

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml Infusionslösung

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede Durchstechflasche mit 100 ml Lösung enthält 5 mg Zoledronsäure als H<sub>2</sub>O. Jeder ml der Lösung enthält 0,05 mg Zoledronsäure als 1 H<sub>2</sub>O.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 100 ml Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml Infusionslösung, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Infusionslösung

Klare, farblose und sterile Lösung

pH: 5,50–7,00

Osmolalität (Osmol/kg): 0,23–0,33

**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 AL 5 mg/100 ml 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 AL 5 mg/100 ml wird eine ausreichende Einnahme von Kalzium und Vitamin D empfohlen.

Für die Behandlung des Morbus Paget sollte Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Behandlung des Morbus Paget des Knochens haben. Die empfohlene Dosis ist eine einmalige intravenöse Infusion von 5 mg Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml. 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 AL 5 mg/100 ml sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.4).

Zur Wiederbehandlung des Morbus Paget: Nach einer Erst-Behandlung des Morbus Paget mit Zoledronsäure 5 mg/100 ml ist ein langer Remissionszeitraum bei Patienten zu beobachten, die auf die Therapie angesprochen haben. Die Wiederbehandlung besteht aus einer weiteren intravenösen Infusion von 5 mg Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml 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 AL 5 mg/100 ml 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 Patienten (≥65 Jahre)

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zoledronsäure 5 mg/100 ml bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

**Art der Anwendung**

Intravenöse Anwendung.

Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml 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 AL 5 mg/100 ml siehe Abschnitt 6.6.

An Patienten, die mit Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml 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 AL 5 mg/100 ml 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 5 mg/100 ml festgestellt (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Patienten mit vorbestehender Nierendysfunktion oder mit anderen Risiken, einschließlich fortgeschrittenem Alter, gleichzeitiger Anwendung von nephrotoxischen Arzneimitteln, gleichzeitiger diuretischer Therapie (siehe Abschnitt 4.5) oder Dehydratation, die nach der Verabreichung von Zoledronsäure 5 mg/100 ml 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 vor jeder Verabreichung von Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml 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 AL 5 mg/100 ml 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 AL 5 mg/100 ml angemessen mit Flüssigkeit versorgt worden sein.
- Eine einzelne Dosis von Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml 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 AL 5 mg/100 ml 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 5 mg/100 ml auftritt (siehe Abschnitt 4.8).

Zusammen mit der Anwendung von Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml 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 AL 5 mg/100 ml 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 Serumkalziums vor der Infusion von Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml 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

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit Zoledronsäure behandelt wurden (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 AL 5 mg/100 ml 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 hoch wirksame 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 Vorgesicht, invasive zahnärztliche Eingriffe, wie z.B. Zahnextraktionen.

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

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

#### Osteonekrose des äußeren Gehörgangs

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

#### Atypische Femurfrakturen

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

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

#### Allgemeines

Die Häufigkeit der Symptome, welche innerhalb der ersten drei Tage nach der Verabreichung von Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml auftreten, kann durch Gabe von Paracetamol oder Ibuprofen kurz nach der Verabreichung von Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml reduziert werden.

Bei onkologischen Indikationen stehen andere Arzneimittel, die Zoledronsäure als Wirkstoff enthalten, zur Verfügung. Patienten, die mit Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig mit diesen Arzneimitteln oder anderen Bisphosphonaten behandelt werden, da die kombinierten Wirkungen dieser Wirkstoffe unbekannt sind.

Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro 100-ml-Durchstechflasche Zoledronsäure

AL 5 mg/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 AL 5 mg/100 ml wird bei Frauen im gebärfähigen Alter nicht empfohlen.

##### Schwangerschaft

Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml 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 AL 5 mg/100 ml 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 5 mg/100 ml auf die Fertilität beim Menschen zu bestimmen.

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

Nebenwirkungen, wie Schwindel, können die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu steuern

oder Maschinen zu bedienen, beeinträchtigen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
Die Gesamtprozentzahl an Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, betrug 44,7%, 16,7% bzw. 10,2% nach der ersten, der zweiten bzw. dritten Infusion. Auftreten von individuellen Nebenwirkungen nach der ersten Infusion: Pyrexie (17,1%), Myalgie (7,8%), Influenza-ähnliche Erkrankung (6,7%), Arthralgie (4,8%) und Kopfschmerzen (5,1%). Die Häufigkeit dieser Reaktionen nahm mit den nachfolgenden jährlichen Verabreichungen von Zoledronsäure 5 mg/100 ml merklich ab. Die Mehrzahl dieser Reaktionen trat innerhalb der ersten drei Tage nach der Verabreichung von Zoledronsäure 5 mg/100 ml auf. Die Mehrzahl dieser Reaktionen war leicht bis mäßig und ging innerhalb von drei Tagen nach Beginn des Ereignisses zurück. Der prozentuale Anteil der Patienten, die Nebenwirkungen entwickelten, war niedriger in einer kleineren Studie (19,5%, 10,4% bzw. 10,7% nach der ersten, zweiten bzw. dritten Infusion), in der den Nebenwirkungen vorgebeugt wurde.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen  
Nebenwirkungen sind in der Tabelle 1 entsprechend der MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeitsgruppen aufgelistet. Die Häufigkeitsgruppen werden unter Verwendung der folgenden Konvention festgelegt: sehr häufig (> 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.

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.

Die Veränderung der Kreatinin-Clearance (jährlich vor der Verabreichung gemessen) und das Auftreten von Nierenversagen sowie einer eingeschränkten Nierenfunktion waren in einer klinischen Studie 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 5 mg/100 ml behandelten Patienten gegenüber 0,8% der mit Placebo behandelten Patienten beobachtet.

**Hypokalzämie**

In den Morbus-Paget-Studien wurde bei ca. 1% der Patienten eine symptomatische Hy-

pokalzämie 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

Tabelle 1

<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Gelegentlich	Influenza, Nasopharyngitis
<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	Gelegentlich	Anämie
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	Nicht bekannt**	Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich seltener Fälle von Bronchospasmus, Urtikaria und Angioödem und sehr seltener Fälle von anaphylaktischer Reaktion/Schock
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	Häufig:	Hypokalzämie*
	Gelegentlich:	Verminderter Appetit
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Gelegentlich:	Schlaflosigkeit
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Häufig:	Kopfschmerz, Schwindel
	Gelegentlich:	Lethargie, Parästhesie, Schläfrigkeit, Tremor, Synkope, Geschmacksstörung
<i>Augenerkrankungen</i>	Häufig:	Hyperämie der Augen
	Gelegentlich:	Konjunktivitis, Augenschmerz
	Selten:	Uveitis, Episkleritis, Iritis
	Nicht bekannt**:	Skleritis und Parophthalmia
<i>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</i>	Gelegentlich:	Vertigo
<i>Herzkrankungen</i>	Häufig:	Vorhofflimmern
	Gelegentlich:	Palpitationen
<i>Gefäßerkrankungen</i>	Gelegentlich:	Hypertonie, Gesichtsrötung
	Nicht bekannt**:	Hypotension (einige Patienten hatten zugrunde liegende Risikofaktoren)
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	Gelegentlich:	Husten, Dyspnoe
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</i>	Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö
	Gelegentlich:	Dyspepsie, Schmerz im Oberbauch, Bauchschmerz, gastroösophageale Refluxkrankheit, Verstopfung, trockener Mund, Ösophagitis, Zahnschmerz, Gastritis*
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Gelegentlich:	Hautausschlag, Hyperhidrose, Pruritus, Erythem
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>	Häufig:	Myalgie, Arthralgie, Knochenschmerz, Rückenschmerz, Schmerz in den Extremitäten
	Gelegentlich:	Nackenschmerzen, muskuloskelettale Steifheit, Gelenkschwellung, Muskelspasmen, Schulterschmerz, 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)
	Nicht bekannt**:	Osteonekrose des Kieferknochens (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8 „Klasseneffekte“)

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle 1

<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Gelegentlich:	Serum-Kreatinin erhöht, Pollakisurie, Proteinurie
	Nicht bekannt**:	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 Dehydratation im Zeitraum nach der Infusion, über ein dialysepflichtiges Nierenversagen oder Nierenversagen mit letalem Ausgang berichtet (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8 „Klasseneffekte“).
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	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
	Nicht bekannt**:	Dehydratation infolge von Post-Infusions-Symptomen, wie Pyrexie, Erbrechen und Diarrhö
<b>Untersuchungen</b>	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.

mit Zoledronsäure 5 mg/100 ml in einer großen klinischen Studie behandelten Patienten im Vergleich zu 21% der mit Zoledronsäure 5 mg/100 ml 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 den Morbus-Paget-Studien (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%).

**Osteonekrose des Kieferknochens**

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 5 mg/100 ml und bei einem mit Placebo behandelten Patienten auf. Über Fälle von Osteonekrosen im Kieferbereich wurde nach der Markteinführung von Zoledronsäure berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
 Abt. Pharmakovigilanz  
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
 D-53175 Bonn  
 Website: [www.bfarm.de](http://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: 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 Knochenminerale 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 5 mg/100 ml 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 5 mg/100 ml 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 5 mg/100 ml 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 5 mg/100 ml 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 5 mg/100 ml erreichten und später einen Rückfall der Erkrankung während der Nachbeobachtungsphase erlitten, wurden mit Zoledronsäure 5 mg/100 ml bei einer mittleren Zeitdauer von 6,5 Jahren nach der Erst-Behandlung bis zur Wiederbehandlung erneut behandelt. 5 der 6 Patienten hatten einen SAP-Wert innerhalb des normalen Bereichs nach 6 Monaten (Last Observation Carried Forward, LOCF).

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Zoledronsäure-haltige 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 ( $\alpha$  und  $\beta$ , mit den oben genannten  $t_{1/2}$ -Werten) repräsentieren vermutlich die schnelle Resorption in den Knochen und die Ausscheidung über die Nieren.

Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, ihre Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form über die Nieren. In den ersten 24 h finden sich  $39 \pm 16\%$  der verabreichten Dosis im Urin, während der Rest hauptsächlich an Knochengewebe gebunden ist. Die Aufnahme in die Knochen ist typisch für alle Bisphosphonate und vermutlich eine Folge der

strukturellen Ähnlichkeit zu Pyrophosphat. Wie bei anderen Bisphosphonaten ist die Verweildauer von Zoledronsäure in den Knochen sehr lang. Aus dem Knochengewebe wird der Wirkstoff sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf freigesetzt und über die Nieren eliminiert. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosis  $5,04 \pm 2,5$  l/h und bleibt unbeeinflusst von Geschlecht, Alter, Rasse oder Körpergewicht. Die inter- bzw. intraindividuelle Variation der Clearance von Zoledronsäure aus dem Blutplasma wurde mit 36% bzw. 34% ermittelt. Eine Verlängerung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte zur Abnahme der Zoledronsäure-Konzentration um 30% am Ende der Infusion, hatte aber keine Auswirkung auf die Fläche unter der Kurve (Plasmakonzentration gegen Zeit).

### Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

### Spezielle Patientengruppen (siehe Abschnitt 4.2)

#### Nierenfunktionsstörung

Die renale Clearance der Zoledronsäure korrelierte mit der Kreatinin-Clearance, nämlich  $75 \pm 33\%$  der Kreatinin-Clearance, und betrug bei den 64 untersuchten Patienten im Mittel  $84 \pm 29$  ml/min (Bereich 22 bis 143 ml/min). Bei leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung zeigte sich im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ein geringer Anstieg der  $AUC_{(0-24h)}$  um ungefähr 30–40%. Unabhängig von der Nierenfunktion kam es nach mehrfacher Gabe nicht zu einer Wirkstoffakkumulation. Daraus ergibt sich, dass eine leichte ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) und eine mäßige Nierenfunktionsstörung bis herunter zu einer Kreatinin-Clearance bis auf 35 ml/min keine Dosisanpassung der Zoledronsäure erfordert. Die Anwendung von Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml 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 toxische 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 (Ph.Eur.)  
Natriumcitrat  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen in Kontakt kommen. Zoledronsäure AL 5 mg/100 ml darf weder mit anderen Arzneimitteln gemischt werden noch zusammen mit anderen Arzneimitteln intravenös verabreicht werden.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Die chemische und physikalische Stabilität nach Anbruch wurde bei 25 °C und 2 °C–8 °C für 24 Stunden nachgewiesen.

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

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

100 ml Lösung in durchsichtigen Typ 1, innen mit Silicindioxid beschichteten, Glas-Durchstechflaschen mit einem Typ I Fluoro-Polymer-Bromobutyl-Gummistopfen und nicht-beschichtetem Bromobutyl-Gummistopfen und verschlossen mit Aluminium-Polypropylen-Flip-off-Verschlüssen.

Originalpackung mit 1 Durchstechflasche.

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

Für den einmaligen Gebrauch.

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

Im Falle gekühlter Lagerung soll die gekühlte Lösung vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen.

Die Zubereitung der Infusion hat unter aseptischen Bedingung zu erfolgen.

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

**7. Inhaber der Zulassung**

ALIUD PHARMA® GmbH  
Gottlieb-Daimler-Str. 19  
89150 Laichingen  
Telefon: 07333 9651-0  
Telefax: 07333 9651-6004  
info@aliud.de

**8. Zulassungsnummer**

97330.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

10. Mai 2017

**10. Stand der Information**

Februar 2018

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin