FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure SUN 5 mg Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure (wasserfrei), entsprechend 0,0533 mg Zoledronsäuremonohydrat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium. Jede Durchstechflasche enthält <1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung

Klare und farblose Lösung mit pH- zwischen 6,00 bis 7,00 und einer Osmolarität zwischen 260 und 340 mOsm / kg.

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 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 wird eine ausreichende Einnahme von Kalzium und Vitamin D empfohlen.

Morbus Paget
Für die Behandlung des Morbus Paget sollte Zoledronsäure nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung des Morbus Paget des Knochens haben. Die empfohlene Dosis ist eine intravenöse Infusion von 5 mg Zoledronsäure. 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 4.4).

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

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nierenfunktion
Die Anwendung von Zoledronsäure ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktions-störung (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 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).

<u>Hypokalzämie</u>
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 des Knochens ist ein beschleunigter Umbau des Knochengewebes kennzeichnend. Wegen des schnellen Einsetzens der Wirkung von Zoledronsäure auf den Knochenumbau kann sich eine vorübergehende, mitunter symptomatische Hypokalzämie entwickeln, deren Maximum üblicherweise innerhalb der ersten 10 Tage nach der Infusion von 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).

<u>Osteonekrosen im Kieferbereich</u>

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 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.

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

<u>Akute-Phase-Reaktionen</u>
Es wurden Akute-Phase-Reaktionen (APRs) oder Symptome nach der Verabreichung von Zoledronsäure, wie Fieber, Myalgie, grippeähnliche Symptome, Arthralgie und Kopfschmerzen beobachtet, von denen die meisten innerhalb von drei Tagen nach der Verabreichung von Zoledronsäure 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 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 mit Zoledronsäure als Wirkstoff enthalten, zur Verfügung. Patienten, die mit Zoledronsäure SUN 5 mg Infusionslösung behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln oder anderen Bisphosphonaten behandelt werden, da die kombinierten Wirkungen dieser Wirkstoffe unbekannt sind.

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

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 nicht empfohlen bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Schwangerschaft
Zoledronsäure 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 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 ((≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100), selten (≥1/10.000, <1/1.000), sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen mit abnehmendem Schweregrad angegeben.

Tabelle 1

Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
	Gelegentlich:	Influenza, Nasopharyngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
	Gelegentlich:	Anämie
Erkrankungen des Immunsystems		
	Unbekannt**:	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener Fälle von Bronchospasmus, Urtikaria und Angioödem und sehr seltener Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
	Häufig:	Hypokalzämie*
	Gelegentlich:	Verminderter Appetit
	Selten:	Hypophosphatämie
Psychiatrische Erkrankungen		
	Gelegentlich:	Schlaflosigkeit
Erkrankungen des Nervensystems		
	Häufig:	Kopfschmerz, Schwindel
	Gelegentlich:	Lethargie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Tremor, Synkope, Geschmacksstörung
Augenerkrankungen		
	Häufig:	Hyperämie der Augen
	Gelegentlich:	Konjunktivitis, Augenschmerz
	Selten:	Uveitis, Episkleritis, Iritis
	Unbekannt**:	Skleritis und Parophthalmia

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
	Gelegentlich:	Vertigo
Herzerkrankungen		
	Häufig:	Vorhofflimmern
	Gelegentlich:	Palpitationen
Gefäßerkrankungen		
	Gelegentlich:	Hypertonie, Gesichtsrötung
	Unbekannt**:	Hypotension (einige Patienten hatten zugrunde liegende Risikofaktoren)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	Gelegentlich:	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		
	Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
	Gelegentlich:	Dyspepsie, Schmerz im Oberbauch, Bauchschmerz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Verstopfung, trockener Mund, Ösophagitis, Zahnschmerz, Gastritis#
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
	Gelegentlich:	Hautausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
	Häufig:	Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Rückenschmerz, Schmerz in den Extremitäten
	Gelegentlich:	Nackenschmerzen, muskuloskelettale Steifheit, Gelenkschwellung, Muskelspasmen, muskuloskelettaler Brustschmerz, muskuloskelettaler Schmerz, Gelenksteifigkeit, Arthritis, Muskelschwäche
	Selten:	Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen† (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate)
	Sehr selten:	Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate)
	Unbekannt**:	Osteonekrose des Kiefers (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 „Klasseneffekte“)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	Gelegentlich:	Serum-Kreatinin erhöht, Pollakisurie, Proteinurie
	Unbekannt**:	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“).
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	Sehr häufig:	Pyrexie
	Häufig:	Influenza-ähnliche Erkrankung, Schüttelfrost, Müdigkeit, Asthenie, Schmerz, Unwohlsein,

		Reaktion an der Infusionsstelle
	Gelegentlich:	Periphere Ödeme, Durst, Akute-Phase-Reaktion, nichtkardialer Brustschmerz
	Unbekannt**:	Dehydrierung infolge von Akute-Phase-Reaktionen (Post-Infusions-Symptomen, wie Pyrexie, Erbrechen und Diarrhö)
Untersuchungen		
	Häufig:	C-reaktives Protein erhöht
	Gelegentlich:	Serum-Kalzium erniedrigt

Wurde bei Patienten beobachtet, die begleitend Glukokortikoide einnahmen.
* Häufig nur bei Morbus Paget.
** Basierend auf Berichten nach der Markteinführung. Die Häufigkeit kann auf Basis der verfügbaren Daten nicht eingeschätzt werden.
† Identifiziert nach der Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
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.

Hypokalzämie
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.

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 Knochenresoprtion 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 dem
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte,
Abt. Pharmakovigilanz,
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3,
D-53175 Bonn,
Website: www.bfarm.de
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

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

Wichtigstes molekulares Angriffsziel der Zoledronsäure in den Osteoklasten ist das Enzym Farnesylpyrophosphat-Synthase. Die lange Wirkdauer der Zoledronsäure wird

auf ihre hohe Bindungsaffinität zum aktiven Zentrum der Farnesylpyrophosphat-(FPP-) Synthase und auf ihre starke Bindung an Knochenmineralien zurückgeführt.

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 2,6fachen bis 3,0fachen altersspezifischen oberen Normalwert bei Aufnahme in die Studie).

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

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche
Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie wurde bei pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 17 Jahren in Behandlung mit Glukokortikoiden durchgeführt, die eine verminderte Knochenmineraldichte (BMD-Z-Score der Lendenwirbelsäule von 0,5 oder weniger) und eine Fraktur mit geringer Auswirkung und Fragmentierung hatten. Die in dieser Studie randomisierte Patientenpopulation (ITT-Population) umfasste Patienten mit mehreren Subtypen von rheumatischen Erkrankungen, entzündlichen Darmerkrankungen oder Duchenne-Muskeldystrophie. Die Studie war mit 92 Patienten geplant, allerdings wurden nur 34 Patienten

eingeschlossen und randomisiert, um entweder zweimal jährlich eine 0,05 mg/kg (max. 5 mg) intravenöse Zoledronsäureinfusion oder Placebo für ein Jahr zu erhalten. Alle Patienten mussten sich einer Hintergrundtherapie mit Vitamin D und Kalzium unterziehen.

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

<u>Verteilung</u>
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 t½α 0,24 und $t_{½\,\beta}$ 1,87 Stunden, gefolgt von einer langen Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbswertszeit $t_{½\,\beta}$ 146 Stunden. Nach mehrfacher Gabe alle 28 Tage zeigte sich keine Wirkstoffakkumulation im Plasma. Die frühen Verteilungsphasen (α und β, mit den oben genannten t½-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 ± 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 ± 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 Wirkstoffe 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(0-24h) um ungefähr 30–40 %. Unabhängig von der Nierenfunktion kam es nach mehrfacher Gabe nicht zu einer Wirkstoffakkumulation. Daraus ergibt sich, dass eine leichte (Clcr = 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 6fache der empfohlenen human-therapeutischen Exposition), verabreicht über einen Zeitraum von 15 Minuten, gut und ohne eine renale Beeinflussung vertragen.

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

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

Reproduktionstoxikologie
Untersuchungen zur Teratogenität erfolgten an zwei Spezies, jeweils mit subkutaner Applikation. An Ratten beobachtete man eine Teratogenität bei Dosierungen ab 0,2 mg/kg als äußere und innere (viszerale) Missbildungen und solche des Skeletts. Ein gestörter Geburtsverlauf (Dystokie) wurde bei der niedrigsten an Ratten getesteten Dosis (0,01 mg/kg Körpergewicht) beobachtet. An Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen oder embryo-fetalen Effekte beobachtet, obwohl die mütterliche Toxizität bei 0,1 mg/kg infolge 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 (E421)
Natriumcitrat (E331)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

UngeöffneteDurchstechflasche: 2 Jahre

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität wurde für 24 Stunden bei 2°C - 8°C belegt.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml der Zoledronsäure SUN 5 mg Infusionslösung werden abgefüllt in eine farblose Typ-I-Glas-Durchstechflasche mit einem grauen Chlorobutyl-Gummistopfen, verschlossen mit einer Aluminium-Flip-off-Kappe.

Hängeetikett
Das Etikett weist eine Aufhängerschleife auf, die im Randbereich des Etiketts verläuft und zum Gebrauch abgezogen wird.

Zoledronsäure wird in Orginalpackungen mit einer Durchstechflasche oder als Bündelpackung bestehend aus 5 Packungen, die jeweils eine Durchstechflasche enthalten, geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für den einmaligen Gebrauch.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Nur klare, partikelfreie und farblose Lösung darf verwendet werden.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen

Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
E-Mail: info.de@sunpharma.com
Internet: www.sunpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

87586.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 23.09.2013
Datum der Verlängerung der Zulassung: 06.05.2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig