Zoledronsäure Hexal 4 mg/100 ml-Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Flasche mit 100 ml Infusionslösung enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat. 1 ml Lösung enthält 0,04 mg Zoledronsäure.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Dieses Arzneimittel enthält 0,245 mmol (bzw. 5,63 mg) Natrium pro Dosis.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Infusionslösung.

Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zoledronsäure Hexal darf Patienten nur von Ärzten mit Erfahrung bei der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten verschrieben und verabreicht werden.

Dosierung

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.

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

Bei der Entscheidung, Patienten mit Knochenmetastasen zur Prävention skelettbezogener Komplikationen zu behandeln, sollte berücksichtigt werden, dass die Wirkung nach 2 – 3 Monaten eintritt.

Behandlung der TIH

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Dosierung bei Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serum-Kalzium-Spiegel ≥12 mg/dl oder 3,0 mmol/l) beträgt eine Einzeldosis von 4 mg Zoledronsäure.

Nierenfunktionsstörungen

TIH:

Die Behandlung mit Zoledronsäure Hexal 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 µmol/l oder >4,5 mg/dl ausgeschlossen. Bei Patienten mit TIH und einem Serum-Kreatinin <400 µmol/l oder <4,5 mg/dl sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (definiert als CrCl >60 ml/min) kann Zoledronsäure Hexal Infusionslösung direkt und ohne weitere Vorbereitung gegeben werden. Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die vor Beginn der Therapie eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die bei dieser Patientenpopulation als CrCl von 30 – 60 ml/min definiert ist, werden folgende Dosierungen von Zoledronsäure Hexal empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4):

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

* Die Dosierungen wurden berechnet unter der 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 Kreatinin-Clearance von von 75 ml/min beobachtet wurde.

Nach Beginn der Behandlung sollte vor jeder Gabe von Zoledronsäure Hexal der 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 bzw. <124 µmol/l) ein Anstieg um 0,5 mg/dl bzw. 44 µmol/l. .
– Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung (>1,4 mg/dl bzw. >124 µmol/l) ein Anstieg um 1,0 mg/dl bzw. 88 µmol/l..

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zoledronsäure bei Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren ist nicht nachgewiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

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

Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion, definiert als CrCl >60 ml/min, darf die Zoledronsäure Infusionslösung nicht weiter verdünnt werden.

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

Zur Herstellung einer verringerten Dosis für Patienten mit einer CrCl ≤60 ml/min wird auf nachfolgende Tabelle 1 verwiesen. Entnehmen Sie das angegebene Volumen Zoledronsäure Hexal Infusionslösung aus der Flasche und ersetzen Sie es durch das gleiche Volumen einer sterilen isotonischen Natriumchloridlösung zur Injektion oder einer 5%igen Glucoselösung zur Injektion.

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

Kreatinin-Clearance (ml/ min) zu Beginn der Behandlung	***Entnehmen Sie die folgende Menge von Zoledronsäure Hexal 4 mg/100 ml-Infusionslösung (ml)***	***Ersetzen Sie diese mit dem folgenden Volumen einer sterilen isotonischen Natriumchloridlösung bzw. einer 5%igen Glucoselösung zur Injektion (ml)***	***Geänderte Dosierung (mg Zoledronsäure in 100 ml)***
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Die Zoledronsäure Hexal 4 mg/100 ml-Infusionslösung darf nicht mit anderen Infusionslösungen gemischt werden und sollte als intravenöse Einzellösung über eine eigene Infusionslinie gegeben werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Allgemeines

Vor der Applikation von Zoledronsäure Hexal 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 Zoledronsäure Hexal 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.

Für die Behandlung von Osteoporose und Morbus Paget des Knochens stehen andere Arzneimittel mit dem Wirkstoff Zoledronsäure zur Verfügung. Patienten, die mit Zoledronsäure Hexal behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig andere Arzneimittel mit Zoledronsäure oder andere Bisphosphonate erhalten, da die kombinierten Wirkungen dieser Stoffe nicht bekannt sind.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit TIH und Hinweisen auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion ist darauf zu achten, dass der potenzielle Nutzen einer Behandlung mit Zoledronsäure gegenüber den möglichen Risiken überwiegt.
Bei der Entscheidung zur Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen zur Prävention skelettbezogener Ereignisse sollte berücksichtigt werden, dass der Behandlungseffekt nach 2 – 3 Monaten einsetzt.
Zoledronsäure wurde mit Berichten von Nierendysfunktionen in Zusammenhang gebracht. Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen können, sind unter anderem Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, mehrere Behandlungszyklen mit Zoledronsäure und anderen Bisphosphonaten sowie die Anwendung anderer nephrotoxischer Arzneimittel. Auch wenn das Risiko bei einer Dosierung von 4 mg Zoledronsäure, gegeben über 15 Minuten, verringert ist, kann dennoch eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten. Über eine Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich der weiteren Zunahme bis zur Niereninsuffizienz und der Notwendigkeit einer Dialysebehandlung, wurde bei Patienten nach der Initialdosis oder nach einmaliger Dosis von 4 mg Zoledronsäure berichtet. Ein Anstieg des Serum-Kreatinin-Spiegel tritt bei einigen Patienten auch unter chronischer Anwendung von Zoledronsäure in der empfohlenen Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse auf, wenngleich weniger häufig.
Vor jeder Gabe von Zoledronsäure Hexal sollten die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten bestimmt werden. Zu Beginn der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit leichten und mittelschweren Nierenfunktionsstörungen werden niedrigere Dosen von Zoledronsäure empfohlen. Bei Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Behandlung sollte Zoledronsäure abgesetzt werden. Zoledronsäure Hexal sollte erst dann erneut gegeben werden, wenn die Serum-Kreatinin-Werte nur noch maximal 10% über dem Ausgangswert liegen. Die Behandlung mit Zoledronsäure Hexal sollte mit der gleichen Dosierung wie vor der Behandlungsunterbrechung wieder aufgenommen werden.
Angesichts eines möglichen Einflusses von Zoledronsäure auf die Nierenfunktion kann wegen des Fehlens von Daten zur klinischen Verträglichkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (in klinischen Studien definiert als Serum-Kreatinin ≥400 µmol/l oder ≥4,5 mg/dl bei Patienten mit TIH bzw. ≥265 µmol/l oder ≥3,0 mg/dl bei Patienten mit Tumoren und Knochenmetastasen) sowie nur begrenzter pharmakokinetischer Daten bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) die Anwendung von Zoledronsäure Hexal 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 Arzneimitteln, die die Knochenresorption hemmen wie Zoledronsäure Hexal, 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.
Die folgenden Risikofaktoren sollten bei der Beurteilung eines individuellen Risikos der Entwicklung einer Osteonekrose berücksichtigt werden:

– Potenz des Biphosphonates (höheres Risiko bei hochwirksamen Substanzen), Art der Verabreichung (höheres Risiko bei parenteraler Verabreichung) sowie Kumulativdosen
– Tumore, Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.5), Radiotherapie, Kortikosteroide, Rauchen
– Frühere Zahnerkrankungen, mangelhafte Mundhygiene, Erkrankungen des Zahnfleisches, invasive Zahnbehandlungen sowie schlecht sitzende Zahnprothesen

Vor der Behandlung mit Bisphosphonaten sollte bei Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren 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 Zoledronsäure Hexal angewendet haben. Diese Berichte waren jedoch selten. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit Zoledronsäure Hexal oder einem anderen Bisphosphonat

wieder auf.

Atypische Femurfrakturen

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

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

Hypokalzämie

Hypokalzämie wurde bei Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden, berichtet. Herzrhythmusstörungen und unerwünschte neurologische Ereignisse (einschließlich Krämpfe, Hypoästhesie und Tetanien) wurden als Folgen von Fällen schwerer Hypokalzämie berichtet. Es traten auch Fälle schwerer Hypokalzämien auf, bei denen eine Hospitalisierung erforderlich war. In manchen Fällen kann eine Hypokalzämie lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten, wenn Zoledronsäure zusammen mit Arzneimitteln gegeben wird, die bekannt dafür sind Hypokalzämie zu verursachen, da diese eine synergistische Wirkung mit dem Ergebnis einer schweren Hypokalzämie haben könnten (siehe Abschnitt 4.5). Das Serumkalzium soll bestimmt werden und eine Hypokalzämie soll vor Beginn der Therapie mit Zoledronsäure korrigiert werden. Die Patienten sollen angemessen mit Kalzium und Vitamin D versorgt werden.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

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

Vorsicht ist geboten, wenn Zoledronsäure und antiangionetische Arzneimittel zusammen gegeben werden, da ein Anstieg der Inzidenz von Kieferknochennekrosen bei Patienten, die eine gleichzeitige Therapie erhalten haben, berichtet wurde.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

Zoledronsäure wurde bei Ratten hinsichtlich möglicher unerwünschter Wirkungen auf die Fertilität der Eltern- und der F1-Generation untersucht. Dabei kam es zu einem übersteigerten pharmakologischen Effekt, der auf die hemmende Wirkung der Substanz auf den Kalziummetabolismus im Knochen zurückgeführt wurde. Dies führte zu peripartaler Hypokalzämie, einem Klasseneffekt von Bisphosphonaten, Dystokie und einer

frühzeitigen Beendigung der Studie. Die Ergebnisse lassen daher keinen definitiven Schluss auf die Wirkung von Zoledronsäure auf die Fertilität beim Menschen zu.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Innerhalb von drei Tagen nach Verabreichung von Zoledronsäure wird häufig über eine Akute-Phase-Reaktion mit Symptomen wie Knochenschmerzen, Fieber, Ermüdung, Arthralgie, Myalgie, Schüttelfrost und Arthritis mit anschließenden Gelenkschwellungen berichtet. Diese Symptome klingen in der Regel innerhalb einiger Tage wieder ab (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

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

Nierenfunktionsstörung, Osteonekrose des Kieferknochens, Akute-Phase-Reaktion, Hypokalzämie, Vorhofflimmern, Anaphylaxie, interstitielle Lungenerkrankung. Die Häufigkeiten der einzelnen identifizierten Risiken sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien und nach Markteinführung hauptsächlich bei chronischer Behandlung mit 4 mg Zoledronsäure berichtet worden:

Tabelle 2

Die Nebenwirkungen sind nach Körpersystemen und entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. 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).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems Häufig: Anämie Gelegentlich: Thrombozytopenie, Leukopenie Selten: Panzytopenie
Erkrankungen des Immunsystems Gelegentlich: Übersensibilitätsreaktionen Selten: Angioneurotisches Ödem
Psychiatrische Erkrankungen Gelegentlich: Unruhe, Schlafstörungen Selten: Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems Häufig: Kopfschmerz Gelegentlich: Schwindel, Parästhesien, Dysgeusie, Hypoästhesie, Hyperästhesie, Tremor, Somnolenz Sehr selten: Krämpfe, Hypoästhesie und Tetanien (als Folgen einer Hypokalzämie)
Augenerkrankungen Häufig: Konjunktivitis Gelegentlich: Verschwommenes Sehen, Skleritis, Augenhöhlenentzündung Selten: Uveitis Sehr selten: Episkleritis
Herzerkrankungen Gelegentlich: Hypertonie, Hypotonie, Vorhofflimmern, Hypotonie, die zu Synkope oder Kreislaufkollaps führt Selten: Bradykardie, Herzrhythmusstörung (als Folge einer Hypokalzämie)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums Gelegentlich: Dyspnoe, Husten, Bronchokonstriktion Selten: Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Häufig: Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit Gelegentlich: Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes Gelegentlich: Pruritus, Ausschlag (einschließlich erythematöser und makulöser Ausschlag), verstärktes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen Häufig: Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen Gelegentlich: Muskelspasmen, Osteonekrose des Kieferknochens
Erkrankungen der Nieren und Harnwege Häufig: Nierenfunktionsstörung

Gelegentlich: Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort Häufig: Fieber, grippeartige Symptome (einschließlich Müdigkeit, Frösteln, Krankheitsgefühl, Flush) Gelegentlich: Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, Anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria Selten: Arthritis und Gelenkschwellungen als Symptome einer Akute-Phase-Reaktion
Untersuchungen Sehr häufig: Hypophosphatämie Häufig: Erhöhung des Serum-Kreatinins und -Harnstoffs, Hypokalzämie Gelegentlich: Hypomagnesiämie, Hypokaliämie Selten: Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Beschreibung einzelner Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörung

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

Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen (vorwiegend im Kieferbereich) wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, die die Knochenresorption hemmen wie Zoledronsäure, 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, wird empfohlen, vorsichtshalber dentale Eingriffe zu vermeiden, da es zu einer verzögerten Genesung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Vorhofflimmern

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 Ereignisse gemeldeten Fällen von Vorhofflimmern war bei Patienten, die Zoledronsäure 5 mg erhielten, 1,3% (51 von 3.862) im Vergleich zu 0,6% bei Patienten, die Plazebo erhielten (22 von 3.852). Die in dieser Studie beobachtete Unausgewogenheit wurde in anderen Studien mit Zoledronsäure nicht beobachtet, einschließlich solcher Studien, die mit Zoledronsäure 4 mg alle 3-4 Wochen bei onkologischen Patienten durchgeführt wurden. Der Mechanismus hinter der vermehrten Häufigkeit an Vorhofflimmern in dieser einzelnen Studie ist unbekannt.

Akute-Phase-Reaktion

Diese Nebenwirkung beinhaltet eine Reihe von Symptomen wie Fieber, Myalgie, Kopfschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Arthralgie und Arthritis mit darauffolgender Gelenkschwellung. Diese treten innerhalb von 3 Tagen nach der Infusion von Zoledronsäure Hexal 4 mg/100 ml auf. Die Reaktion wird auch als „grippeähnlich“ oder als „Postinfusions-Symptom“ bezeichnet.

Atypische Femurfrakturen

Über die folgenden Reaktionen wurde nach der Markteinführung berichtet (Häufigkeit: selten):
Atypische subtrochantäre und diaphysäre Femurfrakturen (unerwünschte Wirkung der Substanzklasse der Bisphosphonate).

Hypokalzämie-bezogene Nebenwirkungen

Hypokalzämie ist ein wichtiges identifiziertes Risiko der Anwendung von Zoledronsäure in den zugelassenen Indikationen. Basierend auf der Bewertung von Fällen aus klinischen Studien und Fällen nach Markteinführung, liegen genügend Beweise vor, die einen Zusammenhang zwischen der Therapie mit Zoledronsäure, dem berichteten Vorfall der Hypokalzämie und der daraus folgenden Entwicklung einer Herzrhythmusstörung stützen. Außerdem gibt es Belege für einen Zusammenhang zwischen Hypokalzämie und daraus folgenden neurologischen Ereignissen, einschließlich Krämpfen, Hypoästhesie und Tetanien (siehe Ab-

schnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Zoledronsäure gehört zur Klasse der Bisphosphonate und wirkt primär am Knochen. Sie ist ein Inhibitor der osteoklastenvermittelten Knochenresorption.

Die selektive Wirkung von Bisphosphonaten auf den Knochen beruht auf ihrer hohen Affinität zum mineralisierten Knochen. Der genaue molekulare Wirkmechanismus, der zur Hemmung der Osteoklastenaktivität führt, ist bisher jedoch nicht bekannt. In Langzeituntersuchungen am Tier hemmte Zoledronsäure die Knochenresorption, ohne die Neubildung, die Mineralisierung 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 Wirksamkeit der Substanz bei der Behandlung metastatischer Knochenveränderungen insgesamt beitragen könnten. Die folgenden Eigenschaften wurden in präklinischen Studien nachgewiesen:

– In vivo: Hemmung der osteoklastenvermittelten Knochenresorption, wodurch das Mikromilieu des Knochenmarks verändert und dadurch weniger anfällig für das Wachstum von Tumorzellen wird; antiangiogenetische und analgetische Wirkung.
– In vitro: Hemmung der Osteoblastenproliferation; direkte zytostatische und proapoptotische Wirkung auf Tumorzellen; synergistische zytostatische Wirkung mit anderen Onkologika sowie antiadhäsive/-invasive Wirkung.

Ergebnisse klinischer Studien bei der Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen mit Beteiligung der Knochen

In der ersten randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie wurden 4 mg Zoledronsäure und Placebo zur Prävention skelettbezogener Ereignisse (Skeletal Related Events, SREs) bei Patienten mit Prostatakarzinom miteinander verglichen. 4 mg Zoledronsäure verringerten den Anteil der Patienten, bei denen mindestens ein SRE auftrat, signifikant, verzögerte die mittlere Dauer bis zum Auftreten des ersten SRE um mehr als 5 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate (Anzahl der SREs pro Patient und Jahr). Eine Analyse mehrerer Ereignisse zeigte in der Gruppe unter 4 mg Zoledronsäure im Vergleich zu Placebo eine 36%ige Verringerung des Risikos für das Auftreten von SREs. Mit 4 mg Zoledronsäure behandelte Patienten berichteten im Gegensatz zu mit Placebo behandelten Patienten über eine geringere Schmerzzunahme. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Patienten unter 4 mg Zoledronsäure erlitten pathologische Frakturen. Die Behandlungswirkungen waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

In einer zweiten Studie zu anderen soliden Tumoren als Mamma- oder Prostatakarzinomen verringerten 4 mg Zoledronsäure den Anteil der Patienten, bei denen ein SRE auftrat, signifikant, verzögerte die mittlere Dauer bis zum Auftreten des ersten SRE um mehr als 2 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate. Eine Analyse mehrerer Ereignisse zeigte in der Gruppe unter 4 mg Zoledronsäure im Vergleich zu Placebo eine 30,7%ige Verringerung des Risikos für das Auftreten von SREs. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Prostatakarzinom unter hormonaler Therapie)

	Alle SRE (+TIH)	***Frakturen****	***Strahlentherapie am Knochen***

	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo
n	214	208	214	208	214	208
Anteil der Patienten mit SRE (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Mittlere Dauer bis zum Auftreten von SRE (in Tagen)	488	321	n.e.	n.e.	n.e.	640
p-Wert	0,009		0,020		0,055	
Skelettale Morbiditäts-rate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-Wert	0,005		0,023		0,060	
Risikoverringerung der Entwicklung mehrerer Ereignisse** (%)	36	-	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
p-Wert	0,002		n.z.		n.z.	

* vertebrale und nichtvertebrale Frakturen

** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl Gesamtanzahl als auch Dauer bis zum Auftreten des jeweiligen Ereignisses im Laufe der Studie

n.e. Nicht erreicht

n.z. Nicht zutreffend

Tabelle 4: Ergebnisse zur Wirksamkeit (solide Tumoren außer Mamma- und Prostatakarzinom)

	Alle SRE (+TIH)		***Frakturen****		***Strahlentherapie am Knochen***	
	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo	Zoledronsäure 4 mg	Placebo
n	257	250	257	250	257	250
Anteil der Patienten mit SRE (%)	39	48	16	22	29	34
p-Wert	0,039		0,064		0,173	
Mittlere Dauer bis zum Auftreten von SRE (in Tagen)	236	155	n.e.	n.e.	424	307
p-Wert	0,009		0,020		0,079	
Skelettale Morbiditätsra-te	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-Wert	0,012		0,066		0,099	
Risikoverringerung der Entwicklung mehrerer Ereignisse** (%)	30,7	-	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
p-Wert	0,003		n. z.		n. z.	

* vertebrale und nichtvertebrale Frakturen

** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl Gesamtanzahl als auch Dauer bis zum Auftreten des jeweiligen Ereignisses im Laufe der Studie

n.e. Nicht erreicht

n.z. Nicht zutreffend

In einer dritten randomisierten Doppelblindstudie der Phase III wurde die Anwendung von 4 mg Zoledronsäure oder 90 mg Pamidronat jeweils alle 3 bis 4 Wochen bei Patienten mit multiplem Myelom oder Mammakarzinom und mindestens einer Knochenläsion miteinander verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass 4 mg Zoledronsäure bei der Prävention skelettbezogener Ereignisse eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie 90 mg Pamidronat. Die Analyse mehrerer Ereignisse zeigte bei den Patienten unter 4 mg Zoledronsäure eine signifikante Risikoverringerung von 16% im Vergleich zu Patienten, die Pamidronat erhalten hatten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 5: Ergebnisse zur Wirksamkeit (Patienten mit Mammakarzinom oder multiplem Myelom)

	Alle SRE (+TIH)		***Frakturen****		***Strahlentherapie am Knochen***	
	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg
n	561	555	561	555	561	555

Anteil der Patienten mit SRE (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Mittlere Dauer bis zum SRE (in Tagen)	376	356	n.e.	714	n.e.	n.e.
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	
Risikoverringerung der Entwicklung mehrerer Ereignisse** (%)	16	-	n.z.	n.z.	n.z.	n.z.
p-Wert	0,030		n.z.		n.z.	

* vertebrale und nichtvertebrale Frakturen

** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl Gesamtanzahl als auch Dauer bis zum Auftreten des jeweiligen Ereignisses im Laufe der Studie

n.e. Nicht erreicht

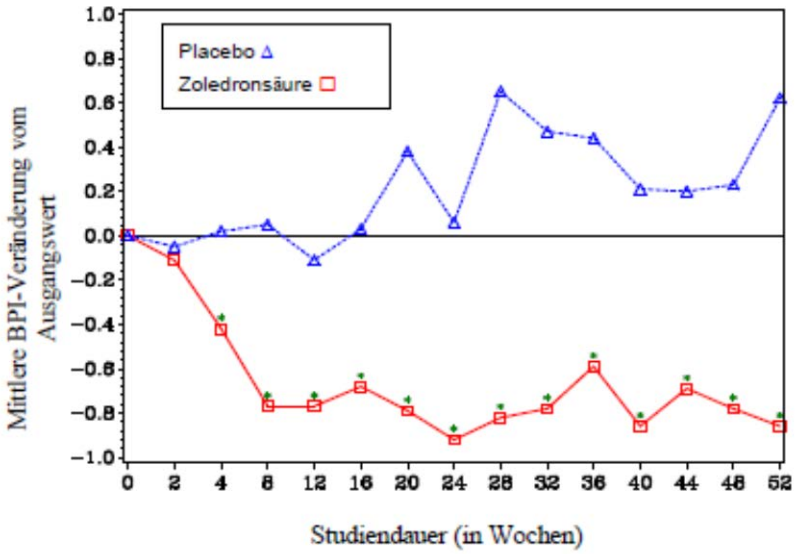
n.z. Nicht zutreffend

Zoledronsäure 4 mg wurde auch in einer randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit 228 Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen infolge eines Mammakarzinoms untersucht, um die Wirkung von 4 mg Zoledronsäure auf die Häufigkeitsrate von SREs zu bewerten. Diese wurde als Gesamtzahl der skelettbezogenen Ereignisse (mit Ausnahme von Hyperkalzämie und bereinigt auf vorhergehende Frakturen) geteilt durch den gesamten Risikozeitraum berechnet. Die Patienten erhielten für ein Jahr alle vier Wochen entweder 4 mg Zoledronsäure oder Placebo. Die Patienten wurden gleichmäßig zwischen den mit Zoledronsäure bzw. mit Placebo behandelten Gruppen aufgeteilt.

Die SRE-Rate (Ereignisse/Personenjahr) betrug für Zoledronsäure 0,628 und für Placebo 1,096. Der Anteil der Patienten mit zumindest einem SRE (mit Ausnahme von Hyperkalzämie) betrug 29,8% bei der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe gegenüber 49,6% bei der Placebo-Gruppe (p = 0,003). In dem mit Zoledronsäure behandelten Arm wurde am Ende der Studie die mittlere Dauer bis zum Auftreten des ersten SRE nicht erreicht und war im Vergleich zu Placebo signifikant verzögert (p = 0,007). In einer Analyse mehrerer Ereignisse wurde festgestellt, dass 4 mg Zoledronsäure im Vergleich zu Placebo das Risiko für SRE um 41% (Risiko-Verhältnis 0,59, p = 0,019) verringerten.

In der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe konnte nach 4 Wochen zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt während der Studie im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante Verbesserung des Schmerz-Scores (unter Verwendung des kurzen Schmerzfragebogens [Brief Pain Inventory, BPI]) beobachtet werden (Abbildung 1). Für Zoledronsäure lag der Schmerz-Score durchweg unterhalb des Ausgangswerts und die Schmerzverminderung wurde tendenziell von einer Verringerung des Schmerzmittel-Scores begleitet.

Abbildung 1: Mittlere Veränderungen der BPI-Scores vom Ausgangswert. Beim Vergleich der Behandlungen (Zoledronsäure gegenüber Placebo) liegen deutliche statistisch signifikante Unterschiede vor (*p<0,05).



Ergebnisse klinischer Studien bei der Behandlung der TIH

Klinische Studien zur tumorinduzierten Hyperkalzämie (TIH) zeigten, dass die Wirkung von Zoledronsäure durch eine Abnahme des Serum-Kalzium-Spiegels und der Kalzium-Ausscheidung im Urin gekennzeichnet ist. In Dosisfindungsstudien der Phase I mit Patienten mit leichter bis mittelschwerer tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) lagen die untersuchten wirksamen Dosen im Bereich von ca. 1,2 bis 2,5 mg.
Zum Nachweis der Wirksamkeit von Zoledronsäure im Vergleich zu 90 mg Pamidronat wurden die Ergebnisse von zwei multizentrischen Pivotstudien an Patienten mit TIH in einer vorab geplanten Analyse kombiniert. Es erfolgte eine schnellere Normalisierung des korrigierten Serum-Kalzium-Spiegels an Tag 4 mit 8 mg Zoledronsäure und an Tag 7 mit 4 mg und 8 mg Zoledronsäure. Die folgenden Ansprechraten wurden beobachtet:

Tabelle 6: Anteil der vollständigen Responder nach Tag in den kombinierten TIH-Studien

	Tag 4	Tag 7	Tag 10
4 mg Zoledronsäure (n = 86)	45,3% (p = 0,104)	82,6% (p = 0,005)*	88,4% (p = 0,002)*
8 mg Zoledronsäure (n = 90)	55,6% (p = 0,021)*	83,3% (p = 0,010)*	86,7% (p = 0,015)*
90 mg Pamidronat (n = 99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-Werte im Vergleich zu Pamidronat			

Im Mittel betrug die Dauer bis zum Erreichen normokalzämischer Werte 4 Tage. Die mittlere Dauer bis zum Rezidiv (erneuter Anstieg der albuminbereinigten Serum-Kalzium-Spiegel auf ≥2,9 mmol/l) betrug 30 bis 40 Tage bei Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden, gegenüber 17 Tagen bei jenen, die mit 90 mg Pamidronat behandelt wurden (p-Werte: 0,001 für 4 mg und 0,007 für 8 mg Zoledronsäure). Zwischen beiden Zoledronsäure-Dosen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.
In klinischen Studien erhielten 69 Patienten, die auf die erste Behandlung (4 mg bzw. 8 mg Zoledronsäure oder 90 mg Pamidronat) nicht ansprachen bzw. ein Rezidiv entwickelten, eine erneute Behandlung mit 8 mg Zoledronsäure. Die Ansprechrate betrug bei diesen Patienten ca. 52%. Da diese Patienten ausschließlich mit der 8 mg-Dosis erneut behandelt wurden, sind keine Daten verfügbar, die einen Vergleich zur 4 mg-Zoledronsäure-Dosis erlauben würden.
In klinischen Studien mit Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) war das Sicherheitsprofil zwischen allen drei Behandlungsgruppen (4 mg bzw. 8 mg Zoledronsäure und 90 mg Pamidronat) hinsichtlich Art und Schwere insgesamt miteinander vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Ergebnisse klinischer Studien bei der Behandlung der schweren Osteogenese imperfecta bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren

In einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie wurde die Wirksamkeit intravenös verabreichter Zoledronsäure (n = 74) zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (im Alter von 1 bis 17 Jahren) mit schwerer Osteogenesis imperfecta (Typ I, III und IV) im Vergleich zu intravenös verabreichtem Pamidronat (n = 76) untersucht. Der Behandlungszeitraum in der Studie betrug 12 Monate. Diesem ging eine 4- bis 9-wöchige Screening-Phase voraus, in der über einen Zeitraum von mindestens 2 Wochen Vitamin D und elementares Kalzium verabreicht 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. Im Rahmen einer Verlängerungsstudie wurde die allgemeine und renale langfristige Sicherheit einer einmal bzw. zweimal jährlichen Dosis von Zoledronsäure während der 12-monatigen Verlängerungsphase bei Kindern, die die Behandlung in der 1-jährigen Hauptstudie mit Zoledronsäure oder Pamidronat abgeschlossen hatten, untersucht.
Der primäre Endpunkt der Studie war die prozentuale Veränderung der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule nach 12-monatiger Behandlung. Die vermuteten Wirkungen auf die BMD waren vergleichbar, aber das Studiendesign war nicht ausreichend stabil, um eine Nichtunterlegenheit im Hinblick auf die Wirksamkeit der Zoledronsäure nachzuweisen. Vor allem gab es keine eindeutigen Nachweise für die Wirksamkeit auf die Inzidenz von Frakturen und Schmerzen. An den langen Knochen der unteren Extremitäten wurden bei ca. 24% (Femur) und 14% (Tibia) der mit Zoledronsäure und bei 12% bzw. 5% der mit Pamidronat behandelten Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta Frakturen als unerwünschte Ereignisse beobachtet; diese waren unabhängig von der Grunderkrankung oder dem Kausalzusammenhang. Die Inzidenz von Frakturen war bei mit Zoledronsäure bzw. mit Pamidronat behandelten Patienten vergleichbar: 43% (32/74) gegenüber 41% (31/76). Die Auswertung des Frakturrisikos wird durch die Tatsache erschwert, dass Frakturen, aufgrund des Fortschreitens der Grunderkrankung, häufige Ereignisse bei Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta darstellen.
Die Art der Nebenwirkungen, die bei dieser Population beobachtet wurden, waren mit denen vergleichbar, die bereits bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Beteiligung der Knochen aufgetreten waren (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 8 nach ihrer Häufigkeit geordnet dargestellt. 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).

Tabelle 7: Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta[1]

Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerz
Herzerkrankungen	
Häufig:	Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Nasopharyngitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen, Übelkeit
Häufig:	Abdominalschmerz
Erkrankungen des Bewegungsapparates und Bindegewebsstörungen	
Häufig:	Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, muskuloskelettale Schmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Fieber, Ermüdung
Häufig:	Akute-Phase-Reaktion, Schmerz
Untersuchungen	
Sehr häufig:	Hypokalzämie
Häufig:	Hypophosphatämie

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

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel mit dem Wirkstoff Zoledronsäure eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung einer tumorinduzierten Hyperkalzämie und der Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen mit Beteiligung 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-minütige Infusionen von 2, 4, 8 und 16 mg Zoledronsäure bei 64 Patienten mit Knochenmetastasen ergaben folgende pharmakokinetische Daten, die sich als dosisunabhängig erwiesen haben.

Nach Beginn der Infusion von Zoledronsäure stieg der Plasmaspiegel der Zoledronsäure rasch an und erreichte seinen höchsten Wert am Ende der Infusion. Danach nahm der Plasmaspiegel rasch auf <10% des Höchstwerts nach 4 Stunden und <1% nach 24 Stunden, gefolgt von einer lang andauernden Phase sehr geringer Konzentration ab, die 0,1% des Höchstwerts nicht überstieg, bevor an Tag 28 die zweite Infusion von Zoledronsäure erfolgte.

Intravenös verabreichte Zoledronsäure wird in drei Phasen eliminiert: 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 lang andauernden Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von $t_{1/2\gamma}$ 146 Stunden. Nach mehrfacher Verabreichung alle 28 Tage zeigte sich keine Zoledronsäureakkumulation im Plasma. Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, ihre Ausscheidung erfolgt in unveränderter Form über die Nieren. In den ersten 24 Stunden befinden sich 39 ± 16% der verabreichten Dosis im Urin, während der Rest hauptsächlich an Knochengewebe gebunden ist. Aus dem Knochengewebe wird Zoledronsäure sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf abgegeben und über die Nieren ausgeschieden. Unabhängig von der Dosis beträgt die Gesamtkörper-Clearance 5,04 ± 2,5 l/h und ist nicht von Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht abhängig. Eine Erhöhung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte am Ende der Infusion zu einer 30%igen Abnahme der Zoledronsäure-Konzentration, 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 der Zoledronsäure spielt.

Die renale Clearance der Zoledronsäure korrelierte mit der Kreatinin-Clearance, d.h. 75 ± 33% der Kreatinin-Clearance, und betrug bei den 64 untersuchten Krebspatienten im Mittel 84 ± 29 ml/min (Bereich 22 bis 143 ml/min). In einer Populationsanalyse konnte bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min (schwere Nierenfunktionsstörung) bzw. 50 ml/min (mittelschwere Nierenfunktionsstörung) gezeigt werden,

dass die vorhersagbare Clearance von Zoledronsäure 37% bzw. 72% der Clearance eines Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 84 ml/min beträgt. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) liegen nur begrenzt pharmakokinetische Daten vor.
In einer In-vitro-Studie zeigte Zoledronsäure in einem Konzentrationsbereich von 30 ng/ml bis 5.000 ng/ml eine niedrige Affinität zu menschlichen Blutzellen, mit einem mittleren Blut/Plasmakonzentrationsverhältnis von 0,59. Die Plasmaproteinbindung ist gering, mit einer ungebundenen Fraktion im Bereich von 60 % bei 2 ng/ml bis 77 % bei 2000 ng/ml Zoledronsäure.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Begrenzte pharmakokinetische Daten zu Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta weisen darauf hin, dass die Pharmakokinetik von Zoledronsäure bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 bis 17 Jahren bei ähnlicher Dosierung (mg/kg) mit der von Erwachsenen vergleichbar ist. Alter, Körpergewicht, Geschlecht und Kreatinin-Clearance scheinen keinen Einfluss auf die systemische Exposition von Zoledronsäure zu haben.

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 für 4 Wochen wurde Zoledronsäure bei subkutaner Verabreichung von Ratten und bei intravenöser Verabreichung von Hunden gut vertragen. Die subkutane Verabreichung von 0,001 mg/kg/Tag bei Ratten und die intravenöse Verabreichung von 0,005 mg/kg einmal alle 2 – 3 Tage bei Hunden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen wurde ebenfalls gut vertragen.
Der häufigste Befund bei Studien mit wiederholter Anwendung war eine vermehrte primäre Spongiosa in der Metaphyse der langen Knochen bei Tieren in der Wachstumsphase bei nahezu allen Dosen - ein Befund, der die pharmakologische, antiresorptive Wirkung der Substanz widerspiegelt.
In Langzeitstudien an Tieren mit wiederholter parenteraler Anwendung zeigte sich, dass eine geringe Sicherheitsmarge im Hinblick auf renale Wirkungen vorliegt. Die kumulativen NOAELs (No Observed Adverse Effect Levels) in den Studien mit Einzel- (1,6 mg/kg) und wiederholter Anwendung bis zu einem Monat (0,06 bis 0,6 mg/kg/Tag) ergaben jedoch keine Hinweise auf renale Wirkungen bei Dosen, die der höchsten vorgesehenen therapeutischen Dosis am Menschen entsprachen oder diese überstiegen. Wiederholte Anwendungen über einen längeren Zeitraum bei Dosen im Bereich der höchsten vorgesehenen therapeutischen Dosis von Zoledronsäure am Menschen führten zu toxikologischen Wirkungen an anderen Organen, einschließlich Gastrointestinaltrakt, Leber, Milz und Lunge, sowie an der intravenösen Injektionsstelle.

Reproduktionstoxizität

Zoledronsäure erwies sich bei der Ratte bei subkutanen Dosen von ≥0,2 mg/kg als teratogen. Obwohl beim Kaninchen keine Teratogenität oder Fetotoxizität beobachtet wurden, konnte eine maternale Toxizität nachgewiesen werden. Ein gestörter Geburtsverlauf (Dystokie) wurde bei der niedrigsten an Ratten getesteten Dosis (0,01 mg/kg Körpergewicht) beobachtet.

Mutagenität und Kanzerogenität

In den durchgeführten Mutagenitätstests war Zoledronsäure nicht mutagen. Studien zur Kanzerogenität lieferten keine Hinweise auf ein kanzerogenes 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 gebracht werden und darf aufgrund fehlender Kompatibilitätsstudien nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Flasche: 3 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen muss das Arzneimittel sofort verwendet werden. Nicht verwendeter Inhalt ist zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.
Lagerungssbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml Lösung in einer durchsichtigen, farblosen Kunststoffflasche (Cyclo-Olefin-Copolymer), die mit einem Fluorkohlenstoffpolymer-beschichteten Brombutyl-Gummistopfen und einer Aluminiumbördelkappe mit einer

Schutzkappe zum Abreißen aus Polypropylen verschlossen ist.
Zoledronsäure Hexal 4 mg/100 ml-Infusionslösung ist erhältlich als
– Einzelpackung mit einer Flasche oder
– Mehrfachpackungen mit 4, 5 oder 10 Packungen zu je einer Flasche oder
– Mehrfachpackungen mit 4, 5 oder 10 Flaschen mit 100 ml Infusionslösung.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Weitere Informationen zur Handhabung von Zoledronsäure Hexal 4 mg/100 ml, einschließlich einer Anweisung zur Herstellung verringerter Dosierungen unter Verwendung der Zoledronsäure Hexal 4 mg/100 ml Fertiglösung werden in Abschnitt 4.2 beschrieben.
Die Infusion ist unter aseptischen Bedingungen herzustellen. Nur zur einmaligen Anwendung.
Es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel und Verfärbungen verwendet werden.
Das medizinische Fachpersonal ist anzuweisen, nicht verwendetes Zoledronsäure Hexal 4 mg/100 ml nicht über das lokale Abwassersystem zu entsorgen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich

8. Zulassungsnummer

1–31351

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

20. Juni 2012

10. Stand der Information

Mai 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.