

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißes bis weißgraues Pulver und klares, farbloses Lösungsmittel.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zometa darf Patienten nur von Ärzten mit Erfahrung bei der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten verschrieben und verabreicht werden. An Patienten, die mit Zometa behandelt werden, sollen die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

Dosierung

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

Erwachsene und ältere Personen

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

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

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

Behandlung der TIH

Erwachsene und ältere Personen

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

Nierenfunktionsstörungen

TIH:

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

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

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

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

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

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

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

- Bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ oder $< 124 \mu\text{mol/l}$) ein Anstieg um $0,5 \text{ mg/dl}$ oder $44 \mu\text{mol/l}$.
- Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ oder $> 124 \mu\text{mol/l}$) ein Anstieg um $1,0 \text{ mg/dl}$ oder $88 \mu\text{mol/l}$.

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, rekonstituiert und weiterverdünnt in 100 ml (siehe Abschnitt 6.6) sollte auf einmal als intravenöse Infusion über mindestens 15 Minuten gegeben werden.

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

Anweisungen zur Zubereitung der verminderten Dosen von Zometa

Entnehmen Sie das jeweils entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung (4 mg/5 ml):

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

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

Die rekonstituierte Zometa-Infusionslösung darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen oder anderen Infusionslösungen mit bivalenten Kationen wie Ringer-Laktat-Lösung gemischt werden und sollte als intravenöse Einzellösung über eine eigene Infusionslinie gegeben werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

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

Die üblicherweise mit einer Hyperkalzämie in Zusammenhang stehenden metabolischen Parameter, wie z. B. die Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und Magnesium sollten nach Einleitung der Therapie mit Zometa sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten von Hypokalzämie, Hypophosphatämie oder Hypomagnesiämie kann eine kurzzeitige Substitution notwendig werden. Unbehandelte Patienten mit Hyperkalzämie weisen im Allgemeinen eine Nierenfunktionsstörung auf. Deshalb sollte für eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion gesorgt werden.

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

Niereninsuffizienz

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

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

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

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

Angesichts eines möglichen Einflusses von Zoledronsäure auf die Nierenfunktion kann wegen des Fehlens von Daten zur klinischen Verträglichkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (in klinischen Studien definiert als Serum-Kreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ oder $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ bei Patienten mit TIH bzw. $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ oder $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ bei Patienten mit Tumoren und Knochenmetastasen) sowie nur begrenzter pharmakokinetischer Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) die Anwendung von Zometa bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen werden.

Leberinsuffizienz

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

Osteonekrose

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien bei Patienten berichtet, die mit Zoledronsäure behandelt wurden. Die Erfahrungen nach der Markteinführung und die Fachliteratur deuten auf eine höhere Häufigkeit von Berichten über ONJ bei einigen Tumorarten (fortgeschrittener Brustkrebs, multiples Myelom) hin. Eine Studie zeigte, dass die Inzidenz von ONJ bei Myelompatienten höher war als bei Patienten mit anderen Krebsarten (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

- Potenz des Bisphosphonats (höheres Risiko für hoch potente Substanzen), Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Anwendung) und kumulative Bisphosphonat-Dosis.
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen.
- Begleitende Therapien: Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5), Strahlentherapie an Kopf und Hals, Kortikosteroide.

- Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, mangelhafte Mundhygiene, periodontale Erkrankung, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen) und schlecht sitzende Zahnprothese.

Während der Behandlung mit Zometa 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 oder das Nichtverheilen von Wunden oder Sekretaustritt zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Zoledronsäure vermieden werden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich auftritt, kann ein dentaler Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen invasive dentale Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert.

Der Behandlungsplan für Patienten, die eine Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise bei der Behandlung von Kieferosteonekrosen erstellt werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Zoledronsäure-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren soweit möglich begrenzt werden können.

Osteonekrose anderer anatomischer Lokalisationen

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

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

Muskel- und Skelettschmerzen

Im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen wurden starke und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führende Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet bei Patienten, die Zometa angewendet haben. Diese Berichte waren jedoch selten. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit Zometa oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie, vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-

Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Hypokalzämie

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

Zometa enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn jedoch zur Verdünnung von Zometa eine Kochsalzlösung (0,9 % w/v Natriumchloridlösung) vor der Verabreichung verwendet wird, ist die erhaltene Menge an Natrium höher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Zoledronsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Zoledronsäure haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Zometa sollte nicht

während der Schwangerschaft angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte empfohlen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

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

Tabelle 1

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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).

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig:	Anämie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie
Selten:	Panzytopenie

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Frösteln, Krankheitsgefühl, Flush)
Gelegentlich:	Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, Anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria
Selten:	Arthritis und Gelenkschwellung als Symptom einer Akute-Phase-Reaktion
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie
Häufig:	Erhöhung des Serum-Kreatinins und – Harnstoffs, Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörung

Zometa wurde mit Berichten über Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. In einer gemeinsamen Auswertung der Sicherheitsdaten aus den Zometa-Zulassungsstudien zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen war die Häufigkeit von Nierenfunktionsstörungen als unerwünschtes Ereignis mit einem Verdacht auf einen Zusammenhang mit Zometa (Nebenwirkung) wie folgt: Multiples Myelom (3,2%), Prostatakrebs (3,1%), Brustkrebs (4,3%), Lunge und andere solide Tumoren (3,2%). Faktoren, die die Möglichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen, sind: Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörung, die mehrfache Anwendung von Zometa oder von anderen Bisphosphonaten sowie die gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel oder eine kürzere Infusionszeit als derzeit empfohlen. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion, ein Fortschreiten bis hin zum Nierenversagen und zur Dialyse wurde bei Patienten nach der ersten Dosis oder nach der einmaligen Gabe von 4 mg Zoledronsäure berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen wie z.B. Zometa, behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen.

Vorhofflimmern

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

Akute-Phase-Reaktion

Diese Nebenwirkung beinhaltet eine Reihe von Symptomen wie Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Arthralgie und Arthritis mit darauf

folgenden Gelenkschwellungen. Diese treten innerhalb von 3 Tagen nach der Infusion von Zometa auf. Die Reaktion wird auch als „grippeähnlich“ oder als „Postinfusions-Symptom“ bezeichnet.

Atypische Femurfrakturen

Über die folgenden Reaktionen wurde nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit: selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Hypokalzämie

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

in präklinischen Studien nachgewiesen:

- *In vivo*: Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption, wodurch das Mikro-Milieu des Knochenmarks verändert und dadurch weniger anfällig für das Wachstum von Tumorzellen wird. Außerdem: Anti-Angiogenese-Aktivität und analgetischer Effekt.
- *In vitro*: Hemmung der Osteoblastenproliferation; direkte zytostatische und pro-apoptotische Aktivität auf Tumorzellen; synergistischer zytostatischer Effekt mit anderen anti-tumörösen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

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

In der ersten randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden Zoledronsäure 4 mg und Plazebo zur Prävention von Skelettkomplikationen („Skeletal Related Events“ = SREs) bei Patienten mit Prostatakarzinom verglichen. Zoledronsäure 4 mg reduzierte signifikant den Anteil der Patienten, die mindestens eine SRE erlitten, verzögerte die Zeit (median) bis zum Auftreten der ersten SRE um mehr als 5 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate (Anzahl der SREs pro Patient und Jahr). Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure 4 mg-Gruppe eine 36%ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Plazebo. Unter Zoledronsäure 4 mg berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Plazebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zoledronsäure 4 mg-Patienten erlitten pathologische Frakturen. Die Behandlungseffekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	214	208	214	208	214	208
Anteil Patienten mit SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	488	321	NE	NE	NE	640
p-Wert	0,009		0,020		0,055	
Skelettale Morbiditätsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-Wert	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	36	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,002		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes

Ereignisses während der Studie
 NE Nicht erreicht
 NZ Nicht zutreffend

Tabelle 3 Ergebnisse zur Wirksamkeit (solide Tumoren außer Mammakarzinom oder Prostatakarzinom)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo	Zoledron säure 4 mg	Plazebo	Zoledron säure 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	257	250	257	250	257	250
Anteil Patienten mit SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-Wert	0,039		0,064		0,173	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	236	155	NE	NE	424	307
p-Wert	0,009		0,020		0,079	
Skelettale Morbiditätsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-Wert	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduktion gemäß Multiple- Event-Analyse** (%)	30,7	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,003		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

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

Tabelle 4 Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Mammakarzinom oder Multiplem Myelom)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledron säure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledron säure 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0,151		0,672		0,026	
Skelettale Morbiditätsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-Wert	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduktion gemäß Multiple- Event-Analyse** (%)	16	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,03		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

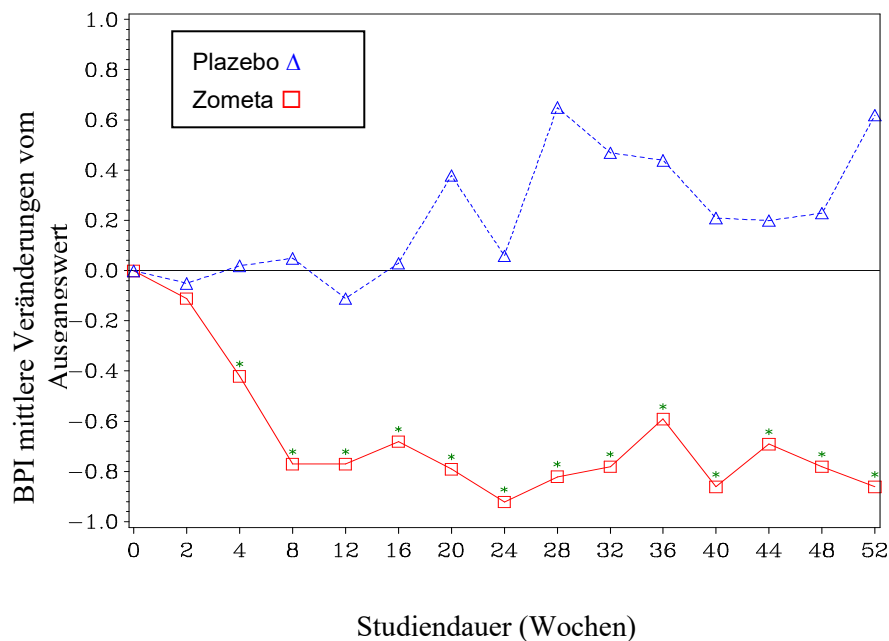
Zoledronsäure 4 mg wurde auch in einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 228 Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen nach Mammatumor untersucht, um die Wirkung von 4 mg Zoledronsäure auf die Skelettkomplikationen (SRE) zu bewerten, berechnet als Gesamtzahl der SRE-Ereignisse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

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

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

Abbildung 1 Mittlere Veränderungen der BPI-Scores vom Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$) für den Vergleich

der Behandlung (4 mg Zoledronsäure bzw. Placebo)



CZOL446EUS122/SWOG-Studie

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

Bei den 3.491 auswertbaren Patienten wurden 87 Fälle von ONJ diagnostiziert. Die geschätzte kumulative Inzidenz von bestätigten ONJ nach 3 Jahren betrug 2,8% (95%-KI: 2,3-3,5%). Die Raten betrugen 0,8% nach 1 Jahr und 2,0% nach 2 Jahren. Die Raten von bestätigten ONJ nach 3 Jahren waren bei Myelompatienten am höchsten (4,3%) und bei Brustkrebspatientinnen am niedrigsten (2,4%). Fälle von bestätigter ONJ waren bei Patienten mit multiplen Myelom statistisch signifikant häufiger ($p=0,03$), als bei allen anderen Krebsarten zusammengekommen.

Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH

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

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Die Wirkung von intravenöser Zoledronsäure zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (Alter 1 bis 17 Jahre) mit schwerer Osteogenesis imperfecta (Typ I, III und IV) wurde im Vergleich zu intravenösem Pamidronat in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie mit 74 bzw. 76 Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe untersucht. Der Behandlungszeitraum in der Studie betrug 12 Monate. Diesem ging eine 4- bis 9-wöchige Screening-Phase voraus, während der über mindestens 2 Wochen Vitamin D und Kalzium eingenommen wurden. In klinischen Studien erhielten Patienten im Alter von 1 bis < 3 Jahren 0,025 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,35 mg) alle 3 Monate. Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren wurden 0,05 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,83 mg) alle 3 Monate verabreicht. Es wurde eine Extensionsstudie durchgeführt, um die allgemeine und renale Langzeitsicherheit einer einmal bzw. zweimal jährlichen Gabe von Zoledronsäure während der 12-monatigen Extension bei Kindern, die die Behandlung in der 1-Jahres-Hauptstudie mit Zoledronsäure oder Pamidronat abgeschlossen hatten, zu untersuchen.

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

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

Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Beteiligung der Knochen (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt. Folgende Beschreibung wird verwendet: 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).

Tabelle 6 Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta¹

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nach Start der Zoledronsäure-Infusion erhöht sich die Plasmakonzentration von Zoledronsäure schnell, wobei die Plasmaspitzenkonzentration am Ende der Infusionszeit erreicht wird. Es folgt ein schneller Rückgang auf $< 10\%$ der Plasmaspitzenkonzentration nach 4 Stunden und auf $< 1\%$ nach 24 Stunden, gefolgt von einem längeren Zeitraum mit sehr niedrigen Konzentrationen, die nicht über $0,1\%$ der Plasmaspitzenkonzentration hinausgehen, bevor am Tag 28 die zweite Infusion von Zoledronsäure erfolgt.

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft triphasisch: Eine schnelle, biphasische Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von $t_{1/2\alpha}$ 0,24 und

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

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

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

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

In einer *In-vitro-Studie* zeigte Zoledronsäure in einem Konzentrationsbereich von 30 ng/ml bis 5.000 ng/ml eine geringe Affinität zu menschlichen Blutzellen, mit einem mittleren Blut/Plasmakonzentrationsverhältnis von 0,59. Die Plasmaproteinbindung ist gering, wobei der ungebundene Anteil zwischen 60% bei 2 ng/ml und 77% bei 2.000 ng/ml Zoledronsäure liegt.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Subchronische und chronische Toxizität

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

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

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

Reproduktionstoxikologie

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

Mutagenität und Kanzerogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Durchstechflasche mit Pulver: Mannitol (Ph.Eur.),
Natriumcitrat
Ampulle mit Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Inkompatibilitäten zu vermeiden, darf die rekonstituierte Zometa-Lösung nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder mit einer 5% w/v Glucoselösung verdünnt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution und Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschreiten sollte. Vor der Anwendung ist die gekühlte Lösung dann wieder auf Raumtemperatur zu bringen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Aufbewahrungsbedingungen der rekonstituierten Infusionslösung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen für das Pulver: 6 ml-Durchstechflaschen aus Glas (farblos, hydrolytische Klasse I, Ph. Eur.)

Ampulle mit Lösungsmittel: 5 ml Glasampulle (farblos)

Einzelpackungen mit 1 oder 4 Durchstechflaschen und 1 oder 4 Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke.

Mehrfachpackungen mit 10 (10 Packungen mit je 1+1) Durchstechflaschen und Ampullen mit Wasser für Injektionszwecke.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver ist zunächst in der Durchstechflasche mit den 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aus der beigelegten Ampulle zu lösen. Das Pulver muss vollständig gelöst sein, bevor die Lösung entnommen wird. Die erforderliche Menge dieser rekonstituierten Lösung soll dann mit 100 ml einer kalziumfreien Infusionslösung (isotonische Natriumchloridlösung oder 5% w/v Glucoselösung) weiter verdünnt werden.

Weitere Informationen zur Handhabung von Zometa, einschließlich einer Anweisung zur Herstellung verringerter Dosierungen werden in Abschnitt 4.2 beschrieben.

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/01/176/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.03.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.03.2006

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

Zometa 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.

1 ml Konzentrat enthält 0,8 mg Zoledronsäuremonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Klare und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zometa darf Patienten nur von Ärzten mit Erfahrung bei der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten verschrieben und verabreicht werden. An Patienten, die mit Zometa behandelt werden, sollen die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

Dosierung

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

Erwachsene und ältere Personen

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

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

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

Behandlung der TIH

Erwachsene und ältere Personen

Die empfohlene Dosierung bei Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel

≥ 12 mg/dl oder 3,0 mmol/l) beträgt eine Einzeldosis 4 mg Zoledronsäure.

Nierenfunktionsstörungen

TIH:

Die Behandlung mit Zometa bei Patienten mit TIH und einer schweren Nierenfunktionsstörung sollte nur nach vorheriger Nutzen-Risiko-Beurteilung der Behandlung erwogen werden. In den klinischen Studien waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin > 400 µmol/l oder > 4,5 mg/dl ausgeschlossen. Bei Patienten mit TIH und einem Serum-Kreatinin < 400 µmol/l oder < 4,5 mg/dl sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die in 100 ml weiterverdünnte Zometa 4 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (siehe

Abschnitt 6.6) sollte auf einmal als intravenöse Infusion über mindestens 15 Minuten gegeben werden.

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

Anweisungen zur Zubereitung der verminderten Dosen von Zometa

Entnehmen Sie das jeweils entsprechende Volumen des Infusionslösungskonzentrats:

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

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

Das Zometa Konzentrat darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen oder anderen Infusionslösungen mit bivalenten Kationen wie Ringer-Laktat-Lösung gemischt werden und sollte als intravenöse Einzellösung über eine eigene Infusionslinie gegeben werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

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

Die üblicherweise mit einer Hyperkalzämie in Zusammenhang stehenden metabolischen Parameter, wie z. B. die Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und Magnesium sollten nach Einleitung der Therapie mit Zometa sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten von Hypokalzämie, Hypophosphatämie oder Hypomagnesiämie kann eine kurzzeitige Substitution notwendig werden. Unbehandelte Patienten mit Hyperkalzämie weisen im Allgemeinen eine Nierenfunktionsstörung auf. Deshalb sollte für eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion gesorgt werden.

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

Niereninsuffizienz

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

Bei der Entscheidung zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen zur Prävention skelettbezogener Ereignisse sollte berücksichtigt werden, dass der Behandlungseffekt nach 2-

3 Monaten einsetzt.

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

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

Angesichts eines möglichen Einflusses von Zoledronsäure auf die Nierenfunktion kann wegen des Fehlens von Daten zur klinischen Verträglichkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (in klinischen Studien definiert als Serum-Kreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ oder $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ bei Patienten mit TIH bzw. $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ oder $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ bei Patienten mit Tumoren und Knochenmetastasen) sowie nur begrenzter pharmakokinetischer Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) die Anwendung von Zometa bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen werden.

Leberinsuffizienz

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

Osteonekrose

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien bei Patienten berichtet, die mit Zoledronsäure behandelt wurden. Die Erfahrungen nach der Markteinführung und die Fachliteratur deuten auf eine höhere Häufigkeit von Berichten über ONJ bei einigen Tumorarten (fortgeschrittener Brustkrebs, multiples Myelom) hin. Eine Studie zeigte, dass die Inzidenz von ONJ bei Myelompatienten höher war als bei Patienten mit anderen Krebsarten (siehe Abschnitt 5.1).

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

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

- Potenz des Bisphosphonats (höheres Risiko für hoch potente Substanzen), Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Anwendung) und kumulative Bisphosphonat-Dosis.
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen.
- Begleitende Therapien: Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5),

- Strahlentherapie an Kopf und Hals, Kortikosteroide.
- Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, mangelhafte Mundhygiene, periodontale Erkrankung, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen) und schlecht sitzende Zahnprothese

Während der Behandlung mit Zometa 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 oder das Nichtverheilen von Wunden oder Sekretaustritt zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Zoledronsäure vermieden werden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich auftritt, kann ein dentaler Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen invasive dentale Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert.

Der Behandlungsplan für Patienten, die eine Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise bei der Behandlung von Kieferosteonekrosen erstellt werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Zoledronsäure-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren soweit möglich begrenzt werden können.

Osteonekrose anderer anatomischer Lokalisationen

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

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

Muskel- und Skelettschmerzen

Im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen wurden starke und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führende Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet bei Patienten, die Zometa angewendet haben. Diese Berichte waren jedoch selten. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit Zometa oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurcondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistenschmerzen oft im Zusammenhang mit Anzeichen einer Niedrig-Energie Fraktur in bildgebenden Verfahren Wochen bis Monate vor dem Auftreten einer manifesten Femurfraktur. Frakturen treten häufig bilateral auf. Aus diesem Grund sollte bei Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt werden und eine Femurschaftfraktur hatten, der kontralaterale Femur ebenfalls untersucht werden. Über eine schlechte Heilung dieser Frakturen ist ebenfalls berichtet worden. Bei Patienten mit Verdacht auf eine atypische Femurfraktur sollte ein Absetzen der Bisphosphonat-Therapie,

vorbehaltlich einer Beurteilung des Patienten, auf Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Während einer Behandlung mit Bisphosphonaten sollte den Patienten geraten werden, über jegliche Oberschenkel-, Hüft- oder Leistenschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Hypokalzämie

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

Zometa enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn jedoch zur Verdünnung von Zometa eine Kochsalzlösung (0,9 % w/v Natriumchloridlösung) vor der Verabreichung verwendet wird, ist die erhaltene Menge an Natrium höher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Verwendung von Zoledronsäure bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien mit Zoledronsäure haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe

Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Zometa sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollte empfohlen werden, eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

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

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

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

Tabelle 1

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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).

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig:	Anämie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie
Selten:	Panzytopenie

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

<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	
Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Frösteln, Krankheitsgefühl, Flush)
Gelegentlich:	Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, Anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria
Selten:	Arthritis und Gelenkschwellung als Symptom einer Akute-Phase-Reaktion
<i>Untersuchungen</i>	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie
Häufig:	Erhöhung des Serum-Kreatinins und – Harnstoffs, Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörung

Zometa wurde mit Berichten über Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. In einer gemeinsamen Auswertung der Sicherheitsdaten aus den Zometa-Zulassungsstudien zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen war die Häufigkeit von Nierenfunktionsstörungen als unerwünschtes Ereignis mit einem Verdacht auf einen Zusammenhang mit Zometa (Nebenwirkung) wie folgt: Multiples Myelom (3,2%), Prostatakrebs (3,1%), Brustkrebs (4,3%), Lunge und andere solide Tumoren (3,2%). Faktoren, die die Möglichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen, sind: Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörung, die mehrfache Anwendung von Zometa oder von anderen Bisphosphonaten sowie die gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel oder eine kürzere Infusionszeit als derzeit empfohlen. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion, ein Fortschreiten bis hin zum Nierenversagen und zur Dialyse wurde bei Patienten nach der ersten Dosis oder nach der einmaligen Gabe von 4 mg Zoledronsäure berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen wie z. B. Zometa, behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen.

Vorhofflimmern

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

Akute-Phase-Reaktion

Diese Nebenwirkung beinhaltet eine Reihe von Symptomen wie Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Arthralgie und Arthritis mit darauf

folgenden Gelenkschwellungen. Diese treten innerhalb von 3 Tagen nach der Infusion von Zometa auf. Die Reaktion wird auch als „grippeähnlich“ oder als „Postinfusions-Symptom“ bezeichnet.

Atypische Femurfrakturen

Über die folgenden Reaktionen wurde nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit: selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Hypokalzämie

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

in präklinischen Studien nachgewiesen:

- *In vivo*: Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption, wodurch das Mikro-Milieu des Knochenmarks verändert und dadurch weniger anfällig für das Wachstum von Tumorzellen wird. Außerdem: Anti-Angiogenese-Aktivität und analgetischer Effekt.
- *In vitro*: Hemmung der Osteoblastenproliferation; direkte zytostatische und pro-apoptotische Aktivität auf Tumorzellen; synergistischer zytostatischer Effekt mit anderen anti-tumörösen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

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

In der ersten randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden Zoledronsäure 4 mg und Plazebo zur Prävention von Skelettkomplikationen („Skeletal Related Events“ = SREs) bei Patienten mit Prostatakarzinom verglichen. Zoledronsäure 4 mg reduzierte signifikant den Anteil der Patienten, die mindestens eine SRE erlitten, verzögerte die Zeit (median) bis zum Auftreten der ersten SRE um mehr als 5 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate (Anzahl der SREs pro Patient und Jahr). Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure 4 mg-Gruppe eine 36%ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Plazebo. Unter Zoledronsäure 4 mg berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Plazebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zoledronsäure 4 mg-Patienten erlitten pathologische Frakturen. Die Behandlungseffekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	214	208	214	208	214	208
Anteil Patienten mit SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	488	321	NE	NE	NE	640
p-Wert	0,009		0,020		0,055	
Skelettale Morbiditätsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-Wert	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	36	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,002		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes

Ereignisses während der Studie
 NE Nicht erreicht
 NZ Nicht zutreffend

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo	Zoledron säure 4 mg	Plazebo	Zoledron säure 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	257	250	257	250	257	250
Anteil Patienten mit SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-Wert	0,039		0,064		0,173	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	236	155	NE	NE	424	307
p-Wert	0,009		0,020		0,079	
Skelettale Morbiditätsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-Wert	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduktion gemäß Multiple- Event-Analyse** (%)	30,7	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,003		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

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

Tabelle 4 Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Mammakarzinom oder Multiplem

Myelom)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledron säure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledron säure 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0,151		0,672		0,026	
Skelettale Morbiditätsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-Wert	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduktion gemäß Multiple- Event-Analyse** (%)	16	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,03		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

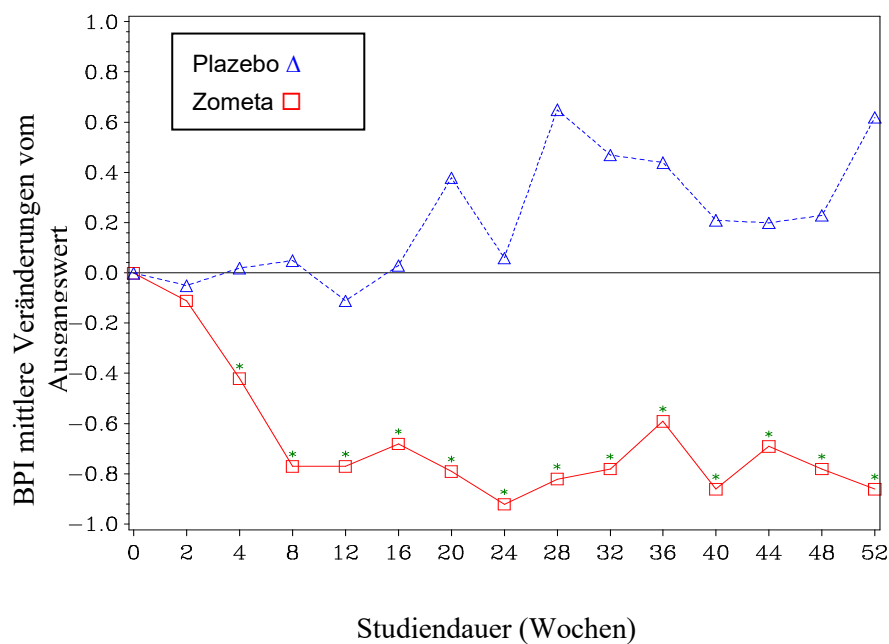
Zoledronsäure 4 mg wurde auch in einer doppelblinden, randomisierten, plazebokontrollierten Studie an 228 Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen nach Mammatumor untersucht, um die Wirkung von 4 mg Zoledronsäure auf die Skelettkomplikationen (SRE) zu bewerten, berechnet als Gesamtzahl der SRE-Ereignisse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

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

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

Abbildung 1 **Mittlere Veränderungen der BPI-Scores vom Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$) für den Vergleich**

der Behandlung (4 mg Zoledronsäure bzw. Placebo)



CZOL446EUS122/SWOG-Studie

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

Bei den 3.491 auswertbaren Patienten wurden 87 Fälle von ONJ diagnostiziert. Die geschätzte kumulative Inzidenz von bestätigten ONJ nach 3 Jahren betrug 2,8% (95%-KI: 2,3-3,5%). Die Raten betrugen 0,8% nach 1 Jahr und 2,0% nach 2 Jahren. Die Raten von bestätigten ONJ nach 3 Jahren waren bei Myelompatienten am höchsten (4,3%) und bei Brustkrebspatientinnen am niedrigsten (2,4%). Fälle von bestätigter ONJ waren bei Patienten mit multiplem Myelom statistisch signifikant häufiger ($p=0,03$), als bei allen anderen Krebsarten zusammengekommen.

Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH

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

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

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Die Wirkung von intravenöser Zoledronsäure zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (Alter 1 bis 17 Jahre) mit schwerer Osteogenesis imperfecta (Typ I, III und IV) wurde im Vergleich zu intravenösem Pamidronat in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie mit 74 bzw. 76 Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe untersucht. Der Behandlungszeitraum in der Studie betrug 12 Monate. Diesem ging eine 4- bis 9-wöchige Screening-Phase voraus, während der über mindestens 2 Wochen Vitamin D und Kalzium eingenommen wurden. In klinischen Studien erhielten Patienten im Alter von 1 bis < 3 Jahren 0,025 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,35 mg) alle 3 Monate. Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren wurden 0,05 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,83 mg) alle 3 Monate verabreicht. Es wurde eine Extensionsstudie durchgeführt, um die allgemeine und renale Langzeitsicherheit einer einmal bzw. zweimal jährlichen Gabe von Zoledronsäure während der 12-monatigen Extension bei Kindern, die die Behandlung in der 1-Jahres-Hauptstudie mit Zoledronsäure oder Pamidronat abgeschlossen hatten, zu untersuchen.

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

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

Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Beteiligung der Knochen (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt. Folgende Beschreibung wird verwendet: 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).

Tabelle 6 Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta¹

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nach Start der Zoledronsäure-Infusion erhöht sich die Plasmakonzentration von Zoledronsäure schnell, wobei die Plasmaspitzenkonzentration am Ende der Infusionszeit erreicht wird. Es folgt ein schneller Rückgang auf $< 10\%$ der Plasmaspitzenkonzentration nach 4 Stunden und auf $< 1\%$ nach 24 Stunden, gefolgt von einem längeren Zeitraum mit sehr niedrigen Konzentrationen, die nicht über $0,1\%$ der Plasmaspitzenkonzentration hinausgehen, bevor am Tag 28 die zweite Infusion von Zoledronsäure erfolgt.

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft triphasisch: Eine schnelle, biphasische Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von $t_{1/2\alpha}$ 0,24 und

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

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

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

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

In einer *In-vitro-Studie* zeigte Zoledronsäure in einem Konzentrationsbereich von 30 ng/ml bis 5.000 ng/ml eine geringe Affinität zu menschlichen Blutzellen, mit einem mittleren Blut/Plasmakonzentrationsverhältnis von 0,59. Die Plasmaproteinbindung ist gering, wobei der ungebundene Anteil zwischen 60% bei 2 ng/ml und 77% bei 2.000 ng/ml Zoledronsäure liegt.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Subchronische und chronische Toxizität

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

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

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

Reproduktionstoxikologie

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

Mutagenität und Kanzerogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumcitrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Inkompatibilitäten zu vermeiden, darf das Zometa-Konzentrat nur mit isotonischer Natriumchloridlösung oder mit einer 5% w/v Glucoselösung verdünnt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach der Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschreiten sollte. Vor der Anwendung ist die gekühlte Lösung dann wieder auf Raumtemperatur zu bringen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Aufbewahrungsbedingungen der rekonstituierten Infusionslösung, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen: Glasfläschchen farblos mit einem fluoropolymer-beschichteten Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit einem Schnappdeckel aus Kunststoff.

Einzelpackungen mit 1 oder 4 Durchstechflaschen.

Mehrfachpackungen mit 10 (10 Packungen mit 1) Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Weitere Informationen zur Handhabung von Zometa, einschließlich einer Anweisung zur Herstellung verringerter Dosierungen werden in Abschnitt 4.2 beschrieben.

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/01/176/004-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.03.2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.03.2006

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

Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare und farblose Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zometa darf Patienten nur von Ärzten mit Erfahrung bei der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten verschrieben und verabreicht werden. An Patienten, die mit Zometa behandelt werden, sollen die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

Dosierung

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

Erwachsene und ältere Personen

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

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

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

Behandlung der TIH

Erwachsene und ältere Personen

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

Nierenfunktionsstörungen

TIH:

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

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

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

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (definiert als $\text{CrCl} > 60 \text{ ml/min}$) kann Zoledronsäure 4 mg/100 ml Infusionslösung direkt und ohne weitere Vorbereitung gegeben werden. Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die vor Beginn der Therapie eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die bei dieser Patientenpopulation als $\text{CrCl} 30\text{--}60 \text{ ml/min}$ definiert ist, werden verringerte Dosierungen von Zometa empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung (ml/min)	Empfohlene Zometa-Dosierung*
> 60	$4,0 \text{ mg}$ Zoledronsäure
$50\text{--}60$	$3,5 \text{ mg}^*$ Zoledronsäure
$40\text{--}49$	$3,3 \text{ mg}^*$ Zoledronsäure
$30\text{--}39$	$3,0 \text{ mg}^*$ Zoledronsäure

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

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

- Bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ($< 1,4 \text{ mg/dl}$ oder $< 124 \mu\text{mol/l}$) ein Anstieg um $0,5 \text{ mg/dl}$ oder $44 \mu\text{mol/l}$.
- Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ($> 1,4 \text{ mg/dl}$ oder $> 124 \mu\text{mol/l}$) ein Anstieg um $1,0 \text{ mg/dl}$ oder $88 \mu\text{mol/l}$.

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die Zometa 4 mg/100 ml -Infusionslösung sollte auf einmal als intravenöse Infusion über mindestens

15 Minuten gegeben werden.

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, definiert als $\text{CrCl} > 60 \text{ ml/min}$, darf die Zoledronsäure 4 mg/100 ml -Infusionslösung nicht weiter verdünnt werden.

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

Zur Herstellung einer verringerten Dosis für Patienten mit einer $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ wird auf Tabelle 1 verwiesen. Entnehmen Sie das angegebene Volumen Zometa aus der Flasche und ersetzen Sie es durch das gleiche Volumen einer sterilen isotonischen Natriumchloridlösung zur Injektion oder einer 5%igen Glucoselösung zur Injektion.

Tabelle 1 Herstellung verringerter Dosierungen von Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

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

Die üblicherweise mit einer Hyperkalzämie in Zusammenhang stehenden metabolischen Parameter, wie z. B. die Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und Magnesium sollten nach Einleitung der Therapie mit Zometa sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten von Hypokalzämie, Hypophosphatämie oder Hypomagnesiämie kann eine kurzzeitige Substitution notwendig werden. Unbehandelte Patienten mit Hyperkalzämie weisen im Allgemeinen eine Nierenfunktionsstörung auf. Deshalb sollte für eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion gesorgt werden.

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

Niereninsuffizienz

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

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

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

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

Angesichts eines möglichen Einflusses von Zoledronsäure auf die Nierenfunktion kann wegen des Fehlens von Daten zur klinischen Verträglichkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (in klinischen Studien definiert als Serum-Kreatinin $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ oder $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ bei Patienten mit TIH bzw. $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ oder $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ bei Patienten mit Tumoren und Knochenmetastasen) sowie nur begrenzter pharmakokinetischer Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (Kreatinin-Clearance $< 30 \text{ ml/min}$) die Anwendung von Zometa bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen werden.

Leberinsuffizienz

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

Osteonekrose

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien bei Patienten berichtet, die mit Zoledronsäure behandelt wurden. Die Erfahrungen nach der Markteinführung und die Fachliteratur deuten auf eine höhere Häufigkeit von Berichten über ONJ bei einigen Tumorarten (fortgeschrittener Brustkrebs, multiples Myelom) hin. Eine Studie zeigte, dass die Inzidenz von ONJ bei Myelompatienten höher war als bei Patienten mit anderen Krebsarten (siehe Abschnitt 5.1).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht-verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund, außer in medizinischen Notfallsituationen, verschoben werden. Eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung

und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

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

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

Während der Behandlung mit Zometa 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 oder das Nichtverheilen von Wunden oder Sekretaustritt zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Zoledronsäure vermieden werden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich auftritt, kann ein dentaler Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen invasive dentale Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert.

Der Behandlungsplan für Patienten, die eine Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise bei der Behandlung von Kieferosteonekrosen erstellt werden. Eine vorübergehende Unterbrechung der Zoledronsäure-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren soweit möglich begrenzt werden können.

Osteonekrose anderer anatomischer Lokalisationen

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

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

Muskel- und Skelettschmerzen

Im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen wurden starke und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führende Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet bei Patienten, die Zometa angewendet haben. Diese Berichte waren jedoch selten. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit Zometa oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

Atypische Femurfrakturen

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

oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder Leistschmerzen 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 Leitschmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

Hypokalzämie

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

Zometa enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn jedoch zur Verdünnung von Zometa eine Kochsalzlösung (0,9 % w/v Natriumchloridlösung) vor der Verabreichung verwendet wird, ist die erhaltene Menge an Natrium höher.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Vorsicht ist geboten, wenn Zometa zusammen mit anti-angiogenetischen Arzneimitteln angewendet

wird, da eine erhöhte Inzidenz von ONJ bei Patienten beobachtet wurde, die gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt wurden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Nierenfunktionsstörung, Osteonekrose des Kieferknochens, Akute-Phase-Reaktion, Hypokalzämie, Vorhofflimmern, Anaphylaxie, interstitielle Lungenerkrankung. Die Häufigkeiten jedes dieser identifizierten Risiken sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

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

Tabelle 2

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), 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).

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

	Lokalisationen, einschließlich Femur und Hüfte
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Nierenfunktionsstörungen
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie
Selten:	Erworbenes Fanconi-Syndrom
Nicht bekannt:	Tubulo-interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Frösteln, Krankheitsgefühl, Flush)
Gelegentlich:	Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, Anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria
Selten:	Arthritis und Gelenkschwellung als Symptom einer Akute-Phase-Reaktion
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie
Häufig:	Erhöhung des Serum-Kreatinins und – Harnstoffs, Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörung

Zometa wurde mit Berichten über Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. In einer gemeinsamen Auswertung der Sicherheitsdaten aus den Zometa-Zulassungsstudien zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen war die Häufigkeit von Nierenfunktionsstörungen als unerwünschtes Ereignis mit einem Verdacht auf einen Zusammenhang mit Zometa (Nebenwirkung) wie folgt: Multiples Myelom (3,2%), Prostatakrebs (3,1%), Brustkrebs (4,3%), Lunge und andere solide Tumoren (3,2%). Faktoren, die die Möglichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen, sind: Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörung, die mehrfache Anwendung von Zometa oder von anderen Bisphosphonaten sowie die gleichzeitige Anwendung nephrotoxischer Arzneimittel oder eine kürzere Infusionszeit als derzeit empfohlen. Eine Verschlechterung der Nierenfunktion, ein Fortschreiten bis hin zum Nierenversagen und zur Dialyse wurde bei Patienten nach der ersten Dosis oder nach der einmaligen Gabe von 4 mg Zoledronsäure berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen wie z. B. Zometa, behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen.

Vorhofflimmern

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

(Zoledronsäure) 4 mg alle 3-4 Wochen bei onkologischen Patienten durchgeführt wurden. Der Mechanismus hinter der vermehrten Häufigkeit an Vorhofflimmern in dieser einzelnen Studie ist unbekannt.

Akute-Phase-Reaktion

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

Atypische Femurfrakturen

Über die folgenden Reaktionen wurde nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit: selten): Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Hypokalzämie

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

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

- *In vivo*: Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption, wodurch das Mikro-Milieu des Knochenmarks verändert und dadurch weniger anfällig für das Wachstum von Tumorzellen wird. Außerdem: Anti-Angiogenese-Aktivität und analgetischer Effekt.
- *In vitro*: Hemmung der Osteoblastenproliferation; direkte zytostatische und pro-apoptotische Aktivität auf Tumorzellen; synergistischer zytostatischer Effekt mit anderen anti-tumorerischen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

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

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

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

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo	Zoledron säure 4 mg	Plazebo	Zoledron säure 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	214	208	214	208	214	208
Anteil Patienten mit SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	488	321	NE	NE	NE	640
p-Wert	0,009		0,020		0,055	
Skelettale Morbiditätsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-Wert	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduktion gemäß Multiple- Event-Analyse** (%)	36	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,002		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Plazebo	Zoledron säure 4 mg	Plazebo	Zoledron säure 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	257	250	257	250	257	250
Anteil Patienten mit SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-Wert	0,039		0,064		0,173	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	236	155	NE	NE	424	307
p-Wert	0,009		0,020		0,079	
Skelettale Morbiditätsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-Wert	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduktion gemäß Multiple- Event-Analyse** (%)	30,7	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,003		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes

Ereignisses während der Studie
 NE Nicht erreicht
 NZ Nicht zutreffend

In einer dritten doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Anwendung von Zoledronsäure 4 mg oder 90 mg Pamidronsäure jeweils alle 3 bis 4 Wochen bei Patienten mit Multiplem Myelom oder Mammakarzinom und mindestens einer Knochenläsion verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Zoledronsäure 4 mg in der Prävention skelettbezogener Ereignisse eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie 90 mg Pamidronsäure. Die Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure-4 mg-Gruppe eine signifikante 16%ige Risikoreduktion im Vergleich zu Patienten, die Pamidronsäure erhalten hatten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledron säure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledron säure 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0,151		0,672		0,026	
Skelettale Morbiditätsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-Wert	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	16	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,03		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

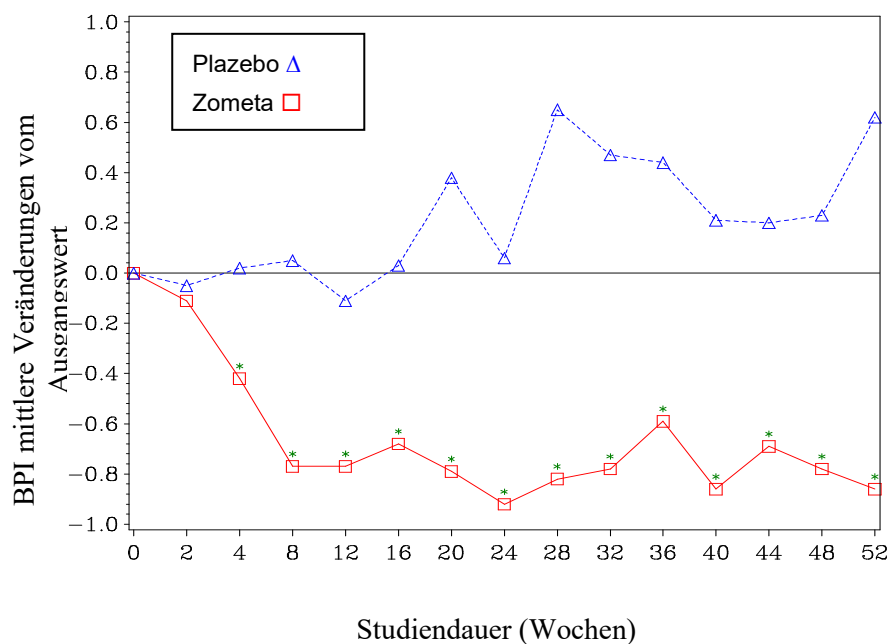
NZ Nicht zutreffend

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

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

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

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



CZOL446EUS122/SWOG-Studie

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

Bei den 3.491 auswertbaren Patienten wurden 87 Fälle von ONJ diagnostiziert. Die geschätzte kumulative Inzidenz von bestätigten ONJ nach 3 Jahren betrug 2,8% (95%-KI: 2,3-3,5%). Die Raten betrugen 0,8% nach 1 Jahr und 2,0% nach 2 Jahren. Die Raten von bestätigten ONJ nach 3 Jahren waren bei Myelompatienten am höchsten (4,3%) und bei Brustkrebspatientinnen am niedrigsten (2,4%). Fälle von bestätigter ONJ waren bei Patienten mit multiplem Myelom statistisch signifikant häufiger ($p=0,03$), als bei allen anderen Krebsarten zusammengefasst.

Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH

Klinische Studien bei tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) zeigten, dass die Wirkung von

Zoledronsäure durch eine Abnahme des Serum-Kalziums und der Kalzium-Ausscheidung im Urin gekennzeichnet ist. In Phase-I-Dosisfindungsstudien an Patienten mit leichter bis mittelschwerer tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) lagen die untersuchten, wirksamen Dosierungen im Bereich von ca. 1,2–2,5 mg.

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

Tabelle 6 Komplette Ansprechraten pro Tag in den kombinierten TIH-Studien

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

Die Wirkung von intravenöser Zoledronsäure zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (Alter 1 bis 17 Jahre) mit schwerer Osteogenesis imperfecta (Typ I, III und IV) wurde im Vergleich zu intravenösem Pamidronat in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie mit 74 bzw. 76 Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe untersucht. Der Behandlungszeitraum in der Studie betrug 12 Monate. Diesem ging eine 4- bis 9-wöchige Screening-Phase voraus, während der über mindestens 2 Wochen Vitamin D und Kalzium eingenommen wurden. In klinischen Studien erhielten Patienten im Alter von 1 bis < 3 Jahren 0,025 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,35 mg) alle 3 Monate. Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren wurden 0,05 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,83 mg) alle 3 Monate verabreicht. Es wurde eine Extensionsstudie durchgeführt, um die allgemeine und renale Langzeitsicherheit einer einmal bzw. zweimal jährlichen Gabe von Zoledronsäure während der 12-monatigen Extension bei Kindern, die die Behandlung in der 1-Jahres-Hauptstudie mit Zoledronsäure oder Pamidronat abgeschlossen hatten, zu untersuchen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die prozentuale Änderung der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten Behandlung. Die geschätzte Wirkung auf die BMD war ähnlich, aber das Studiendesign war nicht ausreichend robust um eine „Nicht-Unterlegenheit“ der Wirksamkeit

von Zoledronsäure nachzuweisen. Vor allem gab es keine eindeutigen Beweise einer Wirksamkeit auf die Frakturhäufigkeit und bei Schmerzen. An den langen Knochen der unteren Extremitäten wurden Frakturen als unerwünschte Ereignisse bei ca. 24% (Femur) und 14% (Tibia) der mit Zoledronsäure und bei 12% bzw. 5% der mit Pamidronat behandelten Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta, unabhängig von der Grunderkrankung oder eines Kausalzusammenhangs, beobachtet. Die Gesamthäufigkeit für Frakturen war bei Zoledronsäure- bzw. bei Pamidronatpatienten vergleichbar, nämlich 43% (32/74) bzw. 41% (31/76). Die Interpretation des Frakturrisikos wird durch die Tatsache erschwert, dass Frakturen, aufgrund des Fortschreitens der Grunderkrankung, häufige Ereignisse bei Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta sind.

Die Art der Nebenwirkungen, die in dieser Population beobachtet wurden, waren ähnlich wie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Beteiligung der Knochen (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 7 nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), 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).

Tabelle 7 Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta¹

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Daten:

Nach Start der Zoledronsäure-Infusion erhöht sich die Plasmakonzentration von Zoledronsäure schnell, wobei die Plasmaspitzenkonzentration am Ende der Infusionszeit erreicht wird. Es folgt ein schneller Rückgang auf < 10% der Plasmaspitzenkonzentration nach 4 Stunden und auf < 1% nach 24 Stunden, gefolgt von einem längeren Zeitraum mit sehr niedrigen Konzentrationen, die nicht über 0,1% der Plasmaspitzenkonzentration hinausgehen, bevor am Tag 28 die zweite Infusion von Zoledronsäure erfolgt.

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

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

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

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

In einer *In-vitro-Studie* zeigte Zoledronsäure in einem Konzentrationsbereich von 30 ng/ml bis 5.000 ng/ml eine geringe Affinität zu menschlichen Blutzellen, mit einem mittleren Blut/Plasmakonzentrationsverhältnis von 0,59. Die Plasmaproteinbindung ist gering, wobei der ungebundene Anteil zwischen 60% bei 2 ng/ml und 77% bei 2.000 ng/ml Zoledronsäure liegt.

Spezielle Patientengruppen

Pädiatrische Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Subchronische und chronische Toxizität

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

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

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

Reproduktionstoxikologie

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

Mutagenität und Kanzerogenität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumcitrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre.

Nach dem ersten Öffnen: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschreiten sollte. Vor der Anwendung ist die gekühlte Lösung dann wieder auf Raumtemperatur zu bringen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml Lösung in einer durchsichtigen, farblosen Kunststoffflasche (Cyclo-Olefin-Copolymer), die mit einem Fluorkohlenstoffpolymer-beschichteten Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe mit einer Schutzkappe zum Abreißen aus Polypropylen verschlossen ist.

Einzelpackungen mit 1 Flasche.

Mehrfachpackungen mit 4 (4x 1) oder 5 (5x 1) Flaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Weitere Informationen zur Handhabung von Zometa, einschließlich einer Anweisung zur Herstellung verringerter Dosierungen unter Verwendung der Zometa Fertiglösung werden in Abschnitt 4.2 beschrieben.

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

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/01/176/007-9

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.03.2001

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20.03.2006

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, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- 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, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Österreich

Oder

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spanien

Oder

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

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

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 AMPULLE ALS
PACKUNGSEINHEIT / ORIGINALPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**
**FALTSCHACHTEL FÜR 4 DURCHSTECHFLASCHEN UND 4 AMPULLEN ALS
PACKUNGSEINHEIT / ORIGINALPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg
Zoledronsäuremonohydrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sie enthält ausserdem Mannitol (Ph.Eur.) und Natriumcitrat.
Die Ampulle mit Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche 4 mg
Eine Ampulle mit Lösungsmittel 5 ml
Vier Durchstechflaschen 4 mg
Vier Ampullen mit Lösungsmittel 5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Sofort nach Rekonstitution und Verdünnung verwenden.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/001	1 Durchstechflasche und 1 Ampulle
EU/1/01/176/002	4 Durchstechflaschen und 4 Ampullen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Bitte hier öffnen

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**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

**FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 AMPULLE ALS
ZWISCHENPACKUNG / TEIL DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg
Zoledronsäuremonohydrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sie enthält ausserdem Mannitol (Ph.Eur.) und Natriumcitrat.
Die Ampulle mit Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche 4 mg
Eine Ampulle mit Lösungsmittel 5 ml
Teil einer Bündelpackung aus 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche und 1 Ampulle mit
Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Sofort nach Rekonstitution und Verdünnung verwenden.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Bitte hier öffnen

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE****18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER BÜNDELPACKUNG, DIE VON EINER FOLIE UMHÜLLT WIRD (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg.
Zoledronsäuremonohydrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sie enthält ausserdem Mannitol (Ph.Eur.) und Natriumcitrat.
Die Ampulle mit Lösungsmittel enthält 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

Bündelpackung aus 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche und 1 Ampulle mit Lösungsmittel
5 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICHAUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Sofort nach Rekonstitution und Verdünnung verwenden.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Bitte hier öffnen

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zometa 4 mg Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure
Nur zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

Die rekonstituierte Lösung ist 24 Stunden bei 2°C – 8°C haltbar.

MAH Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**AMPULLENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Zometa
Wasser für Injektionszwecke 5 ml

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Verwenden Sie den gesamten Inhalt.

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE ALS PACKUNGSEINHEIT
(EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**FALTSCHACHTEL FÜR 4 DURCHSTECHFLASCHEN ALS PACKUNGSEINHEIT
(EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg
Zoledronsäuremonohydrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

1 Durchstechflasche mit 5 ml

4 Durchstechflaschen mit je 5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Sofort nach der Verdünnung verwenden.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/004	1 Durchstechflasche
EU/1/01/176/005	4 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

Bitte hier öffnen

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

FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE ALS ZWISCHENPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Eine Durchstechflasche 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Teil einer Bündelpackung aus 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Sofort nach der Verdünnung verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Bitte hier öffnen

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT DER BÜNDELPACKUNG, DIE VON EINER FOLIE UMHÜLLT WIRD (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Bündelpackung aus 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Sofort nach der Verdünnung verwenden.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT****17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zometa 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure
Nur zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

MAH Logo

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**FALTSCHACHTEL PACKUNGSEINHEIT / ORIGINALPACKUNG****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sie enthält außerdem Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 Flasche, 100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

Sofort nach dem ersten Öffnen verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/007

1 Flasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

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

Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

1 Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sie enthält außerdem Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

100 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/007	1 Flasche
EU/1/01/176/008	Mehrfachpackung (4x1 Flasche)
EU/1/01/176/009	Mehrfachpackung (5x1 Flasche)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL – ÄUSSERE FALTSCHACHTEL DER MEHRFACHPACKUNG (MIT BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sie enthält außerdem Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

Mehrfachpackung mit 4 Packungen mit jeweils 1 Flasche.
Mehrfachpackung mit 5 Packungen mit jeweils 1 Flasche.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Sofort nach dem ersten Öffnen verwenden.

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/008	Mehrfachpackung (4x1 Flasche)
EU/1/01/176/009	Mehrfachpackung (5x1 Flasche)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL - ZWISCHENPACKUNG DER MEHRFACHPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sie enthält außerdem Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

100 ml
Teil einer Mehrfachpackung aus 4 Packungen mit je 1 Flasche.
Teil einer Mehrfachpackung aus 5 Packungen mit je 1 Flasche.
Darf nicht einzeln verkauft werden.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur einmaligen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung.

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

Sofort nach dem ersten Öffnen verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/008

Mehrfachpackung (4x1 Flasche)

EU/1/01/176/009

Mehrfachpackung (5x1 Flasche)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung Zoledronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Zometa und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Zometa heißt Zoledronsäure und ist ein Vertreter einer Substanzgruppe, die Bisphosphonate genannt wird. Zoledronsäure wirkt, indem es an die Knochen bindet und die Geschwindigkeit des Knochenumbaus verlangsamt. Sie wird verwendet:

- **Zur Verhinderung von Komplikationen am Knochen**, z. B. Knochenbrüche (Frakturen), bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen (Ausbreitung der Krebserkrankung von der Ursprungsstelle in die Knochen).
- **Zur Verringerung der Menge an Kalzium** im Blut bei Erwachsenen, wenn diese wegen eines Tumors zu hoch ist. Tumore können den normalen Knochenumbau so beschleunigen, dass die Freisetzung von Kalzium aus den Knochen erhöht ist. Dieser Zustand wird als tumorinduzierte Hyperkalzämie (TIH) bezeichnet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zometa beachten?

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

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

Zometa darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor der Anwendung von Zometa,

- wenn Sie **Probleme mit den Nieren** haben oder hatten.
- wenn Sie **Schmerzen, Schwellungen oder Taubheitsgefühl** im Kieferbereich, das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder eine Lockerung der Zähne haben oder hatten. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen möglicherweise, sich einer zahnärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor Sie eine

- Behandlung mit Zometa beginnen.
- wenn Sie eine **Zahnbehandlung** oder einen zahnchirurgischen Eingriff vor sich haben, sagen Sie Ihrem Zahnarzt, dass Sie mit Zometa behandelt werden und informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung.

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

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

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

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

Patienten im Alter ab 65 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Zometa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung von Zometa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Aminoglykoside (Arzneimittel zur Behandlung schwerer Infektionen), Calcitonin (eine Art von Arzneimitteln zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und Hyperkalzämie), Schleifendiuretika (ein Art von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck oder Ödemen) oder andere kalziumsenkende Arzneimittel, da durch die Kombination dieser Arzneimittel mit Bisphosphonaten der Kalziumspiegel im Blut zu niedrig werden kann.
- Thalidomid (ein Arzneimittel, das zur Behandlung einer bestimmten Blutkrebsart, bei der auch der Knochen betroffen ist, angewendet wird) oder andere Arzneimittel, die Ihre Nieren schädigen können.
- Aclasta (ein Arzneimittel, das auch Zoledronsäure enthält und zur Behandlung der Osteoporose und anderer Nicht-Krebserkrankungen des Knochens verwendet wird) oder andere Bisphosphonate, weil die kombinierten Wirkungen dieser Arzneimittel zusammen mit Zometa nicht bekannt sind.
- Angiogeneschemmer (zur Krebsbehandlung), weil deren Kombination mit Zometa mit einem erhöhten Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers (ONJ) in Zusammenhang gebracht wurde.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zometa sollte bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind. Sagen Sie Ihrem Arzt,

wenn Sie schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten.

Zometa darf bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie stillen.

Fragen Sie während der Schwangerschaft und Stillzeit vor der Anwendung/Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Zometa enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn Ihr Arzt zur Verdünnung von Zometa eine Kochsalzlösung verwendet, ist die erhaltene Menge an Natrium größer.

3. Wie ist Zometa anzuwenden?

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

Wie viel Zometa wird gegeben?

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

Wie häufig wird Zometa angewendet?

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

Wie Zometa anzuwenden ist

- Zometa wird über mindestens 15 Minuten in eine Vene infundiert. Es sollte als gesonderte intravenöse Lösung über eine eigene Infusionslinie verabreicht werden.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Zometa angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie höhere Dosierungen erhalten haben als empfohlen, müssen Sie von Ihrem Arzt sorgfältig überwacht werden. Das kommt daher, weil Sie Veränderungen bei Ihren Serum-Elektrolyten entwickeln können (z. B. abnorme Spiegel für Kalzium, Phosphat und Magnesium) und/oder Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich schwerer Nierenfunktionsstörung. Wenn Ihre Kalziumspiegel zu sehr abfallen, kann es sein, dass Sie zusätzliche Kalzium-Infusionen erhalten müssen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind für gewöhnlich leicht und verschwinden in der Regel nach kurzer Zeit.

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwere Nierenfunktionsstörung (wird üblicherweise durch Ihren Arzt mit bestimmten Bluttests festgestellt).
- Niedrige Kalziumwerte in Blut.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

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

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Als Folge von niedrigen Kalzium-Werten: unregelmäßiger Herzschlag (Herzrhythmusstörungen durch Hypokalzämie).
- Eine Nierenfunktionsstörung namens Fanconi-Syndrom (wird üblicherweise von Ihrem Arzt durch bestimmte Urintests festgestellt).

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

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

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Entzündung der Niere (tubulo-interstitielle Nephritis): Zu den Anzeichen und Symptomen können eine verringerte Urinmenge, Blut im Urin, Übelkeit und allgemeines Unwohlsein gehören.

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

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Niedriger Phosphatspiegel im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen und grippeartige Symptome mit Fieber, Übelkeit, Schwäche, Benommenheit, Schüttelfrost, Schmerzen in den Knochen, Gelenken und/oder Muskeln. In den meisten Fällen

ist keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome verschwinden nach kurzer Zeit (einige Stunden oder Tage).

- Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis)
- Niedrige Werte an roten Blutkörperchen (Anämie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

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

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

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

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

- Ohnmacht wegen zu niedrigem Blutdruck
- Starke Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, gelegentlich behindernd

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Zometa aufzubewahren?

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zometa enthält

- Der Wirkstoff von Zometa ist Zoledronsäure. Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat.

Wie Zometa aussieht und Inhalt der Packung

Zometa wird als Pulver in Durchstechflaschen bereitgestellt. Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure.

Jede Packung enthält die Durchstechflasche mit dem Pulver zusammen mit einer Ampulle mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke, mit dem das Pulver aufgelöst wird.

Zometa wird in Einzelpackungen mit 1 oder 4 Durchstechflaschen sowie mit 1 oder 4 Ampullen und in Mehrfachpackungen mit 10 (10x 1+1) Durchstechflaschen und Ampullen angeboten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

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

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

Wie ist Zometa herzustellen und zu verabreichen?

- Zur Herstellung einer Infusionslösung mit 4 mg Zoledronsäure sind 5 ml Wasser für Injektionszwecke aus der in der Packung mitgelieferten Ampulle unter aseptischen Bedingungen in die Durchstechflasche mit Zometa Pulver zu überführen. Die Durchstechflasche anschließend leicht schütteln, um das Pulver zu lösen.
- Die rekonstituierte Zometa-Lösung (5 ml) ist mit 100 ml einer kalziumfreien oder einer anderen bivalenten kalziumfreien Infusionslösung weiter zu verdünnen. Wenn eine geringere Dosis von Zometa angewendet werden soll, entnehmen Sie zuerst das entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung (4 mg/5 ml) wie unten beschrieben und verdünnen es dann weiter mit 100 ml der Infusionslösung. Um potenzielle Unverträglichkeiten zu vermeiden, muss zur Verdünnung entweder eine isotonische Natriumchloridlösung oder eine 5% w/v Glucoselösung verwendet werden.

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

Anweisung zur Zubereitung geringerer Dosen von Zometa:

Entnehmen Sie das entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung (4 mg/5 ml) wie folgt:

- 4,4 ml für eine Dosis von 3,5 mg
 - 4,1 ml für eine Dosis von 3,3 mg
 - 3,8 ml für eine Dosis von 3,0 mg
- Zur einmaligen Anwendung. Jede nicht verwendete Lösung muss verworfen werden. Nur eine klare, partikelfreie und nicht verfärbte Lösung darf verwendet werden. Bei der Herstellung der Infusion müssen aseptische Methoden verwendet werden.
 - Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte und verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschreiten sollte. Vor der Anwendung ist die gekühlte Lösung dann wieder auf Raumtemperatur zu bringen.
 - Die Infusionslösung mit Zoledronsäure wird durch eine einzige 15-minütige intravenöse Infusion über eine eigene Infusionslinie verabreicht. Um eine angemessene Hydratation zu gewährleisten, muss der Flüssigkeitsstatus der Patienten vor und nach der Gabe von Zometa bestimmt werden.
 - Studien mit unterschiedlichen Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zometa.
 - Weil keine Daten über die Kompatibilität von Zometa mit anderen intravenös zu verabreichenden Substanzen vorhanden sind, darf Zometa nicht mit anderen Arzneimitteln/Substanzen gemischt werden und muss immer über eine eigene Infusionslinie gegeben werden.

Wie ist Zometa aufzubewahren?

- Zometa ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Zometa darf nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.
- Für die ungeöffnete Durchstechflasche sind keine besonderen Lagerungsbedingungen

- erforderlich.
- Die verdünnte Zometa-Infusionslösung soll sofort verwendet werden, um eine mikrobiologische Kontamination zu vermeiden.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Zometa und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Zometa heißt Zoledronsäure und ist ein Vertreter einer Substanzgruppe, die Bisphosphonate genannt wird. Zoledronsäure wirkt, indem es an die Knochen bindet und die Geschwindigkeit des Knochenumbaus verlangsamt. Sie wird verwendet:

- **Zur Verhinderung von Komplikationen am Knochen**, z. B. Knochenbrüche (Frakturen), bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen (Ausbreitung der Krebserkrankung von der Ursprungsstelle in die Knochen).
- **Zur Verringerung der Menge an Kalzium** im Blut bei Erwachsenen, wenn diese wegen eines Tumors zu hoch ist. Tumore können den normalen Knochenumbau so beschleunigen, dass die Freisetzung von Kalzium aus den Knochen erhöht ist. Dieser Zustand wird als tumorinduzierte Hyperkalzämie (TIH) bezeichnet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zometa beachten?

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

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

Zometa darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor der Anwendung von Zometa,

- wenn Sie **Probleme mit den Nieren** haben oder hatten.
- wenn Sie **Schmerzen, Schwellungen oder Taubheitsgefühl** im Kieferbereich, das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder eine Lockerung der Zähne haben oder hatten. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen möglicherweise, sich einer zahnärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor Sie eine

- Behandlung mit Zometa beginnen.
- wenn Sie eine **Zahnbehandlung** oder einen zahnchirurgischen Eingriff vor sich haben, sagen Sie Ihrem Zahnarzt, dass Sie mit Zometa behandelt werden und informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung.

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

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

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

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

Patienten im Alter ab 65 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Zometa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung von Zometa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Aminoglykoside (Arzneimittel zur Behandlung schwerer Infektionen), Calcitonin (eine Art von Arzneimitteln zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und Hyperkalzämie), Schleifendiuretika (ein Art von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck oder Ödemen) oder andere kalziumsenkende Arzneimittel, da durch die Kombination dieser Arzneimittel mit Bisphosphonaten der Kalziumspiegel im Blut zu niedrig werden kann.
- Thalidomid (ein Arzneimittel, das zur Behandlung einer bestimmten Blutkrebsart, bei der auch der Knochen betroffen ist, angewendet wird) oder andere Arzneimittel, die Ihre Nieren schädigen können.
- Aclasta (ein Arzneimittel, das auch Zoledronsäure enthält und zur Behandlung der Osteoporose und anderer Nicht-Krebserkrankungen des Knochens verwendet wird) oder andere Bisphosphonate, weil die kombinierten Wirkungen dieser Arzneimittel zusammen mit Zometa nicht bekannt sind.
- Angiogeneschemmer (zur Krebsbehandlung), weil deren Kombination mit Zometa mit einem erhöhten Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers (ONJ) in Zusammenhang gebracht wurde.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zometa sollte bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind. Sagen Sie Ihrem Arzt,

wenn Sie schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten.

Zometa darf bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie stillen.

Fragen Sie während der Schwangerschaft und Stillzeit vor der Anwendung/Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Zometa enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn Ihr Arzt zur Verdünnung von Zometa eine Kochsalzlösung verwendet, ist die erhaltene Menge an Natrium größer.

3. Wie ist Zometa anzuwenden?

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

Wie viel Zometa wird gegeben?

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

Wie häufig wird Zometa angewendet?

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

Wie Zometa anzuwenden ist

- Zometa wird über mindestens 15 Minuten in eine Vene infundiert. Es sollte als gesonderte intravenöse Lösung über eine eigene Infusionslinie verabreicht werden.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Zometa angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie höhere Dosierungen erhalten haben als empfohlen, müssen Sie von Ihrem Arzt sorgfältig überwacht werden. Das kommt daher, weil Sie Veränderungen bei Ihren Serum-Elektrolyten entwickeln können (z. B. abnorme Spiegel für Kalzium, Phosphat und Magnesium) und/oder Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich schwerer Nierenfunktionsstörung. Wenn Ihre Kalziumspiegel zu sehr abfallen, kann es sein, dass Sie zusätzliche Kalzium-Infusionen erhalten müssen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind für gewöhnlich leicht und verschwinden in der Regel nach kurzer Zeit.

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwere Nierenfunktionsstörung (wird üblicherweise durch Ihren Arzt mit bestimmten Bluttests festgestellt).
- Niedrige Kalziumwerte in Blut.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

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

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Als Folge von niedrigen Kalzium-Werten: unregelmäßiger Herzschlag (Herzrhythmusstörungen durch Hypokalzämie).
- Eine Nierenfunktionsstörung namens Fanconi-Syndrom (wird üblicherweise von Ihrem Arzt durch bestimmte Urintests festgestellt).

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

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

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Entzündung der Niere (tubulo-interstitielle Nephritis): Zu den Anzeichen und Symptomen können eine verringerte Urinmenge, Blut im Urin, Übelkeit und allgemeines Unwohlsein gehören.

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

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Niedriger Phosphatspiegel im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen und grippeartige Symptome mit Fieber, Übelkeit, Schwäche, Benommenheit,

Schüttelfrost, Schmerzen in den Knochen, Gelenken und/oder Muskeln. In den meisten Fällen ist keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome verschwinden nach kurzer Zeit (einige Stunden oder Tage).

- Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis)
- Niedrige Werte an roten Blutkörperchen (Anämie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

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

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

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

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

- Ohnmacht wegen zu niedrigem Blutdruck
- Starke Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, gelegentlich behindernd

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Zometa aufzubewahren?

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zometa enthält

- Der Wirkstoff von Zometa ist Zoledronsäure. Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Zometa aussieht und Inhalt der Packung

Zometa wird als flüssiges Konzentrat in Durchstechflaschen bereitgestellt. Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure.

Jede Packung enthält die Durchstechflasche mit dem Konzentrat. Zometa wird in Einzelpackungen mit 1 oder 4 Durchstechflaschen und in Mehrfachpackungen mit 10 (10x1) Durchstechflaschen angeboten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

Hersteller

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Österreich

Oder

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte direkt mit dem pharmazeutischen Unternehmer oder, wo verfügbar, mit dem örtlichen Vertreter in Verbindung.

**BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR,
IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL,
AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE
and UK(NI)**

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

Wie ist Zometa herzustellen und zu verabreichen?

- Zur Herstellung einer Infusionslösung mit 4 mg Zoledronsäure muss das Zometa-Konzentrat (5,0 ml) mit 100 ml einer kalziumfreien oder einer anderen bivalenten kationenfreien Infusionslösung weiter verdünnt werden. Wenn eine geringere Dosis von Zometa angewendet werden soll, entnehmen Sie zuerst das entsprechende Volumen des Infusionslösungskonzentrats wie unten beschrieben und verdünnen es dann weiter mit 100 ml der Infusionslösung. Um potenzielle Unverträglichkeiten zu vermeiden, muss zur Verdünnung entweder eine isotonische Natriumchloridlösung oder eine 5% w/v Glucoselösung verwendet werden.

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

Anweisung zur Zubereitung geringerer Dosen von Zometa:

Entnehmen Sie das entsprechende Volumen des Infusionslösungskonzentrats wie folgt:

- 4,4 ml für eine Dosis von 3,5 mg
 - 4,1 ml für eine Dosis von 3,3 mg
 - 3,8 ml für eine Dosis von 3,0 mg
- Zur einmaligen Anwendung. Jede nicht verwendete Lösung muss verworfen werden. Nur eine klare, partikelfreie und nicht verfärbte Lösung darf verwendet werden. Bei der Herstellung der Infusion müssen aseptische Methoden verwendet werden.
 - Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschreiten sollte. Vor der Anwendung ist die gekühlte Lösung dann wieder auf Raumtemperatur zu bringen.
 - Die Infusionslösung mit Zoledronsäure wird durch eine einzige 15-minütige intravenöse Infusion über eine eigene Infusionslinie verabreicht. Um eine angemessene Hydratation zu gewährleisten, muss der Flüssigkeitsstatus der Patienten vor und nach der Gabe von Zometa bestimmt werden.
 - Studien mit unterschiedlichen Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zometa.
 - Weil keine Daten über die Kompatibilität von Zometa mit anderen intravenös zu verabreichenden Substanzen vorhanden sind, darf Zometa nicht mit anderen Arzneimitteln/Substanzen gemischt werden und muss immer über eine eigene Infusionslinie gegeben werden.

Wie ist Zometa aufzubewahren?

- Zometa ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Zometa darf nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.
- Für die ungeöffnete Durchstechflasche sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Die verdünnte Zometa Infusionslösung soll sofort verwendet werden um eine mikrobiologische Kontamination zu vermeiden.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung Zoledronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Zometa und wofür wird es angewendet?

Der Wirkstoff von Zometa heißt Zoledronsäure und ist ein Vertreter einer Substanzgruppe, die Bisphosphonate genannt wird. Zoledronsäure wirkt, indem es an die Knochen bindet und die Geschwindigkeit des Knochenumbaus verlangsamt. Sie wird verwendet:

- **Zur Verhinderung von Komplikationen am Knochen**, z. B. Knochenbrüche (Frakturen), bei Erwachsenen mit Knochenmetastasen (Ausbreitung der Krebserkrankung von der Ursprungsstelle in die Knochen).
- **Zur Verringerung der Menge an Kalzium** im Blut bei Erwachsenen, wenn diese wegen eines Tumors zu hoch ist. Tumore können den normalen Knochenumbau so beschleunigen, dass die Freisetzung von Kalzium aus den Knochen erhöht ist. Dieser Zustand wird als tumorinduzierte Hyperkalzämie (TIH) bezeichnet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Zometa beachten?

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

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

Zometa darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor der Anwendung von Zometa,

- wenn Sie **Probleme mit den Nieren** haben oder hatten.
- wenn Sie **Schmerzen, Schwellungen oder Taubheitsgefühl** im Kieferbereich, das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder eine Lockerung der Zähne haben oder hatten. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen möglicherweise, sich einer zahnärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor Sie eine

- Behandlung mit Zometa beginnen.
- wenn Sie eine **Zahnbehandlung** oder einen zahnchirurgischen Eingriff vor sich haben, sagen Sie Ihrem Zahnarzt, dass Sie mit Zometa behandelt werden und informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung.

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

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

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

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

Patienten im Alter ab 65 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Zometa bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen.

Anwendung von Zometa zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen. Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihrem Arzt mitteilen, wenn Sie die folgenden Arzneimittel einnehmen/anwenden:

- Aminoglykoside (Arzneimittel zur Behandlung schwerer Infektionen), Calcitonin (eine Art von Arzneimitteln zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose und Hyperkalzämie), Schleifendiuretika (ein Art von Arzneimitteln zur Behandlung von Bluthochdruck oder Ödemen) oder andere kalziumsenkende Arzneimittel, da durch die Kombination dieser Arzneimittel mit Bisphosphonaten der Kalziumspiegel im Blut zu niedrig werden kann.
- Thalidomid (ein Arzneimittel, das zur Behandlung einer bestimmten Blutkrebsart, bei der auch der Knochen betroffen ist, angewendet wird) oder andere Arzneimittel, die Ihre Nieren schädigen können.
- Aclasta (ein Arzneimittel, das auch Zoledronsäure enthält und zur Behandlung der Osteoporose und anderer Nicht-Krebserkrankungen des Knochens verwendet wird) oder andere Bisphosphonate, weil die kombinierten Wirkungen dieser Arzneimittel zusammen mit Zometa nicht bekannt sind.
- Angiogeneschemmer (zur Krebsbehandlung), weil deren Kombination mit Zometa mit einem erhöhten Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers (ONJ) in Zusammenhang gebracht wurde.

Schwangerschaft und Stillzeit

Zometa sollte bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie schwanger sind. Sagen Sie Ihrem Arzt,

wenn Sie schwanger sind oder vermuten, dass Sie schwanger sein könnten.

Zometa darf bei Ihnen nicht angewendet werden, wenn Sie stillen.

Fragen Sie während der Schwangerschaft und Stillzeit vor der Anwendung/Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Zometa enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“. Wenn Ihr Arzt zur Verdünnung von Zometa eine Kochsalzlösung verwendet, ist die erhaltene Menge an Natrium größer.

3. Wie ist Zometa anzuwenden?

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

Wie viel Zometa wird gegeben?

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

Wie häufig wird Zometa angewendet?

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

Wie Zometa anzuwenden ist

- Zometa wird über mindestens 15 Minuten in eine Vene infundiert. Es sollte als gesonderte intravenöse Lösung über eine eigene Infusionslinie verabreicht werden.

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

Wenn Sie eine größere Menge von Zometa angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie höhere Dosierungen erhalten haben als empfohlen, müssen Sie von Ihrem Arzt sorgfältig überwacht werden. Das kommt daher, weil Sie Veränderungen bei Ihren Serum-Elektrolyten entwickeln können (z. B. abnorme Spiegel für Kalzium, Phosphat und Magnesium) und/oder Veränderungen der Nierenfunktion, einschließlich schwerer Nierenfunktionsstörung. Wenn Ihre Kalziumspiegel zu sehr abfallen, kann es sein, dass Sie zusätzliche Kalzium-Infusionen erhalten müssen.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind für gewöhnlich leicht und verschwinden in der Regel nach kurzer Zeit.

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

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Schwere Nierenfunktionsstörung (wird üblicherweise durch Ihren Arzt mit bestimmten Bluttests festgestellt).
- Niedrige Kalziumwerte in Blut.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

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

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

- Als Folge von niedrigen Kalzium-Werten: unregelmäßiger Herzschlag (Herzrhythmusstörungen durch Hypokalzämie).
- Eine Nierenfunktionsstörung namens Fanconi-Syndrom (wird üblicherweise von Ihrem Arzt durch bestimmte Urintests festgestellt).

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

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

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Entzündung der Niere (tubulo-interstitielle Nephritis): Zu den Anzeichen und Symptomen können eine verringerte Urinmenge, Blut im Urin, Übelkeit und allgemeines Unwohlsein gehören.

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

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Niedriger Phosphatspiegel im Blut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Kopfschmerzen und grippeartige Symptome mit Fieber, Übelkeit, Schwäche, Benommenheit,

Schüttelfrost, Schmerzen in den Knochen, Gelenken und/oder Muskeln. In den meisten Fällen ist keine spezielle Behandlung erforderlich und die Symptome verschwinden nach kurzer Zeit (einige Stunden oder Tage).

- Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis)
- Niedrige Werte an roten Blutkörperchen (Anämie)

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

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

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen):

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

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

- Ohnmacht wegen zu niedrigem Blutdruck
- Starke Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen, gelegentlich behindernd

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Zometa aufzubewahren?

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

Nach dem ersten Öffnen sollte die Zometa-Infusionslösung vorzugsweise unmittelbar verwendet

werden. Wenn die Lösung nicht unmittelbar verwendet wird, muss sie im Kühlschrank bei 2°C – 8° C aufbewahrt werden.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zometa enthält

- Der Wirkstoff von Zometa ist Zoledronsäure. Eine Flasche enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.
- Die sonstigen Bestandteile sind Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Zometa aussieht und Inhalt der Packung

Zometa wird als Lösung in einer durchsichtigen, farblosen Plastikflasche bereitgestellt. Eine Flasche enthält 100 ml Lösung.

Jede Packung enthält eine Flasche. Zometa wird als Einzelpackung mit einer Flasche oder in Mehrfachpackungen mit 4 oder 5 Packungen mit jeweils 1 Flasche angeboten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Irland

Hersteller

Sanochemia Pharmazeutika GmbH
Landegger-Straße 7
2491 Neufeld an der Leitha
Burgenland
Österreich

Oder

LABORATORI FUNDACIÓ DAU
Pol. Ind. Consorci Zona Franca. c/ C, 12-14
08040 Barcelona
Spanien

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte direkt mit dem

pharmazeutischen Unternehmers oder, wo verfügbar, mit dem örtlichen Vertreter in Verbindung.

BE, BG, CZ, DK, DE, EE, IE, HR, IT, CY, LV, LT, LU, HU, MT, NL, AT, PL, PT, RO, SI, SK, FI, SE and UK(NI)

Phoenix Labs Unlimited Company
Suite 12, Bunkilla Plaza
Bracetown Business Park
Clonee, County Meath
Ireland
Email: info@phoenixlabs.ie
Tel: +353 1 468 8900

EL

Arriani Pharmaceuticals SA
Lavriou Avenue 85
190 02 Paiania Attica
Greece
Tel: +30 210 6683000

FR

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché :
EURODEP PHARMA
10 RUE ANTOINE DE SAINT EXUPERY
ZAC DU PARC DE COMPANS
77290 MITRY MORY
exploitant@eurodep.fr

ES

EUROMED PHARMA SPAIN S.L
C/Eduard Maristany, 430-432
08919 Badalona (Barcelona)
España
Tel: + 34 932 684 208
Fax: + 34 933 150 469

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

Wie ist Zometa herzustellen und zu verabreichen?

- Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung enthält 4 mg Zoledronsäure in 100 ml Infusionslösung zur sofortigen Verwendung bei Patienten mit normaler Nierenfunktion.
- Zur einmaligen Anwendung. Jede nicht verwendete Lösung muss verworfen werden. Nur eine klare, partikelfreie und nicht verfärbte Lösung darf verwendet werden. Bei der Herstellung der Infusion müssen aseptische Methoden verwendet werden.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort nach dem ersten Öffnen verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschreiten sollte, außer wenn die Verdünnung unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden hat. Vor der Anwendung ist die gekühlte Lösung dann wieder auf Raumtemperatur zu bringen.
- Die Infusionslösung mit Zoledronsäure darf nicht weiter verdünnt oder mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Sie wird durch eine einzige 15-minütige intravenöse Infusion über eine eigene Infusionslinie verabreicht. Um eine angemessene Hydratation zu gewährleisten, muss der Flüssigkeitsstatus der Patienten vor und nach der Gabe von Zometa bestimmt werden.
- Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung kann sofort ohne weitere Vorbereitung bei Patienten mit

normaler Nierenfunktion angewendet werden. Für Patienten mit leichter bis mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion sollten wie nachfolgend beschrieben verringerte Dosierungen hergestellt werden.

Zur Herstellung einer verringerten Dosis für Patienten mit einer $\text{CrCl} \leq 60 \text{ ml/min}$ wird auf Tabelle 1 verwiesen. Entnehmen Sie das angegebene Volumen Zometa aus der Flasche und ersetzen Sie es durch das gleiche Volumen einer sterilen isotonischen Natriumchloridlösung zur Injektion oder einer 5%igen Glucoselösung zur Injektion.

Tabelle 1 Herstellung verringerter Dosierungen von Zometa 4 mg/100 ml Infusionslösung

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

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

- Studien mit Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zometa.
- Weil keine Daten über die Kompatibilität von Zometa mit anderen intravenös zu verabreichenden Substanzen vorhanden sind, darf Zometa nicht mit anderen Arzneimitteln/Substanzen gemischt werden und muss immer über eine eigene Infusionslinie gegeben werden.

Wie ist Zometa aufzubewahren?

- Zometa ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Zometa darf nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.
- Für die ungeöffnete Flasche sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Nach dem Öffnen der Flasche soll das Arzneimittel sofort verwendet werden um eine mikrobiologische Kontamination zu vermeiden.