

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

STEOZOL 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Fertigspritze mit 5 ml Konzentrat enthält 4 mg Zoledronsäure entsprechend 4,66 mg Zoledronsäure Hemipentahydrat 1 ml Konzentrat enthält 0,8 mg Zoledronsäure.

Dieses Arzneimittel enthält 1,12 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,24 mmol Natrium (weniger als 1 mmol, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare Lösung, frei von sichtbaren Partikeln, mit einem pH-Bereich zwischen 6,0 und 6,8 und einer Osmolarität zwischen 298 und 320 mOsm/kg.

## 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

STEOZOL 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 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 Patienten

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

### Nierenfunktionsstörungen

#### TIH:

Die Behandlung mit STEOZOL bei Patienten mit TIH und einer schweren Nierenfunktionsstörung sollte nur nach vorheriger Nutzen-Risiko-Beurteilung der Behandlung erwogen werden. In den klinischen Studien waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  oder  $> 4,5$  mg/dl ausgeschlossen. Bei Patienten mit TIH und einem Serum-Kreatinin  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  oder  $< 4,5$  mg/dl sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

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

Zu Beginn der Behandlung mit STEOZOL 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 STEOZOL nicht empfohlen. In den klinischen Studien mit Zoledronsäure waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  oder  $> 3,0$  mg/dl ausgeschlossen.

Bei Patienten mit Knochenmetastasen, die vor Beginn der Therapie eine leichte bis mittelschwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die bei dieser Patientenpopulation als CrCl 30–60 ml/min definiert ist, werden folgende Dosierungen von STEOZOL empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4):

Kreatinin-Clearance zu Beginn der Behandlung (ml/min)	Empfohlene STEOZOL-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 Annahme einer Ziel-AUC von 0,66 ( $\text{mg} \cdot \text{h/l}$ ) ( $\text{CrCl} = 75$  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 STEOZOL das Serum-Kreatinin gemessen und auf die weitere Behandlung verzichtet werden, wenn sich die Nierenfunktion verschlechtert hat. In den klinischen Studien wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion wie folgt definiert:

- Bei Patienten mit normalem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ( $< 1,4$  mg/dl oder  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ) ein Anstieg um  $0,5$  mg/dl oder  $44$   $\mu\text{mol/l}$ .
- Bei Patienten mit erhöhtem Serum-Kreatinin zu Beginn der Behandlung ( $> 1,4$  mg/dl oder  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ) ein Anstieg um  $1,0$  mg/dl oder  $88$   $\mu\text{mol/l}$ .

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit 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 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 sind in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

### Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Das in 100 ml Lösung weiterverdünnte STEOZOL 4 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (siehe Abschnitt 6.6) sollte intravenös als Einzeldosis über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten verabreicht werden.

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung werden verringerte Dosen von STEOZOL empfohlen (siehe Abschnitt oben „Dosierung“ und Abschnitt 6.3).

Anweisungen zur Zubereitung der verminderten Dosen von STEOZOL

Entnehmen Sie das jeweils entsprechende Volumen des Konzentrates wie folgt:

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

Anweisungen zum Entnehmen der geeigneten Dosis und zum Verdünnen von STEOZOL vor der Verabreichung entnehmen Sie bitte Abschnitt 6.6.

Die entnommene Menge des Konzentrates muss weiter in 100 ml steriler 0,9%iger (w/v) Natriumchloridlösung oder 5%iger (w/v) Glukoselösung verdünnt werden.

Die Dosis muss intravenös als Einzeldosis über einen Zeitraum von mindestens 15 Minuten verabreicht werden.

STEOZOL Konzentrat darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen oder anderen Infusionslösungen mit bivalenten Kationen wie Ringer-Laktat-Lösung gemischt werden und sollte intravenös als Einzeldosis über einen eigenen Infusionsschlauch verabreicht werden.

Vor und nach der Gabe von STEOZOL 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 Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Allgemein

Vor der Applikation von STEOZOL muss eingeschätzt werden, ob der Patient adäquat hydratisiert ist.

# STEOZOL 4 mg/5 ml



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 STEOZOL sorgfältig überwacht werden. Bei Auftreten von Hypokalzämie, Hypophosphatämie oder Hypomagnesiämie kann eine kurzzeitige Substitution notwendig werden. Da unbehandelte Patienten mit Hyperkalzämie im Allgemeinen eine Nierenfunktionsstörung aufweisen, sollte für eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion gesorgt werden.

Patienten, die mit STEOZOL behandelt werden, sollten nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln, die Zoledronsäure oder irgendein anderes Bisphosphonat erhalten, behandelt werden, 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 STEOZOL gegenüber möglichen Risiken überwiegt.

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

Wie auch andere Bisphosphonate, wurde Zoledronsäure mit Berichten zu Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen können, sind unter anderem Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, mehrere Behandlungszyklen mit STEOZOL 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 Progression bis zur Niereninsuffizienz und der Notwendigkeit einer Dialysebehandlung, wurde bei Patienten nach der Initialdosis oder nach einer einmaligen 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 STEOZOL 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 STEOZOL empfohlen. Bei Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Behandlung sollte STEOZOL abgesetzt werden. STEOZOL sollte erst dann erneut gegeben werden, wenn die Serum-Kreatinin-Werte nur noch maximal

10% über dem Ausgangswert liegen. Die Behandlung mit STEOZOL sollte dann mit der gleichen Dosierung wie vor der Behandlungsunterbrechung wieder aufgenommen werden.

Angesichts eines möglichen Einflusses von Zoledronsäure auf die Nierenfunktion kann die Anwendung von STEOZOL bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen nicht empfohlen werden, da keine Daten zur klinischen Verträglichkeit bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (in klinischen Studien definiert als Serum-Kreatinin  $\geq 400 \mu\text{mol/l}$  oder  $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$  bei Patienten mit TIH bzw.  $\geq 265 \mu\text{mol/l}$  oder  $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$  bei Patienten mit Tumoren und Knochenmetastasen) und nur begrenzte pharmakokinetische Daten über Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen zu Beginn der Behandlung (Kreatinin-Clearance  $< 30 \text{ ml/min}$ ) vorliegen.

## 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 wie Zoledronsäure behandelt wurden, welche die Knochenresorption hemmen. 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.

Beachten Sie unbedingt folgende Risikofaktoren, wenn Sie das individuelle Risiko eines Patienten, eine ONJ zu entwickeln, beurteilen:

- Potenz der Bisphosphonate (höhere Potenz bedeutet höheres Risiko), Art der Anwendung (höheres Risiko bei parenteraler Verabreichung) und kumulative Dosis
- Krebs, Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.5), Radiotherapie, Kortikosteroide, Rauchen
- Zahnerkrankungen in der Vorgeschichte, mangelhafte Mundhygiene, Parodontalerkrankungen, invasive zahnmedizinische Eingriffe und 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 Unter-

brechung 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

Erfahrungen nach Markteinführung zeigten starke und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führende Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen bei Patienten, die Zoledronsäure angewendet hatten. 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 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

Bei Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden, wurde eine Hypokalzämie beobachtet. Es wurden Herzarrhythmien und unerwünschte neurologische Ereignisse (einschließlich Anfällen, Taubheitsgefühl oder Tetanie) infolge einer schwerwiegenden Hypokalzämie beobachtet.

Auch wurde über Patienten berichtet, die aufgrund einer schwerwiegenden Hypokalzämie stationär aufgenommen werden mussten.

In manchen Fällen kann die Hypokalzämie lebensbedrohlich sein (siehe Abschnitt 4.8).

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien wurde Zoledronsäure gemeinsam mit häufig verwendeten antineoplastischen Arzneimitteln sowie mit Diuretika, Antibiotika und Analgetika angewandt, ohne dass klinisch erkennbare Wechselwirkungen aufgetreten wären.

Zoledronsäure wird nur unwesentlich an Plasmaproteine gebunden und hemmt *in vitro* keine humanen P450-Enzyme (siehe Abschnitt 5.2). Spezielle klinische Studien zu Wechselwirkungen wurden jedoch nicht durchgeführt.

Vorsicht ist geboten, wenn Bisphosphonate gleichzeitig mit Aminoglykosiden angewendet werden, weil beide Substanzklassen einen additiven Effekt zeigen können, der über den erforderlichen Zeitraum hinaus zu einem niedrigeren Serum-Kalzium-Spiegel führen kann.

Vorsicht ist geboten, wenn STEOZOL 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 STEOZOL gemeinsam mit antiangiogenen Arzneimitteln verabreicht wird, da bei Patienten, die diese Arzneimittel gleichzeitig erhielten, eine erhöhte Inzidenz von ONJ festgestellt 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. STEOZOL sollte nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Zoledronsäure in die Muttermilch übergeht. STEOZOL 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 F<sub>1</sub>-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 Klaseseneffekt 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 oder Somnolenz können sich auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen auswirken. Deshalb ist während der Anwendung von STEOZOL im Verkehr und beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

## 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
Innerhalb von drei Tagen nach Gabe von Zoledronsäure wird häufig über eine Akute-Phase-Reaktion, mit Symptomen wie Knochenschmerzen, Fieber, Müdigkeit, Arthralgie, Myalgie und Rigor berichtet. Diese

Symptome verschwinden üblicherweise innerhalb einiger Tage (siehe Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen).

Nachfolgend sind die wichtigen identifizierten Risiken von Zoledronsäure in den zugelassenen Anwendungsgebieten aufgeführt: Nierenfunktionsstörung, Osteonekrose des Kieferknochens, Akute-Phase-Reaktion, Hypokalzämie, unerwünschte Ereignisse am Auge, Vorhofflimmern, Anaphylaxie. Die Häufigkeiten jedes dieser identifizierten Risiken sind in Tabelle 1 aufgeführt.

### Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

Die folgenden, in Tabelle 1 aufgeführten Nebenwirkungen sind in klinischen Studien und nach Markteinführung hauptsächlich bei chronischer Behandlung mit 4 mg Zoledronsäure aufgetreten.

**Tabelle 1**

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Häufig:	Anämie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie
Selten:	Panzytopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Selten:	Angioneurotisches Ödem
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Unruhe, Schlafstörungen
Selten:	Verwirrung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Geschmacksstörungen, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor, Somnolenz
Sehr selten:	Anfälle, Taubheitsgefühl und Tetanie (als Folge von Hypokalzämie)
<b>Augenerkrankungen</b>	
Häufig:	Konjunktivitis
Gelegentlich:	Verschwommenes Sehen, Skleritis und Augenhöhlenentzündung
Sehr selten:	Uveitis, Episkleritis
<b>Herzerkrankungen</b>	
Gelegentlich:	Hypertonie, Hypotonie, Vorhofflimmern, Hypotonie, die zu Synkope oder Kreislaufkollaps führt
Selten:	Bradykardie
Sehr selten:	Herzarrhythmien (als Folge von Hypokalzämie)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
Gelegentlich:	Dyspnoe, Husten, Bronchokonstriktion
Selten:	Interstitielle Lungenerkrankung
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
Gelegentlich:	Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich:	Pruritus, Ausschlag (einschließlich erythematöser und makulärer Ausschlag), verstärktes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Häufig:	Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe, Osteonekrose des Kieferknochens

Fortsetzung Tabelle 1 auf Seite 4



# STEOZOL 4 mg/5 ml



## Fortsetzung Tabelle 1

<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	
Häufig:	Nierenfunktionsstörungen
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Frösteln, Krankheitsgefühl, Flush)
Gelegentlich:	Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichts-zunahme, Anaphylaktische Reaktion/Schock, Urtikaria
<b>Untersuchungen</b>	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie
Häufig:	Erhöhung des Serum-Kreatinins und -Blutharnstoffs, Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hybernatriämie

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Nierenfunktionsstörung

Zoledronsäure wurde mit Berichten über Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. Es wurde eine gepoolte Analyse der Sicherheitsdaten aus den Studien zur Zulassung der Zoledronsäure zur Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen durchgeführt. Demnach galten für unerwünschte Ereignisse (Nebenwirkungen) im Zusammenhang mit Nierenfunktionsstörungen, bei denen ein Zusammenhang mit Zoledronsäure vermutet wird, folgende Inzidenzen: Multiples Myelom (3,2%), Prostatakarzinom (3,1%), Mammakarzinom (4,3%), Lungen- und andere solide Tumoren (3,2%). Faktoren, die die Möglichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen, sind: Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörung, die mehrfache Anwendung von STEOZOL 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 (vorwiegend im Kieferbereich) wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, die die Knochenresorption hemmen wie STEOZOL, 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 empfoh-

len, bei Patienten, die mit STEOZOL behandelt werden, vorsichtshalber dentale Eingriffe zu vermeiden, da es zu einer verzögerten Genesung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).

### Vorhofflimmern

In einer randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Studie über 3 Jahre zur Bewertung der Sicherheit und Wirksamkeit von 5 mg Zoledronsäure 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 oder 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 Uausgewogenheit wurde in anderen Studien mit Zoledronsäure nicht beobachtet, einschließlich solcher Studien, die mit 4 mg Zoledronsäure 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 und Arthralgie. Diese treten innerhalb  $\leq 3$  Tagen nach der Infusion von STEOZOL auf. Die Reaktion wird auch als „grippeähnlich“ oder als „Postinfusionssymptom“ 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-bedingte Nebenwirkungen

Die Hypokalzämie gilt bei den zugelassenen Indikationen als wichtiges bekanntes Risiko der Anwendung von Zoledronsäure. Durch eine Prüfung von Fällen aus klinischen Studien sowie aus der Zeit nach der Markteinführung wurde ausreichend belegt,

dass ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Zoledronsäure, dem gemeldeten Ereignis einer Hypokalzämie sowie der Entstehung einer sekundären Herzarrhythmie besteht. Zudem ist nachgewiesen, dass ein Zusammenhang zwischen einer Hypokalzämie und sekundären neurologischen Ereignissen besteht, darunter Anfälle, Taubheitsgefühl und Tetanie (siehe Abschnitt 4.4.).

## 4.9 Überdosierung

Klinische Erkenntnisse 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 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 antineoplastischen Arzneimitteln und Anti-Adhäsions/Invasions-Wirkung.

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

Die Behandlungseffekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

In einer zweiten Studie zu anderen soliden Tumoren als Mamma- oder Prostatakarzinomen reduzierte 4 mg Zoledronsäure signifikant den Anteil der Patienten mit einer SRE, verlängerte im Median die Zeit bis zum ersten Auftreten einer SRE um mehr als 2 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate. Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der 4-mg-Zoledronsäure-Gruppe eine 30,7%ige Risikoreduktion für SREs im Vergleich zu Plazebo.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

In einer dritten doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie 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 verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass 4 mg Zoledronsäure in der Prävention skelettbezogener Ereignisse eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie 90 mg Pamidronat. Die Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zoledronsäure-4-mg-Gruppe eine signifikante 16%ige Risikoreduktion im Vergleich zu Patienten, die Pamidronat erhalten hatten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 auf Seite 6 zusammengefasst.

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

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

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

\* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

\*\* Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Eintritt des jeweiligen Ereignisses während der Studie

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

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

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

\* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

\*\* Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Eintritt des jeweiligen Ereignisses während der Studie

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

auf die mit Zoledronsäure und die mit Plazebo behandelte Gruppe verteilt.

Die SRE-Rate (Ereignisse/Personenjahre) beträgt für Zoledronsäure 0,628 und für Plazebo 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 Plazebo-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 Plazebo 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 Plazebo.

In der mit Zoledronsäure behandelten Gruppe wurde nach 4 Wochen und zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt während der Studie, an dem mit Plazebo verglichen

# STEOZOL 4 mg/5 ml


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

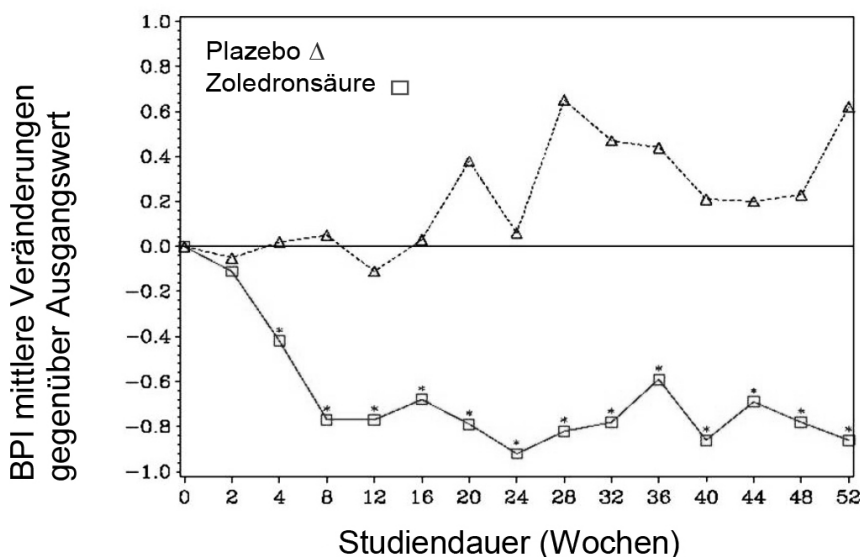
	Jede SRE (+TIH)		Frakturen*		Radiotherapie am Knochen	
	Zoledron-säure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledron-säure 4 mg	Pam 90 mg	Zoledron-säure 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0,151		0,672		0,026	
Skelettale Morbiditätsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-Wert	0,084		0,614		0,015	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	16	–	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,030		NZ		NZ	

\* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

\*\* Alle skelettalen Ereignisse, sowohl gesamte Anzahl als auch Zeit bis zum Eintritt des jeweiligen während der Studie

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

**Abbildung 1:** Mittlere Veränderungen der BPI-Scores gegenüber dem Ausgangswert. Statistisch signifikante Unterschiede sind zum Vergleich der Behandlungen (4 mg Zoledronsäure vs. Placebo) gekennzeichnet (\*p < 0,05)

**Tabelle 5:** Rate des vollständigen Ansprechens 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)*
Pamidronat 90 mg (N = 99)	33,3 %	63,6 %	69,7 %

\* p-Werte im Vergleich zu Pamidronat

wurde, eine statistisch signifikante Verbesserung des Schmerz-Scores festgestellt (unter Verwendung des Brief Pain Inventory, BPI) (Abbildung 1). Für Zoledronsäure lag der Schmerz-Score durchweg unterhalb des Ausgangswertes und die Schmerzverminderung wurde tendenziell von einer Reduktion des Analgetika-Scores begleitet.

## Ergebnisse klinischer Studien zur Behandlung der TIH

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

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

Siehe Tabelle 5

Im Median betrug die Zeit bis zum Erreichen normokalzämischer Werte 4 Tage. Die mediane Dauer bis zum Rezidiv (Wiederanstieg der Albumin-korrigierten Serum-Kalzium-Spiegel auf  $\geq 2,9$  mmol/l) betrug 30–40 Tage bei Patienten, die mit Zoledronsäure behandelt wurden, gegenüber 17 Tagen bei denjenigen, die mit 90 mg Pamidronat 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 Pamidronat) hinsichtlich Art und Schweregrad vergleichbar.

## Kinder und Jugendliche

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

Die Wirkung von intravenöser Zoledronsäure zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen (Alter 1 bis 17 Jahre) mit schwerer Osteogenesis imperfecta (Typ I, III und IV)

wurde im Vergleich zu intravenösem Pamidronat in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, offenen Studie mit 74 bzw. 76 Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe untersucht. Der Behandlungszeitraum in der Studie betrug 12 Monate. Diesem ging eine 4- bis 9-wöchige Screening-Phase voraus, während der über mindestens 2 Wochen Vitamin D und Kalzium eingenommen wurden. In klinischen Studien erhielten Patienten im Alter von 1 bis < 3 Jahren 0,025 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,35 mg) alle 3 Monate. Patienten im Alter von 3 bis 17 Jahren wurden 0,05 mg/kg Zoledronsäure (bis zu einer maximalen Einzeldosis von 0,83 mg) alle 3 Monate verabreicht. Es wurde eine Anschlussstudie durchgeführt, um die allgemeine und renale Langzeitsicherheit einer einmal bzw. zweimal jährlichen Gabe von Zoledronsäure während der 12-monatigen Anschlussstudie 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 Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Wirksamkeit von Zoledronsäure nachzuweisen.

Vor allem gab es keine eindeutigen Belege einer Wirksamkeit bezüglich der Frakturhäufigkeit und bei Schmerzen. An den Röhrenknochen der unteren Extremitäten wurden Frakturen als unerwünschte Ereignisse bei ca. 24 % (Femur) und 14 % (Tibia) der mit Zoledronsäure vs. 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 6 nach ihrer Häufigkeit geordnet aufgeführt.

Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$  –  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  –  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$  –  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 6

Bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta scheint Zoledronsäure im Vergleich zu Pamidronat mit einem

**Tabelle 6:** Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Osteogenesis imperfecta<sup>1</sup>

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

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

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 Zoledronsäure von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Gruppierungen für die Behandlung der tumorinduzierten Hyperkalzämie und zur Prävention skelettbezogener Komplikationen bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten Tumorerkrankungen freigestellt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Nach Start der Zoledronsäure-Infusion erhöht sich die Plasmakonzentration des Arzneimittels 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 der Zoledronsäure erfolgt.

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft in drei Phasen: Eine schnelle, biphasische Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von  $t_{1/2\alpha} = 0,24$  und  $t_{1/2\beta} = 1,87$  Stunden, gefolgt von einer langandauernden Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von  $t_{1/2\gamma} = 146$  Stunden. Auch nach Mehrfachgabe (alle 28 Tage) kommt es nicht zur

Akkumulation von Zoledronsäure im Plasma. Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden. Innerhalb der ersten 24 Stunden werden  $39 \pm 16\%$  der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, während die Restmenge prinzipiell im Knochengewebe gebunden ist. Aus dem Knochengewebe wird Zoledronsäure sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf abgegeben und über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosierung  $5,04 \pm 2,5$  l/h und wird durch Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht nicht beeinflusst. Eine Erhöhung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte am Ende der Infusion zu einer Abnahme der Zoledronsäure-Konzentration um  $30\%$ , hatte aber keinen Einfluss auf das AUC-Zeit-Diagramm.

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

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

Die renale Clearance von Zoledronsäure korreliert mit der Kreatinin-Clearance. Die renale Clearance entspricht  $75 \pm 33\%$  der Kreatinin-Clearance, die bei den 64 untersuchten Tumorkranken im Mittel bei  $84 \pm 29$  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



# STEOZOL 4 mg/5 ml



Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 84 ml/min betragen würde. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor.

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

## Spezielle Patientengruppen

### Kinder und Jugendliche

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 der Röhrenknochen bei Tieren in der Wachstumsphase. Dieser Befund spiegelt die pharmakologische, antiresorptive Wirkung der Substanz wider.

In den Langzeitstudien mit wiederholter parenteraler Gabe am Tier zeigte sich, dass die Sicherheitsmarge hinsichtlich renaler Effekte gering 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.

### Reproduktionstoxizität

Zoledronsäure war bei der Ratte bei subkutanen Dosen von  $\geq 0,2$  mg/kg teratogen. Obwohl beim Kaninchen keine Teratogenität oder Fetotoxizität beobachtet wurden, wurde maternale Toxizität gefunden. Bei

Ratten wurde bei der niedrigsten untersuchten Dosis (0,01 mg/kg Körpergewicht) erschwerte Geburt (Dystokie) beobachtet

### Mutagenität und Kanzerogenität

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph. Eur.)  
Natriumcitrat (Ph. Eur.) (E 331)  
Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

Um mögliche Unverträglichkeiten zu vermeiden, muss zur Verdünnung des STEOZOL-Konzentrats entweder eine 0,9%ige (w/v) Natriumchloridlösung oder eine 5%ige (w/v) Glukoselösung verwendet werden. Dieses Arzneimittel darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen oder anderen Infusionslösungen mit bivalenten Kationen wie Ringer-Laktatlösung gemischt werden und muss als gesonderte intravenöse Lösung mittels eines eigenen Infusionsschlauchs verabreicht werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden. Falls diese nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung nach Zubereitung verantwortlich, die normalerweise 24 Stunden bei 2 °C–8 °C oder bei 25 °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 dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Lösung in einer Plastikspritze mit aufgeklebter Skala; Spritze aus kristallklarem Polymer-Korpus (Polycycloolefin) mit Kunststoff-Schutzkappe und kristallklarem Polymer-Kautschukstopfen (Styrol-Butadien). Packungsgrößen; 1, 3, 4 oder 10 Fertigspritzen mit 1, 3, 4 oder 10 Nadeln zur Rekonstitution der Lösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Die Spritze umdrehen, ohne den Kolben zu drücken. Leicht an die Spritze klopfen, um Luftblasen nach oben steigen zu lassen.

Den Spritzenkolben leicht nach oben drücken, bis alle Luftblasen entwichen sind. STEOZOL kann nun in die Verdünnungslösung injiziert werden. Wird nur ein Teil der Dosis benötigt, die Skala an der Spritze verwenden, um zu prüfen, wieviel Konzentrat entnommen wurde.

5 ml Konzentrat oder das erforderliche Volumen des Konzentrates müssen aus einer Fertigspritze entnommen werden und weiter mit 100 ml kalziumfreier Infusionslösung ((0,9%ige [w/v] Natriumchloridlösung oder 5%ige [w/v] Glukoselösung) verdünnt werden.

Weitere Informationen zur Handhabung von STEOZOL, einschließlich einer Anweisung zur Herstellung niedrigerer Dosierungen werden in Abschnitt 4.2 beschrieben.

Wenn erforderlich verwenden Sie zur Rekonstitution die Nadel.

In Untersuchungen mit Glasflaschen sowie mit verschiedenen Typen von Infusionsbeuteln und Infusionskathetern aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen (gefüllt mit isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 % [w/v]) oder einer 5 % [w/v] Glukoselösung) zeigte sich keine Inkompatibilität mit STEOZOL.

Die Infusion ist unter aseptischen Bedingungen herzustellen. Nur zur einmaligen Anwendung.

Es dürfen nur klare Lösungen ohne Partikel verwendet werden.

Das medizinische Fachpersonal ist anzuweisen, nicht verwendetes STEOZOL nicht über das lokale Abwassersystem zu entsorgen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Chemi S.p.A  
Via dei Lavoratori, 54 – Cinisello Balsamo  
Italien

Mitvertreiber  
Bendalis GmbH  
Keltenring 17  
82041 Oberhaching

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

84927.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

27.09.2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt