1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoledronsäure Mylan 4 mg/100 ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Beutel enthält 4 mg Zoledronsäure, entsprechend 4,264 mg Zoledronsäure 1 H_2O.

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 Mylan darf Patienten nur von Ärzten mit Erfahrung bei der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten verschrieben und verabreicht werden. An Patienten, die mit Zoledronsäure Mylan behandelt werden, sollen die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

Dosierung

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

Erwachsene und ältere Personen
Die empfohlene Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen beträgt 4 mg Zoledronsäure in Abständen von 3-4 Wochen.
Diese Patienten sollten zusätzlich 500 mg Calcium und 400 I.E. Vitamin D pro Tag oral erhalten.

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

Behandlung der TIH

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

Nierenfunktionsstörungen
TIH:
Die Behandlung mit Zoledronsäure Mylan 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 Mylan sollte bei Patienten mit multiplem Myelom oder metastatischen Knochenläsionen aufgrund solider Tumoren das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt werden. Die CrCl wird aus dem Serum-Kreatinin unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Bei Patienten, die bereits vor Beginn der Behandlung eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die für diese Patientenpopulation als CrCl < 30 ml/min definiert ist, wird Zoledronsäure Mylan nicht empfohlen. In den klinischen Studien mit Zoledronsäure Mylan 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 4 mg/100 ml Infusionslösung direkt und ohne weitere Vorbereitung gegeben werden. Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die vor Beginn der Therapie eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die bei dieser Patientenpopulation als CrCl 30–60 ml/min definiert ist, werden verringerte Dosierungen von Zoledronsäure Mylan empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung (ml/min)	Empfohlene Zoledronsäure Mylan-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 Zoledronsäure Mylan 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 µmol/l) ein Anstieg um 0,5 mg/dl oder 44 µmol/l;
- Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung (> 1,4 mg/dl oder > 124 µmol/l) ein Anstieg um 1,0 mg/dl oder 88 µmol/l.

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Zoledronsäure Mylan erst dann erneut aufgenommen, wenn die Kreatinin-Werte nur noch maximal 10% über dem Ausgangswert lagen (siehe Abschnitt 4.4). Die Therapie mit Zoledronsäure Mylan 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 erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Die Zoledronsäure Mylan 4 mg/100 ml-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 4 mg/100 ml -Infusionslösung nicht weiter verdünnt werden.

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

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

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

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

Zoledronsäure Mylan 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 Mylan müssen die Patienten ausreichend hydratisiert sein.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Die üblicherweise mit einer Hyperkalzämie in Zusammenhang stehenden metabolischen Parameter, wie z. B. die Serumspiegel von Calcium, Phosphat und Magnesium sollten nach Einleitung der Therapie mit Zoledronsäure Mylan 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.

Patienten, die mit Zoledronsäure Mylan behandelt werden, sollte nicht mit anderen Arzneimitteln mit Zoledronsäure oder irgendein anderes Bisphosphonat erhalten, weil die kombinierte Wirkung dieser Stoffe nicht bekannt ist.

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

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

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

Vor jeder Gabe von Zoledronsäure Mylan 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 Mylan abgesetzt werden. Zoledronsäure Mylan sollte erst dann erneut gegeben werden, wenn die Serum-Kreatinin-Werte nur noch maximal 10% über dem Ausgangswert liegen. Die Behandlung mit Zoledronsäure Mylan 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 Mylan bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen werden.

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

Osteonekrose

Osteonekrosen im Kieferbereich
Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien bei Patienten berichtet, die mit Zoledronsäure Mylan behandelt wurden. Die Erfahrungen nach der Markteinführung und die Fachliteratur deuten auf eine höhere Häufigkeit von Berichten über ONJ bei einigen Tumorarten (fortgeschrittener Brustkrebs, multiples Myelom) hin. Eine Studie zeigte, dass die Inzidenz von ONJ bei Myelompatienten höher war als bei Patienten mit anderen Krebsarten (siehe Abschnitt 5.1).

Der Beginn der Behandlung oder eines neuen Behandlungszyklus sollte bei Patienten mit nicht- verheilten, offenen Weichteilläsionen im Mund, außer in medizinischen Notfallsituationen, verschoben werden.

Eine zahnärztliche Untersuchung mit angemessener präventiver Zahnbehandlung und eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung werden vor der Behandlung mit Bisphosphonaten bei Patienten mit begleitenden Risikofaktoren empfohlen.

Die folgenden Risikofaktoren sollten in Betracht gezogen werden, wenn das individuelle Risiko für das Auftreten einer ONJ bestimmt wird:

- Potenz des Bisphosphonats (höheres Risiko für hoch potente Substanzen), Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Anwendung) und kumulative Bisphosphonat-Dosis
- Krebs, Begleiterkrankungen (z. B. Anämie, Koagulopathien, Infektion), Rauchen.
- Begleitende Therapien: Chemotherapie, Angiogenese-Inhibitoren (siehe Abschnitt 4.5), Strahlentherapie an Kopf und Hals, Kortikosteroide.
- Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, mangelhafte Mundhygiene, periodontale Erkrankung, invasive Zahnbehandlungen (z. B. Zahnextraktionen) und schlecht sitzende Zahnprothese.

Während der Behandlung mit Zoledronsäure Mylan sollten alle Patienten ermutigt werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, routinemäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen und sofort über Symptome im Mund, wie Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder das Nichtverheilen von Wunden oder Sekretaustritt zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Zoledronsäure vermieden werden.
Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich auftritt, kann ein den-

taler Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen invasive dentale Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert.

Der Behandlungsplan für Patienten, die eine Osteonekrose im Kieferbereich entwickeln, sollte in enger Zusammenarbeit zwischen dem behandelnden Arzt und einem Zahnarzt oder Kieferchirurgen mit Expertise bei der Behandlung von Kieferosteonekrosen erstellt werden.

Eine vorübergehende Unterbrechung der Zoledronsäure-Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden, bis der Zustand behoben ist und die dazu beitragenden Risikofaktoren soweit möglich begrenzt werden können.

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

Zusätzlich gab es sporadische Berichte über Knochennekrosen anderer Lokalisationen, einschließlich Hüfte und Femur, die vor allem bei erwachsenen Krebspatienten berichtet wurden, die mit Zoledronsäure Mylan behandelt wurden.

Muskel- und Skelettschmerzen
Im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen wurden starke und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führende Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet bei Patienten, die Zoledronsäure Mylan 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 Mylan oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

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

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

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

Warnhinweis bezüglich sonstiger Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Beutel, 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-Calcium-Spiegel über einen länger als erforderlichen Zeitraum führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zoledronsäure in die Muttermilch übergeht. Zoledronsäure Mylan 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 Calciummetabolismus im Knochen zurückgeführt wurde. Dies führte zu peripartaler Hypokalzämie, einem Klasseneffekt von Bisphosphonaten, Dystokie und einer frühzeitigen Beendigung der Studie. Die Ergebnisse lassen daher keinen definitiven Schluss auf die Wirkung von Zoledronsäure auf die Fertilität beim Menschen zu.

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

Nebenwirkungen wie Schwindel und Müdigkeit können einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Daher ist bei der Anwendung von Zoledronsäure Mylan bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Zoledronsäure Mylan wird häufig über eine Akute-Phase-Reaktion, mit Symptomen wie Knochenschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Arthralgie, Myalgie, Rigor und Arthritis mit darauf folgenden Gelenkschwellungen berichtet. Diese Symptome verschwinden üblicherweise innerhalb einiger Tage (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).
Nachfolgend sind die wichtigen identifizierten Risiken mit Zoledronsäure Mylan in den zugelassenen Anwendungsgebieten aufgeführt:
Nierenfunktionsstörung, Osteonekrose des Kieferknochens, Akute-Phase-Reaktion, Hypokalzämie, Vorhofflimmern, Anaphylaxie, interstitielle Lungenerkrankung. Die Häufigkeiten jedes dieser identifizierten Risiken sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die folgenden, in Tabelle 2 aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien und nach Markteinführung hauptsächlich bei chronischer Behandlung mit Zoledronsäure 4 mg aufgetreten.

Tabelle 2

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig (≥ 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: Überempfindlichkeitsreaktionen Selten: Angioneurotisches Ödem
Psychiatrische Erkrankungen
Gelegentlich: Unruhe, Schlafstörungen Selten: Verwirrung
Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Kopfschmerzen Gelegentlich: Schwindel, Parästhesien, Dysgeusie, Hypästhesie Hyperästhesie, Tremor, Somnolenz Sehr selten: Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie (durch 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, Herzrhythmusstörungen (durch Hypokalzämie)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Gelegentlich: Dyspnoe, Husten, Bronchokonstriktion Selten: Interstitielle Lungenerkrankung
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Übelkeit, Erbrechen, verminderter Appetit Gelegentlich: Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Gelegentlich: Pruritus, Ausschlag (einschließlich erythematöser und makulärer Ausschlag), verstärktes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Häufig: Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen Gelegentlich: Muskelspasmen, Osteonekrose des Kieferknochens Sehr selten: Knochennekrose des äußeren Gehörgangs (Nebenwirkung der Arzneimittelklasse der Bisphosphonate) und anderer anatomischer Lokalisationen, einschließlich Femur und Hüfte
Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Häufig: Nierenfunktionsstörungen Gelegentlich: Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie Selten: Erworbenes Fanconi-Syndrom Nicht bekannt: Tubulo-interstitielle Nephritis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Häufig: Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Frösteln, Krankheitsgefühl, Flush) Gelegentlich: Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme, Anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria Selten: Arthritis und Gelenkschwellung als Symptom einer Akute- Phase-Reaktion
Untersuchungen
Sehr häufig: Hypophosphatämie Häufig: Erhöhung des Serum-Kreatinins und – Harnstoffs, Hypokalzämie Gelegentlich: Hypomagnesiämie, Hypokaliämie Selten: Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nierenfunktionsstörung

Zoledronsäure wurde mit Berichten über Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. In einer gemeinsamen Auswertung der Sicherheitsdaten aus den Zoledronsäure -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).

Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen im Kieferbereich wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, die die Knochenresorption hemmen wie Zoledronsäure, behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen.

Vorhofflimmern

In einer randomisierten, doppelblind-kontrollierten Studie über 3 Jahre zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von Zoledronsäure 5 mg einmal jährlich vs. Placebo zur Behandlung von postmenopausaler Osteoporose (PMO) betrug die Gesamthäufigkeit an Vorhofflimmern 2,5% (96 von 3.862) bzw. 1,9% (75 von 3.852) bei Patienten, die 5 mg Zoledronsäure bzw. Placebo erhielten. Die Häufigkeit von als schwerwiegende Ereignisse gemeldeten Fällen von Vorhofflimmern war bei Patienten, die Zoledronsäure 5 mg erhielten, 1,3% (51 von 3.862) im Vergleich zu 0,6% bei Patienten, die Placebo erhielten (22 von 3.852). Die in dieser Studie beobachtete Unausgewogenheit wurde in anderen Studien mit Zoledronsäure nicht beobachtet, einschließlich solcher Studien, die

mit Zoledronsäure 4 mg alle 3-4 Wochen bei onkologischen Patienten durchgeführt wurden. Der Mechanismus hinter der vermehrten Häufigkeit an Vorhofflimmern in dieser einzelnen Studie ist unbekannt.

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

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

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Hypokalzämie
Hypokalzämie ist ein wesentliches identifiziertes Risiko für Zoledronsäure in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Basierend auf der Bewertung von Fällen aus klinischen Studien und nach Markteinführung gibt es ausreichend Hinweise, die einen Zusammenhang zwischen einer Behandlung mit Zoledronsäure, dem berichteten Ereignis Hypokalzämie und der daraus folgenden Entwicklung von Herzrhythmusstörungen unterstützen. Darüber hinaus gibt es Anzeichen für einen Zusammenhang zwischen Hypokalzämie und daraus folgenden neurologischen Ereignissen, die für diese Fälle berichtet wurden einschließlich Konvulsionen, Hypästhesie und Tetanie (siehe Abschnitt 4.4).
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: https://www.bfarm.deanzuzeigen.

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 Calcium, Phosphor und Magnesium) beobachtet wurden. Im Falle einer klinisch relevanten Hypokalzämie müssen Calciumgluconat-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 Gruppe der Bisphosphonate und wirkt primär am Knochen. Sie ist ein Inhibitor der Knochenresorption.

Die selektive Wirkung von Bisphosphonaten auf das Knochengewebe ist durch ihre hohe Affinität zum Knochenmineral bedingt. Der genaue molekulare Wirkungsmechanismus, der zur Hemmung der Osteoklastenaktivität führt, ist bisher jedoch nicht bekannt. In Langzeituntersuchungen am Tier hemmte Zoledronsäure die Knochenresorption, ohne die Neubildung, die Mineralisation oder die mechanischen Eigenschaften des Knochens nachteilig zu beeinflussen.

Zusätzlich zu ihrer Eigenschaft als potenter Inhibitor der Knochenresorption besitzt Zoledronsäure verschiedene Anti-Tumor-Eigenschaften, die zur Gesamtwirkung der Substanz bei der Behandlung von metastatischen Knochenveränderungen beitragen könnten. Die folgenden Eigenschaften wurden in präklinischen Studien nachgewiesen:

- *In vivo*: Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption, wodurch das Mikro-Milieu des Knochenmarks verändert und dadurch weniger anfällig für das Wachstum von Tumorzellen wird. Außerdem: Anti-Angiogenese-Aktivität und analgetischer Effekt.
- *In vitro*: Hemmung der Osteoblastenproliferation; direkte zytostatische und pro-apoptotische Aktivität auf Tumorzellen; synergistischer zytostatischer Effekt mit anderen anti-tumorösen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

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

In der ersten randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden Zoledronsäure 4 mg und Placebo zur Prävention von Skelettkomplikationen („Skeletal Related Events" = SREs) bei Patienten mit Prostatakarzinom verglichen. Zoledronsäure 4 mg reduzierte signifikant den Anteil der Patienten, die mindestens eine SRE erlitten, verzögerte die Zeit (median) bis zum Auftreten der ersten SRE um mehr als 5 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate (Anzahl der SREs pro Patient und Jahr). Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure 4 mg-Gruppe eine 36%ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Placebo. Unter Zoledronsäure 4 mg berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Placebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zoledronsäure 4 mg-Patienten erlitten pathologische Frakturen. Die Behandlungseffekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In einer zweiten Studie zu anderen soliden Tumoren als Mamma- oder Prostatakarzinomen reduzierte Zoledronsäure 4 mg signifikant den Anteil der Patienten mit einer SRE, verlängerte im Median die Zeit bis zum ersten Auftreten einer SRE um mehr als 2 Mo-

nate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate. Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure 4 mg-Gruppe eine 30,7%ige Risikoreduktion für SREs im Vergleich zu Placebo. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

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

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

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen
** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes Ereignisses während der Studie
NE Nicht erreicht
NZ Nicht zutreffend

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

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

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen
** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes Ereignisses während der Studie
NE Nicht erreicht
NZ Nicht zutreffend

In einer dritten doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Anwendung von Zoledronsäure 4 mg oder 90 mg Pamidronsäure jeweils alle 3 bis 4 Wochen bei Patienten mit Multiplem Myelom oder Mammakarzinom und mindestens einer Knochenläsion verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Zoledronsäure 4 mg in der Prävention skelettbezogener Ereignisse eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie 90 mg Pamidronsäure. Die

Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure-4 mg-Gruppe eine signifikante 16% ige Risikoreduktion im Vergleich zu Patienten, die Pamidronsäure erhalten hatten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 5 zusammengefasst.

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

	SRE (+TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronsäure 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0.151		0.672		0.026	
Skelettale Morbiditätsrate	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
p-Wert	0.084		0.614		0.015	
Riskoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	16	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0.030		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen
** Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Erreichen jedes Ereignisses während der Studie
NE Nicht erreicht
NZ Nicht zutreffend

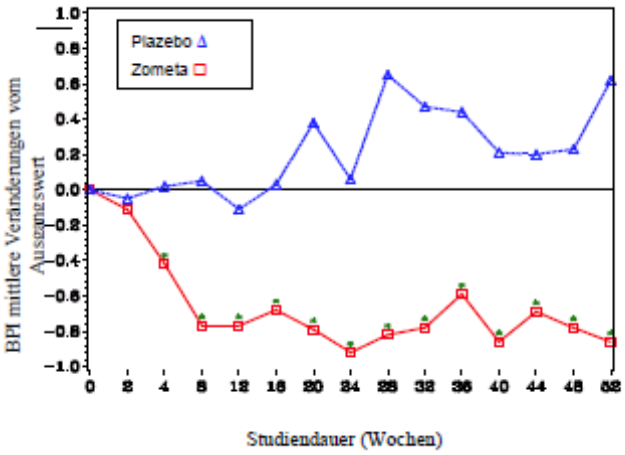
Zoledronsäure 4 mg wurde auch in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie an 228 Patienten mit dokumentierten Knochenmetastasen nach Mammatumor untersucht, um die Wirkung von 4 mg Zoledronsäure auf die Skelettkomplikationen (SRE) zu bewerten, berechnet als Gesamtzahl der SRE-Ereignisse (mit Ausnahme von Hyperkalzämie und an vorhergehende Frakturen angepasst), geteilt durch den gesamten Risikozeitraum. Die Patienten erhielten für ein Jahr alle vier Wochen entweder 4 mg Zoledronsäure oder Placebo. Die Patienten wurden gleichmäßig zwischen den Zoledronsäure-behandelten und Placebo-Gruppen aufgeteilt.

Die SRE-Rate (Ereignisse/Personenjahre) beträgt für Zoledronsäure 0,628 und für Placebo 1,096. Das Verhältnis von Patienten mit zumindest einer SRE (mit Ausnahme von Hyperkalzämie) betrug 29,8% in der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe vs. 49,6% in der Placebo-Gruppe (p = 0,003). In dem mit Zoledronsäure behandelten Arm wurde am Ende der Studie die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE nicht erreicht und war im Vergleich zu Placebo signifikant verzögert (p=0,007). In einer Analyse von Mehrfachereignissen verringerte Zoledronsäure 4 mg das Risiko für SREs um 41% (Risiko-Verhältnis 0,59, p = 0,019) im Vergleich zu Placebo.

In der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Schmerz-Scores (unter Verwendung des Brief Pain Inventory, BPI) nach 4 Wochen gesehen und zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt während der Studie, wenn mit Placebo verglichen wurde (Abbildung 1).

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

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



CZOL446EUS122/SWOG-Studie
Das primäre Ziel dieser Beobachtungsstudie war die kumulative Inzidenz von Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) nach 3 Jahren bei Krebspatienten mit Knochenmetastasen, die mit Zoledronsäure behandelt werden, abzuschätzen. Die osteoklastenhemmende Therapie, andere Krebstherapien und zahnärztliche Versorgung wurden wie klinisch angezeigt durchgeführt, um die Versorgung bestmöglich zu gewährleisten. Eine zahnärztliche Ausgangsuntersuchung wurde empfohlen, war jedoch nicht zwingend vorgeschrieben.

Bei den 3.491 auswertbaren Patienten wurden 87 Fälle von ONJ diagnostiziert. Die geschätzte kumulative Inzidenz von bestätigten ONJ nach 3 Jahren betrug 2,8% (95%-KI: 2,3-3,5%). Die Raten betrugen 0,8% nach 1 Jahr und 2,0% nach 2 Jahren. Die Raten von bestätigten ONJ nach 3 Jahren waren bei Myelompatienten am höchsten (4,3%) und bei Brustkrebspatientinnen am niedrigsten (2,4%). Fälle von bestätigter ONJ waren bei Patienten mit multiplem Myelom statistisch signifikant häufiger (p=0,03), als bei allen anderen Krebsarten zusammengenommen.

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

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

Tabelle 6: Komplette Ansprechrate pro Tag in den kombinierten TIH-Studien

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

Im Median betrug die Zeit bis zum Erreichen normokalzämischer Werte 4 Tage. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg der Albumin-korrigierten Serum-Calcium-Spiegel auf ≥ 2,9 mmol/l) betrug 30–40 Tage bei Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden, gegenüber 17 Tagen bei denjenigen, die mit 90 mg Pamidronsäure behandelt wurden (p-Werte: 0,001 für 4 mg und 0,007 für 8 mg Zoledronsäure). Zwischen beiden Zoledronsäure-Dosierungen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In klinischen Studien erhielten 69 Patienten, die gegenüber der ersten Behandlung (4 mg oder 8 mg Zoledronsäure oder 90 mg Pamidronat) refraktär waren, eine Wiederbehandlung mit 8 mg Zoledronsäure. Die Ansprechrate betrug bei diesen Patienten ca. 52%. Da diese Patienten
ausschließlich mit der 8 mg-Dosis wiederbehandelt wurden, sind keine Daten verfügbar, die einen Vergleich mit der 4 mg-Zoledronsäure-Dosis erlauben würden.

In klinischen Studien an Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) war das gesamte
Sicherheitsprofil zwischen allen drei Behandlungsgruppen (4 mg und 8 mg Zoledronsäure und 90 mg Pamidronsäure) hinsichtlich Art und Schweregrad vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Ergebnisse der klinischen Studien zur Behandlung der schweren Osteogenesis imperfecta bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis 17 Jahren

Die Wirkung von intravenöser Zoledronsäure zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (Alter 1 bis 17 Jahre) mit schwerer Osteogenesis imperfecta (Typ I, III und IV) wurde im Vergleich zu intravenösem Pamidronat in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie mit 74 bzw. 76 Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe untersucht. Der Behandlungszeitraum in der Studie betrug 12 Monate. Diesem ging eine 4- bis 9-wöchige Screening-Phase voraus, während der über mindestens 2 Wochen Vitamin D und Calcium eingenommen wurden. In klinischen Studien erhielten Patienten im Alter von 1 bis < 3 Jahren 0,025 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,35 mg) alle 3 Monate. Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren wurden 0,05 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,83 mg) alle 3 Monate verabreicht. Es wurde eine Extensionsstudie durchgeführt, um die allgemeine und renale Langzeitsicherheit einer einmal bzw. zweimal jährlichen Gabe von Zoledronsäure während der 12-monatigen Extension bei Kindern, die die Behandlung in der 1-Jahres-Hauptstudie mit Zoledronsäure oder Pamidronat abgeschlossen hatten, zu untersuchen.

Der primäre Endpunkt der Studie war die prozentuale Änderung der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule nach 12 Monaten Behandlung. Die geschätzte Wirkung auf die BMD war ähnlich, aber das Studiendesign war nicht ausreichend robust um eine „Nicht-Unterlegenheit" der Wirksamkeit von Zoledronsäure nachzuweisen. Vor allem gab es keine eindeutigen Beweise einer Wirksamkeit auf die Frakturhäufigkeit und bei Schmerzen. An den langen Knochen der unteren Extremitäten wurden Frakturen als unerwünschte 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 Pamidronatpatienten vergleichbar, nämlich 43% (32/74) bzw. 41% (31/76). Die Interpretation des Frakturrisikos wird durch die Tatsache erschwert, dass Frakturen, aufgrund des Fortschreitens der Grunderkrankung, häufige Ereignisse bei Patienten mit schwerer Osteogenesis imperfecta sind.

Die Art der Nebenwirkungen, die in dieser Population beobachtet wurden, war ähnlich wie bei Erwachsenen mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen unter Beteiligung der Knochen (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkungen sind in Tabelle 7 nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig (≥ 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: Kopfschmerzen
Herzerkrankungen
Häufig: Tachykardie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums
Häufig: Nasopharyngitis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Sehr häufig: Übelkeit, Erbrechen
Häufig: Abdominale Schmerzen
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
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 Zoledronsäure übereinstimmen (siehe Abschnitt 4.8).

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

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Zoledronsäure eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie und zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Eine einmalige oder mehrfache 5- und 15-minütige Infusion von 2, 4, 8 und 16 mg Zoledronsäure bei 64 Patienten mit Knochenmetastasen ergab die folgenden dosisunabhängigen pharmakokinetischen Daten:

Nach Start der Zoledronsäure-Infusion erhöht sich die Plasmakonzentration von Zoledronsäure schnell, wobei die Plasmaspitzenkonzentration am Ende der Infusionszeit erreicht wird. Es folgt ein schneller Rückgang auf < 10% der Plasmaspitzenkonzentration nach 4 Stunden und auf < 1% nach 24 Stunden, gefolgt von einem längeren Zeitraum mit sehr niedrigen Konzentrationen, die nicht über 0,1% der Plasmaspitzenkonzentration hinausgehen, bevor am Tag 28 die zweite Infusion von Zoledronsäure erfolgt.

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft triphasisch: Eine schnelle, biphasische Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von t½α 0,24 und t½β 1,87 Stunden, gefolgt von einer langandauernden Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von t½γ146 Stunden. Auch nach Mehrfachgabe (alle 28 Tage) kommt es nicht zur Akkumulation von Zoledronsäure im Plasma. Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden. Innerhalb der ersten 24 Stunden werden 39 ± 16% der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, während die Restmenge prinzipiell am Knochengewebe gebunden ist. Aus dem Knochengewebe wird Zoledronsäure sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf abgegeben und über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosierung 5,04 ± 2,5 l/h und wird durch Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht nicht beeinflusst. Eine Erhöhung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte am Ende der Infusion zu einer Abnahme der Zoledronsäure-Konzentration um 30%, hatte aber keinen Einfluss auf das AUC-Zeit-Diagramm.

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

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

Die renale Clearance von Zoledronsäure korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Die renale Clearance entspricht 75 ±33% der Kreatinin-Clearance, die bei den 64 untersuchten Tumorpatienten im Mittel bei 84 ±29 ml/min (von 22 bis 143 ml/min) lag. Eine Populationsanalyse zeigte für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min (schwere Niereninsuffizienz) bzw. 50 ml/min (mittelschwere Niereninsuffizienz), dass die voraussagbare Clearance von Zoledronsäure 37% bzw. 72% derjenigen eines Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 84 ml/min betragen würde. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor.

In einer *In-vitro-Studie* zeigte Zoledronsäure in einem Konzentrationsbereich von 30 ng/ml bis 5.000 ng/ml eine geringe Affinität zu menschlichen Blutzellen, mit einem mittleren
Blut/Plasmakonzentrationsverhältnis von 0,59. Die Plasmaproteinbindung ist gering, wobei der ungebundene Anteil zwischen 60% bei 2 ng/ml und 77% bei 2.000 ng/ml Zoledronsäure liegt.

Spezielle Patientengruppen

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

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

Reproduktionstoxikologie
Zoledronsäure war teratogen bei der Ratte bei subkutanen Dosen von ≥ 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.) (E 421)
Natriumcitrat (E 331)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit calciumhaltigen Lösungen in Kontakt gebracht werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder intravenös zusammen über denselben Infusionsschlauch verabreicht werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffneter Beutel: 3 Jahre.
Nach dem ersten Öffnen: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungsdauer und -bedingungen verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2°C – 8°C nicht überschreiten sollte. Vor der Anwendung ist die gekühlte Lösung dann wieder auf Raumtemperatur zu bringen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für den ungeöffneten Beutel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren.
Aufbewahrungsbedingungen nach dem ersten Öffnen des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zoledronsäure Mylan wird als Lösung in einem klaren, farblosen Plastikbeutel geliefert. Ein Beutel enthält 100 ml Lösung.
Zoledronsäure Mylan ist in Packungen mit 1 oder 4 Beuteln erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Weitere Informationen zur Handhabung von Zoledronsäure Mylan, einschließlich einer Anweisung zur Herstellung verringerter Dosierungen unter Verwendung der Zoledronsäure Mylan 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 verwendete Zoledronsäure Mylan nicht über das lokale Abwassersystem zu entsorgen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

91789.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

22 September 2016/14. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

April 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig