

1. Bezeichnung des Arzneimittels

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

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

1 ml Konzentrat enthält Zoledronsäuremonohydrat entsprechend 0,8 mg Zoledronsäure (wasserfrei).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Zometa darf nur von Ärzten angewendet werden, die Erfahrung mit der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten haben.

Das Zometa-Konzentrat darf nicht mit Kalzium oder anderen Infusionslösungen mit bivalenten Kationen wie z. B. Ringer-Laktatlösung gemischt werden und sollte als gesonderte intravenöse Lösung in einer getrennten Infusionslinie verabreicht werden.

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

Erwachsene und ältere Patienten

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. Das Konzentrat muss mit 100 ml einer sterilen 0,9% w/v Natriumchlorid- oder 5% w/v Glukoselösung weiter verdünnt und in einer einzigen, mindestens 15-minütigen intravenösen Infusion verabreicht werden.

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

Behandlung der TIH

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Dosierung bei Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel ≥ 12 mg/dl oder 3,0 mmol/l) beträgt 4 mg Zoledronsäure. Das Konzentrat muss mit 100 ml einer sterilen 0,9% w/v Natriumchlorid- oder 5% w/v Glukoselösung weiter verdünnt und in einer einzigen mindestens 15-minütigen intravenösen Infusion verabreicht werden. Vor und im Anschluss an die Anwendung von Zometa muss bei den

Patienten eine ausreichende Hydratation gewährleistet sein.

Nierenfunktionsstörungen

TIH

Die Behandlung mit Zometa bei Patienten mit TIH und einer schweren Nierenfunktionsstörung sollte nur nach vorheriger Nutzen-Risiko-Beurteilung der Behandlung erwogen werden. In den klinischen Studien waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin >400 $\mu\text{mol/l}$ oder $>4,5$ 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 Zometa sollte bei Patienten mit multiplem Myelom oder metastatischen Knochenläsionen aufgrund solider Tumoren das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt werden. Die CrCl wird aus dem Serum-Kreatinin unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Bei Patienten, die bereits vor Beginn der Behandlung eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die für diese Patientenpopulation als CrCl <30 ml/min definiert ist, wird Zometa nicht empfohlen. In den klinischen Studien mit Zometa waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin >265 $\mu\text{mol/l}$ 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 Zometa empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4):

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

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

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

- Bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ($<1,4$ mg/dl oder <124 $\mu\text{mol/l}$) 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 Zometa erst dann erneut aufgenommen, wenn die Kreatinin-Werte nur noch maximal 10% über dem Ausgangswert lagen (siehe Abschnitt 4.4). Die Therapie mit Zometa sollte mit der gleichen Dosis wie vor der Unterbrechung der Behandlung wieder aufgenommen werden.

Anweisungen zur Zubereitung der verminderten Dosen von Zometa

Entnehmen Sie das jeweils entsprechende Volumen des Infusionslösungskonzentrats:

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

Die entnommene Menge des Infusionslösungskonzentrats muss in 100 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden. Die Dosis muss in einer einzigen intravenösen Infusion über mindestens 15 Minuten verabreicht werden.

Die Anwendung von Zometa bei Kindern wurde in zwei klinischen Studien zur Behandlung der schweren Osteogenesis imperfecta untersucht (siehe Abschnitt 5.1). Zometa sollte bei Kindern nicht angewendet werden, weil Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern nicht nachgewiesen wurden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Bisphosphonate oder gegen einen der sonstigen Bestandteile von Zometa
- Stillen (siehe Abschnitt 4.6)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemein

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

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

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

Zometa enthält den gleichen Wirkstoff wie Aclasta (Zoledronsäure). Patienten, die mit Zometa behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig Aclasta erhalten.

Bei Kindern wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Zometa nicht nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit TIH, bei denen sich Hinweise auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion ergeben, ist darauf zu achten, dass der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Zometa gegenüber möglichen Risiken überwiegt.

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

Zometa wurde, wie auch andere Bisphosphonate, mit Berichten von Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen können, sind unter anderem Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, mehrere Behandlungszyklen mit Zometa und anderen Bisphosphonaten sowie die Anwendung anderer nephrotoxischer Substanzen. Auch wenn das Risiko bei einer Dosierung von 4 mg Zometa, 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 Zometa berichtet. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins tritt bei einigen Patienten auch unter chronischer Anwendung von Zometa in der empfohlenen Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse auf, wenngleich weniger häufig.

Vor jeder Gabe von Zometa sollten die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten bestimmt werden. Zu Beginn der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit leichten und mittelschweren Nierenfunktionsstörungen werden niedrigere Dosen von Zometa empfohlen. Bei Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Behandlung sollte Zometa abgesetzt werden. Zometa sollte erst dann erneut gegeben werden, wenn die Serum-Kreatinin-Werte nur noch maximal 100% über dem Ausgangswert liegen (siehe Abschnitt 4.2).

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

Leberinsuffizienz

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

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde bei Patienten berichtet. Dies betraf in erster Linie Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten, einschließlich Zometa, behandelt wurden. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Die Mehrzahl der berichteten Fälle trat bei gleichzeitiger dentaler Behandlung wie z. B. Zahnextraktion auf. Viele Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion, einschließlich Osteomyelitis.

Vor der Behandlung mit Bisphosphonaten sollte bei Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren (z. B. Tumoren, Chemotherapie, Kortikosteroide, mangelhafte Mundhygiene) eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessenen prophylaktischen zahnmedizinischen Maßnahmen erwogen werden.

Während der Behandlung sollten bei diesen Patienten invasive dentale Eingriffe möglichst 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. Für den Behandlungsplan eines jeden Patienten sollte die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf der individuellen Nutzen-Risiko-Abwägung, ausschlaggebend sein.

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 Bisphosphonate angewendet haben. Diese Berichte waren jedoch selten. Zometa (Zoledronsäure) gehört zu dieser Arzneimittelgruppe. 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 demselben Arzneimittel 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 Leisten-

schmerzen 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 Leisten Schmerzen zu berichten und jeder Patient mit diesen Symptomen sollte auf eine unvollständige Femurfraktur hin untersucht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde Zometa gemeinsam mit häufig verwendeten antitumorösen Arzneimitteln sowie mit Diuretika, Antibiotika und Analgetika angewandt, ohne dass klinisch erkennbare Wechselwirkungen aufgetreten wären. Zoledronsäure wird nur unwesentlich an Plasmaproteine gebunden und hemmt *in vitro* keine humanen P450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2). Spezielle klinische Studien zu Wechselwirkungen wurden jedoch nicht durchgeführt. Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden angewendet werden, weil beide Substanzklassen einen additiven Effekt zeigen können, der zu einem niedrigeren Serum-Kalzium-Spiegel über einen länger als erforderlichen Zeitraum führen kann. Vorsicht ist geboten, wenn Zometa zusammen mit anderen Arzneimitteln gegeben wird, die möglicherweise ebenfalls die Nierenfunktion beeinträchtigen könnten. Es ist auch auf eine möglicherweise während der Behandlung auftretende Hypomagnesiämie zu achten.

Bei Patienten mit multiplem Myelom kann das Risiko für eine Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht sein, wenn intravenös gegebene Bisphosphonate zusammen mit Thalidomid angewendet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen unter Zometa 4 mg beruhen hauptsächlich auf Daten, die bei der chronischen Anwendung erhoben wurden. Die Nebenwirkungen von Zometa sind vergleichbar mit denjenigen, die für andere Bisphosphonate berichtet wurden und können bei ca. einem Drittel der Patienten erwartet werden. Nach intravenöser Gabe kommt es am häufigsten zu grippeähnlichen Symptomen (bei ca. 9% der Patienten), einschließlich Knochenschmerzen (9,1%), Fieber (7,2%), Müdigkeit (4,1%) und Frösteln (2,9%). Gelegentlich traten Fälle von Arthralgie und Myalgie auf (ca. 3%). Es gibt keine Informationen darüber, ob diese Nebenwirkungen reversibel sind.

Die verminderte Kalziumausscheidung im Urin geht häufig mit einer asymptomatischen und nicht behandlungsbedürftigen Abnahme des Serumphosphatspiegels einher (20% der Patienten). Der Serum-Kalzium-Spiegel kann auf asymptotische, hypokalzämische Werte abfallen (ca. 3% der Patienten).

Nach intravenöser Infusion von Zometa wurde über gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit (5,8%) und Erbrechen (2,6%) berichtet. Darüber hinaus wurden gelegentlich auch lokale Reaktionen an der Infusionsstelle wie Rötung oder Schwellung und/oder Schmerz bei weniger als 1% der Patienten beobachtet.

Bei 1,5% der mit Zometa 4 mg behandelten Patienten wurde über Appetitlosigkeit berichtet.

Einige wenige Fälle von Hautausschlag oder Juckreiz wurden beobachtet (unter 1%).

Wie bei anderen Bisphosphonaten wurden Fälle von Konjunktivitis (ca. 1%) beschrieben.

Es gibt einige Berichte über das Auftreten von Nierenfunktionsstörungen (2,3%), die jedoch in vielen Fällen von multifunktionaler Genese sein können.

Bei einer gemeinsamen Analyse plazebo-kontrollierter Studien wurde eine schwere Anämie (Hb <8,0 g/dl) bei 5,2% der mit Zometa 4 mg und bei 4,2% der mit Plazebo behandelten Patienten beobachtet.

Die folgenden, in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien hauptsächlich nach chronischer Behandlung mit Zoledronsäure aufgetreten.

Tabelle 1:

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: 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).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Anämie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie
Selten:	Panzytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Geschmacksstörungen, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Unruhe, Schlafstörungen
Selten:	Verwirrung
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis
Gelegentlich:	Verschwommenes Sehen
Sehr selten:	Uveitis, Episkleritis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
Gelegentlich:	Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Dyspnoe, Husten
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:	Muskelkrämpfe
Herzerkrankungen	
Gelegentlich:	Hypertonie, Hypotonie
Selten:	Bradykardie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Nierenfunktionsstörungen
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Selten:	Angioneurotisches Ödem
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
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie
Häufig:	Erhöhung des Serum-Kreatinins und -Harnstoffs, Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hypernatriämie

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

Nach der Zulassung

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Zometa nach der Zulassung berichtet.

Über Osteonekrosen (vorwiegend im Kieferbereich) wurde im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen berichtet. Dies betraf in erster Linie Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten, einschließlich Zometa, behandelt wurden. Viele dieser Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen. Es gibt zahlreiche dokumentierte Risikofaktoren für Osteonekrosen der Kieferknochen einschließlich einer Tumordiagnose, verschiedener Begleittherapien (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, Behandlung mit Kortikosteroiden) sowie gleichzeitig bestehender Erkrankungen (z. B. Anämien, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen im Mundbereich). Obwohl keine Kausalität festgestellt wurde, sollten bei Patienten, die mit Zometa behandelt werden, vorsichtshalber dentale Eingriffe vermieden werden, da es zu einer verzögerten Genesung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

In sehr seltenen Fällen wurden folgende Ereignisse berichtet: Hypotonie, die zu Synkopen oder einem Kreislaufkollaps führte, insbesondere bei Patienten mit vorhandenen Risikofaktoren, Vorhofflimmern, Somnolenz, Bronchokonstriktion, anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria, Skleritis und Augenhöhlenentzündung.

Da diese Berichte von einer Population unbekannter Größe stammen und verschiedenen Störfaktoren unterliegen, ist es schwierig, den kausalen Zusammenhang zu bewerten und die Inzidenz der Ereignisse zu bestimmen.

Kinder und Jugendliche

Befunde zur Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen sind in Abschnitt 5.1 zusammengefasst.

4.9 Überdosierung

Klinische Erfahrungen über akute Überdosierung mit Zometa sind begrenzt. Patienten, die eine höhere als die empfohlene Dosis 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: Bisphosphonat, ATC-Code: M05 BA 08

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 proapoptische Aktivität auf Tumorzellen;

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

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

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

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

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

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

synergistischer zytostatischer Effekt mit anderen anti-tumorerischen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

Ergebnisse klinischer Studien bei der Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen
 In der ersten randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden Zometa und Plazebo zur Prävention von Skelettkomplikationen („Skeletal Related Events“ = SREs) bei Patienten mit Prostatakarzinom verglichen. Zometa 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 Zometa-Gruppe eine 36%ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Plazebo. Unter Zometa berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Plazebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zometa-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 Zometa 4 mg signifikant den Anteil der Patienten mit einer SRE, verlängerte im Median die Zeit bis zum ersten Auftreten

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

	SRE (+ TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 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

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

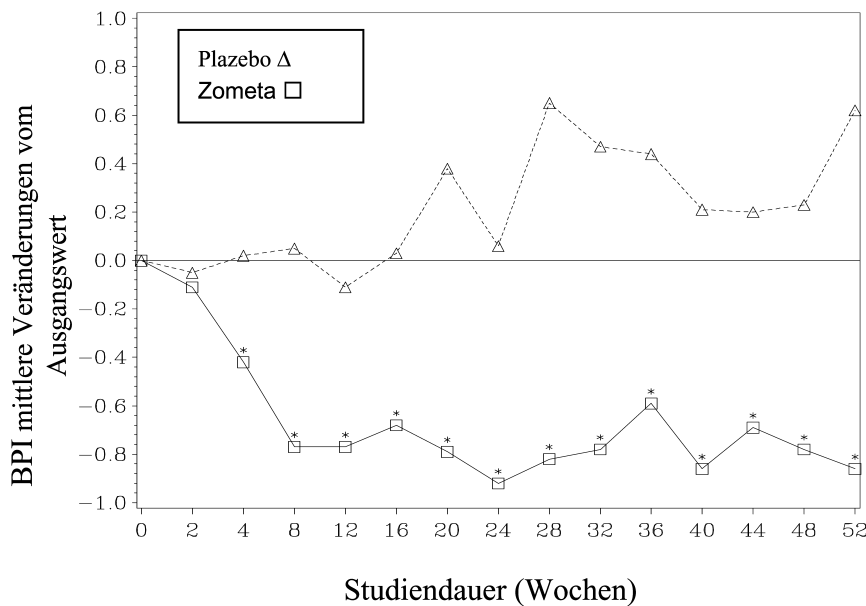


Tabelle 5: Komplette Ansprechrate pro Tag in den kombinierten TIH-Studien

	Tag 4	Tag 7	Tag 10
Zometa 4 mg (N = 86)	45,3% (p = 0,104)	82,6% (p = 0,005)*	88,4% (p = 0,002)*
Zometa 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

treten einer SRE um mehr als 2 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate. Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa-Gruppe eine 30,7%ige Risikoreduktion für SREs im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 auf Seite 4 zusammengefasst.

In einer dritten doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Anwendung von Zometa 4 mg mit 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 Zome-

ta 4 mg in der Prävention skelettbezogener Ereignisse eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie 90 mg Pamidronsäure. Die Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa-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.

Zometa wurde auch in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 228 Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen nach Mammakarzinom untersucht, um die Wirkung von Zometa 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 Zometa oder Placebo. Die Patienten wurden gleichmäßig zwischen den Zometa-behandelten und Placebo-Gruppen aufgeteilt.

Die SRE-Rate (Ereignisse/Personenjahre) beträgt für Zometa 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 Zometa behandelten Gruppe vs. 49,6% in der Placebo-Gruppe (p = 0,003). In dem mit Zometa 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 Zometa das Risiko für SRE's um 41% (Risiko-Verhältnis 0,59, p = 0,019) im Vergleich zu Placebo.

In der mit Zometa 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 Zometa lag der Schmerz-Score durchweg unterhalb des Ausgangswertes und die Schmerzverminderung wurde tendenziell von einer Reduktion des Schmerzmittel-Scores begleitet.

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 Zometa 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 Zometa und am Tag 7 mit 4 mg und 8 mg Zometa. Die folgenden Ansprechraten wurden beobachtet:

Siehe Tabelle 5

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 Zometa 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). Zwischen beiden Zometa-Dosierungen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In klinischen Studien erhielten 69 Patienten, die gegenüber der ersten Behandlung (4 mg oder 8 mg Zometa oder 90 mg Pamidronat) refraktär waren, eine Wiederbehandlung mit 8 mg Zometa. 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-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 Zometa 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 Ereignissen 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 Pamidronat-Patienten vergleichbar, nämlich 43% (32/74) bzw. 41% (31/76). Die Interpretation des Frakturrisikos wird durch die Tatsache erschwert, dass Frakturen aufgrund des Fortschreitens der Grunderkrankung häufige Ereignisse bei Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta sind.

Die Art der Nebenwirkungen, die in dieser Population beobachtet wurden, waren ähnlich wie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Beteiligung der Knochen (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 6 nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 6: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta¹

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

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

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat Zometa von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen für die Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie und zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen freigestellt (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 des Wirkstoffs 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 des Wirkstoffs 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 Wirkstoff im Plasma. Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden. Innerhalb der ersten 24 Stunden werden $39 \pm 16\%$ der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, während die Restmenge prinzipiell am Knochengewebe gebunden ist. Aus dem Knochengewebe wird Zoledronsäure sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf abgegeben und über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosierung $5,04 \pm 2,5$ l/h und wird durch Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht nicht beeinflusst. Eine Erhöhung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte am Ende der Infusion zu einer Abnahme der Zoledronsäure-Konzentration um 30%, hatte aber keinen Einfluss auf das AUC-Zeit-Diagramm.

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

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

Die renale Clearance von Zoledronsäure korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Die renale Clearance entspricht 75 ± 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.

Zoledronsäure zeigt keine Affinität zu Blutzellen. Die Plasmaproteinbindung ist gering (ca. 56%) und unabhängig von der Zoledronsäure-Konzentration.

Spezielle Patientengruppen
Pädiatrische Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Subchronische und chronische Toxizität

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

In 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 der renalen

Effekte klein ist. Die kumulierten 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 ≥ 0,2 mg/kg. Obwohl beim Kaninchen keine Teratogenität oder Fetotoxizität beobachtet wurden, wurde maternale Toxizität gefunden. Bei Ratten wurde bei der niedrigsten untersuchten Dosis (0,01 mg/kg Körpergewicht) erschwerte Geburt (Dystokie) beobachtet.

Mutagenität und Kanzerogenität

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

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)
Natriumcitrat
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Inkompatibilitäten zu vermeiden, darf das Zometa-Konzentrat nur mit 0,9% w/v Kochsalzlösung oder mit einer 5% w/v Glukoselösung verdünnt werden.

Das Zometa-Konzentrat 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.

Sowohl Studien mit Glasflaschen als auch mit unterschiedlichen Infusionsbeuteln und Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen (vorgefüllt mit 0,9% w/v Kochsalzlösung oder 5% w/v Glukoselösung) zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zometa.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die Zometa-Infusionslösung ist nach Verdünnung mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5% w/v Glukoselösung 24 Stunden bei 2 °C–8 °C stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

Nach aseptischer Verdünnung wird empfohlen, die verdünnte Lösung unverzüglich zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeit und die Aufbewahrungsbedingungen vor der An-

wendung in der Verantwortung des Benutzers. Die Zeitdauer zwischen Verdünnung, Aufbewahrung in einem Kühlschrank bei 2 °C–8 °C und dem Ende der Anwendung darf 24 Stunden nicht übersteigen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zometa 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung steht in Packungen mit 1 bzw. 4 bzw. 10 Durchstechflaschen zur Verfügung. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Durchstechflaschen: 5 ml-Durchstechflaschen aus durchsichtigem, farblosem Kunststoff (Cycloolefin-Copolymer) mit einem fluropolymer-beschichteten Brombutyl-Gummistopfen und Aluminium-Bördelkappe mit einem Schnappdeckel aus Kunststoff.

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 (0,9% w/v Kochsalzlösung oder 5% w/v Glukoselösung) weiter verdünnt werden. Im Falle einer Kühlschranklagerung muss die gekühlte Lösung vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

7. Inhaber der Zulassung

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex, RH12 5AB
Vereinigtes Königreich

8. Zulassungsnummern

EU/1/01/176/004–006

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der ersten Zulassung: 24.03.2003
Datum der ersten Verlängerung: 20.03.2006

10. Stand der Information

Juni 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12. Kontaktadresse in Deutschland

Novartis Pharma GmbH
90327 Nürnberg

Hausadresse:
Roonstraße 25
90429 Nürnberg
Telefon: (09 11) 273-0
Telefax: (09 11) 273-12 653
Internet/E-Mail:
www.novartis.de

Zometa[®] 4 mg/5 ml

Novartis Pharma

Info-Service:

Telefon: (0 18 02) 23 23 00 (0,06 € pro Anruf aus dem deutschen Festnetz; max. 0,42 € pro Minute aus dem deutschen Mobilfunknetz)

Telefax: (09 11) 273-12 160



Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin