

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aclasta 5 mg Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung

Klare und farblose Lösung

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung der Osteoporose

- bei postmenopausalen Frauen
- bei erwachsenen Männern

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

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

- bei postmenopausalen Frauen
- bei erwachsenen Männern

mit einem erhöhten Frakturrisiko.

Behandlung von Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

#### Dosierung

Vor der Anwendung von Aclasta müssen die Patienten eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr (Hydratation) erhalten. Dies ist besonders wichtig bei älteren Patienten ( $\geq 65$  Jahre) und bei Patienten, die eine diuretische Behandlung erhalten.

Zusammen mit der Anwendung von Aclasta wird eine ausreichende Einnahme von Kalzium und Vitamin D empfohlen.

#### Osteoporose

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

Die optimale Dauer einer Bisphosphonat-Behandlung bei Osteoporose ist nicht festgelegt. Die Notwendigkeit einer Weiterbehandlung sollte in regelmäßigen Abständen auf Grundlage des Nutzens und potenzieller Risiken von Aclasta für jeden Patienten individuell beurteilt werden, insbesondere bei einer Anwendung über 5 oder mehr Jahre.

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

#### Morbus Paget

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

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

#### Besondere Patientengruppen

##### *Patienten mit Nierenfunktionsstörung*

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

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

##### *Patienten mit Leberfunktionsstörung*

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Ältere Personen ( $\geq 65$ Jahre)*

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

##### *Kinder und Jugendliche*

Aclasta darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Es liegen keine Daten für Kinder unter 5 Jahren vor. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder zwischen 5 und 17 Jahren werden in Abschnitt 5.1. beschrieben.

#### Art der Anwendung

##### *Intravenöse Anwendung.*

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

An Patienten, die mit Aclasta behandelt werden, sollte die Gebrauchsinformation und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwere Nierenfunktionsstörung mit einer Kreatinin-Clearance von < 35 ml/min (siehe Abschnitt 4.4).
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Nierenfunktion

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

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

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

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

#### Hypokalzämie

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

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

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

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

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

#### Osteonekrosen im Kieferbereich

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

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

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

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

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

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

## Osteonekrose des äußeren Gehörgangs

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

## Atypische Femurfrakturen

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

## Allgemeines

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

Bei onkologischen Indikationen stehen andere Arzneimittel, die Zoledronsäure als Wirkstoff enthalten, zur Verfügung. Patienten, die mit Aclasta behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln oder anderen Bisphosphonaten behandelt werden, da die kombinierten Wirkungen dieser Wirkstoffe unbekannt sind.

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

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter

Aclasta wird bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

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

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

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

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

## Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

**Tabelle 1**

<b><i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i></b>	<i>Gelegentlich:</i>	Influenza, Nasopharyngitis
<b><i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i></b>	<i>Gelegentlich:</i>	Anämie
<b><i>Erkrankungen des Immunsystems</i></b>	<i>Nicht bekannt**:</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener Fälle von Bronchospasmus, Urtikaria und Angioödem und sehr seltener Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock
<b><i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i></b>	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i>	Hypokalzämie* Verminderter Appetit Hypophosphatämie
<b><i>Psychiatrische Erkrankungen</i></b>	<i>Gelegentlich:</i>	Schlaflosigkeit
<b><i>Erkrankungen des Nervensystems</i></b>	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Kopfschmerz, Schwindel Lethargie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Tremor, Synkope, Geschmacksstörung
<b><i>Augenerkrankungen</i></b>	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i> <i>Selten:</i> <i>Nicht bekannt**:</i>	Hyperämie der Augen Konjunktivitis, Augenschmerz Uveitis, Episkleritis, Iritis Skleritis und Parophthalmia
<b><i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i></b>	<i>Gelegentlich:</i>	Vertigo
<b><i>Herzerkrankungen</i></b>	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Vorhofflimmern Palpitationen
<b><i>Gefäßerkrankungen</i></b>	<i>Gelegentlich:</i> <i>Nicht bekannt**:</i>	Hypertonie, Gesichtsrötung Hypotension (einige Patienten hatten zugrunde liegende Risikofaktoren)
<b><i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i></b>	<i>Gelegentlich:</i>	Husten, Dyspnoe
<b><i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i></b>	<i>Häufig:</i> <i>Gelegentlich:</i>	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö Dyspepsie, Schmerz im Oberbauch, Bauchschmerz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Verstopfung, trockener Mund, Ösophagitis, Zahnschmerz, Gastritis <sup>#</sup>
<b><i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i></b>	<i>Gelegentlich:</i>	Hautausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem



<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	<i>Häufig:</i>	Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Rückenschmerz, Schmerz in den Extremitäten
	<i>Gelegentlich:</i>	Nackenschmerzen, muskuloskelettale Steifheit, Gelenkschwellung, Muskelspasmen, muskuloskelettaler Brustschmerz, muskuloskelettaler Schmerz, Gelenksteifigkeit, Arthritis, Muskelschwäche
	<i>Selten:</i>	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)
	<i>Sehr selten:</i>	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
	<i>Nicht bekannt**:</i>	Osteonekrose des Kiefers (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 „Klasseneffekte“)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<i>Gelegentlich:</i>	Serum-Kreatinin erhöht, Pollakisurie, Proteinurie
	<i>Nicht bekannt**:</i>	Nierenfunktionsstörung. In Einzelfällen wurde bei Patienten mit vorbestehender renaler Dysfunktion oder anderen Risikofaktoren, wie z. B. fortgeschrittenem Alter, bei gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, bei gleichzeitiger diuretischer Therapie oder bei Dehydrierung im Zeitraum nach der Infusion, über ein dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierenversagen mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 „Klasseneffekte“).
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<i>Sehr häufig:</i>	Pyrexie
	<i>Häufig:</i>	Influenza-ähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Müdigkeit, Asthenie, Schmerz, Unwohlsein, Reaktion an der Infusionsstelle
	<i>Gelegentlich:</i>	Periphere Ödeme, Durst, Akute-Phase-Reaktion, nichtkardialer Brustschmerz
	<i>Nicht bekannt**:</i>	Dehydrierung infolge von Post-Infusions-Symptomen, wie Pyrexie, Erbrechen und Diarrhö
<b>Untersuchungen</b>	<i>Häufig:</i>	C-reaktives Protein erhöht
	<i>Gelegentlich:</i>	Serum-Kalzium erniedrigt

# Wurde bei Patienten beobachtet, die begleitend Glukokortikoide einnahmen.

\* Häufig nur bei Morbus Paget.

\*\* Basierend auf Berichten nach der Markteinführung. Die Häufigkeit kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden.

† Identifiziert nach der Markteinführung.

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Vorhofflimmern

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

### Klassen-Effekte

#### *Nierenfunktionsstörung*

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

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

#### *Hypokalzämie*

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

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

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

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

### *Lokale Reaktionen*

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

### *Osteonekrosen im Kieferbereich*

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

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen, Bisphosphonate, ATC-Code: M05 BA 08

#### Wirkmechanismus

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

#### Pharmakodynamische Wirkungen

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

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

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

## Klinische Wirksamkeit bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose (PFT)

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

### Effekte auf morphometrische Wirbelkörperfrakturen

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

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

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

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

### Effekte auf Hüftfrakturen

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

### Effekte auf alle klinischen Frakturen

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

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

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

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

### Effekt auf die Knochendichte (BMD)

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

### Knochenhistologie

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

### Knochenumsatzmarker

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

### Effekte auf die Körpergröße

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

### Anzahl Tage mit Behinderung

Verglichen mit Placebo reduzierte Aclasta die mittlere Anzahl der Tage mit eingeschränkter Aktivität bzw. die Anzahl der Tage mit Bettlägerigkeit aufgrund von Rückenschmerzen signifikant um 17,9 bzw. 11,3 Tage. Die mittlere Anzahl der Tage mit eingeschränkter Aktivität bzw. mit Bettlägerigkeit aufgrund von Frakturen wurden signifikant um 2,9 bzw. 0,5 Tage im Vergleich zu Placebo reduziert (alle  $p < 0.01$ ).

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

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

### Effekte auf alle klinischen Frakturen

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

**Tabelle 4 Vergleich der Häufigkeiten für die wichtigsten klinischen Frakturgruppen**

Ergebnis	Aclasta (N=1.065) Inzidenz (%)	Placebo (N=1.062) Inzidenz (%)	Absolute Reduktion der Fraktur-Inzidenz % (CI)	Relative Risikoreduktion der Fraktur- Inzidenz % (CI)
Alle klinischen Frakturen (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Klinische Wirbelkörperfraktur (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Nicht- Wirbelkörperfraktur (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-Wert <0,05, **p-Wert <0,01 (1) ohne Finger-, Zeh- und Gesichtsfrakturen (2) einschließlich klinischer Brust- und Lendenwirbelkörperfrakturen				

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

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

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

### Effekt auf die Knochenmineraldichte (BMD)

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

### Klinische Wirksamkeit bei Männern

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

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

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

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

### Wirkung auf die Knochenmineraldichte (BMD)

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

## Klinische Wirksamkeit der Behandlung bei Morbus Paget des Knochens

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

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

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

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

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

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

## Kinder und Jugendliche

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren in Behandlung mit Glukokortikoiden durchgeführt, die eine verminderte Knochenmineraldichte (BMD-Z-Score der Lendenwirbelsäule von 0,5 oder weniger) und eine Fraktur mit geringer Auswirkung und Fragmentierung hatten. Die in dieser Studie randomisierte Patientenpopulation (ITT-Population) umfasste Patienten mit mehreren Subtypen von rheumatischen Erkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen oder Duchenne-Muskeldystrophie. Die Studie war mit 92 Patienten geplant, allerdings wurden nur 34 Patienten eingeschlossen und randomisiert, um entweder zweimal jährlich eine 0,05 mg/kg (max. 5 mg) intravenöse Zoledronsäureinfusion oder Placebo für ein Jahr zu erhalten. Alle Patienten mussten sich einer Hintergrundtherapie mit Vitamin D und Kalzium unterziehen.



Die Infusion mit Zoledronsäure führte zu einer Erhöhung der mittleren Differenz des BMD-Z-Score least square (LS) der Lendenwirbelsäule um 0,41 im Monat 12 im Vergleich zu Placebo (95% CI: 0,02, 0,81; 18 bzw. 16 Patienten). Nach 6 Monaten Behandlung war kein Effekt auf den Lendenwirbelsäule-BMD-Z-Score erkennbar. Im Monat 12 wurde eine statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Reduktion von drei Knochenumsatz-Markern (P1NP, BSAP, NTX) in der Zoledronsäuregruppe im Vergleich zur Placebogruppe beobachtet. Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede im Knochenmineralgehalt des gesamten Körpers zwischen Patienten beobachtet, die mit Zoledronsäure im Vergleich zu Placebo nach 6 oder 12 Monaten behandelt wurden. Es gibt keine eindeutigen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen BMD-Veränderungen und Frakturprävention bei Kindern im Wachstum.

In der Zoledronsäuregruppe wurden keine neuen Wirbelbrüche beobachtet, verglichen mit zwei neuen Brüchen in der Placebogruppe.

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen nach der Infusion von Zoledronsäure waren Arthralgie (28%), Pyrexie (22%), Erbrechen (22%), Kopfschmerz (22%), Übelkeit (17%), Myalgie (17%), Schmerzen (17%), Durchfall (11%) und Hypokalzämie (11%).

Mehr Patienten berichteten über schwerwiegende Nebenwirkungen in der Zoledronsäuregruppe als in der Placebogruppe (5 [27,8%] Patienten gegenüber einem [6,3%] Patienten).

Langfristige Sicherheitsdaten in dieser Population können aus dieser Studie nicht ermittelt werden.

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

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

### Verteilung

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

### Elimination

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

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

#### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

#### Spezielle Patientengruppen (siehe Abschnitt 4.2)

##### Nierenfunktionsstörung

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

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

#### Subchronische und chronische Toxizität

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

gut vertragen, aber nur 0,01 mg/kg bzw. 0,005 mg/kg bei Ratten bzw. Hunden, wenn die Substanz über einen Zeitraum von 52 Wochen verabreicht wurde.

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

### Reproduktionstoxikologie

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

### Mutagenität und Kanzerogenität

In den durchgeführten Mutagenitätstests war Zoledronsäure nicht mutagen. Kanzerogenitätstests ergaben keinen Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Mannitol  
Natriumcitrat  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Dieses Arzneimittel darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen in Kontakt kommen. Aclasta darf weder mit anderen Arzneimitteln gemischt werden noch zusammen mit anderen Arzneimitteln intravenös verabreicht werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung bis zur Anwendung verantwortlich; normalerweise dürfen 24 Stunden bei 2°C–8°C nicht überschritten werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

100 ml Lösung in einer transparenten Kunststoff-Flasche (Cycloolefin-Copolymer), verschlossen mit einem Fluoro-Polymer-beschichteten Bromobutyl-Gummistopfen und einem Aluminium/Polypropylen-Schnappdeckel mit Umknickvorrichtung.

Aclasta wird als Packung mit einer Flasche als Einzelpackung oder als Bündelpackung bestehend aus fünf Packungen, die jeweils eine Flasche enthalten, geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Für den einmaligen Gebrauch.

Nur klare, partikelfreie und farblose Lösung darf verwendet werden.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. April 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Januar 2015

## **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

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**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass das bereits implementierte Schulungsprogramm für die zugelassenen Indikationen zur Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko, einschließlich bei Patienten mit einer kürzlich erlittenen niedrig-traumatischen Hüftfraktur und zur Behandlung der Osteoporose in Zusammenhang mit einer systemischen Langzeit-Glukokortikoid-Therapie bei postmenopausalen Frauen und bei Männern mit einem erhöhten Frakturrisiko aktualisiert wird. Das Schulungsprogramm enthält folgendes:

- Aufklärungsmaterial für den Arzt
- Patienteninformationspaket

Das Aufklärungsmaterial für den Arzt soll die folgenden Kernelemente beinhalten:

- Die Fachinformation
- Eine Erinnerungskarte mit den folgenden Kernbotschaften:
  - Erfordernis zur Berechnung der Kreatinin-Clearance auf der Basis des gegenwärtigen Körpergewichts unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel vor jeder Behandlung mit Aclasta
  - Kontraindikation bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance  $< 35$  ml/min
  - Kontraindikation in der Schwangerschaft und bei stillenden Frauen aufgrund des teratogenen Potenzials
  - Erfordernis, eine ausreichende Hydratation der Patienten sicherzustellen, besonders bei denen, die in fortgeschrittenem Alter sind und die eine Therapie mit Diuretika erhalten
  - Erfordernis, Aclasta langsam über einen Zeitraum von nicht weniger als 15 Minuten zu infundieren
  - Einmal jährliches Dosierungsregime
  - Eine angemessene Zufuhr von Kalzium und Vitamin D wird in Verbindung mit einer Verabreichung von Aclasta empfohlen
  - Erfordernis einer angemessenen körperlichen Aktivität, des Nicht-Rauchens und einer gesunden Ernährung
- Patienteninformationspaket

Das Patienteninformationspaket soll bereitgestellt werden und die folgenden Kernbotschaften beinhalten:

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

Zusätzlich sollen die folgenden Dokumente in dem Patienteninformationspaket enthalten sein:

- Die Packungsbeilage
- Erinnerungskarte für Patienten zu Osteonekrose im Kieferbereich

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**



## **A. ETIKETTIERUNG**

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON (MIT BLUE BOX) FÜR EINZELPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aclasta 5 mg Infusionslösung  
Zoledronsäure

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Infusionslösung

1 Flasche mit 100 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur für den einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2°C bis 8°C.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEBEBENENFALLS 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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/308/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

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**

**ETIKETTIERUNG DER FLASCHE**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aclasta 5 mg Infusionslösung  
Zoledronsäure

**2. WIRKSTOFF(E)**

1 Flasche enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Infusionslösung

100 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur für den einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2°C bis 8°C.

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

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

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/308/001	Einzelpackung
EU/1/05/308/002	Bündelpackung

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

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

**ANGABEN FÜR ZWISCHENPACKUNG**

**UMKARTON FÜR ZWISCHENPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aclasta 5 mg Infusionslösung  
Zoledronsäure

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Infusionslösung

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

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur für den einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2°C bis 8°C.

**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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/308/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

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

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**ANGABEN AUF DEM UMKARTON FÜR BÜNDELPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Aclasta 5 mg Infusionslösung  
Zoledronsäure

**2. WIRKSTOFF(E)**

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

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Infusionslösung

Bündelpackung: 5 Flaschen, jede Flasche mit 100 ml.

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Nur für den einmaligen Gebrauch.  
Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

**8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis  
Nach dem Öffnen: 24 Stunden bei 2°C bis 8°C.



**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**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/05/308/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BRAILLE-SCHRIFT**

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

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL 2D BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## **Gebrauchsinformation: Information für Anwender**

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

#### **1. Was ist Aclasta und wofür wird es angewendet?**

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

#### **Osteoporose**

Osteoporose („Knochenschwund“) ist eine Erkrankung, die mit einem Dünnerwerden und einer Schwächung der Knochen verbunden ist und häufig bei Frauen nach der Menopause, aber auch bei Männern, auftritt. In der Menopause bleibt in den Eierstöcken die Produktion des weiblichen Hormons Östrogen aus, welches die Knochen gesund erhält. Nach der Menopause tritt ein Knochenverlust auf, die Knochen werden schwächer und brechen leichter. Eine Osteoporose kann auch dann entstehen, wenn Männer oder Frauen über längere Zeit mit Kortison behandelt werden, da dies die Knochenfestigkeit beeinträchtigen kann. Viele Patienten bemerken die Osteoporose nicht. Es besteht trotzdem die Gefahr, dass Knochen brechen, da Osteoporose die Knochen geschwächt hat. Abnehmende Blutspiegel von Geschlechtshormonen, vor allem Östrogenen, die aus Androgenen gebildet werden, spielen eine Rolle beim eher allmählichen Verlust an Knochenmasse, der bei Männern beobachtet wird. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern stärkt Aclasta die Knochen und verringert deshalb die Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen. Aclasta wird auch bei Patienten angewendet, die sich vor Kurzem bei einem leichten Unfall, z. B. einem Sturz, die Hüfte gebrochen haben, und daher anfälliger für weitere Knochenbrüche sind.

#### **Morbus Paget des Knochens**

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

## 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Aclasta beachten?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals, bevor Ihnen Aclasta verabreicht wird.

### **Aclasta darf nicht angewendet werden,**

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

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor der Anwendung von Aclasta:

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

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

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

Bevor Sie eine Behandlung mit Aclasta erhalten, informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal, wenn

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

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

Während Sie mit Aclasta behandelt werden, sollten Sie auf eine gute Mundhygiene (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) achten und regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen. Wenn Sie Zahnersatz tragen, sollten Sie sicherstellen, dass dieser richtig sitzt. Wenn Sie in zahnärztlicher Behandlung sind oder ein zahnchirurgischer Eingriff ansteht (z. B. ein Zahn gezogen werden soll), informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung und teilen Sie Ihrem Zahnarzt mit, dass Sie mit Aclasta behandelt werden. Kontaktieren Sie Ihren Arzt und Zahnarzt sofort, wenn Sie irgendwelche Probleme mit Ihrem Mund und Ihren Zähnen haben, wie z. B. lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder nicht-verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund, da dies Anzeichen einer Osteonekrose im Kieferbereich sein können.

### **Untersuchung zur Überwachung**

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

### **Kinder und Jugendliche**

Aclasta wird nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

### **Anwendung von Aclasta zusammen mit anderen Arzneimitteln**

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

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

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Wenn Sie sich unter der Behandlung mit Aclasta schwindelig fühlen, dürfen Sie kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, bis Sie sich besser fühlen.

### **Aclasta enthält Natrium**

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

## **3. Wie ist Aclasta anzuwenden?**

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

### **Osteoporose**

Die übliche Dosis ist 5 mg einmal pro Jahr, die Ihnen von Ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal als Infusion in eine Vene verabreicht wird. Die Infusion wird mindestens 15 Minuten dauern.

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

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

Bei Osteoporose wirkt Aclasta für ein Jahr. Ihr Arzt wird Sie informieren, wann Sie wiederkommen sollen, um die nächste Dosierung zu erhalten.

### **Morbus Paget**

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

Die übliche Dosis ist 5 mg, die Ihnen von Ihrem Arzt oder dem Pflegepersonal als Erst-Infusion in eine Vene verabreicht wird. Die Infusion wird mindestens 15 Minuten dauern. Aclasta kann länger als ein Jahr wirken. Ihr Arzt wird Sie informieren, falls Sie eine erneute Behandlung benötigen.

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

### **Anwendung von Aclasta zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

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

### **Wenn Sie die Anwendung von Aclasta versäumt haben**

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

### **Vor der Beendigung der Therapie mit Aclasta**

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

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

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

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

### **Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein**

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

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

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

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

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

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn bei Ihnen Ohrenschmerzen, Ausfluss aus dem Ohr und/oder eine Ohreninfektion auftreten. Diese könnten Anzeichen für eine Schädigung der Knochen im Ohr sein.

#### Unbekannt (die Häufigkeit kann anhand der vorliegenden Daten nicht abgeschätzt werden)

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

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

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

### **Aclasta kann auch andere Nebenwirkungen verursachen**

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

Fieber

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

Kopfschmerz, Schwindel, Krankheitsgefühl, Erbrechen, Durchfall, Muskelschmerz, Knochen- und/oder Gelenkschmerz, Rückenschmerz, Schmerz in Armen oder Beinen, grippeähnliche Symptome (z. B. Müdigkeit, Schüttelfrost, Gelenk- und Muskelschmerz), Schüttelfrost, Müdigkeitsgefühl und Interesselosigkeit, Schwäche, Schmerz, Unwohlsein, Schwellung und/oder Schmerz an der Infusionsstelle.

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

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

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

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

Ungewöhnliche Brüche des Oberschenkelknochens, insbesondere bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose, können selten auftreten. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Schmerzen, Schwäche oder Beschwerden in Oberschenkel, Hüfte oder Leiste verspüren, da es sich dabei um ein frühes Anzeichen eines möglichen Oberschenkelknochenbruchs handeln könnte. Niedrige Phosphatspiegel im Blut.

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

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

### **Meldung von Nebenwirkungen**

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

## **5. Wie ist Aclasta aufzubewahren?**

Ihr Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal wissen, wie Aclasta ordnungsgemäß aufbewahrt werden muss.

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Für die ungeöffnete Flasche sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.
- Nach Öffnen der Flasche muss das Arzneimittel unmittelbar verwendet werden, um mikrobielle Verunreinigungen zu vermeiden. Falls das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerzeit und -bedingungen bis zur Anwendung verantwortlich; normalerweise dürfen 24 h bei 2°C bis 8°C nicht überschritten werden. Vor der Verabreichung muss die gekühlte Lösung Raumtemperatur erreicht haben.

## **6. Inhalt der Packung und weitere Informationen**

### **Was Aclasta enthält**

- Der Wirkstoff ist: Zoledronsäure. Jede Flasche mit 100 ml Lösung enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).  
Ein ml Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

### **Wie Aclasta aussieht und Inhalt der Packung**

Aclasta ist eine klare und farblose Lösung. Sie wird in 100-ml-Plastikflaschen als Fertiglösung zur Infusion angeboten. Sie ist als Einzelpackung mit einer Flasche oder Bündelpackung mit fünf Packungen zu je einer Flasche erhältlich. Möglicherweise werden nicht alle Packungsgrößen vermarktet.



**Pharmazeutischer Unternehmer**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irland

**Hersteller**

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

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

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz  
Tél: +33 800 45 57 99

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Lietuva**

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Sandoz S.R.L.  
Tel: +40 21 40751 60

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Sandoz A/S  
Tel: +45 63 95 10 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**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 ÄRZTE BZW. MEDIZINISCHES FACHPERSONAL**

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt (siehe Abschnitt 3):

### **Wie wird die Vorbereitung und die Verabreichung von Aclasta durchgeführt?**

- Aclasta 5 mg Infusionslösung ist gebrauchsfertig.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung muss verworfen werden. Zur Anwendung darf nur eine klare und partikelfreie Lösung kommen. Aclasta darf weder mit anderen Arzneimitteln gemischt werden noch zusammen mit einem anderen Arzneimittel intravenös verabreicht werden. Die Anwendung erfolgt über einen separaten, entlüfteten Infusionsschlauch und mit einer konstanten Infusionsgeschwindigkeit. Die Infusionsdauer darf nicht weniger als 15 Minuten betragen. Aclasta darf nicht mit anderen kalziumhaltigen Lösungen in Kontakt kommen. Im Falle gekühlter Lagerung muss die Lösung vor der Verabreichung Raumtemperatur annehmen. Die Vorbereitung der Infusion muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Infusion muss unter Berücksichtigung der gängigen medizinischen Praxis erfolgen.

### **Wie ist Aclasta zu lagern?**

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und Flasche nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Für die ungeöffnete Flasche sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Nach Öffnen der Flasche muss das Arzneimittel unmittelbar verwendet werden, um mikrobielle Verunreinigungen zu vermeiden. Falls das Arzneimittel nicht unmittelbar verwendet wird, ist der Anwender für die Lagerzeit nach Zubereitung und die Bedingungen vor der Applikation verantwortlich; normalerweise dürfen 24 h bei 2°C bis 8°C nicht überschritten werden. Vor der Verabreichung muss die gekühlte Lösung Raumtemperatur erreicht haben.