wurden mit oralem Prednison (oder einem Äquivalent) in einer Dosierung von > 7,5 mg täglich behandelt. Die Patienten wurden entsprechend der Dauer des Glukokortikoid-Gebrauchs vor der Randomisierung stratifiziert (≤ 3 Monate versus > 3 Monate). Die Studiendauer betrug ein Jahr. Die Patienten erhielten randomisiert entweder 5 mg Zoledronsäure als einmalige Infusion oder täglich 5 mg orales Risedronat für ein Jahr. Alle Patienten erhielten zusätzlich täglich 1.000 mg elementares Kalzium sowie 400 bis 1.000 I.E. Vitamin D. Als Beleg für die Wirksamkeit galt der sequenzielle Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Risedronat im Hinblick auf die prozentuale Veränderung der BMD der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten im Vergleich zum Ausgangswert, jeweils in der Behandlungs- und der Präventions-Subpopulation. Die Mehrzahl der Patienten erhielt weiterhin Glukokortikoide für die einjährige Dauer der Studie.

Wirkung auf die Knochenmineraldichte (BMD)

Die Zunahme der BMD war in der Zoledronsäure-Gruppe im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses nach 12 Monaten signifikant größer als in der Risedronat-Gruppe (alle $p < 0,03$). In der Subpopulation der Patienten, die Glukokortikoide für länger als 3 Monate vor der Randomisierung erhalten hatten, führte Zoledronsäure zu einem Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule um 4,06 %, verglichen mit 2,71 % unter Risedronat (mittlere Differenz: 1,36 %; $p < 0,001$). In der Subpopulation der Patienten, die Glukokortikoide für 3 Monate oder weniger vor der Randomisierung erhalten hatten, führte Zoledronsäure zu einem Anstieg der BMD der Lendenwirbelsäule um 2,60 %, verglichen mit 0,64 % unter Risedronat (mittlere Differenz: 1,96 %; $p < 0,001$). Die Studie war statistisch nicht darauf ausgelegt, eine Reduktion von klinischen Frakturen im Vergleich zu Risedronat zu zeigen. Die Anzahl von Frakturen war 8 bei mit Zoledronsäure behandelten Patienten im Vergleich zu 7 für mit Risedronat behandelten Patienten ($p=0,8055$).

Klinische Wirksamkeit bei der Behandlung des Morbus Paget des Knochens

Zoledronsäure wurde an Patientinnen und Patienten im Alter über 30 Jahren mit radiologisch bestätigtem, vor allem leichtem bis mäßig schwerem Morbus Paget des Knochens untersucht (mittlere Serum-Spiegel der alkalischen Phosphatase entsprechend dem 2,6fachen bis 3,0fachen altersspezifischen oberen Normalwert bei Aufnahme in die Studie).

Die Wirksamkeit einer Infusion von 5 mg Zoledronsäure im Vergleich zur Einnahme von 30 mg Risedronat einmal täglich während 2 Monaten wurde in zwei sechsmonatigen Vergleichsstudien nachgewiesen. Nach 6 Monaten zeigte Zoledronsäure Ansprech- bzw. Alkalische-Serum-Phosphatase-(SAP)-Normalisierungsraten von 96 % (169/176) bzw. 89 % (156/176) im Vergleich zu 74 % (127/171) bzw. 58 % (99/171) für Risedronat (alle p-Werte < 0,001).

Bei den kombinierten Ergebnissen wurde nach 6 Monaten eine ähnliche Abnahme der Schmerzstärke und Schmerzbeeinflussung im Vergleich zum Ausgangswert für Zoledronsäure und Risedronat beobachtet.

Patienten, die am Ende der sechsmonatigen Hauptstudie als Responder klassifiziert wurden (auf die Therapie angesprochen hatten), konnten in eine Nachbeobachtungsphase aufgenommen werden. Von den 153 mit Zoledronsäure und den 115 mit Risedronat behandelten Patienten, die an der Nachbeobachtungsstudie bei einer mittleren Dauer der Nachbeobachtung von 3,8 Jahren nach der Verabreichung teilnahmen, war der Anteil der Patienten, der die Nachbeobachtungsphase wegen der Notwendigkeit einer erneuten Behandlung (klinische Beurteilung) abbrach, mit Risedronat (48 Patienten oder 41,7%) höher als mit Zoledronsäure (11 Patienten oder 7,2%). Die mittlere Dauer, ausgehend von der Erst-Behandlung, bis zum Abbruch der Nachbeobachtungsphase wegen der Notwendigkeit zur Wiederbehandlung des Morbus Paget, war länger bei Zoledronsäure (7,7 Jahre) als bei Risedronat (5,1 Jahre).

6 Patienten, die ein therapeutisches Ansprechen 6 Monate nach der Behandlung mit Zoledronsäure erreichten und später einen Rückfall der Erkrankung während der Nachbeobachtungsphase erlitten, wurden mit Zoledronsäure bei einer mittleren Zeitdauer von 6,5 Jahren nach der Erst-Behandlung bis zur Wiederbehandlung erneut behandelt. 5 der 6 Patienten hatten einen SAP-Wert innerhalb des normalen Bereichs nach 6 Monaten (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Die Knochenhistologie wurde bei 7 Patienten mit Morbus Paget 6 Monate nach Verabreichung von 5 mg Zoledronsäure beurteilt. Die Knochenbiopsien zeigten ein qualitativ normales Gewebe ohne Störung des Knochenumbaus und ohne Mineralisierungsdefekt. Diese Ergebnisse standen im Einklang mit den biochemischen Markern, die auf eine Normalisierung des Knochenumbaus hinwiesen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Zoledronsäure enthaltende Referenzarzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Morbus Paget des Knochens, Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko, Osteoporose bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko und zur Vermeidung von klinischen Frakturen nach einer Hüftfraktur bei Männern und Frauen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Einmalige und mehrfache 5 und 15 Minuten dauernde Infusionen von 2, 4, 8 und 16 mg Zoledronsäure bei 64 Patienten ergaben folgende pharmakokinetische Daten, die sich als dosisunabhängig erwiesen.

Verteilung

Nach Beginn der Infusion von Zoledronsäure stieg der Plasmaspiegel des Wirkstoffs rasch an und erreichte seinen höchsten Wert am Ende der Infusion. Danach nahm der Plasmaspiegel rasch ab auf < 10 % des Höchstwertes nach 4 h und < 1 % nach 24 h, gefolgt von einer lang andauernden Phase sehr geringer Konzentration, nicht mehr als 0,1 % des Höchstwerts.

Elimination

Intravenös verabreichte Zoledronsäure wird in drei Phasen eliminiert: Rasches biphasisches Verschwinden aus dem systemischen Kreislauf mit Halbwertszeiten von $t_{1/2\alpha}$ 0,24 und $t_{1/2\beta}$ 1,87 Stunden, gefolgt von einer langen Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\gamma}$ 146 Stunden. Nach mehrfacher Gabe alle 28 Tage zeigte sich keine Wirkstoffakkumulation im Plasma. Die frühen Verteilungsphasen (α und β , mit den oben genannten $t_{1/2}$ -Werten) repräsentieren vermutlich die schnelle Resorption in den Knochen und die Ausscheidung über die Nieren.

Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, ihre Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form über die Nieren. In den ersten 24 h finden sich $39 \pm 16\%$ der verabreichten Dosis im Urin, während der Rest hauptsächlich an Knochengewebe gebunden ist. Diese Aufnahme in die Knochen ist typisch für alle Bisphosphonate und vermutlich eine Folge der strukturellen Ähnlichkeit zu Pyrophosphat. Wie bei anderen Bisphosphonaten ist die Verweildauer von Zoledronsäure in den Knochen sehr lang. Aus dem Knochengewebe wird der Wirkstoff sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf freigesetzt und über die Nieren eliminiert. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosis $5,04 \pm 2,5$ l/h und bleibt unbeeinflusst von Geschlecht, Alter, Rasse oder Körbergewicht. Die inter- bzw. intraindividuelle Variation der Clearance von Zoledronsäure aus dem Blutplasma wurde mit 36 % bzw. 34 % ermittelt. Eine Verlängerung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte zur Abnahme der Zoledronsäure-Konzentration um 30 % am Ende der Infusion, hatte aber keine Auswirkung auf die Fläche unter der Kurve (Plasmakonzentration gegen Zeit).

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu Zoledronsäure durchgeführt. Eine verminderte metabolische Clearance von durch Cytochrom-P450-Enzymsysteme metabolisierten Substanzen ist unwahrscheinlich, weil Zoledronsäure beim Menschen nicht metabolisiert wird und weil sie ein schwacher oder gar kein direkter und/oder irreversibler, stoffwechselabhängiger Inhibitor der P450-Enzyme ist. Zoledronsäure wird nicht stark an Plasmaproteine gebunden (ca. 43-55 % gebunden) und die Bindung ist unabhängig von der Konzentration. Daher sind Interaktionen durch Verdrängung hochgradig proteingebundener Wirkstoffe unwahrscheinlich.

Spezielle Patientengruppen (siehe Abschnitt 4.2)

Nierenfunktionsstörung

Die renale Clearance der Zoledronsäure korrelierte mit der Kreatinin-Clearance, nämlich $75 \pm 33\%$ der Kreatinin-Clearance, und betrug bei den 64 untersuchten Patienten im Mittel 84 ± 29 ml/min (Bereich 22 bis 143 ml/min). Bei leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ein geringer Anstieg der AUC_(0-24h) um ungefähr 30-40 %. Unabhängig von der Nierenfunktion kam es nach mehrfacher Gabe nicht zu einer Wirkstoffakkumulation. Daraus ergibt sich, dass eine leichte ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) und eine mäßige Nierenfunktionsstörung bis herunter zu einer Kreatinin-Clearance bis auf 35 ml/min keine Dosisanpassung der Zoledronsäure erfordert. Die Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 35 ml/min) wegen des erhöhten Risikos von Nierenversagen in dieser Population kontraindiziert.

5.3 Prälklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die höchste nicht letal wirkende intravenöse Einzeldosis betrug bei Mäusen 10 mg/kg Körbergewicht und bei Ratten 0,6 mg/kg Körbergewicht. Bei Studien an Hunden wurden infundierte Einzeldosen von 1,0 mg/kg (basierend auf der AUC das 6fache der empfohlenen human-therapeutischen Exposition), verabreicht über einen Zeitraum von 15 Minuten, gut und ohne eine renale Beeinflussung vertragen.

Subchronische und chronische Toxizität

In Studien mit intravenöser Anwendung wurde die renale Verträglichkeit von Zoledronsäure bei Ratten ermittelt, indem Dosen von 0,6 mg/kg als 15-minütige Infusion in 3-Tages-Intervallen, insgesamt 6-mal (eine kumulative Dosis, die etwa dem 6fachen der human-therapeutischen Exposition, bezogen auf die AUC, entspricht) verabreicht wurden; bei Hunden wurden

fünf 15-minütige Infusionen von 0,25 mg/kg, verabreicht in Intervallen von 2-3 Wochen (eine kumulative Dosis, die dem 7fachen der human-therapeutischen Exposition, bezogen auf die AUC, entspricht), gut vertragen. In Studien mit intravenösen Bolus-Verabreichungen verminderte sich die Verträglichkeit mit zunehmender Studienlänge: 0,2 bzw. 0,02 mg/kg täglich wurde für 4 Wochen bei Ratten bzw. Hunden gut vertragen, aber nur 0,01 mg/kg bzw. 0,005 mg/kg bei Ratten bzw. Hunden, wenn die Substanz über einen Zeitraum von 52 Wochen verabreicht wurde.

In Langzeitstudien mit wiederholter Anwendung bei kumulierten Expositionen, die das Maximum der beabsichtigten Human-Exposition ausreichend überschritten, traten toxikologische Wirkungen bei anderen Organen, einschließlich dem Gastrointestinaltrakt und der Leber, sowie an der intravenösen Injektionsstelle auf. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Der häufigste Befund bei Studien mit wiederholter Anwendung war eine vermehrte primäre Spongiosa in der Metaphyse der langen Knochen bei Tieren in der Wachstumsphase mit nahezu allen Dosierungen, ein Befund, der die pharmakologische, antiresorptive Wirkung der Substanz widerspiegelt.

Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen zur Teratogenität erfolgten an zwei Spezies, jeweils mit subkutaner Applikation. An Ratten beobachtete man eine Teratogenität bei Dosierungen ab 0,2 mg/kg als äußere und innere (viszerale) Missbildungen und solche des Skeletts. Ein gestörter Geburtsverlauf (Dystokie) wurde bei der niedrigsten an Ratten getesteten Dosis (0,01 mg/kg Körpergewicht) beobachtet. An Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen oder embryo-fetalen Effekte beobachtet, obwohl die mütterliche Toxizität bei 0,1 mg/kg infolge erniedriger Serum-Kalzium-Spiegel ausgeprägt war.

Mutagenität und kanzerogenes Potential

In den durchgeföhrten Mutagenitätstests war Zoledronsäure nicht mutagen. Kanzerogenitätstests ergaben keinen Hinweis auf ein karzinogenes 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 kommen. Es darf weder mit anderen Arzneimitteln gemischt werden noch zusammen mit anderen Arzneimitteln intravenös verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

Nach dem Öffnen: Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und 25 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerzeit nach Zubereitung und die Bedingungen vor der Applikation verantwortlich; normalerweise dürfen 24 h bei 2 °C bis 8 °C nicht überschritten werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Mehrlagiger Polyolefin/Styrol-Ethylen-Butylen-(SEB)-Beutel mit SFC-Polypropylen-Infusionsport, verschlossen mit einem Gummistopfen und einem Schnappdeckel.
Jeder Beutel enthält 100 ml Lösung.

Zoledronsäure Teva Pharma steht in Bündelpackungen mit 5 (5 x 1) oder 10 (10 x 1) Beuteln zur Verfügung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum einmaligen Gebrauch.

Nur klare, partikelfreie und farblose Lösung darf verwendet werden.

Im Falle gekühlter Lagerung soll die Lösung vor der Infusion Raumtemperatur annehmen.
Die Zubereitung der Infusion hat unter aseptischen Bedingungen zu erfolgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/772/003
EU/1/12/772/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. August 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

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

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Gödöllő
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

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**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten 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 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 vor dem Inverkehrbringen dieses Produkts in den Mitgliedsländern ein Schulungsprogramm zur Verfügung zu stellen, das sich an alle Ärzte

richtet, die voraussichtlich Zoledronsäure Teva Pharma zur Behandlung von Osteoporose verordnen/einsetzen werden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss Inhalt und Form des Schulungsmaterials sowie einen Plan zur Verbreitung des Materials mit den zuständigen nationalen Behörden in den Mitgliedsstaaten abstimmen, bevor er das Schulungsprogramm veröffentlicht. Das Schulungsprogramm umfasst Folgendes:

- Schulungsmaterial für Ärzte
- Schulungsmaterial für Patienten

Das Schulungsmaterial für Ärzte sollte folgende Kernbotschaften enthalten:

- Erfordernis zur Berechnung der Kreatinin-Clearance auf der Basis des gegenwärtigen Körpergewichts unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel vor jeder Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma
- Kontraindikation bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance < 35 ml/min
- Kontraindikation in der Schwangerschaft und bei stillenden Frauen aufgrund des teratogenen Potenzials
- Erfordernis, eine ausreichende Hydratation der Patienten sicherzustellen, besonders bei denen, die in fortgeschrittenem Alter sind und die eine Therapie mit Diuretika erhalten
- Erfordernis, Zoledronsäure Teva Pharma langsam über einen Zeitraum von nicht weniger als 15 Minuten zu infundieren
- Einmal jährliches Dosierungsregime
- Dass allen Patienten das Schulungsmaterial auszuhändigen ist und sie über Folgendes aufgeklärt werden müssen:
 - Erfordernis einer angemessenen Zufuhr von Kalzium und Vitamin-D, angemessener körperlichen Aktivität, des Nicht-Rauchens und einer gesunden Ernährung
 - Wichtige Anzeichen und Symptome für schwerwiegende Nebenwirkungen
 - Wann auf ärztliche oder pflegerische Hilfe zurückzugreifen ist

Das Schulungsmaterial für Patienten sollte folgende Kernbotschaften beinhalten:

- Kontraindikation in der Schwangerschaft und bei stillenden Frauen
- Erfordernis einer angemessenen Zufuhr von Kalzium und Vitamin-D, angemessener körperlichen Aktivität, des Nicht-Rauchens und einer gesunden Ernährung
- Wichtige Anzeichen und Symptome für schwerwiegende Nebenwirkungen
- Wann auf ärztliche oder pflegerische Hilfe zurückzugreifen ist

Zusätzlich sollen die folgenden Dokumente in dem Patienteninformationspaket enthalten sein:

- Die Packungsbeilage
- Erinnerungskarte für Patienten zu Osteonekrose im Kieferbereich

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

Arzneimittel nicht länger zugelassen

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON FÜR ZWISCHENPACKUNG (ohne Bluebox)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung in Flaschen
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Flasche enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**Infusionslösung**

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

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
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:

Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/772/001 Bündelpackung mit 5 Flaschen
EU/1/12/772/002 Bündelpackung mit 10 Flaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG (mit Bluebox)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung in Flaschen
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Flasche enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

Bündelpackung: 5 Flaschen mit 100 ml
Bündelpackung: 10 Flaschen mit 100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
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:

Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/772/001 Bündelpackung mit 5 Flaschen
EU/1/12/772/002 Bündelpackung mit 10 Flaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

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**UMKARTON FÜR EINZELPACKUNG (mit Bluebox)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung in Flaschen
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Flasche enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 Flasche mit 100 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.

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

Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/772/005 1 Flasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

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 DEM BEHÄLTNIS**ETIKETT DER FLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Flasche enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
Jeder ml der Lösung enthält 0,05 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 zum einmaligen Gebrauch.
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:

Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/772/001 Bündelpackung mit 5 Flaschen
EU/1/12/772/002 Bündelpackung mit 10 Flaschen
EU/1/12/772/005 1 Flasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**BEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
Jeder ml der Lösung enthält 0,05 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 zum einmaligen Gebrauch.
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:

Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/772/003 Bündelpackung mit 5 Beuteln
EU/1/12/772/004 Bündelpackung mit 10 Beuteln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**SCHUTZBEUTEL****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**Infusionslösung**

1 Beutel mit 100 ml. Teil einer Bündelpackung. Einzelverkauf unzulässig.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.

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:

Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/772/003 Bündelpackung mit 5 Beuteln
EU/1/12/772/004 Bündelpackung mit 10 Beuteln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON (mit Bluebox)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**Infusionslösung**

Bündelpackung: 5 Beutel mit 100 ml
Bündelpackung: 10 Beutel mit 100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zum einmaligen Gebrauch.
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:
Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht über 30 °C lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/772/003 Bündelpackung mit 5 Beuteln
EU/1/12/772/004 Bündelpackung mit 10 Beuteln

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

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

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

1. Was ist Zoledronsäure Teva Pharma und wofür wird es angewendet?

Zoledronsäure Teva Pharma enthält den Wirkstoff Zoledronsäure. Zoledronsäure ist ein Vertreter einer Substanzklasse, die Bisphosphonate genannt wird, und wird zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und von erwachsenen Männern mit Osteoporose oder mit einer durch Kortison-Behandlung gegen Entzündungen verursachten Osteoporose und des Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen eingesetzt.

Osteoporose

Osteoporose („Knochenschwund“) ist eine Erkrankung, die mit einem Dünnerwerden und einer Schwächung der Knochen verbunden ist und häufig bei Frauen nach der Menopause, aber auch bei Männern, auftritt. In der Menopause bleibt in den Eierstöcken die Produktion des weiblichen Hormons Östrogen aus, welches die Knochen gesund erhält. Nach der Menopause tritt ein Knochenverlust auf, die Knochen werden schwächer und brechen leichter. Eine Osteoporose kann auch dann entstehen, wenn Männer oder Frauen über längere Zeit mit Kortison behandelt werden, da dies die Knochenfestigkeit beeinträchtigen kann. Viele Patienten bemerken die Osteoporose nicht. Es besteht trotzdem die Gefahr, dass Knochen brechen, da Osteoporose die Knochen geschwächt hat.

Abnehmende Blutspiegel von Geschlechtshormonen, vor allem Östrogenen, die aus Androgenen gebildet werden, spielen eine Rolle beim eher allmählichen Verlust an Knochenmasse, der bei Männern beobachtet wird. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern stärkt Zoledronsäure Teva Pharma die Knochen und verringert deshalb die Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen. Zoledronsäure Teva Pharma wird auch bei Patienten angewendet, die sich vor Kurzem bei einem leichten Unfall, z. B. einem Sturz, die Hüfte gebrochen haben, und daher anfälliger für weitere Knochenbrüche sind.

Morbus Paget des Knochens

Normalerweise wird älteres Knochenmaterial abgebaut und durch neueres ersetzt. Dieser Vorgang wird als Knochenumbau bezeichnet. Beim Morbus Paget erfolgt der Knochenumbau zu schnell, und neues Knochenmaterial wird ungeordnet aufgebaut, was das Knochenmaterial schwächer als normal macht. Falls die Erkrankung unbehandelt bleibt, können die Knochen deformiert werden, Schmerzen können auftreten und die Knochen können brechen. Zoledronsäure Teva Pharma wirkt, indem es den Knochenumbau wieder normalisiert, dabei eine normale Knochenbildung sicherstellt und somit dem Knochen erneut Stärke verleiht.

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

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals, bevor Zoledronsäure Teva Pharma bei Ihnen angewendet wird.

Zoledronsäure Teva Pharma darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Zoledronsäure, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer Hypokalzämie erkrankt sind (d. h., die Kalzium-Spiegel in Ihrem Blut sind zu niedrig).
- wenn Sie schwere Nierenprobleme haben.
- wenn Sie schwanger sind.
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Zoledronsäure Teva Pharma bei Ihnen angewendet wird:

- wenn Sie mit irgendeinem Arzneimittel, das Zoledronsäure enthält, behandelt werden. Zoledronsäure ist auch der Wirkstoff von Zoledronsäure Teva Pharma (Zoledronsäure wird bei erwachsenen Patienten mit bestimmten Krebsarten eingesetzt, um Knochenkomplikationen zu verhindern oder die Menge an Kalzium zu reduzieren).
- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben oder hatten.
- wenn nicht den täglichen Bedarf an Kalzium-Tabletten einnehmen können.
- wenn bei Ihnen einige oder alle Nebenschilddrüsen im Hals durch Operation entfernt wurden.
- wenn bei Ihnen Bereiche Ihres Darms entfernt wurden.

Über eine Nebenwirkung, die als Osteonekrose im Kieferbereich (Knochenschäden im Kiefer) bezeichnet wird, wurde nach der Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Zoledronsäure Teva Pharma bei Osteoporose behandelt wurden. Osteonekrose im Kieferbereich kann auch noch nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Es ist wichtig zu versuchen, eine Osteonekrose im Kieferbereich zu verhindern, da es sich um eine schmerzhafte Erkrankung handelt, die schwer zu behandeln sein kann. Um das Risiko für eine Osteonekrose im Kieferbereich zu reduzieren, gibt es einige Vorsichtsmaßnahmen, die Sie ergreifen sollten.

Bevor Sie eine Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma erhalten, informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn

- Sie Probleme mit Ihrem Mund oder mit Ihren Zähnen haben, wie z. B. schlechte Zahngesundheit, Zahnfleischerkrankungen oder wenn eine Zahnxtraktion geplant ist;
- Sie keine routinemäßigen Zahnuntersuchungen in Anspruch nehmen oder schon länger keine zahnärztliche Kontrolluntersuchung mehr bei Ihnen durchgeführt wurde;
- Sie Raucher sind (da dies das Risiko von Zahnproblemen erhöhen kann);
- Sie zuvor mit einem Bisphosphonat (zur Behandlung oder Vermeidung von Knochenerkrankungen) behandelt wurden;
- Sie Arzneimittel erhalten, die man Kortikosteroide („Kortison“) nennt (wie z. B. Prednisolon oder Dexamethason);
- Sie Krebs haben.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, sich einer zahnärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor Sie die Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma beginnen.

Während Sie mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden, sollten Sie auf eine gute Mundhygiene (einschließlich regelmäßiger Zähneputzen) achten und regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie Zahnersatz tragen, sollten Sie sicherstellen,

dass dieser richtig sitzt. Wenn Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder ein zahnchirurgischer Eingriff ansteht (z. B. ein Zahn gezogen werden soll), informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden. Kontaktieren Sie Ihren Arzt und Zahnarzt sofort, wenn Sie irgendwelche Probleme mit Ihrem Mund und Ihren Zähnen haben, wie z. B. lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht-verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund, da dies Anzeichen einer Osteonekrose im Kieferbereich sein können.

Untersuchung zur Überwachung

Ihr Arzt muss vor jeder Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma einen Bluttest durchführen, um Ihre Nierenfunktion (Kreatinin-Spiegel) zu kontrollieren. Es ist wichtig, dass Sie gemäß der Anweisung Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals einige Stunden, bevor Sie Zoledronsäure Teva Pharma bekommen mindestens 2 Gläser Flüssigkeit (z. B. Wasser) trinken.

Kinder und Jugendliche

Zoledronsäure Teva Pharma wird nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Die Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma bei Kindern und Jugendlichen ist nicht untersucht worden.

Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Für Ihren Arzt ist es wichtig, dass er von allen Arzneimitteln weiß, die Sie einnehmen, insbesondere wenn Sie Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die Nieren schädigen (z. B. Aminoglykoside), oder Diuretika (zur Entwässerung), die Austrocknung bewirken können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zoledronsäure Teva Pharma darf Ihnen nicht verabreicht werden, wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie sich unter der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma schwindlig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis Sie sich besser fühlen.

Zoledronsäure Teva Pharma enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Zoledronsäure Teva Pharma anzuwenden?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal geben. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Osteoporose

Die übliche Dosis beträgt 5 mg einmal pro Jahr, die Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Infusion in eine Vene gegeben wird. Die Infusion wird mindestens 15 Minuten dauern.

Wenn Sie sich vor Kurzem die Hüfte gebrochen haben, wird empfohlen, die Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma zwei oder mehr Wochen nach der operativen Versorgung des Hüftbruchs vorzunehmen.

Es ist wichtig, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes Kalzium- und Vitamin-D-Präparate (z. B. Tabletten) einzunehmen.

Bei Osteoporose wirkt Zoledronsäure Teva Pharma für ein Jahr. Ihr Arzt wird Sie informieren, wann Sie wiederkommen sollen, um die nächste Dosis zu erhalten.

Morbus Paget

Für die Behandlung des Morbus Paget sollte Zoledronsäure Teva Pharma nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung von Morbus Paget des Knochens haben.

Die übliche Dosis beträgt 5 mg, die Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Erst-Infusion in eine Vene gegeben wird. Die Infusion wird mindestens 15 Minuten dauern. Zoledronsäure Teva Pharma kann länger als ein Jahr wirken. Ihr Arzt wird Sie informieren, falls Sie eine erneute Behandlung benötigen.

Ihr Arzt wird Ihnen eventuell raten, Kalzium- und Vitamin-D-Präparate (z. B. Tabletten) mindestens für die ersten 10 Tage nach der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma einzunehmen. Es ist wichtig, diesen Anweisungen genau zu folgen, damit der Kalzium-Spiegel in Ihrem Blut in der Zeit nach der Infusion nicht zu niedrig wird. Ihr Arzt wird Sie über die körperlichen Anzeichen eines zu niedrigen Kalzium-Spiegels informieren.

Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Stellen Sie sicher, dass Sie, wie von Ihrem Arzt angewiesen, ausreichend Flüssigkeit (mindestens ein oder zwei Gläser) vor und nach der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma trinken. Dies trägt dazu bei, ein Austrocknen zu verhindern. Sie können an dem Tag der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma normal essen. Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die Diuretika nehmen („Wasser-Tabletten“) und bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter).

Wenn Sie die Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma versäumt haben

Setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt oder Krankenhaus in Verbindung, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Vor der Beendigung der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma

Falls Sie die Beendigung der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma erwägen, nehmen Sie bitte Ihren nächsten Arztetermin wahr und besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Sie beraten und entscheiden, wie lange Sie mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden sollten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der ersten Infusion treten sehr häufig auf (bei mehr als 30 % der Patienten), sind nach den anschließenden Infusionen aber weniger häufig. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen, wie z. B. Fieber und Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen, treten innerhalb der ersten drei Tage nach der Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma auf. Die Symptome sind üblicherweise leicht bis mäßig und verschwinden innerhalb von drei Tagen. Ihr Arzt kann Ihnen ein leichtes Schmerzmittel wie z. B. Ibuprofen oder Paracetamol

empfehlen, um diese Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie diese Nebenwirkungen haben, nimmt mit den nachfolgenden Zoledronsäure Teva Pharma-Infusionen ab.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) wurde bei Patientinnen beobachtet, die Zoledronsäure Teva Pharma zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose erhielten. Es ist derzeit unklar, ob Zoledronsäure Teva Pharma diese Herzrhythmusstörungen verursacht, aber Sie sollten es Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie solche Symptome nach Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma feststellen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Schwellung, Rötung, Schmerz und Jucken der Augen oder Lichtempfindlichkeit der Augen.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

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.

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

Schmerzen im Mund und/oder am Kiefer, Schwellungen oder nicht-heilende Wunden im Mund oder am Kiefer, ablaufendes Sekret, Taubheitsgefühl oder Schweregefühl im Kiefer oder Lockerung eines Zahnes; dies können Anzeichen für eine Schädigung des Knochens im Kiefer (Osteonekrose) sein. Informieren Sie sofort Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt, wenn Sie solche Symptome feststellen, während Sie mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden oder nachdem die Behandlung beendet wurde.

Erkrankungen der Nieren (z. B. verminderte Urinmenge) können auftreten. Ihr Arzt muss eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Nierenfunktion vor jeder Gabe von Zoledronsäure Teva Pharma zu überprüfen. Es ist wichtig, dass Sie gemäß der Anweisung Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals mindestens 2 Gläser Flüssigkeit (z. B. Wasser) innerhalb weniger Stunden vor der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma trinken.

Wenn Sie eine der o. g. Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Zoledronsäure Teva Pharma kann auch andere Nebenwirkungen verursachen

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Fieber

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Kopfschmerzen, Schwindel, Krankheitsgefühl, Erbrechen, Durchfall, Muskelschmerzen, Knochen- und/oder Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Armen oder Beinen, grippeähnliche Symptome (z. B. Müdigkeit, Schüttelfrost, Gelenk- und Muskelschmerzen), Schüttelfrost, Müdigkeitsgefühl und Interesselosigkeit, Schwäche, Schmerzen, Unwohlsein, Schwellung und/oder Schmerz an der Infusionsstelle.

Bei Patienten mit Morbus Paget wurden körperliche Anzeichen wegen einer zu niedrigen Kalzium-Konzentration im Blut, wie Muskelkrämpfe oder Taubheitsgefühl oder Kribbeln, besonders im Bereich um den Mund, berichtet.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Grippe, Infektionen der oberen Atemwege, Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit einschließlich möglicher Abnahme der Wachsamkeit und Aufmerksamkeit, Kribbeln oder Taubheitsgefühl, extreme Müdigkeit, Zittern, vorübergehender Bewusstseinsverlust, Augeninfektion oder -reizung oder -entzündung mit Schmerzen und Rötung, Drehgefühl, erhöhter Blutdruck, Gesichtsrötung, Husten, Kurzatmigkeit, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Verstopfung, trockener Mund, Sodbrennen, Hautausschlag, starkes Schwitzen, Juckreiz, Hautrötung, Nackenschmerzen, Steifigkeit der Muskeln, Knochen und/oder Gelenke, Gelenkschwellingen, Muskelkrämpfe, Schulterschmerzen, Schmerzen in den Brustmuskeln und im Brustkorb, Gelenkentzündung, Muskelschwäche, anormale Ergebnisse von Nierenuntersuchungen,

häufiges Wasserlassen, geschwollene Hände, Knöchel oder Füße, Durst, Zahnschmerzen, Geschmacksstörung.

Selten (kann bis zu 1 von 1.00 Behandelten betreffen)

Ungewöhnliche 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.

Nicht bekannt (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

Schwere allergische Reaktionen, einschließlich Schwindel und Atembeschwerden, Schwellung hauptsächlich im Gesicht und Rachen, verringelter Blutdruck, Austrocknung infolge von Symptomen nach der Verabreichung, wie z. B. Fieber, Erbrechen und Durchfall.

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 Teva Pharma aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wissen, wie Zoledronsäure Teva Pharma ordnungsgemäß aufbewahrt werden muss.

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett der Flasche nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Für die ungeöffnete Flasche sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Nach Öffnen der Flasche wurden die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss 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 Lagerung sollte üblicherweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen. Vor der Anwendung muss die gekühlte Lösung Raumtemperatur erreicht haben.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Verfärbung der Lösung oder Partikel in der Lösung.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser (oder Haushaltsabfall). Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zoledronsäure Teva Pharma enthält

- Der Wirkstoff ist Zoledronsäure. Eine Flasche enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat). Ein ml Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Zoledronsäure Teva Pharma aussieht und Inhalt der Packung

Zoledronsäure Teva Pharma ist eine klare und farblose Lösung. Sie ist in einer Flasche aus durchsichtigem Kunststoff. Eine Flasche enthält 100 ml Lösung. Es sind Packungen mit 1, 5 und

10 Flaschen erhältlich. Die Packungsgrößen mit 5 und 10 Flaschen sind nur als Bündelpackungen mit 5 oder 10 Packungen erhältlich, die jeweils 1 Flasche enthalten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Niederlande

Hersteller

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzenimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

Tél: +34 91 387 32 80

Tel.: +48 22 345 93 00

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Kύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiale Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 Teva Pharma vorzubereiten und anzuwenden?

- Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung ist gebrauchsfertig.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen. Es darf nur klare Lösung ohne Partikel und Verfärbungen verwendet werden. Zoledronsäure Teva Pharma darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder intravenös gegeben werden und muss über einen separaten, entlüfteten Infusionsschlauch und mit einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit erfolgen. Die Infusionsdauer muss mindestens 15 Minuten betragen. Zoledronsäure Teva Pharma darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen in Kontakt kommen. Nach Lagerung im Kühlschrank soll die gekühlte Lösung vor der Infusion Raumtemperatur annehmen. Die Vorbereitung der Infusion muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Infusion muss unter Berücksichtigung der gängigen medizinischen Praxis erfolgen.

Wie ist Zoledronsäure Teva Pharma aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Für die ungeöffnete Flasche sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und bei 25 °C nachgewiesen. Das Arzneimittel muss sofort verwendet werden, um mikrobielle Verunreinigungen zu vermeiden. Falls es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich. Die Lagerung sollte üblicherweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

1. Was ist Zoledronsäure Teva Pharma und wofür wird es angewendet?

Zoledronsäure Teva Pharma enthält den Wirkstoff Zoledronsäure. Zoledronsäure ist ein Vertreter einer Substanzklasse, die Bisphosphonate genannt wird, und wird zur Behandlung von postmenopausalen Frauen und von erwachsenen Männern mit Osteoporose oder mit einer durch Kortison-Behandlung gegen Entzündungen verursachten Osteoporose und des Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen eingesetzt.

Osteoporose

Osteoporose („Knochenschwund“) ist eine Erkrankung, die mit einem Dünnerwerden und einer Schwächung der Knochen verbunden ist und häufig bei Frauen nach der Menopause, aber auch bei Männern, auftritt. In der Menopause bleibt in den Eierstöcken die Produktion des weiblichen Hormons Östrogen aus, welches die Knochen gesund erhält. Nach der Menopause tritt ein Knochenverlust auf, die Knochen werden schwächer und brechen leichter. Eine Osteoporose kann auch dann entstehen, wenn Männer oder Frauen über längere Zeit mit Kortison behandelt werden, da dies die Knochenfestigkeit beeinträchtigen kann. Viele Patienten bemerken die Osteoporose nicht. Es besteht trotzdem die Gefahr, dass Knochen brechen, da Osteoporose die Knochen geschwächt hat.

Abnehmende Blutspiegel von Geschlechtshormonen, vor allem Östrogenen, die aus Androgenen gebildet werden, spielen eine Rolle beim eher allmählichen Verlust an Knochenmasse, der bei Männern beobachtet wird. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern stärkt Zoledronsäure Teva Pharma die Knochen und verringert deshalb die Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen. Zoledronsäure Teva Pharma wird auch bei Patienten angewendet, die sich vor Kurzem bei einem leichten Unfall, z. B. einem Sturz, die Hüfte gebrochen haben, und daher anfälliger für weitere Knochenbrüche sind.

Morbus Paget des Knochens

Normalerweise wird älteres Knochenmaterial abgebaut und durch neueres ersetzt. Dieser Vorgang wird als Knochenumbau bezeichnet. Beim Morbus Paget erfolgt der Knochenumbau zu schnell, und neues Knochenmaterial wird ungeordnet aufgebaut, was das Knochenmaterial schwächer als normal macht. Falls die Erkrankung unbehandelt bleibt, können die Knochen deformiert werden, Schmerzen können auftreten und die Knochen können brechen. Zoledronsäure Teva Pharma wirkt, indem es den Knochenumbau wieder normalisiert, dabei eine normale Knochenbildung sicherstellt und somit dem Knochen erneut Stärke verleiht.

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

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals, bevor Zoledronsäure Teva Pharma bei Ihnen angewendet wird.

Zoledronsäure Teva Pharma darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Zoledronsäure, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie an einer Hypokalzämie erkrankt sind (d. h., die Kalzium-Spiegel in Ihrem Blut sind zu niedrig).
- wenn Sie schwere Nierenprobleme haben.
- wenn Sie schwanger sind.
- wenn Sie stillen.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Zoledronsäure Teva Pharma bei Ihnen angewendet wird:

- wenn Sie mit irgendeinem Arzneimittel, das Zoledronsäure enthält, behandelt werden. Zoledronsäure ist auch der Wirkstoff von Zoledronsäure Teva Pharma (Zoledronsäure wird bei erwachsenen Patienten mit bestimmten Krebsarten eingesetzt, um Knochenkomplikationen zu verhindern oder die Menge an Kalzium zu reduzieren).
- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben oder hatten.
- wenn nicht den täglichen Bedarf an Kalzium-Tabletten einnehmen können.
- wenn bei Ihnen einige oder alle Nebenschilddrüsen im Hals durch Operation entfernt wurden.
- wenn bei Ihnen Bereiche Ihres Darms entfernt wurden.

Über eine Nebenwirkung, die als Osteonekrose im Kieferbereich (Knochenschäden im Kiefer) bezeichnet wird, wurde nach der Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Zoledronsäure Teva Pharma bei Osteoporose behandelt wurden. Osteonekrose im Kieferbereich kann auch noch nach Beendigung der Behandlung auftreten.

Es ist wichtig zu versuchen, eine Osteonekrose im Kieferbereich zu verhindern, da es sich um eine schmerzhafte Erkrankung handelt, die schwer zu behandeln sein kann. Um das Risiko für eine Osteonekrose im Kieferbereich zu reduzieren, gibt es einige Vorsichtsmaßnahmen, die Sie ergreifen sollten.

Bevor Sie eine Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma erhalten, informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn

- Sie Probleme mit Ihrem Mund oder mit Ihren Zähnen haben, wie z. B. schlechte Zahngesundheit, Zahnfleischerkrankungen oder wenn eine Zahnxtraktion geplant ist;
- Sie keine routinemäßigen Zahnuntersuchungen in Anspruch nehmen oder schon länger keine zahnärztliche Kontrolluntersuchung mehr bei Ihnen durchgeführt wurde;
- Sie Raucher sind (da dies das Risiko von Zahnproblemen erhöhen kann);
- Sie zuvor mit einem Bisphosphonat (zur Behandlung oder Vermeidung von Knochenerkrankungen) behandelt wurden;
- Sie Arzneimittel erhalten, die man Kortikosteroide („Kortison“) nennt (wie z. B. Prednisolon oder Dexamethason);
- Sie Krebs haben.

Ihr Arzt wird Sie möglicherweise bitten, sich einer zahnärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor Sie die Behandlung mit Zoledronsäure beginnen.

Während Sie mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden, sollten Sie auf eine gute Mundhygiene (einschließlich regelmäßiger Zahnpflege) achten und regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie Zahnersatz tragen, sollten Sie sicherstellen, dass dieser richtig sitzt. Wenn Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder ein zahnchirurgischer

Eingriff ansteht (z. B. ein Zahn gezogen werden soll), informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden. Kontaktieren Sie Ihren Arzt und Zahnarzt sofort, wenn Sie irgendwelche Probleme mit Ihrem Mund und Ihren Zähnen haben, wie z. B. lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht-verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund, da dies Anzeichen einer Osteonekrose im Kieferbereich sein können.

Untersuchung zur Überwachung

Ihr Arzt muss vor jeder Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma einen Bluttest durchführen, um Ihre Nierenfunktion (Kreatinin-Spiegel) zu kontrollieren. Es ist wichtig, dass Sie gemäß der Anweisung Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals einige Stunden, bevor Sie Zoledronsäure Teva Pharma bekommen mindestens 2 Gläser Flüssigkeit (z. B. Wasser) trinken.

Kinder und Jugendliche

Zoledronsäure Teva Pharma wird nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren. Die Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma bei Kindern und Jugendlichen ist nicht untersucht worden.

Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Für Ihren Arzt ist es wichtig, dass er von allen Arzneimitteln weiß, die Sie einnehmen, insbesondere wenn Sie Arzneimittel einnehmen, von denen bekannt ist, dass sie die Nieren schädigen (z. B. Aminoglykoside), oder Diuretika (zur Entwässerung), die Austrocknung bewirken können.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zoledronsäure Teva Pharma darf Ihnen nicht verabreicht werden, wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden.

Fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Wenn Sie sich unter der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma schwindlig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis Sie sich besser fühlen.

Zoledronsäure Teva Pharma enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 ml, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Zoledronsäure Teva Pharma anzuwenden?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal geben. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Osteoporose

Die übliche Dosis beträgt 5 mg einmal pro Jahr, die Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Infusion in eine Vene gegeben wird. Die Infusion wird mindestens 15 Minuten dauern.

Wenn Sie sich vor Kurzem die Hüfte gebrochen haben, wird empfohlen, die Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma zwei oder mehr Wochen nach der operativen Versorgung des Hüftbruchs vorzunehmen.

Es ist wichtig, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes Kalzium- und Vitamin-D-Präparate (z. B. Tabletten) einzunehmen.

Bei Osteoporose wirkt Zoledronsäure Teva Pharma für ein Jahr. Ihr Arzt wird Sie informieren, wann Sie wiederkommen sollen, um die nächste Dosis zu erhalten.

Morbus Paget

Für die Behandlung des Morbus Paget sollte Zoledronsäure Teva Pharma nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung von Morbus Paget des Knochens haben.

Die übliche Dosis beträgt 5 mg, die Ihnen von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal als Erst-Infusion in eine Vene gegeben wird. Die Infusion wird mindestens 15 Minuten dauern.

Zoledronsäure Teva Pharma kann länger als ein Jahr wirken. Ihr Arzt wird Sie informieren, falls Sie eine erneute Behandlung benötigen.

Ihr Arzt wird Ihnen eventuell raten, Kalzium- und Vitamin-D-Präparate (z. B. Tabletten) mindestens für die ersten 10 Tage nach den anschließenden Infusionen nach der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma einzunehmen. Es ist wichtig, diesen Anweisungen genau zu folgen, damit der Kalzium-Spiegel in Ihrem Blut in der Zeit nach der Infusion nicht zu niedrig wird. Ihr Arzt wird Sie über die körperlichen Anzeichen eines zu niedrigen Kalzium-Spiegels informieren.

Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken
Stellen Sie sicher, dass Sie, wie von Ihrem Arzt angewiesen, ausreichend Flüssigkeit (mindestens ein oder zwei Gläser) vor und nach der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma trinken. Dies trägt dazu bei, ein Austrocknen zu verhindern. Sie können an dem Tag der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma normal essen. Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die Diuretika nehmen („Wasser-Tabletten“) und bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter).

Wenn Sie die Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma versäumt haben

Setzen Sie sich umgehend mit Ihrem Arzt oder Krankenhaus in Verbindung, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

Vor der Beendigung der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma

Falls Sie die Beendigung der Behandlung mit Zoledronsäure Teva Pharma erwägen, nehmen Sie bitte Ihren nächsten Arzttermin wahr und besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Sie beraten und entscheiden, wie lange Sie mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden sollten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der ersten Infusion treten sehr häufig auf (bei mehr als 30 % der Patienten), sind nach den anschließenden Infusionen aber weniger häufig. Die Mehrzahl der Nebenwirkungen, wie z. B. Fieber und Schüttelfrost, Muskel- oder Gelenkschmerzen und Kopfschmerzen, treten innerhalb der ersten drei Tage nach der Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma auf. Die Symptome sind üblicherweise leicht bis mäßig und verschwinden innerhalb von drei Tagen. Ihr Arzt kann Ihnen ein leichtes Schmerzmittel wie z. B. Ibuprofen oder Paracetamol empfehlen, um diese Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie diese Nebenwirkungen haben, nimmt mit den nachfolgenden Zoledronsäure Teva Pharma-Infusionen ab.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

Herzrhythmusstörungen (Vorhofflimmern) wurde bei Patientinnen beobachtet, die Zoledronsäure Teva Pharma zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose erhielten. Es ist derzeit unklar, ob Zoledronsäure Teva Pharma diese Herzrhythmusstörungen verursacht, aber Sie sollten es Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie solche Symptome nach Anwendung von Zoledronsäure Teva Pharma feststellen.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

Schwellung, Rötung, Schmerz und Jucken der Augen oder Lichtempfindlichkeit der Augen.

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

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.

Nicht bekannt (die Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

Schmerzen im Mund und/oder am Kiefer, Schwellungen oder nicht-heilende Wunden im Mund oder am Kiefer, ablaufendes Sekret, Taubheitsgefühl oder Schweregefühl im Kiefer oder Lockerung eines Zahnes; dies können Anzeichen für eine Schädigung des Knochens im Kiefer (Osteonekrose) sein. Informieren Sie sofort Ihren Arzt und Ihren Zahnarzt, wenn Sie solche Symptome feststellen, während Sie mit Zoledronsäure Teva Pharma behandelt werden oder nachdem die Behandlung beendet wurde.

Erkrankungen der Nieren (z. B. verminderte Urinmenge) können auftreten. Ihr Arzt muss eine Blutuntersuchung durchführen, um Ihre Nierenfunktion vor jeder Gabe von Zoledronsäure Teva Pharma zu überprüfen. Es ist wichtig, dass Sie gemäß der Anweisung Ihres Arztes oder des medizinischen Fachpersonals mindestens 2 Gläser Flüssigkeit (z. B. Wasser) innerhalb weniger Stunden vor der Verabreichung von Zoledronsäure Teva Pharma trinken.

Wenn Sie eine der o. g. Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt.

Zoledronsäure Teva Pharma kann auch andere Nebenwirkungen verursachen

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

Fieber

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

Kopfschmerzen, Schwindel, Krankheitsgefühl, Erbrechen, Durchfall, Muskelschmerzen, Knochen- und/oder Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen, Schmerzen in Armen oder Beinen, grippeähnliche Symptome (z. B. Müdigkeit, Schüttelfrost, Gelenk- und Muskelschmerzen), Schüttelfrost, Müdigkeitsgefühl und Interesselosigkeit, Schwäche, Schmerzen, Unwohlsein, Schwellung und/oder Schmerz an der Infusionsstelle.

Bei Patienten mit Morbus Paget wurden körperliche Anzeichen wegen einer zu niedrigen Kalzium-Konzentration im Blut, wie Muskelkrämpfe oder Taubheitsgefühl oder Kribbeln, besonders im Bereich um den Mund, berichtet.

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

Grippe, Infektionen der oberen Atemwege, Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit einschließlich möglicher Abnahme der Wachsamkeit und Aufmerksamkeit, Kribbeln oder Taubheitsgefühl, extreme Müdigkeit, Zittern, vorübergehender Bewusstseinsverlust, Augeninfektion oder -reizung oder -entzündung mit Schmerzen und Rötung, Drehgefühl, erhöhter Blutdruck, Gesichtsrötung, Husten, Kurzatmigkeit, Magenverstimmung, Bauchschmerzen, Verstopfung, trockener Mund, Sodbrennen, Hautausschlag, starkes Schwitzen, Juckreiz, Hautrötung, Nackenschmerzen, Steifigkeit der Muskeln, Knochen und/oder Gelenke, Gelenkschwellingen, Muskelkrämpfe, Schulterschmerzen, Schmerzen in den Brustmuskeln und im Brustkorb, Gelenkentzündung, Muskelschwäche, anormale Ergebnisse von Nierenuntersuchungen, häufiges Wasserlassen, geschwollene Hände, Knöchel oder Füße, Durst, Zahnschmerzen, Geschmacksstörung.

Selten (kann bis zu 1 von 1.00 Behandelten betreffen)

Ungewöhnliche 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.

Nicht bekannt (Häufigkeit kann auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden)

Schwere allergische Reaktionen, einschließlich Schwindel und Atembeschwerden, Schwellung hauptsächlich im Gesicht und Rachen, verringelter Blutdruck, Austrocknung infolge von Symptomen nach der Verabreichung, wie z. B. Fieber, Erbrechen und Durchfall.

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 Teva Pharma aufzubewahren?

Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal wissen, wie Zoledronsäure Teva Pharma ordnungsgemäß aufbewahrt werden muss.

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Nicht über 30 °C lagern.
- Nach Öffnen des Beutels wurden die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss 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 Lagerung sollte üblicherweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen. Vor der Anwendung muss die gekühlte Lösung Raumtemperatur erreicht haben.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Verfärbung der Lösung oder Partikel in der Lösung.
- Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser (oder Haushaltsabfall). Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zoledronsäure Teva Pharma enthält

- Der Wirkstoff ist Zoledronsäure. Ein Beutel enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat). Ein ml Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Zoledronsäure Teva Pharma aussieht und Inhalt der Packung

Zoledronsäure Teva Pharma ist eine klare und farblose Lösung. Sie ist in einem Beutel aus Polyolefin/Styrol-Ethylen-Butylenfolie (SEB) in Folienschutzhülle. Ein Beutel enthält 100 ml Lösung. Es sind Bündelpackungen mit 5 oder 10 Beuteln erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederlande

Hersteller

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Ungarn

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederlande

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

България
Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika
Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark
Teva Denmark A/S
Tlf. +45 44 98 55 11

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Lietuva
UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

Luxembourg/Luxemburg
Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország
Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta
Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich
ratiofarm Arzenimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o

Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland

Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland

Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.

Tel: +39 028917981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα

Tηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiale Latvijā

Tel: +371 673 23 666

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L

Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.

Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy

Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB

Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited

Tel: +44 1323 501 111

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

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 Teva Pharma vorzubereiten und anzuwenden?

- Zoledronsäure Teva Pharma 5 mg Infusionslösung ist gebrauchsfertig.

Nur zum einmaligen Gebrauch. Nicht verbrauchte Infusionslösung ist zu verwerfen. Es darf nur klare Lösung ohne Partikel und Verfärbungen verwendet werden. Zoledronsäure Teva Pharma darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt oder intravenös gegeben werden und muss über einen separaten, entlüfteten Infusionsschlauch und mit einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit erfolgen. Die Infusionsdauer muss mindestens 15 Minuten betragen. Zoledronsäure Teva Pharma darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen in Kontakt kommen. Nach Lagerung im Kühlschrank soll die gekühlte Lösung vor der Infusion Raumtemperatur annehmen. Die Vorbereitung der Infusion muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Infusion muss unter Berücksichtigung der gängigen medizinischen Praxis erfolgen.

Wie ist Zoledronsäure Teva Pharma aufzubewahren?

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Nicht über 30 °C lagern.

- Nach Öffnen des Beutels wurden die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C und bei 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht muss 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 Lagerung sollte üblicherweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen.

Arzneimittel nicht länger zugelassen