

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

1 ml Konzentrat enthält 0,8 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (steriles Konzentrat)

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

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

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

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

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

Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung (ml/min)	Empfohlene Zoledronsäure -Dosierung*
> 60	4,0 mg 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 Zoledronsäure das Serum-Kreatinin gemessen und auf die weitere Behandlung verzichtet werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert hat. In den klinischen Studien wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert:

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Sicherheit 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 weiter verdünntes Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure empfohlen (siehe oben Abschnitt „Dosierung“ und Abschnitt 4.4).

Anweisungen zur Zubereitung der verminderten Dosen von Zoledronsäure Hospira

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 zur Injektion (siehe Abschnitt 4.4) oder 5 %iger Glucoselösung verdünnt werden. Die Dosis muss in einer einzigen intravenösen Infusion über mindestens 15 Minuten verabreicht werden.

Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure Hospira müssen die Patienten ausreichend hydratisiert sein.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

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

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

Andere Arzneimittel, die Zoledronsäure als Wirkstoff enthalten, sind für die Anwendungsgebiete Osteoporose und zur Behandlung von Morbus Paget des Knochens erhältlich. Patienten, die mit Zoledronsäure Hospira behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig solche Arzneimittel oder irgendein anderes Bisphosphonat erhalten, weil die kombinierte Wirkung dieser Stoffe nicht bekannt ist.

Niereninsuffizienz

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

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

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

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

Leberinsuffizienz

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

Osteonekrose

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien 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 Eingriffe (z. B. Zahnextraktionen) und schlecht sitzende Zahnprothese.

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 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.

Knochennekrose 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 Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure angewendet haben. Diese Berichte waren jedoch selten. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit Zoledronsäure oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen wurden unter Bisphosphonat-Therapie berichtet, vor allem bei Patienten unter Langzeitbehandlung gegen Osteoporose. Diese transversalen oder kurzen Schrägfrakturen können überall entlang des Oberschenkelknochens auftreten, direkt unterhalb des Trochanter minor bis direkt oberhalb der Femurkondylen. Diese Frakturen entstehen nach einem minimalen Trauma oder ohne Trauma und manche Patienten verspüren Oberschenkel- oder 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 Zoledronsäure behandelten Patienten berichtet. Herzrhythmusstörungen und neurologische Nebenwirkungen (einschließlich Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie) wurden als Folge von Fällen einer schweren Hypokalzämie berichtet. Fälle von schwerer Hypokalzämie, die eine Hospitalisierung erforderten, wurden berichtet. In einigen Fällen kann eine Hypokalzämie lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten, wenn Zoledronsäure zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet wird, von denen bekannt ist, dass sie eine Hypokalzämie verursachen. Diese könnten einen synergistischen Effekt haben, der zu einer schweren Hypokalzämie führt (siehe Abschnitt 4.5). Das Serumkalzium muss bestimmt werden und eine Hypokalzämie muss vor Beginn der Therapie mit Zoledronsäure korrigiert werden. Die Patienten müssen angemessen mit Kalzium und Vitamin D versorgt werden.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

Dieses Arzneimittel kann mit natriumhaltigen Lösungen verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2). Dies sollte in Bezug auf die Gesamtmenge Natrium aus allen Quellen, die dem Patienten verabreicht werden, berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde Zoledronsäure gemeinsam mit häufig verwendeten antitumorösen Arzneimitteln sowie mit Diuretika, Antibiotika und Analgetika angewandt, ohne dass klinisch

erkennbare Wechselwirkungen aufgetreten wären. Zoledronsäure wird nur unwesentlich an Plasmaproteine gebunden und hemmt *in vitro* keine humanen P450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2). Spezielle klinische Studien zu Wechselwirkungen wurden jedoch nicht durchgeführt.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Zoledronsäure wird häufig über eine Akute-Phase-Reaktion,

mit Symptomen wie Knochenschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Arthralgie, Myalgie, Rigor und Arthritis mit darauf folgenden Gelenkschwellungen berichtet. Diese Symptome verschwinden üblicherweise innerhalb einiger Tage (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

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

Nierenfunktionsstörung, Osteonekrose des Kieferknochens, Akute-Phase-Reaktion, Hypokalzämie, Vorhofflimmern, Anaphylaxie, interstitielle Lungenerkrankung. Die Häufigkeiten jedes dieser identifizierten Risiken sind in 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
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>		
	Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen
	Selten:	Angioneurotisches Ödem
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>		
	Gelegentlich:	Unruhe, Schlafstörungen
	Selten:	Verwirrung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
	Häufig:	Kopfschmerzen
	Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Dysgeusie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor, Somnolenz
	Sehr selten:	Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie (durch Hypokalzämie)
<i>Augenerkrankungen</i>		
	Häufig:	Konjunktivitis
	Gelegentlich:	Verschwommenes Sehen, Skleritis, 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)
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
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Frösteln, Krankheitsgefühl, Flush)
	Gelegentlich:	Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria
	Selten	Arthritis und Gelenkschwellung als Symptom einer Akute-Phase-Reaktion
Untersuchungen		
	Sehr häufig:	Hypophosphatämie
	Häufig:	Erhöhung des Serum-Kreatinins und -Harnstoffs, Hypokalzämie
	Gelegentlich:	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
	Selten:	Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörung

Zoledronsäure wurde mit Berichten über Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. In

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

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen wie z.B. Zoledronsäure, 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 Zoledronsäure 4 mg alle 3-4 Wochen bei onkologischen Patienten durchgeführt wurden. Der Mechanismus hinter der vermehrten Häufigkeit an Vorhofflimmern in dieser einzelnen Studie ist unbekannt.

Akute-Phase-Reaktion

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

Atypische Femurfrakturen

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

Atypische subtrocantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Hypokalzämie

Hypokalzämie ist ein wesentliches identifiziertes Risiko für Zoledronsäure in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basierend auf der Bewertung von Fällen aus klinischen Studien und nach Markteinführung gibt es ausreichend Hinweise, die einen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Zoledronsäure, dem berichteten Ereignis Hypokalzämie und der daraus folgenden Entwicklung von Herzrhythmusstörungen unterstützen. Darüber hinaus gibt es Anzeichen für einen Zusammenhang

zwischen Hypokalzämie und daraus folgenden neurologischen Ereignissen, die für diese Fälle berichtet wurden einschließlich Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel 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-apoptische Aktivität auf Tumorzellen; synergistischer zytostatischer Effekt mit anderen anti-tumorösen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

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

In der ersten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Zoledronsäure 4 mg und Placebo zur Prävention von Skelettkomplikationen („Skeletal Related 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 skeletale Morbiditätsrate (Anzahl der SREs pro Patient und Jahr). Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure 4 mg-Gruppe eine 36 %ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Placebo. Unter Zoledronsäure 4 mg berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Placebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zoledronsäure 4 mg-Patienten erlitten pathologische Frakturen. Die Behandlungseffekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

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

Tabelle 2: Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Prostatakarzinom unter hormoneller Therapie)						
	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledron- säure 4 mg	Placebo	Zoledron- säure 4 mg	Placebo	Zoledron- säure 4 mg	Placebo
Anzahl (N)	214	208	214	208	214	208
Anteil Patienten mit SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	488	321	NE	NE	NE	640
p-Wert	0,009		0,020		0,055	
Skeletale Morbiditäts- rate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-Wert	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduk- tion 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)

	SRE (+TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo
Anzahl (N)	257	250	257	250	257	250
Anteil Patienten mit SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-Wert	0,039		0,064		0,173	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	236	155	NE	NE	424	307
p-Wert	0,009		0,020		0,079	
Skelettale 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	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0,151		0,672		0,026	
Skelettale Morbiditätsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-Wert	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduktion gemäß Multiple-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

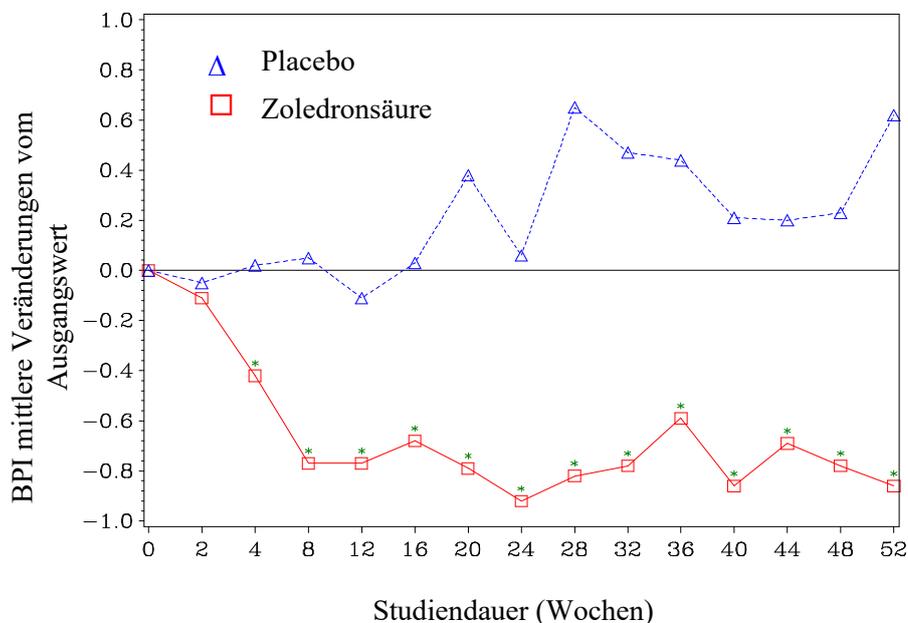
Zoledronsäure 4 mg wurde auch in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 228 Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen nach Mammatumor untersucht, um die Wirkung von 4 mg Zoledronsäure auf die Skelettkomplikationen (SRE) zu bewerten, berechnet als Gesamtzahl der SRE-Ereignisse (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 Placebo. Die Patienten wurden gleichmäßig zwischen den Zoledronsäure-behandelten und Placebo-Gruppen aufgeteilt.

Die SRE-Rate (Ereignisse/Personenjahre) beträgt für Zoledronsäure 0,628 und für Placebo 1,096. Das Verhältnis von Patienten mit zumindest einer SRE (mit Ausnahme von Hyperkalzämie) betrug 29,8 % in der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe vs. 49,6 % in der Placebo-Gruppe (p= 0,003). In dem mit Zoledronsäure behandelten Arm wurde am Ende der Studie die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE nicht erreicht und war im Vergleich zu Placebo 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 Placebo.

In der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Schmerz-Scores (unter Verwendung des Brief Pain Inventory, BPI) nach 4 Wochen gesehen und zu

jedem nachfolgenden Zeitpunkt während der Studie, wenn mit Placebo verglichen wurde (Abbildung 1). Für Zoledronsäure lag der Schmerz-Score durchweg unterhalb des Ausgangswertes und die Schmerzverminderung wurde tendenziell von einer Reduktion des Schmerzmittel-Scores begleitet.

Abbildung 1: Mittlere Veränderungen der BPI-Scores vom Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$) für den Vergleich der Behandlung (4 mg Zoledronsäure vs. 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 3491 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 betragen 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 zusammengenommen.

Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH

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

Zum Nachweis der Wirksamkeit von 4 mg Zoledronsäure im Vergleich zu 90 mg Pamidronsäure

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

Tabelle 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, war ähnlich wie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Beteiligung der Knochen (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100, < 1/10$), 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

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

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Zoledronsäure enthaltende Referenzarzneimittel 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 ± 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 ± 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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Subchronische und chronische Toxizität

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

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

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

Reproduktionstoxikologie

Zoledronsäure war teratogen bei der Ratte bei subkutanen Dosen von $\geq 0,2$ 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 Zoledronsäure Hospira - Konzentrat nur mit isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion oder mit 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 die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung 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 verdünnten Infusionslösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

6 ml-Durchstechflasche aus Klarglas Typ I oder 5 ml-Durchstechflasche aus Kunststoff mit einem fluoropolymer-beschichteten Halobutyl-Gummistopfen und einem Aluminiumsiegel mit Flip-Off-Kappe.

Packungsgröße

Zoledronsäure Hospira ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche erhältlich.

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 (isotonischer Natriumchloridlösung zur Injektion oder 5 % w/v Glucoselösung) weiter verdünnt werden.

Weitere Informationen zur Handhabung von Zoledronsäure Hospira, 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 verwendete Zoledronsäure Hospira nicht über das lokale Abwassersystem zu entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. August 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure Hospira 4 mg/100 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Beutel mit 100 ml enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Zoledronsäure Hospira 4 mg/100 ml enthält 360 mg Natrium pro Dosiereinheit.

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

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

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

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

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (definiert als CrCl > 60 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 CrCl 30-60 ml/min definiert ist, werden verringerte Dosierungen von Zoledronsäure Hospira empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4):

Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung (ml/min)	Empfohlene Zoledronsäure Hospira- 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 Zoledronsäure Hospira 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 $\mu\text{mol/l}$) ein Anstieg um 0,5 mg/dl oder 44 $\mu\text{mol/l}$.
- Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ($> 1,4$ mg/dl oder

> 124 µmol/l) ein Anstieg um 1,0 mg/dl oder 88 µmol/l.

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

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Zoledronsäure Hospira Infusionslösung sollte auf einmal als intravenöse Infusion über mindestens 15 Minuten gegeben werden.

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

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

Zur Herstellung einer verringerten Dosis für Patienten mit einer $CrCl \leq 60$ ml/min wird auf Tabelle 1 verwiesen. Entnehmen Sie das angegebene Volumen Zoledronsäure Hospira –Lösung vor der Applikation aus dem Beutel.

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

Kreatinin-Clearance (ml/min) zu Beginn der Behandlung	Entfernen Sie die folgende Menge von Zoledronsäure Hospira 4 mg/100 ml Infusionslösung (ml)	Geänderte Dosierung (mg Zoledronsäure)
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Zoledronsäure Hospira darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt werden und sollte als intravenöse Einzellösung über eine eigene Infusionslinie gegeben werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

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

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

Andere Arzneimittel, die Zoledronsäure als Wirkstoff enthalten, sind für die Anwendungsgebiete Osteoporose und zur Behandlung von Morbus Paget des Knochens erhältlich. Patienten, die mit Zoledronsäure Hospira behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig Zoledronsäure oder irgendein anderes Bisphosphonat erhalten, weil die kombinierte Wirkung dieser Stoffe nicht bekannt ist.

Niereninsuffizienz

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

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

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

Vor jeder Gabe von Zoledronsäure sollten die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten bestimmt werden. Zu Beginn der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit leichten und mittelschweren Nierenfunktionsstörungen werden niedrigere Dosen von Zoledronsäure empfohlen. Bei Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Behandlung sollte Zoledronsäure abgesetzt werden. Zoledronsäure sollte erst dann erneut gegeben werden, wenn die Serum-Kreatinin-Werte nur noch maximal 10 % über dem Ausgangswert liegen. Die Behandlung mit Zoledronsäure 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 ml/min) die Anwendung von Zoledronsäure bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen werden.

Leberinsuffizienz

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

Osteonekrose

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien 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 Eingriffe (z. B. Zahnextraktionen) und schlecht sitzende Zahnprothese.

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 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.

Knochennekrose 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 Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure angewendet haben. Diese Berichte waren jedoch selten. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit Zoledronsäure oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

Atypische Femurfrakturen

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

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

Hypokalzämie

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

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 360 mg Natrium pro Dosiereinheit, entsprechend 18 % der von der WHO für einen Erwachsenen maximal empfohlenen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

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

Nierenfunktionsstörung, Osteonekrose des Kieferknochens, Akute-Phase-Reaktion, Hypokalzämie, Vorhofflimmern, Anaphylaxie, interstitielle Lungenerkrankung. Die Häufigkeiten jedes dieser identifizierten Risiken sind in 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:	Unruhe, Schlafstörungen
	Selten:	Verwirrung
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>		
	Häufig:	Kopfschmerzen
	Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Dysgeusie, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor, Somnolenz
	Sehr selten:	Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie (durch Hypokalzämie)
<i>Augenerkrankungen</i>		
	Häufig:	Konjunktivitis
	Gelegentlich:	Verschwommenes Sehen, Skleritis, 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
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		
	Häufig:	Nierenfunktionsstörungen
	Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie
	Selten:	Erworbenes Fanconi-Syndrom
<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, Hybernatriämie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörung

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

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen wie z.B. Zoledronsäure, 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 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 \leq 3 Tagen nach der Infusion von Zoledronsäure auf. Die Reaktion wird auch als „grippeähnlich“ oder als „Postinfusions-Symptom“ bezeichnet.

Atypische Femurfrakturen

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

Atypische subtrocantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Hypokalzämie

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel 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-apoptische Aktivität auf Tumorzellen; synergistischer zytostatischer Effekt mit anderen anti-tumorerösen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

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

In der ersten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Zoledronsäure 4 mg und Placebo zur Prävention von Skelettkomplikationen („Skeletal Related 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 Placebo. Unter Zoledronsäure 4 mg berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Placebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zoledronsäure 4 mg-Patienten erlitten pathologische Frakturen. Die Behandlungseffekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 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 Placebo. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zoledron- säure 4 mg	Placebo	Zoledron- säure 4 mg	Placebo	Zoledron- säure 4 mg	Placebo
Anzahl (N)	214	208	214	208	214	208
Anteil Patienten mit SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	488	321	NE	NE	NE	640
p-Wert	0,009		0,020		0,055	
Skelettale Morbiditätsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-Wert	0,005		0,023		0,060	
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>	
	Zoledron- säure 4 mg	Placebo	Zoledron- säure 4 mg	Placebo	Zoledron- säure 4 mg	Placebo
Anzahl (N)	257	250	257	250	257	250
Anteil Patienten mit SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-Wert	0,039		0,064		0,173	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	236	155	NE	NE	424	307
p-Wert	0,009		0,020		0,079	
Skelettale Morbiditäts- rate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-Wert	0,012		0,066		0,099	
Risikoreduk- tion 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>	
	Zoledron- säure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledron- säure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsäu- re 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 Morbiditäts- rate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-Wert	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduk- tion 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

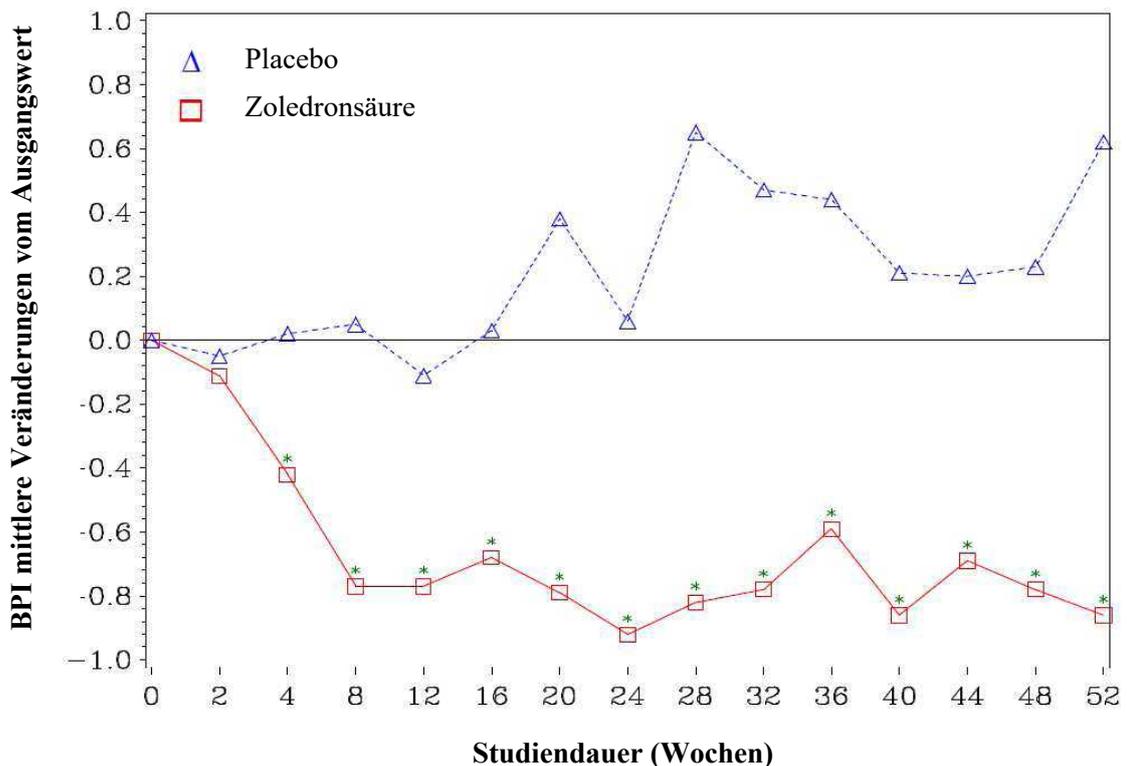
NZ Nicht zutreffend

Zoledronsäure 4 mg wurde auch in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 228 Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen nach Mammatumour 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 Placebo. Die Patienten wurden gleichmäßig zwischen den Zoledronsäure-behandelten und Placebo-Gruppen aufgeteilt.

Die SRE-Rate (Ereignisse/Personenjahre) beträgt für Zoledronsäure 0,628 und für Placebo 1,096. Das Verhältnis von Patienten mit zumindest einer SRE (mit Ausnahme von Hyperkalzämie) betrug 29,8 % in der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe vs. 49,6 % in der Placebo-Gruppe (p= 0,003). In dem mit Zoledronsäure behandelten Arm wurde am Ende der Studie die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE nicht erreicht und war im Vergleich zu Placebo 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 Placebo.

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

Abbildung 1: Mittlere Veränderungen der BPI-Scores vom Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede sind gekennzeichnet (* $p < 0,05$) für den Vergleich der Behandlung (4 mg Zoledronsäure vs. 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 3491 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 betragen 0,8% nach 1 Jahr und 2,0% nach 2 Jahren. Die Raten von bestätigten ONJ nach 3 Jahren waren bei Myelompatienten am höchsten (4,3%) und bei Brustkrebspatientinnen am niedrigsten (2,4%). Fälle von bestätigter ONJ waren bei Patienten mit multiplem Myelom statistisch signifikant häufiger ($p=0,03$), als bei allen anderen Krebsarten zusammengenommen.

Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH

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

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

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

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

Im Median betrug die Zeit bis zum Erreichen normokalzämischer Werte 4 Tage. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg der Albumin-korrigierten Serum-Kalzium-Spiegel auf $\geq 2,9$ 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, war 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

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

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

Infusionen.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Zoledronsäure enthaltende Referenzarzneimittel 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 ± 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 ± 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

Kinder und Jugendliche

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Subchronische und chronische Toxizität

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

In den Studien mit wiederholter Gabe war bei nahezu allen Dosierungen der häufigste Befund eine Zunahme der primären Spongiosa in der Metaphyse langer Knochen bei wachsenden Tieren. Dieser Befund spiegelt die pharmakologische, anti-resorptive 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
Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffneter Beutel: 2 Jahre

Nach dem ersten Öffnen: Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung 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 Polypropylenbeutel mit einem Polypropylen-Drehverschluss-Port mit einem Schnappdeckel, mit Polyester/Polypropylen-Überzug

Packungsgröße

Zoledronsäure Hospira ist in Packungen mit 1 Beutel erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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 verwendete Zoledronsäure Hospira nicht über das lokale Abwassersystem zu entsorgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/12/800/003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. August 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure Hospira 5 mg/100 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Beutel mit 100 ml Lösung enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure-Anhydrat (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 von Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörung

Zoledronsäure 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 ≥ 35 ml/min ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Personen (≥ 65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Zoledronsäure Hospira 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.

Zoledronsäure Hospira (5 mg in 100 ml Fertiginfusionslösung) wird durch einen entlüfteten Infusionsschlauch und langsam mit konstanter Infusionsgeschwindigkeit verabreicht. Die Dauer der Infusion muss mindestens 15 Minuten betragen. Hinweise für die Infusion von Zoledronsäure Hospira siehe Abschnitt 6.6.

An Patienten, die mit Zoledronsäure Hospira behandelt werden, sollen die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion

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

Nierenfunktionsstörungen wurde nach der Verabreichung von Zoledronsäure festgestellt (siehe

Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierendysfunktion oder mit anderen Risiken, einschließlich fortgeschrittenem Alter, gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, gleichzeitiger diuretischer Therapie (siehe Abschnitt 4.5) oder Dehydratation, die nach der Zoledronsäure-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 Zoledronsäure Hospira 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.
- Zoledronsäure sollte bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln, die die Nierenfunktion beeinflussen könnten, mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 4.5).
- Patienten, insbesondere ältere Patienten und solche mit einer diuretischen Therapie, sollten vor der Verabreichung von Zoledronsäure angemessen mit Flüssigkeit versorgt worden sein.
- Eine einzelne Dosis von Zoledronsäure 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 Zoledronsäure durch ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D zu behandeln (siehe Abschnitt 4.3). Auch andere Störungen des Mineralstoffhaushalts sind wirksam zu behandeln (z. B. verminderte Funktion der Nebenschilddrüsen, intestinale Kalzium-Malabsorption). Der Arzt sollte eine klinische Überwachung dieser Patienten in Erwägung ziehen.

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

Zusammen mit der Anwendung von Zoledronsäure wird eine ausreichende Einnahme von Kalzium und Vitamin D empfohlen. Zusätzlich ist es sehr ratsam, bei Patienten mit Morbus Paget eine ausreichende Zufuhr von Kalzium, entsprechend zweimal täglich mindestens 500 mg elementarem Kalzium, für mindestens 10 Tage nach der Gabe von Zoledronsäure sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2). Patienten müssen über die Symptome einer Hypokalzämie informiert und während der Risikozeitspanne angemessen klinisch überwacht werden. Bei Patienten mit Morbus Paget wird die Messung des Serum-Kalziums vor der Infusion von Zoledronsäure empfohlen.

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

Osteonekrosen im Kieferbereich

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

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

Knochennekrosen des äußeren Gehörgangs

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

Atypische Femurfrakturen

Atypische subtrocantäre 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.

Akute-Phase-Reaktionen

Es wurden Akute-Phase-Reaktionen (APRs) oder Symptome nach der Verabreichung von Zoledronsäure Hospira, wie Fieber, Myalgie, grippeähnliche Symptome, Arthralgie und Kopfschmerzen beobachtet, von denen die meisten innerhalb von drei Tagen nach der Verabreichung von Zoledronsäure Hospira auftraten.

APRs können manchmal schwerwiegend oder von längerer Dauer sein. Die Häufigkeit der Post-Infusions-Symptome kann durch die Verabreichung von Paracetamol oder Ibuprofen kurz nach der Verabreichung von Zoledronsäure Hospira reduziert werden. Es ist auch ratsam, die Behandlung zu verschieben, wenn der Patient aufgrund einer akuten Erkrankung klinisch instabil ist und eine APR problematisch sein könnte (siehe Abschnitt 4.8).

Allgemeines

Bei onkologischen Indikationen stehen andere Arzneimittel, die Zoledronsäure als Wirkstoff enthalten, zur Verfügung. Patienten, die mit Zoledronsäure Hospira behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig solche Arzneimittel oder irgendein anderes Bisphosphonat erhalten, weil die kombinierte Wirkung dieser Stoffe nicht bekannt ist.

Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit. Patienten unter einer natriumarmen Diät können informiert werden, dass dieses Arzneimittel nahezu „natriumfrei“ ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln wurden nicht 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

Zoledronsäure wird bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

Schwangerschaft

Zoledronsäure Hospira 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

Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure auf die Fertilität beim Menschen zu bestimmen.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Gesamtprozentzahl an Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, betrug 44,7 %, 16,7 % bzw. 10,2 % nach der ersten, der zweiten bzw. dritten Infusion. Auftreten von individuellen Nebenwirkungen nach der ersten Infusion: Pyrexie (17,1 %), Myalgie (7,8 %), Influenza-ähnliche Erkrankung (6,7 %), Arthralgie (4,8 %) und Kopfschmerzen (5,1 %), siehe „Akute-Phase-Reaktionen“ unten.

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

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	<i>Gelegentlich</i>	Influenza, Nasopharyngitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	<i>Gelegentlich</i>	Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	<i>Nicht bekannt**</i>	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener Fälle von

		Bronchospasmus, Urtikaria und Angioödem und sehr seltener Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Häufig</i>	Hypokalzämie*
	<i>Gelegentlich</i>	Verminderter Appetit
	<i>Selten</i>	Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig</i>	Kopfschmerz, Schwindel
	<i>Gelegentlich</i>	Lethargie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Tremor, Synkope, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Hyperämie der Augen
	<i>Gelegentlich</i>	Konjunktivitis, Augenschmerz
	<i>Selten</i>	Uveitis, Episkleritis, Iritis
	<i>Nicht bekannt**</i>	Skleritis und Parophthalmia
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Gelegentlich</i>	Vertigo
Herzerkrankungen	<i>Häufig</i>	Vorhofflimmern
	<i>Gelegentlich</i>	Palpitationen
Gefäßerkrankungen	<i>Gelegentlich</i>	Hypertonie, Gesichtsrötung
	<i>Nicht bekannt**</i>	Hypotension (einige Patienten hatten zugrunde liegende Risikofaktoren)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Gelegentlich</i>	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	<i>Häufig</i>	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
	<i>Gelegentlich</i>	Dyspepsie, Schmerz im Oberbauch, Bauchschmerz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Verstopfung, trockener Mund, Ösophagitis, Zahnschmerz, Gastritis [#]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	<i>Gelegentlich</i>	Hautausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	<i>Häufig</i>	Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Rückenschmerz, Schmerz in den Extremitäten
	<i>Gelegentlich</i>	Nackenschmerzen, muskuloskelettale Steifheit, Gelenkschwellung, 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“)
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	<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“).
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	<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 Akute-Phase-Reaktionen (Post-Infusions-Symptomen, wie Pyrexie, Erbrechen und Diarrhö)
<i>Untersuchungen</i>	<i>Häufig</i>	C-reaktives Protein erhöht
	<i>Gelegentlich</i>	Serum-Kalzium erniedrigt
<p># 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.</p>		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Vorhofflimmern

In der HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (siehe Abschnitt 5.1) betrug die Gesamthäufigkeit an Vorhofflimmern 2,5 % (96 von 3.862) bzw. 1,9 % (75 von 3.852) bei Patienten, die Zoledronsäure bzw. Placebo erhielten. Die Häufigkeit von als schwerwiegende Nebenwirkung gemeldeten Fällen von Vorhofflimmern war bei Patienten, die Zoledronsäure erhielten, erhöht (1,3 %) (51 von 3.862) im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (0,6 %) (22 von 3.852). Der Mechanismus hinter der vermehrten Häufigkeit an Vorhofflimmern ist unbekannt. In den Osteoporose-Studien (PFT,

HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) war die Gesamthäufigkeit von Vorhofflimmern zwischen Zoledronsäure (2,6 %) und Placebo (2,1 %) vergleichbar. Die Gesamthäufigkeit von Vorhofflimmern, das als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis eingestuft wurde, lag bei 1,3 % für Zoledronsäure und 0,8 % für Placebo.

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 Zoledronsäure- und der Placebo-Gruppe. Eine vorübergehende Erhöhung des Serum-Kreatinins innerhalb von 10 Tagen nach Gabe wurde bei 1,8 % der mit Zoledronsäure behandelten Patienten gegenüber 0,8 % der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

Hypokalzämie

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

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

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

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

Lokale Reaktionen

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

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde berichtet, vor allem bei Krebspatienten, die mit Arzneimitteln, behandelt wurden, die die Knochenresorption hemmen (einschließlich Zoledronsäure) (siehe Abschnitt 4.4). In einer großen klinischen Studie mit 7.736 Patienten trat Osteonekrose im

Kieferbereich bei einem mit Zoledronsäure und bei einem mit Placebo behandelten Patienten auf. Über Fälle von Osteonekrosen im Kieferbereich wurde nach der Markteinführung von Zoledronsäure berichtet.

Akute-Phase-Reaktionen

Der Gesamtprozentsatz der Patienten, die über Akute-Phase-Reaktionen oder Symptome nach der Verabreichung von Zoledronsäure (einschließlich schwerer Fälle) berichteten, stellt sich wie folgt dar (Häufigkeit abgeleitet aus der Studie zur Behandlung postmenopausaler Osteoporose): Fieber (18,1 %), Myalgie (9,4 %), grippeähnliche Symptome (7,8 %), Arthralgie (6,8 %) und Kopfschmerzen (6,5 %), von denen die meisten innerhalb der ersten 3 Tage nach der Verabreichung von Zoledronsäure auftraten. Die Mehrzahl dieser Symptome waren leichter bis mittelschwerer Natur und klangen innerhalb von 3 Tagen nach Beginn des Ereignisses ab. Die Häufigkeit dieser Symptome nahm mit den nachfolgenden jährlichen Dosen von Zoledronsäure ab. Der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen Nebenwirkungen auftraten, 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 (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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

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

Wichtigstes molekulares Angriffsziel der Zoledronsäure in den Osteoklasten ist das Enzym 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 Zoledronsäure reduzierte schnell die erhöhte postmenopausale Knochenumbaurate. Die Resorptionsmarker erreichten am Tag 7, die Bildungsmarker nach 12 Wochen die tiefste Konzentration. Anschließend stabilisierten sich die Knochenmarker innerhalb

des prämenopausalen Bereichs. Bei wiederholter jährlicher Dosierung trat keine fortschreitende Reduktion von Knochenumbau markern auf.

Klinische Wirksamkeit der Behandlung bei Morbus Paget des Knochens

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

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

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

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

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

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

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 (PINP, 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).

In der 12-monatigen offenen Verlängerung der oben erwähnten Hauptstudie wurden keine neuen klinischen Frakturen beobachtet. Allerdings hatten 2 Patienten, jeweils einer in jeder der Behandlungsgruppen der Hauptstudie (Zoledronsäuregruppe: 1/9, 11,1 % und Placebogruppe: 1/14, 7,1 %), neue morphometrische Wirbelkörperfrakturen. Es gab keine neuen Sicherheitsergebnisse.

Langfristige Sicherheitsdaten in dieser Population können aus diesen Studien nicht ermittelt werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Zoledronsäure enthaltende Referenzarzneimittel eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Morbus Paget des Knochens 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 (α und β , mit den oben genannten $t_{1/2}$ -Werten) repräsentieren vermutlich die schnelle Resorption in den Knochen und die Ausscheidung über die Nieren.

Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, ihre Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form über die Nieren. In den ersten 24 h finden sich $39 \pm 16\%$ der verabreichten Dosis im Urin, während der Rest hauptsächlich an Knochengewebe gebunden ist. 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 ± 33 % der Kreatinin-Clearance, und betrug bei den 64 untersuchten Patienten im Mittel 84 ± 29 ml/min (Bereich 22 bis 143 ml/min). Bei leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ein geringer Anstieg der $AUC_{(0-24\text{ h})}$ um ungefähr 30–40 %. Unabhängig von der Nierenfunktion kam es nach mehrfacher Gabe nicht zu einer Arzneimittelakkumulation. Daraus ergibt sich, dass eine leichte ($CrCl = 50-80$ ml/min) und eine mäßige Nierenfunktionsstörung bis herunter zu einer Kreatinin-Clearance bis auf 35 ml/min keine Dosisanpassung der Zoledronsäure erfordert. Die Anwendung von Zoledronsäure 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 6-fache 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 6-fachen 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 7-fachen der human-therapeutischen Exposition, bezogen auf die AUC, entspricht), gut vertragen. In Studien mit intravenösen Bolus-Verabreichungen verminderte sich die Verträglichkeit mit zunehmender Studienlänge: 0,2 bzw. 0,02 mg/kg täglich wurde für 4 Wochen bei Ratten bzw. Hunden gut vertragen, aber nur 0,01 mg/kg bzw. 0,005 mg/kg bei Ratten bzw. Hunden, wenn die Substanz über einen Zeitraum von 52 Wochen verabreicht wurde.

In Langzeitstudien mit wiederholter Anwendung bei kumulierten Expositionen, die das Maximum der beabsichtigten Human-Exposition ausreichend überschritten, traten toxikologische Wirkungen bei

anderen Organen, einschließlich dem Gastrointestinaltrakt und der Leber, sowie an der intravenösen Injektionsstelle auf. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist nicht bekannt. Der häufigste Befund bei Studien mit wiederholter Anwendung war eine vermehrte primäre Spongiosa in der Metaphyse der langen Knochen bei Tieren in der Wachstumsphase mit nahezu allen Dosierungen, ein Befund, der die pharmakologische, antiresorptive Wirkung der Substanz widerspiegelt.

Reproduktionstoxikologie

Untersuchungen zur Teratogenität erfolgten an zwei Spezies, jeweils mit subkutaner Applikation. An Ratten beobachtete man eine Teratogenität bei Dosierungen ab $\geq 0,2$ 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 (Ph.Eur.)
Natriumcitrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffneter Beutel: 2 Jahre

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

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C-8°C nicht überschreiten sollte.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Für die Lagerungsbedingungen nach dem erstmaligen Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml Polypropylenbeutel mit einem Polypropylen-Drehverschluss-Port bedeckt mit einer Kappe, mit einem Polyester/Polypropylen-Überzug

Packungsgröße

Zoledronsäure Hospira ist in Packungen mit einem Beutel erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur 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 Bedingungen zu erfolgen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/12/800/004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. November 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. August 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER, 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

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

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

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

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR EINE DURCHSTECHFLASCHE ALS PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sie enthält außerdem Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
4 mg/5 ml
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur intravenösen Anwendung
Vor Gebrauch verdünnen.
Nur zur einmaligen 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 Verdünnung: 24 Stunden bei 2°C-8°C haltbar

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zoledronsäure Hospira 4 mg/5 ml steriles Konzentrat
i.v.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG,

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

Vor der Anwendung verdünnen.

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON FÜR 1 BEUTEL ALS PACKUNGSEINHEIT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure Hospira 4 mg/100 ml Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Ein Beutel enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Er enthält außerdem Mannitol, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke und Natriumchlorid.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung
4 mg/100 ml (*erscheint in einem runden Fenster*)
1 Infusionsbeutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur intravenösen Anwendung
Nur zur einmaligen 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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/800/003

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

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zoledronsäure Hospira 4 mg/100 ml (*erscheint in einem runden Fenster*) Infusionslösung
Zoledronsäure
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

(im Text in Abschnitt 1 enthalten)

6. WEITERE ANGABEN

Pfizer Europe MA EEIG

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG
UMKARTON FÜR 1 BEUTEL ALS PACKUNGSEINHEIT**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure Hospira 5 mg/100 ml Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder Beutel mit 100 ml enthält 5 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Mannitol, Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

1 Infusionsbeutel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Nur zur intravenösen Anwendung
Nur zur einmaligen Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

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

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/800/004

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT BEUTEL

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Zoledronsäure Hospira 5 mg/100 ml (*erscheint in einem runden Fenster*) Infusionslösung
Zoledronsäure
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

(im Text in Abschnitt 1 enthalten)

6. WEITERE ANGABEN

Pfizer Europe MA EEIG

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zoledronsäure Hospira 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. Das gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

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

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

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

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

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

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

Zoledronsäure Hospira darf nicht angewendet werden,

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

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Zoledronsäure Hospira anwenden,

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

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

Während Sie mit Zoledronsäure Hospira 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 Knochenkrankungen) 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, wurden bei mit Zoledronsäure behandelten Patienten berichtet. Unregelmäßiger Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), Krämpfe, Muskelkrämpfe und Zuckungen (Tetanie) wurden als Folge einer schweren Hypokalzämie berichtet. In einigen Fällen kann eine Hypokalzämie lebensbedrohlich sein. Wenn etwas davon auf Sie zutrifft, teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit. Wenn Sie eine bestehende Hypokalzämie haben, muss diese vor Beginn der Behandlung mit Zoledronsäure Hospira ausgeglichen werden. Sie werden eine geeignete Begleittherapie mit Kalzium und Vitamin D erhalten.

Patienten im Alter ab 65 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Zoledronsäure Hospira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden, bzw. vor kurzem andere Arzneimittel eingenommen/ angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/ anzuwenden. 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.
- Andere Arzneimittel, die auch Zoledronsäure zur Behandlung von Osteoporose und anderen Nicht-Krebserkrankungen des Knochens oder andere Bisphosphonate enthalten, weil die kombinierten Wirkungen dieser Arzneimittel zusammen mit Zoledronsäure Hospira nicht bekannt sind.

- Angiogenesehemmer (zur Krebsbehandlung), weil deren Kombination mit Zoledronsäure Hospira mit einem erhöhten Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers (ONJ) in Zusammenhang gebracht wurde.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure Hospira auf. Sie sollten daher vorsichtig sein beim Fahren, beim Bedienen von Maschinen und bei der Durchführung anderer Tätigkeiten, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern.

Zoledronsäure Hospira enthält Natrium.

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

3. Wie ist Zoledronsäure Hospira anzuwenden?

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

Wie viel Zoledronsäure Hospira wird gegeben?

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

Wie häufig wird Zoledronsäure Hospira angewendet?

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

Wie Zoledronsäure Hospira anzuwenden ist

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

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

Wenn Sie eine größere Menge von Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure Hospira 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 (Herzrythmusstörungen durch Hypokalzämie).
- Eine Nierenfunktionsstörung namens Fanconi Syndrom (wird üblicherweise von Ihrem Arzt durch bestimmte Urintests festgestellt).

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

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

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

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

- Niedriger Phosphatspiegel im Blut

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

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

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

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

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

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Niedriger Blutdruck
- Schmerzen im Brustbereich
- Hautreaktionen (Rötung und Schwellung) an der Infusionsstelle, Hautausschlag, Juckreiz
- Bluthochdruck, Kurzatmigkeit, Schwindel, 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 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 Zoledronsäure Hospira aufzubewahren?

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zoledronsäure Hospira enthält

- Der Wirkstoff von Zoledronsäure Hospira ist: Zoledronsäure. Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Zoledronsäure Hospira aussieht und Inhalt der Packung

Zoledronsäure Hospira wird als flüssiges Konzentrat (bezeichnet als 'Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung' oder 'steriles Konzentrat') in Durchstechflaschen bereitgestellt. Jede Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure.

Jede Packung enthält eine Durchstechflasche mit Konzentrat.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR
Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE
Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT
Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY
Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

AT
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO
Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI
Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI
Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE
Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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 Zoledronsäure Hospira herzustellen und zu verabreichen?

- Zur Herstellung einer Infusionslösung mit 4 mg Zoledronsäure muss das Zoledronsäure Hospira-Konzentrat (5,0 ml) mit 100 ml einer kalziumfreien oder einer anderen bivalenten kalziumfreien Infusionslösung weiter verdünnt werden. Wenn eine geringere Dosis von Zoledronsäure Hospira 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 isotonische Natriumchloridlösung zur Injektion oder eine 5 % w/v Glucoselösung verwendet werden.

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

Anweisung zur Zubereitung geringerer Dosen von Zoledronsäure Hospira:

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 Zoledronsäure bestimmt werden.

- Studien mit unterschiedlichen Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zoledronsäure.

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

Wie ist Zoledronsäure Hospira aufzubewahren?

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

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Zoledronsäure Hospira 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. Das gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

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

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

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

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

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

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

Zoledronsäure Hospira darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie stillen,
- wenn Sie allergisch gegen Zoledronsäure, andere Bisphosphonate (der Substanzgruppe, zu der Zoledronsäure 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 Zoledronsäure Hospira:

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

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

Während Sie mit Zoledronsäure Hospira 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, wurden bei mit Zoledronsäure behandelten Patienten berichtet. Unregelmäßiger Herzschlag (Herzrhythmusstörungen), Krämpfe, Muskelkrämpfe und Zuckungen (Tetanie) wurden als Folge einer schweren Hypokalzämie berichtet. In einigen Fällen kann eine Hypokalzämie lebensbedrohlich sein. Wenn etwas davon auf Sie zutrifft, teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit. Wenn Sie eine bestehende Hypokalzämie haben, muss diese vor Beginn der Behandlung mit Zoledronsäure ausgeglichen werden. Sie werden eine geeignete Begleittherapie mit Kalzium und Vitamin D erhalten.

Patienten im Alter ab 65 Jahren

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

Kinder und Jugendliche

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

Anwendung von Zoledronsäure Hospira zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/ anwenden, bzw. vor kurzem andere Arzneimittel eingenommen/ angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/ anzuwenden. 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.
- Andere Arzneimittel, die auch Zoledronsäure zur Behandlung von Osteoporose und anderen Nicht-Krebserkrankungen des Knochens oder andere Bisphosphonate enthalten, weil die kombinierten Wirkungen dieser Arzneimittel zusammen mit Zoledronsäure Hospira nicht bekannt sind.
- Angiogenesehemmer (zur Krebsbehandlung), weil deren Kombination mit Zoledronsäure Hospira mit einem erhöhten Risiko für eine Osteonekrose des Kiefers (ONJ) in Zusammenhang gebracht wurde.

Schwangerschaft und Stillzeit

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

Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure Hospira auf. Sie sollten daher vorsichtig sein beim Fahren, beim Bedienen von Maschinen und bei der Durchführung anderer Tätigkeiten, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern.

Zoledronsäure Hospira enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält 360 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/ Speisesalz) pro Dosiereinheit. Dies entspricht 18% der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Zoledronsäure Hospira anzuwenden?

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

Wie viel Zoledronsäure Hospira wird gegeben?

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

Wie häufig wird Zoledronsäure Hospira angewendet?

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

Wie Zoledronsäure Hospira anzuwenden ist

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

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

Wenn Sie eine größere Menge von Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure Hospira wahrnehmen, oder nachdem die Behandlung beendet wurde.

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

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

- Niedriger Phosphatspiegel im Blut

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

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

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

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

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

- Überempfindlichkeitsreaktionen
- Niedriger Blutdruck
- Schmerzen im Brustbereich
- Hautreaktionen (Rötung und Schwellung) an der Infusionsstelle, Hautausschlag, Juckreiz
- Bluthochdruck, Kurzatmigkeit, Schwindel, 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
- - Schmerzhafte Rötung und/oder Schwellung der Augen

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

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

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Zoledronsäure Hospira aufzubewahren?

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Zoledronsäure Hospira enthält

- Der Wirkstoff von Zoledronsäure Hospira 4 mg/100 ml Infusionslösung ist: Zoledronsäure. Jeder Beutel mit 100 ml Lösung enthält 4 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
- Ein ml Lösung enthält 0,04 mg Zoledronsäure (als Monohydrat).
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol, Natriumcitrat, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2, Zoledronsäure Hospira 4mg/100ml Infusionslösung enthält Natrium).

Wie Zoledronsäure Hospira aussieht und Inhalt der Packung

Zoledronsäure Hospira ist eine klare und farblose Lösung. Es wird in 100 ml Kunststoffbeuteln als gebrauchsfertige Infusionslösung geliefert. Jede Packung enthält einen Beutel mit 4 mg Zoledronsäure.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-1111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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 Zoledronsäure Hospira herzustellen und zu verabreichen?**

- Zoledronsäure Hospira 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 das Arzneimittel sofort verwendet werden. Falls dieses 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 darf nicht weiter verdünnt oder mit anderen Infusionslösungen gemischt werden. Sie wird durch eine einzige 15-minütige intravenöse Infusion über eine eigene Infusionslinie verabreicht. Um eine angemessene Hydratation zu gewährleisten, muss der Flüssigkeitsstatus der Patienten vor und nach der Gabe von Zoledronsäure bestimmt werden.
- Zoledronsäure Hospira 4mg/100ml 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 vor der Verabreichung das angegebene Volumen Zoledronsäure Hospira aus dem Beutel.

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

Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung (ml/min)	Entnehme die folgende Menge von Zoledronsäure Hospira 4 mg/100 ml Infusionslösung (ml)	Geänderte Dosierung (mg Zoledronsäure) *
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

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

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

Wie ist Zoledronsäure Hospira aufzubewahren?

- Zoledronsäure Hospira ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Zoledronsäure Hospira darf nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.
- Für den Beutel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Nach dem Öffnen des Beutels soll das Arzneimittel sofort verwendet werden um eine mikrobiologische Kontamination zu vermeiden.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Zoledronsäure Hospira 5 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. Das gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

- Was ist Zoledronsäure Hospira und wofür wird es angewendet?
- Was sollten Sie vor der Anwendung von Zoledronsäure Hospira beachten?
- Wie ist Zoledronsäure Hospira anzuwenden?
- Welche Nebenwirkungen sind möglich?
- Wie ist Zoledronsäure Hospira aufzubewahren?
- Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

Zoledronsäure Hospira enthält den Wirkstoff Zoledronsäure. Zoledronsäure ist ein Vertreter einer Substanzklasse, die Bisphosphonate genannt wird, und wird zur Behandlung des Morbus Paget des Knochens bei Erwachsenen eingesetzt.

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

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

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen Ihres Arztes, Apothekers oder des medizinischen Fachpersonals bevor Ihnen Zoledronsäure Hospira gegeben wird.

Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure Hospira:

- wenn Sie mit irgendeinem Arzneimittel, das Zoledronsäure enthält, behandelt werden. Zoledronsäure ist auch der Wirkstoff von Zoledronsäure Hospira (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 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 schmerzhaftes Erkrankung handelt, die schwer zu behandeln sein kann. Um das Risiko für eine Osteonekrose im Kieferbereich zu reduzieren, gibt es einige Vorsichtsmaßnahmen, die Sie ergreifen sollten.

Bevor Sie eine Behandlung mit Zoledronsäure Hospira 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, die man Kortikosteroide („Kortison“) nennt (wie z. B. Prednisolon oder Dexamethason);
- Sie Krebs haben.

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

Während Sie mit Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure Hospira behandelt werden. Kontaktieren Sie Ihren Arzt und Zahnarzt sofort, wenn Sie irgendwelche Probleme mit Ihrem Mund und Ihren Zähnen haben, wie z. B. lockere Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, oder nicht-verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund, da dies Anzeichen einer Osteonekrose im Kieferbereich sein können.

Untersuchung zur Überwachung

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

Kinder und Jugendliche

Zoledronsäure Hospira wird nicht empfohlen für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.

Anwendung von Zoledronsäure Hospira 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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Zoledronsäure Hospira enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosiereinheit, d. h. es ist nahezu "natriumfrei".

3. Wie ist Zoledronsäure Hospira anzuwenden?

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

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

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

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

Anwendung von Zoledronsäure Hospira zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Stellen Sie sicher, dass Sie, wie von Ihrem Arzt angewiesen, ausreichend Flüssigkeit (mindestens ein oder zwei Gläser) vor und nach der Behandlung mit Zoledronsäure Hospira trinken. Dies trägt dazu

bei, ein Austrocknen zu verhindern. Sie können an dem Tag der Behandlung mit Zoledronsäure Hospira normal essen. Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die Diuretika nehmen („Wasser-Tabletten“) und bei älteren Patienten (65 Jahre oder älter).

Wenn Sie die Anwendung von Zoledronsäure Hospira 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 Zoledronsäure Hospira

Falls Sie die Beendigung der Behandlung mit Zoledronsäure Hospira erwägen, nehmen Sie bitte Ihren nächsten Arzttermin wahr und besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt. Ihr Arzt wird Sie beraten und entscheiden, wie lange Sie mit Zoledronsäure Hospira 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 folgenden 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 Zoledronsäure Hospira auf. Die Symptome sind üblicherweise leicht bis mäßig und verschwinden innerhalb von drei Tagen. Ihr Arzt kann Ihnen ein leichtes Schmerzmittel, wie z. B. Ibuprofen oder Paracetamol empfehlen, um diese Nebenwirkungen zu reduzieren. Die Wahrscheinlichkeit, dass Sie diese Nebenwirkungen haben, nimmt mit den nachfolgenden Zoledronsäure Hospira-Infusionen ab.

Einige Nebenwirkungen können schwerwiegend sein

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

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

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

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

Zoledronsäure Hospira 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 Akute-Phase-Reaktionen (Symptomen nach der Verabreichung, wie z. B. Fieber, Erbrechen und Durchfall).

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Zoledronsäure Hospira aufzubewahren?

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

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Für den ungeöffneten Beutel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.
- Nach Öffnen des Beutels 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 Zoledronsäure Hospira 5 mg/100 ml Infusionslösung enthält

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

Wie Zoledronsäure Hospira aussieht und Inhalt der Packung

Zoledronsäure Hospira ist eine klare und farblose Lösung. Sie wird in 100-ml Kunststoffbeuteln als Fertiglösung zur Infusion angeboten. Jede Packung enthält einen Beutel.

Pharmazeutischer Unternehmer

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brüssel
Belgien

Hersteller

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgien

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK (Northern Ireland)
Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

INFORMATIONEN FÜR MEDIZINISCHES FACHPERSONAL

Wie ist Zoledronsäure Hospira herzustellen und zu verabreichen?

- Zoledronsäure Hospira ist gebrauchsfertig.

Für eine einmalige Anwendung. Nicht verwendete Lösung ist zu verwerfen. Es darf nur klare Lösung ohne Partikel und Verfärbungen verwendet werden. Zoledronsäure Hospira darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder intravenös gegeben werden und muss mit gleichbleibender Geschwindigkeit über einen separaten, entlüfteten Infusionsschlauch zugeführt werden. Die Infusionsdauer muss mindestens 15 Minuten betragen. Zoledronsäure Hospira darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen in Kontakt kommen. Nach Lagerung im Kühlschrank soll die gekühlte Lösung vor der Infusion Raumtemperatur annehmen. Die Vorbereitung der Infusion muss unter aseptischen Bedingungen erfolgen. Die Infusion muss unter Berücksichtigung der gängigen medizinischen Praxis erfolgen.

Wie ist Zoledronsäure Hospira aufzubewahren

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Beutel nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.
- Für den ungeöffneten Beutel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
- Nach Öffnen des Beutels sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden, um mikrobielle Verunreinigungen zu vermeiden. Falls dieses nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C - 8°C nicht überschreiten sollten. Vor der Anwendung muss die gekühlte Lösung Raumtemperatur annehmen.