

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei), entsprechend 4,264 mg Zoledronsäuremonohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Dosis für die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen beträgt 4 mg in Abständen von 3–4 Wochen. Die rekonstituierte Zometa-Infusionslösung wird mit 100 ml 0,9% w/v Natriumchlorid- oder 5% w/v Glukoselösung weiter verdünnt und in einer einzigen, mindestens 15-minütigen intravenösen Infusion verabreicht.

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

Behandlung der TIH

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Dosierung bei Hyperkalzämie (Albumin-korrigierter Serumkalziumspiegel ≥ 12 mg/dl oder 3,0 mmol/l) beträgt 4 mg. Die rekonstituierte Zometa-Infusionslösung wird mit 100 ml einer sterilen 0,9% w/v Natriumchlorid- oder 5% w/v Glukoselösung weiter verdünnt und in einer einzigen mindestens 15-minütigen intravenösen Infusion verabreicht. Vor und im Anschluss an die Anwendung von Zometa muss bei den Patienten eine ausreichende Hydratation gewährleistet sein.

Nierenfunktionsstörungen

TIH:

Die Behandlung mit Zometa bei Patienten mit TIH und einer schweren Nierenfunktionsstörung sollte nur nach vorheriger Nutzen-Risiko-Beurteilung der Behandlung erwogen werden. In den klinischen Studien waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin > 400 μ mol/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 Zometa sollte bei Patienten mit multiplem Myelom oder metastatischen Knochenläsionen aufgrund solider Tumoren das Serum-Kreatinin und die Kreatinin-Clearance (CrCl) bestimmt werden. Die CrCl wird aus dem Serum-Kreatinin unter Verwendung der Cockcroft-Gault-Formel berechnet. Bei Patienten, die bereits vor Beginn der Behandlung eine schwere Nierenfunktionsstörung aufweisen, die für diese Patientenpopulation als CrCl < 30 ml/min definiert ist, wird Zometa nicht empfohlen. In den klinischen Studien mit Zometa waren Patienten mit einem Serum-Kreatinin > 265 µmol/l oder > 3,0 mg/dl ausgeschlossen.

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

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

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

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

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

Anweisungen zur Zubereitung der verminderten Dosen von Zometa

Entnehmen Sie das jeweils entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung (4 mg/5 ml):

- 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

Informationen zur Rekonstitution und Verdünnung von Zometa: Siehe Abschnitt 6.6. Die entnommene Menge der rekonstituierten Lösung muss in 100 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung oder 5%iger Glukoselösung verdünnt werden. Die Dosis muss in einer einzigen intravenösen Infusion über mindestens 15 Minuten verabreicht werden.

Die Anwendung von Zometa bei Kindern wurde nicht untersucht. Zometa sollte bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden, bis weitere Daten zur Verfügung stehen.

4.3 Gegenanzeigen

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung ist während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Überempfindlichkeit gegenüber

Zoledronsäure, anderen Bisphosphonaten oder einem der sonstigen Bestandteile von Zometa kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Applikation von Zometa muss eingeschätzt werden, ob der Patient in einem adäquaten Hydratationszustand ist. Wenn dies nicht der Fall ist, muss dieser vor der Applikation hergestellt werden.

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

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

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

Zometa wurde, wie auch andere Bisphosphonate, mit Berichten von Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen können, sind unter anderem Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, mehrere Behandlungszyklen mit Zometa und anderen Bisphosphonaten sowie die Anwendung anderer nephrotoxischer Substanzen. Auch wenn das Risiko bei einer Dosierung von 4 mg Zometa, gegeben über 15 Minuten, verringert ist, kann dennoch eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins tritt bei einigen Patienten auch unter chronischer Anwendung von Zometa in der empfohlenen Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse auf, wenngleich weniger häufig.

Vor jeder Gabe von Zometa sollten die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten bestimmt werden. Zu Beginn der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit leichten und mittelschweren Nierenfunktionsstörungen werden niedrigere Dosen von Zometa empfohlen. Bei Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Behandlung sollte Zometa abgesetzt werden. Zometa sollte erst dann erneut gegeben werden, wenn die Serum-Kreatinin-Werte nur noch maximal 10% über dem Ausgangswert liegen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

Bei Kindern wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Zometa nicht untersucht.

Osteonekrosen im Kieferbereich wurden in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, in deren Behandlungsschemata Bisphosphonate eingeschlossen waren. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Die Mehrzahl der berichteten Fälle trat bei gleichzeitiger dentaler Behandlung wie z. B. Zahnextraktion auf. Viele Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion

einschließlich Osteomyelitis.

Vor der Behandlung mit Bisphosphonaten sollte bei Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren (z. B. Tumoren, Chemotherapie, Kortikosteroide, mangelhafte Mundhygiene) eine zahnärztliche Untersuchung einschließlich einer geeigneten Beratung hinsichtlich prophylaktischer Maßnahmen erwogen werden.

Während der Behandlung sollten bei diesen Patienten invasive dentale Eingriffe möglichst vermieden werden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich auftritt, kann ein dentaler Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen invasive dentale Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert. Für den Behandlungsplan eines jeden Patienten sollte die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf der individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung, ausschlaggebend sein.

Im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen wurden starke und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führende Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet bei Patienten, die Bisphosphonate angewendet haben. Diese Berichte waren jedoch selten. Zometa (Zoledronsäure) gehört zu dieser Arzneimittelgruppe. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit demselben Arzneimittel oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Zoledronsäure bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien an Tieren mit Zoledronsäure haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei Ratten wurde bei der niedrigsten untersuchten Dosierung (0,01 mg/kg Körpergewicht) erschwerte Geburt (Dystokie) beobachtet. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Zometa darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 1

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich Einzelfälle.

<i>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>	
Häufig:	Anämie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie
Selten:	Panzytopenie
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Geschmacksstörungen, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Gelegentlich:	Unruhe, Schlafstörungen
Selten:	Verwirrung
<i>Augenerkrankungen</i>	
Häufig:	Konjunktivitis
Gelegentlich:	Verschwommenes Sehen
Sehr selten:	Uveitis, Episkleritis
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit

Gelegentlich:	Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Dyspnoe, Husten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Pruritus, Ausschlag (einschließlich erythematöser und makulärer Ausschlag), verstärktes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Häufig:	Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe
Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems	
Gelegentlich:	Hypertonie, Hypotonie
Selten:	Bradykardie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Nierenfunktionsstörungen
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Selten:	Angioneurotisches Ödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, Flush)
Gelegentlich:	Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme
Laborwertveränderungen	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie
Häufig:	Erhöhung des Serum-Kreatinins und – Harnstoffs, Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Über Osteonekrosen (vorwiegend im Kieferbereich) wurde gelegentlich im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen berichtet. Dies betraf in erster Linie Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten 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, gut dokumentierte Risikofaktoren für Osteonekrosen der Kieferknochen einschließlich einer Tumordiagnose, verschiedener Begleittherapien (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, Behandlung mit Kortikosteroiden) sowie gleichzeitig bestehender Erkrankungen (z. B. Anämien, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen im Mundbereich). Obwohl keine Kausalität festgestellt wurde, sollten bei Patienten, die mit Zometa behandelt werden, vorsichtshalber dentale Eingriffe vermieden werden, da es zu einer verzögerten Genesung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4). In sehr seltenen Fällen führte eine Hypotonie zu Synkopen oder einem Kreislaufkollaps, insbesondere bei Patienten mit vorhandenen Risikofaktoren.

4.9 Überdosierung

Bisher liegen keine Erfahrungen über akute Intoxikationen mit Zometa vor. Patienten, die eine höhere als die empfohlene Dosierung erhalten haben, müssen sorgfältig überwacht werden. Eine klinisch relevante Hypokalzämie muss durch Infusion von Kalziumgluconat ausgeglichen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonat, ATC-Code: M05 BA 08

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

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

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

- *In vivo*: Hemmung der durch Osteoklasten verursachten Knochenresorption, wodurch das Mikro-Milieu des Knochenmarks verändert und dadurch weniger anfällig für das Wachstum von Tumorzellen wird. Außerdem: Anti-Angiogenese-Aktivität und analgetischer Effekt.
- *In vitro*: Hemmung der Osteoblastenproliferation; direkte zytostatische und 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, plazebokontrollierten Studie wurden Zometa und Plazebo zur Prävention von Skelettkomplikationen ("Skeletal Related Events" = SREs) bei Patienten mit Prostatakarzinom verglichen. Zometa 4 mg reduzierte signifikant den Anteil der Patienten, die mindestens eine SRE erlitten, verzögerte die Zeit (median) bis zum Auftreten der ersten SRE um mehr als 5 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate (Anzahl der SREs pro Patient und Jahr). Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa-Gruppe eine 36%ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Plazebo. Unter Zometa berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Plazebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zometa-Patienten erlitten pathologische Frakturen. Die Behandlungs-Effekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

In einer zweiten Studie zu anderen soliden Tumoren als Mamma- oder Prostatakarzinomen reduzierte Zometa 4 mg signifikant den Anteil der Patienten mit einer SRE, verlängerte im Median die Zeit bis zum ersten Auftreten einer SRE um mehr als 2 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate. Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa-Gruppe eine 30,7%ige Risikoreduktion für SREs im Vergleich zu Plazebo. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	214	208	214	208	214	208
Anteil Patienten mit SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Zeit bis zum Auftreten	488	321	NE	NE	NE	640

der ersten SRE in Tagen (median)						
p-Wert	0,009		0,020		0,055	
Skelettale Morbiditätsrate	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-Wert	0,005		0,023		0,060	
Risikoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	36	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,002		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

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

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

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

NZ Nicht zutreffend

In einer dritten doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie wurde die Anwendung von Zometa 4 mg mit 90 mg Pamidronsäure jeweils alle 3 bis 4 Wochen bei Patienten mit Multiplem Myelom oder Mammakarzinom und mindestens einer Knochenläsion verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Zometa 4 mg in der Prävention skelettbezogener Ereignisse eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie 90 mg Pamidronsäure. Die Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa 4 mg-Gruppe eine signifikante 16%ige Risikoreduktion im Vergleich zu Patienten, die Pamidronsäure erhalten hatten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0,151		0,672		0,026	
Skelettale Morbiditätsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-Wert	0,084		0,614		0,015	
Riskoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	16	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,03		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

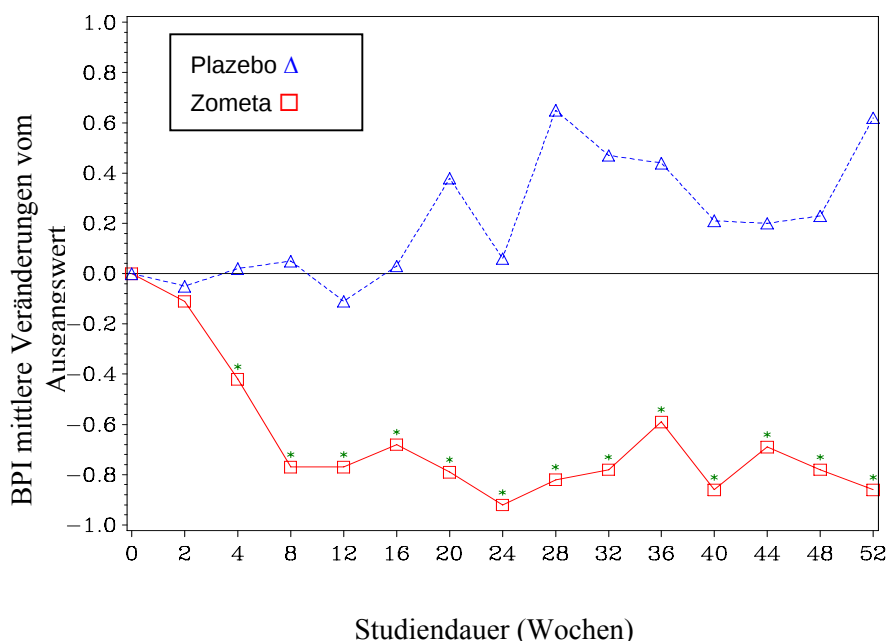
NZ Nicht zutreffend

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

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

In der mit Zometa behandelten Gruppe wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Schmerz-Scores (unter Verwendung des Brief Pain Inventory, BPI) nach 4 Wochen gesehen und zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt während der Studie, wenn mit Placebo verglichen wurde (Abbildung 1). Für Zometa lag der Schmerz-Score durchweg unterhalb des Ausgangswertes und die Schmerzverminderung wurde tendenziell von einer Reduktion des Schmerz-Scores begleitet.

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



Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft triphasisch: Eine schnelle, biphasige Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von $t_{1/2\alpha}$ 0,24 und $t_{1/2\beta}$ 1,87 Stunden, gefolgt von einer langandauernden Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von $t_{1/2\gamma}$ 146 Stunden. Auch nach Mehrfachgabe (alle 28 Tage) kommt es nicht zur Akkumulation von Wirkstoff im Plasma. Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden. Innerhalb der ersten 24 Stunden werden $39 \pm 16\%$ der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, während die Restmenge prinzipiell am Knochengewebe gebunden ist. Aus dem Knochengewebe wird Zoledronsäure sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf abgegeben und über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosierung $5,04 \pm 2,5$ l/h und wird durch Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht nicht beeinflusst. Eine Erhöhung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte am Ende der Infusion zu einer Abnahme der Zoledronsäurekonzentration 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 Tumorpatienten im Mittel bei 84 ± 29 ml/min (von 22 bis 143 ml/min) lag. Eine Populationsanalyse zeigte für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min (schwere Niereninsuffizienz) bzw. 50 ml/min (mittelschwere Niereninsuffizienz), dass die voraussagbare Clearance von Zoledronsäure 37% bzw. 72% derjenigen eines Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 84 ml/min betragen würde. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor.

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

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 Anwendung 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 wieder.

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 $\geq 0,2$ mg/kg. Obwohl beim Kaninchen keine Teratogenität oder Fetotoxizität beobachtet wurden, wurde maternale Toxizität gefunden.

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

Durchstechflasche mit Pulver: Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat
Ampulle mit Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Die rekonstituierte Zometa-Lösung darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen wie Ringer-Lösung gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Die gebrauchsfertige Infusionslösung ist chemisch und physikalisch bei 2°C – 8°C 24 Stunden stabil.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

Nach aseptischer Rekonstitution und Verdünnung wird empfohlen, die rekonstituierte und verdünnte Lösung unverzüglich zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeit und die

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung steht in Packungen mit 1 bzw. 4 bzw. 10 Durchstechflaschen und mit jeweils 1 bzw. 4 bzw. 10 Ampullen mit Wasser für Injektionslösung zur Verfügung. Nicht alle Packungsgrößen müssen sich im Handel befinden.

Durchstechflaschen für das Pulver: 6 ml Durchstechflaschen aus Glas (farblos, hydrolytische Klasse I, Ph. Eur.)

Ampulle mit Lösungsmittel: 5 ml Glasampulle (farblos)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver ist zunächst in der Durchstechflasche mit den 5 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke aus der beigegefügt Ampulle zu lösen. Das Pulver muss vollständig gelöst sein, bevor die Lösung entnommen wird. Die erforderliche Menge dieser rekonstituierten Lösung soll dann mit 100 ml einer kalziumfreien Infusionslösung (0,9% w/v Kochsalzlösung oder 5% w/v Glukoselösung) weiter verdünnt werden. Im Falle einer Kühlschranklagerung muss die gekühlte Lösung vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/01/176/001-003

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung: 20.03.2001
Datum der ersten Verlängerung: 20.03.2006

10. STAND DER INFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

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

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

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

Erwachsene und ältere Patienten

Die empfohlene Dosis für die Prävention skelettbezogener Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittenen, auf das Skelett ausgedehnten, Tumorerkrankungen beträgt 4 mg Zoledronsäure in Abständen von 3–4 Wochen. Das Konzentrat muss mit 100 ml einer sterilen 0,9% w/v Natriumchlorid- oder 5% w/v Glukoselösung weiter verdünnt und in einer einzigen, mindestens 15-minütigen intravenösen Infusion verabreicht werden.

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

Behandlung der TIH

Erwachsene und ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörungen

TIH:

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

mit TIH und einem Serum-Kreatinin $< 400 \mu\text{mol/l}$ oder $< 4,5 \text{ mg/dl}$ sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

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

Anweisungen zur Zubereitung der verminderten Dosen von Zometa

Entnehmen Sie das jeweils entsprechende Volumen des Infusionslösungskonzentrats:

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

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

Die Anwendung von Zometa bei Kindern wurde nicht untersucht. Zometa sollte bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden, bis weitere Daten zur Verfügung stehen.

4.3 Gegenanzeigen

Zometa Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung ist während der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Patienten mit klinisch bedeutsamer Überempfindlichkeit gegenüber Zoledronsäure, anderen Bisphosphonaten oder einem der sonstigen Bestandteile von Zometa kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor der Applikation von Zometa muss eingeschätzt werden, ob der Patient in einem adäquaten Hydratationszustand ist. Wenn das nicht der Fall ist, muss dieser vor der Applikation hergestellt werden.

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

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

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

Zometa wurde, wie auch andere Bisphosphonate, mit Berichten von Nierenfunktionsstörungen in Zusammenhang gebracht. Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen können, sind unter anderem Dehydratation, vorbestehende Nierenfunktionsstörungen, mehrere Behandlungszyklen mit Zometa und anderen Bisphosphonaten sowie die Anwendung anderer nephrotoxischer Substanzen. Auch wenn das Risiko bei einer Dosierung von 4 mg Zometa, gegeben über 15 Minuten, verringert ist, kann dennoch eine Verschlechterung der Nierenfunktion auftreten. Ein Anstieg des Serum-Kreatinins tritt bei einigen Patienten auch unter chronischer Anwendung von Zometa in der empfohlenen Dosis zur Prävention skelettbezogener Ereignisse auf, wenngleich weniger häufig.

Vor jeder Gabe von Zometa sollten die Serum-Kreatinin-Werte der Patienten bestimmt werden. Zu Beginn der Behandlung von Patienten mit Knochenmetastasen mit leichten und mittelschweren Nierenfunktionsstörungen werden niedrigere Dosen von Zometa empfohlen. Bei Hinweis auf eine Verschlechterung der Nierenfunktion während der Behandlung sollte Zometa abgesetzt werden. Zometa sollte erst dann erneut gegeben werden, wenn die Serum-Kreatinin-Werte nur noch maximal 10% über dem Ausgangswert liegen (siehe Abschnitt 4.2).

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

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

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

Bei Kindern wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Zometa nicht untersucht.

Osteonekrosen im Kieferbereich wurden in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, in deren Behandlungsschemata Bisphosphonate eingeschlossen waren. Viele dieser Patienten erhielten zusätzlich eine Chemotherapie und Kortikosteroide. Die Mehrzahl der berichteten Fälle trat bei gleichzeitiger dentaler Behandlung wie z. B. Zahnextraktion auf. Viele Patienten hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis.

Vor der Behandlung mit Bisphosphonaten sollte bei Patienten mit gleichzeitig vorhandenen Risikofaktoren (z. B. Tumoren, Chemotherapie, Kortikosteroide, mangelhafte Mundhygiene) eine zahnärztliche Untersuchung einschließlich einer geeigneten Beratung hinsichtlich prophylaktischer Maßnahmen erwogen werden.

Während der Behandlung sollten bei diesen Patienten invasive dentale Eingriffe möglichst vermieden werden. Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich auftritt, kann ein dentaler Eingriff zur Verschlechterung des Zustandes führen. Für Patienten, bei denen invasive dentale Eingriffe erforderlich sind, gibt es keine Daten, die darauf hinweisen, ob eine Unterbrechung der Bisphosphonat-Behandlung das Risiko einer Osteonekrose im Kieferbereich vermindert. Für den Behandlungsplan eines jeden Patienten sollte die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes, basierend auf der individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung, ausschlaggebend sein.

Im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen wurden starke und gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führende Knochen-, Gelenk- und Muskelschmerzen berichtet bei Patienten, die Bisphosphonate angewendet haben. Diese Berichte waren jedoch selten. Zometa (Zoledronsäure) gehört zu dieser Arzneimittelgruppe. Der Zeitpunkt des Auftretens der Symptome variierte vom ersten Tag nach Beginn der Behandlung bis zu mehreren Monaten später. Bei den meisten Patienten besserten sich die Symptome nach Beendigung der Behandlung. Bei einem Teil der Patienten traten die Symptome nach Reexposition mit demselben Arzneimittel oder einem anderen Bisphosphonat wieder auf.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten über die Anwendung von Zoledronsäure bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien an Tieren mit Zoledronsäure haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Bei Ratten wurde bei der niedrigsten untersuchten Dosierung (0,01 mg/kg Körpergewicht) erschwerte Geburt (Dystokie) beobachtet. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Zometa darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeitsangaben von Nebenwirkungen unter Zometa 4 mg beruhen hauptsächlich auf Daten, die bei

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 1

Die Nebenwirkungen sind entsprechend ihrer Häufigkeit geordnet. Die häufigste Nebenwirkung wird zuerst genannt. Folgende Beschreibung wird verwendet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) einschließlich Einzelfälle.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Häufig:	Anämie
Gelegentlich:	Thrombozytopenie, Leukopenie
Selten:	Panzytopenie
Erkrankungen des Nervensystems	
Häufig:	Kopfschmerzen
Gelegentlich:	Schwindel, Parästhesien, Geschmacksstörungen, Hypästhesie, Hyperästhesie, Tremor
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich:	Unruhe, Schlafstörungen
Selten:	Verwirrung
Augenerkrankungen	
Häufig:	Konjunktivitis
Gelegentlich:	Verschwommenes Sehen
Sehr selten:	Uveitis, Episkleritis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit
Gelegentlich:	Durchfall, Verstopfung, abdominale Schmerzen, Dyspepsie, Stomatitis, trockener Mund

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich:	Dyspnoe, Husten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich:	Pruritus, Ausschlag (einschließlich erythematöser und makulärer Ausschlag), verstärktes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Knochenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, generalisierte Schmerzen
Gelegentlich:	Muskelkrämpfe
Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems	
Gelegentlich:	Hypertonie, Hypotonie
Selten:	Bradykardie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Nierenfunktionsstörungen
Gelegentlich:	Akutes Nierenversagen, Hämaturie, Proteinurie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich:	Überempfindlichkeitsreaktionen
Selten:	Angioneurotisches Ödem
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig:	Fieber, grippeähnliche Symptome (einschließlich Müdigkeit, Schüttelfrost, Krankheitsgefühl, Flush)
Gelegentlich:	Asthenie, periphere Ödeme, Reaktionen an der Infusionsstelle (einschließlich Schmerz, Irritationen, Schwellung, Induration), Thoraxschmerzen, Gewichtszunahme
Laborwertveränderungen	
Sehr häufig:	Hypophosphatämie
Häufig:	Erhöhung des Serum-Kreatinins und – Harnstoffs, Hypokalzämie
Gelegentlich:	Hypomagnesiämie, Hypokaliämie
Selten:	Hyperkaliämie, Hypernatriämie

Über Osteonekrosen (vorwiegend im Kieferbereich) wurde gelegentlich im Rahmen der Spontanerfassung von Nebenwirkungen berichtet. Dies betraf in erster Linie Tumorpatienten, die mit Bisphosphonaten 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, gut dokumentierte Risikofaktoren für Osteonekrosen der Kieferknochen einschließlich einer Tumordiagnose, verschiedener Begleittherapien (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, Behandlung mit Kortikosteroiden) sowie gleichzeitig bestehender Erkrankungen (z. B. Anämien, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen im Mundbereich). Obwohl keine Kausalität festgestellt wurde, sollten bei Patienten, die mit Zometa behandelt werden, vorsichtshalber dentale Eingriffe vermieden werden, da es zu einer verzögerten Genesung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4). In sehr seltenen Fällen führte eine Hypotonie zu Synkopen oder einem Kreislaufkollaps, insbesondere bei Patienten mit vorhandenen Risikofaktoren.

4.9 Überdosierung

Bisher liegen keine Erfahrungen über akute Intoxikationen mit Zometa vor. Patienten, die eine höhere als die empfohlene Dosierung erhalten haben, müssen sorgfältig überwacht werden. Eine klinisch relevante Hypokalzämie muss durch Infusion von Kalziumgluconat ausgeglichen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Bisphosphonat, ATC-Code: M05 BA 08

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

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

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

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

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

In der ersten randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Studie wurden Zometa und Plazebo zur Prävention von Skelettkomplikationen ("Skeletal Related Events" = SREs) bei Patienten mit Prostatakarzinom verglichen. Zometa 4 mg reduzierte signifikant den Anteil der Patienten, die mindestens eine SRE erlitten, verzögerte die Zeit (median) bis zum Auftreten der ersten SRE um mehr als 5 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate (Anzahl der SREs pro Patient und Jahr). Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa-Gruppe eine 36%ige Risikoreduktion für das Auftreten von SREs im Vergleich zu Plazebo. Unter Zometa berichteten die Patienten über eine geringere Schmerzzunahme als unter Plazebo. Dieser Unterschied war nach 3, 9, 21 und 24 Monaten signifikant. Weniger Zometa-Patienten erlitten pathologische Frakturen. Die Behandlungs-Effekte waren bei Patienten mit blastischen Läsionen weniger ausgeprägt. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

In einer zweiten Studie zu anderen soliden Tumoren als Mamma- oder Prostatakarzinomen reduzierte Zometa 4 mg signifikant den Anteil der Patienten mit einer SRE, verlängerte im Median die Zeit bis zum ersten Auftreten einer SRE um mehr als 2 Monate und verringerte die skelettale Morbiditätsrate. Eine Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa-Gruppe eine 30,7%ige Risikoreduktion für SREs im Vergleich zu Plazebo. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	214	208	214	208	214	208
Anteil Patienten mit SREs (%)	38	49	17	25	26	33
p-Wert	0,028		0,052		0,119	
Zeit bis zum Auftreten	488 Tage	321	NE	NE	NE	640 Tage

der ersten SRE in Tagen (median)						
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 3: Ergebnisse zur Wirksamkeit (solide Tumoren außer Mammakarzinom und Prostatakarzinom)

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo	Zometa 4 mg	Plazebo
Anzahl (N)	257	250	257	250	257	250
Anteil Patienten mit SREs (%)	39	48	16	22	29	34
p-Wert	0,039		0,064		0,173	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	236	155	NE	NE	424	307
p-Wert	0,009		0,020		0,079	
Skelettale Morbiditätsrate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-Wert	0,012		0,066		0,099	
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 Zometa 4 mg mit 90 mg Pamidronsäure jeweils alle 3 bis 4 Wochen bei Patienten mit Multiplem Myelom oder Mammakarzinom und mindestens einer Knochenläsion verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass Zometa 4 mg in der Prävention skelettbezogener Ereignisse eine vergleichbare Wirksamkeit aufweist wie 90 mg Pamidronsäure. Die Multiple-Event-Analyse zeigte in der Zometa 4 mg-Gruppe eine signifikante 16%ige Risikoreduktion im Vergleich zu Patienten, die Pamidronsäure erhalten hatten. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

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

	<u>SRE (+TIH)</u>		<u>Frakturen*</u>		<u>Radiotherapie am Knochen</u>	
	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg	Zometa 4 mg	Pam 90 mg
Anzahl (N)	561	555	561	555	561	555
Anteil Patienten mit SREs (%)	48	52	37	39	19	24
p-Wert	0,198		0,653		0,037	
Zeit bis zum Auftreten der ersten SRE in Tagen (median)	376	356	NE	714	NE	NE
p-Wert	0,151		0,672		0,026	
Skelettale Morbiditätsrate	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-Wert	0,084		0,614		0,015	
Riskoreduktion gemäß Multiple-Event-Analyse** (%)	16	-	NZ	NZ	NZ	NZ
p-Wert	0,03		NZ		NZ	

* vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen

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

NE Nicht erreicht

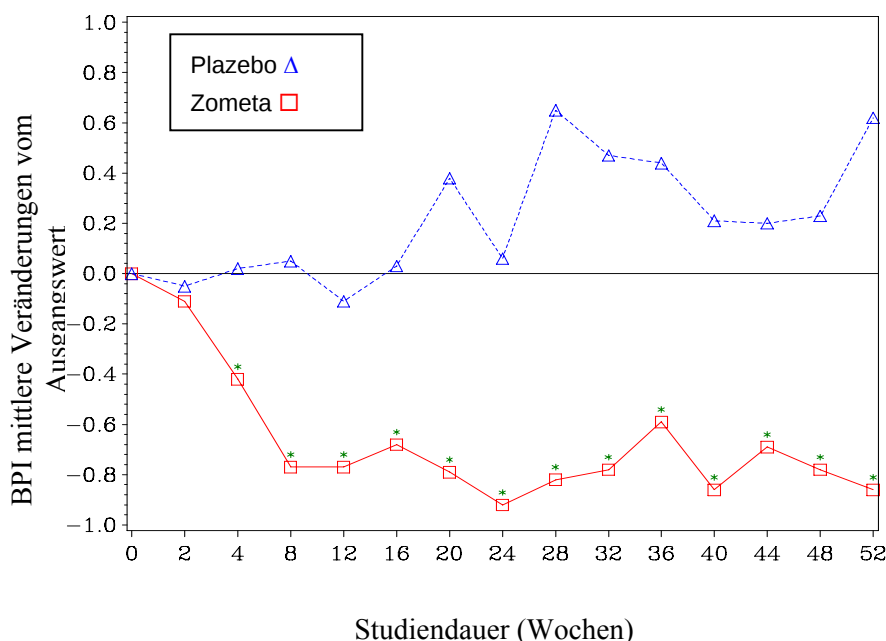
NZ Nicht zutreffend

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

Die SRE-Rate (Ereignisse/Personenjahre) beträgt für Zometa 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 Zometa behandelten Gruppe vs. 49,6% in der Plazebo-Gruppe ($p=0,003$). In dem mit Zometa behandelten Arm wurde am Ende der Studie die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SRE nicht erreicht und war im Vergleich zu Plazebo signifikant verzögert ($p=0,007$). In einer Analyse von Mehrfachereignissen verringerte Zometa das Risiko für SRE's um 41% (Risiko-Verhältnis 0,59, $p=0,019$) im Vergleich zu Plazebo.

In der mit Zometa behandelten Gruppe wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Schmerz-Scores (unter Verwendung des Brief Pain Inventory, BPI) nach 4 Wochen gesehen und zu jedem nachfolgenden Zeitpunkt während der Studie, wenn mit Plazebo verglichen wurde (Abbildung 1). Für Zometa lag der Schmerz-Score durchweg unterhalb des Ausgangswertes und die Schmerzverminderung wurde tendenziell von einer Reduktion des Schmerz-Scores begleitet.

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



Ergebnisse klinischer Studien in der Behandlung der TIH

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Die Ausscheidung von intravenös verabreichter Zoledronsäure verläuft triphasisch: Eine schnelle, biphasige Elimination aus der systemischen Zirkulation mit Halbwertszeiten von $t_{1/2\alpha}$ 0,24 und $t_{1/2\beta}$ 1,87 Stunden, gefolgt von einer langandauernden Eliminationsphase mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von $t_{1/2\gamma}$ 146 Stunden. Auch nach Mehrfachgabe (alle 28 Tage) kommt es nicht zur Akkumulation von Wirkstoff im Plasma. Zoledronsäure wird nicht metabolisiert, sondern unverändert über die Nieren ausgeschieden. Innerhalb der ersten 24 Stunden werden $39 \pm 16\%$ der verabreichten Dosis im Urin wiedergefunden, während die Restmenge prinzipiell am Knochengewebe gebunden ist. Aus dem Knochengewebe wird Zoledronsäure sehr langsam zurück in den systemischen Kreislauf abgegeben und über die Nieren ausgeschieden. Die Gesamtkörper-Clearance beträgt unabhängig von der Dosierung $5,04 \pm 2,5$ l/h und wird durch Geschlecht, Alter, Rasse und Körpergewicht nicht beeinflusst. Eine Erhöhung der Infusionszeit von 5 auf 15 Minuten führte am Ende der Infusion zu einer Abnahme der Zoledronsäurekonzentration 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 Tumorpatienten im Mittel bei 84 ± 29 ml/min (von 22 bis 143 ml/min) lag. Eine Populationsanalyse zeigte für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 20 ml/min (schwere Niereninsuffizienz) bzw. 50 ml/min (mittelschwere Niereninsuffizienz), dass die voraussagbare Clearance von Zoledronsäure 37% bzw. 72% derjenigen eines Patienten mit einer Kreatinin-Clearance von 84 ml/min betragen würde. Für Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) liegen nur wenige pharmakokinetische Daten vor.

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

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 Anwendung von 0,005 mg/kg einmal alle 2–3 Tage an Hunden über einen Zeitraum von bis zu 52 Wochen wurde ebenfalls gut vertragen.

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

In den Langzeitstudien mit wiederholter parenteraler Gabe am Tier zeigte sich, dass der Sicherheitsabstand hinsichtlich der renalen Effekte klein ist. Die kumulierten NOAELs („no observed adverse effect“) 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 führte 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 $\geq 0,2$ mg/kg zu teratogenen Effekten. Obwohl beim Kaninchen keine Teratogenität oder Fetotoxizität beobachtet wurden, wurde maternale Toxizität gefunden.

Mutagenität und Kanzerogenität:

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mannitol (Ph.Eur.)

Natriumcitrat

Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

Das Zometa-Konzentrat darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen wie Ringer-Lösung gemischt werden.

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Anforderungen an die Lagerung.

Nach aseptischer Verdünnung wird empfohlen, die verdünnte Lösung unverzüglich zu verwenden. Bei nicht sofortiger Verwendung liegen die Aufbewahrungszeit und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Anwendung in der Verantwortung des Benutzers. Die Zeitdauer zwischen Verdünnung, Aufbewahrung in einem Kühlschrank bei 2°C – 8°C und dem Ende der Anwendung darf 24 Stunden nicht übersteigen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Zometa 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung steht in Packungen mit 1 bzw. 4 bzw. 10 Durchstechflaschen zur Verfügung. Nicht alle Packungsgrößen müssen sich im Handel befinden.

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

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Anwendung müssen 5 ml Konzentrat aus einer Durchstechflasche oder die erforderliche entnommene Menge an Konzentrat mit 100 ml einer kalziumfreien Infusionslösung (0,9% w/v Kochsalzlösung oder 5% w/v Glukoselösung) weiter verdünnt werden. Im Falle einer Kühlschranklagerung muss die gekühlte Lösung vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/01/176/004-006

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

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

10. STAND DER INFORMATION

ANHANG II

- A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE
CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

A. INHABER DER HERSTELLUNGSERLAUBNIS, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Novartis Pharma GmbH, Roonstr. 25, D-90420 Nürnberg, Deutschland.

Die Herstellungserlaubnis wurde am 1. August 1997 durch das Regierungspräsidium Freiburg, Deutschland, erteilt.

B. BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH, DIE DEM INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN AUFERLEGT WERDEN**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

- **BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN HINSICHTLICH DER SICHEREN UND WIRKSAMEN ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nicht zutreffend.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 AMPULLE ALS
PACKUNGSEINHEIT / ORIGINALPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**
**FALTSCHACHTEL FÜR 4 DURCHSTECHFLASCHEN UND 4 AMPULLEN ALS
PACKUNGSEINHEIT / ORIGINALPACKUNG (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei).

3. HILFSSTOFFE

Sie enthält ausserdem Mannitol (Ph.Eur.) und Natriumcitrat.
Die Ampulle mit Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Durchstechflasche 4 mg
Eine Ampulle mit Lösungsmittel 5 ml
Vier Durchstechflaschen 4 mg
Vier Ampullen mit Lösungsmittel 5 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur nach Anweisung des Arztes anwenden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Keine besonderen Lagerungshinweise.

Die rekonstituierte Lösung ist 24 Stunden bei 2°C – 8°C haltbar.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/001	1 Durchstechflasche und 1 Ampulle
EU/1/01/176/002	4 Durchstechflaschen und 4 Ampullen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Bitte hier öffnen

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

-

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE UND 1 AMPULLE ALS
ZWISCHENPACKUNG / TEIL DER BÜNDELPACKUNG (OHNE BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zometa 4 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei).

3. HILFSSTOFFE

Sie enthält ausserdem Mannitol (Ph.Eur.) und Natriumcitrat.
Die Ampulle mit Lösungsmittel enthält Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Durchstechflasche 4 mg
Eine Ampulle mit Lösungsmittel 5 ml
Teil einer Bündelpackung aus 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche und 1 Ampulle mit
Lösungsmittel

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur nach Anweisung des Arztes anwenden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Keine besonderen Lagerungshinweise.

Die rekonstituierte Lösung ist 24 Stunden bei 2°C – 8°C haltbar.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Bitte hier öffnen

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

-

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**ANGABEN AUF DEM ETIKETT DER BÜNDELPACKUNG, DIE VON EINER NICHT-TRANSPARENTEN FOLIE UMHÜLLT WIRD (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Zometa 4 mg
Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei).

3. HILFSSTOFFE

Sie enthält ausserdem Mannitol (Ph.Eur.) und Natriumcitrat.
Die Ampulle mit Lösungsmittel enthält 5 ml Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung aus 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche und 1 Ampulle mit Lösungsmittel 5 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur nach Anweisung des Arztes anwenden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Keine besonderen Lagerungshinweise.

Die rekonstituierte Lösung ist 24 Stunden bei 2°C – 8°C haltbar.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/003

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Bitte hier öffnen

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

-

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zometa 4 mg
Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure
Nur zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

Die rekonstituierte Lösung ist 24 Stunden bei 2°C – 8°C haltbar.

MAH Logo

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**AMPULLENETIKETT****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Lösungsmittel für Zometa
Wasser für Injektionszwecke 5 ml

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Verwenden Sie den gesamten Inhalt.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

**FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE ALS PACKUNGSEINHEIT
(EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

**FALTSCHACHTEL FÜR 4 DURCHSTECHFLASCHEN ALS PACKUNGSEINHEIT
(EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei).

3. HILFSSTOFFE

Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Vier Durchstechflaschen mit je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur nach Anweisung des Arztes anwenden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Keine besonderen Lagerungshinweise.

Nach Verdünnung mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5% w/v Glukoselösung 24 Stunden bei 2°C – 8°C haltbar.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/004 1 Durchstechflasche
EU/1/01/176/005 4 Durchstechflaschen

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Bitte hier öffnen

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

-

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL FÜR 1 DURCHSTECHFLASCHE ALS ZWISCHENPACKUNG (OHNE BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei).

3. HILFSSTOFFE

Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Eine Durchstechflasche 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Teil einer Bündelpackung aus 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur nach Anweisung des Arztes anwenden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Keine besonderen Lagerungshinweise.
Nach Verdünnung mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5% w/v Glukoselösung 24 Stunden bei 2°C – 8°C haltbar.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

Bitte hier öffnen

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

-

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT DER BÜNDELPACKUNG, DIE VON EINER NICHT-TRANSPARENTEN FOLIE UMHÜLLT WIRD (EINSCHLIESSLICH BLUE BOX)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure (wasserfrei).

3. HILFSSTOFFE

Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat und Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Bündelpackung aus 10 Packungen mit jeweils 1 Durchstechflasche mit je 5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Nur zur intravenösen Anwendung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Nur nach Anweisung des Arztes anwenden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE

Keine besonderen Lagerungshinweise.
Nach Verdünnung mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5% w/v Glukoselösung 24 Stunden bei 2°C – 8°C haltbar.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN
--

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/01/176/006

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT

-

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**DURCHSTECHFLASCHE****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG**

Zometa 4 mg/5 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Zoledronsäure
Nur zur intravenösen Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**3. VERFALLDATUM**

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**6. WEITERE ANGABEN**

Nach Verdünnung mit 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5% w/v Glukoselösung 24 Stunden bei 2°C – 8°C haltbar.

MAH Logo

B. PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Zometa 4 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung Zoledronsäure

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Zometa und wofür wird es angewendet?
2. Was muss vor der Anwendung von Zometa beachtet werden?
3. Wie ist Zometa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zometa aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ZOMETA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Zometa wird als Infusion in eine Vene verabreicht.

Zoledronsäure ist ein Vertreter einer Substanzgruppe, die Bisphosphonate genannt wird. Sie wird zur Behandlung von Knochenmetastasen (Ausbreitung des Tumors) angewendet, um die Komplikationen der Knochenmetastasen, wie z. B. Knochenbrüche, zu verhindern und um bei Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) die überschüssige Menge an Kalzium im Blut wieder zu verringern. Zoledronsäure wirkt, indem sie sich an die Knochen anlagert und die Knochenumbaurate verlangsamt. Sie wird angewendet, um die Menge an Kalzium im Blut zu vermindern, wenn diese aufgrund eines Tumors zu hoch ist. Tumoren können die normale Umbaurate im Knochen dahingehend beschleunigen, dass die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen erhöht ist. Dieser Zustand wird als tumorinduzierte Hyperkalzämie bezeichnet.

2. WAS MUSS VOR DER ANWENDUNG VON ZOMETA BEACHTET WERDEN?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt gegeben hat.

Zometa darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie schwanger sind oder stillen,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Zoledronsäure, andere Bisphosphonate (der Substanzgruppe, zu der Zometa gehört) oder einen der sonstigen Bestandteile von Zometa sind.

Sagen Sie Ihrem Arzt vor der Anwendung von Zometa,

- wenn Sie Probleme mit der Leber haben oder hatten,
- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben oder hatten,
- wenn Sie Probleme mit dem Herz haben oder hatten,
- wenn Sie Schmerzen, Schwellungen oder Taubheitsgefühl im Kieferbereich oder das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder eine Lockerung der Zähne haben oder hatten.

Wenn Sie sich in zahnärztlicher Behandlung befinden oder Eingriffe im Mund- bzw. Zahnbereich vorgenommen werden sollen, informieren Sie Ihren Zahnarzt darüber, dass Sie mit Zometa behandelt werden.

Ihr Arzt wird den Erfolg der Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüfen. Er muss vor Beginn der Behandlung mit Zometa Blutuntersuchungen durchführen.

Um einem möglichen Flüssigkeitsverlust vorzubeugen, sollten Sie, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme vor der Infusion von Zometa achten.

Bei Anwendung von Zometa mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Es ist besonders wichtig, dass Ihr Arzt weiß, wenn Sie auch Aminoglykoside (Arzneimittel zur Behandlung schwerer Infektionen) einnehmen, da durch die Kombination dieser Arzneimittel mit Bisphosphonaten der Kalziumspiegel im Blut zu niedrig werden kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Thalidomid oder andere Arzneimittel einnehmen, die Ihre Nieren schädigen können.

Anwendung bei älteren Patienten

Zometa kann bei älteren Menschen angewendet werden. Es gibt keine Hinweise dafür, dass zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind.

Anwendung bei Kindern

Bei Kindern wurde die Anwendung von Zometa nicht untersucht und ist daher nicht zu empfehlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Zometa nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind. Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder glauben, dass Sie schwanger sein könnten.

Sie dürfen Zometa nicht anwenden, wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen von Zometa auf das Fahren, Bedienen von Maschinen oder auf die Durchführung anderer Tätigkeiten, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern, wurden nicht untersucht. Sie sollten daher bei der Durchführung solcher Tätigkeiten vorsichtig sein.

3. WIE IST ZOMETA ANZUWENDEN?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt, das Pflegepersonal oder der Apotheker geben.

Wie viel wird gegeben?

Die übliche Dosis beträgt 4 mg. Wenn Sie Nierenprobleme haben, wird Ihnen Ihr Arzt abhängig von der Schwere des Nierenproblems eine geringere Dosis verabreichen.

Wie Zometa anzuwenden ist

Zometa wird mit einer Infusion über mindestens 15 Minuten in eine Vene verabreicht. Wenn Ihr Kalziumspiegel nicht krankhaft erhöht ist (Hyperkalzämie), werden Sie zusätzlich jeden Tag Kalzium und Vitamin D erhalten.

Wann wird Zometa verabreicht?

Ihr Arzt wird festlegen, wann Ihnen Zometa gegeben wird.

Wie lange wird Zometa angewendet?

Wenn Sie wegen Knochenmetastasen behandelt werden, werden Sie alle 3 bis 4 Wochen eine Zometa-

Infusion erhalten.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie oft Sie die Infusionen erhalten sollten.

Wenn Sie wegen TIH behandelt werden, wird Ihnen normalerweise nur eine einzige Zometa-Infusion gegeben.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Zometa Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind für gewöhnlich leicht und verschwinden in der Regel nach kurzer Zeit.

Berichten Sie Ihrem Arzt so bald wie möglich über jede der nachfolgenden Nebenwirkungen:

Erhöhung der Körpertemperatur. Ein Drittel der Patienten unter Zometa berichtete über Kopfschmerzen und ein grippeähnliches Krankheitsbild mit Fieber, Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit, Schüttelfrost und Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen. In den meisten Fällen war keine spezifische Behandlung erforderlich. Die Symptome verschwanden nach einigen Stunden oder Tagen. In sehr seltenen Fällen wurde über starke Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen berichtet, die gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führten.

Gelegentlich können bei einigen Patienten Knochenschäden im Kiefer (Osteonekrosen) auftreten. Anzeichen dafür können Schmerzen im Mund, an den Zähnen und/oder im Kieferbereich sowie Schwellungen oder Geschwüre im Mund, Taubheitsgefühl oder das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder Zahnverlust sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Onkologen und Zahnarzt, falls Sie solche Symptome feststellen.

Weitere häufige Nebenwirkungen sind:

- Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis); wie bei anderen Bisphosphonaten (die Substanzgruppe, zu der Zometa gehört)
- Hinweise auf Veränderungen der Nierenfunktion (Erhöhung der Kreatinin-Werte) in Blut-Tests. Solche Veränderungen sind auch für andere Arzneimittel dieser Klasse bekannt. Außerdem wurde über einige Fälle von Nierenerkrankungen berichtet. Es ist unklar, ob diese Fälle durch Zometa verursacht wurden.

Gelegentlich können die Nebenwirkungen auch Überempfindlichkeitsreaktionen, Bluthochdruck, Kurzatmigkeit, Schwindel, Schlafstörungen, Kribbeln oder Taubheitsgefühl der Hände oder Füße oder Durchfall einschließen. Ebenso wurde gelegentlich über Fälle von erniedrigtem Blutdruck berichtet; in sehr seltenen Fällen führte dies zu Ohnmachtsanfällen.

Gelegentlich können Hautreaktionen (Rötung und Schwellung) an der Infusionsstelle auftreten. Hautausschlag, Juckreiz und Schmerzen im Brustbereich wurden beobachtet. Selten traten ein verlangsamter Herzschlag und Verwirrung auf.

Anämie, ein Zustand, bei dem die Zahl der roten Blutzellen verringert ist, wurde beobachtet. In einigen Fällen wurden niedrige Werte von weißen Blutzellen und Blutplättchen beobachtet. Die Kalzium-, Phosphat-, Magnesium- und Kaliumspiegel im Blut könnten ohne Krankheitsanzeichen zu niedrig werden. Ihr Arzt wird dies überwachen und die notwendigen Maßnahmen ergreifen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker oder das Pflegepersonal, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST ZOMETA AUFZUBEWAHREN?

Ihr Arzt, das Pflegepersonal oder der Apotheker wissen wie Zometa ordnungsgemäß aufbewahrt werden

muss.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Zometa enthält:

- Der Wirkstoff von Zometa ist: Zoledronsäure
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat

Wie Zometa aussieht und Inhalt der Packung

Zometa wird als Pulver in Durchstechflaschen bereitgestellt. Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure.

Jede Packung enthält die Durchstechflasche mit dem Pulver zusammen mit einer Ampulle mit 5 ml Wasser für Injektionszwecke, mit dem das Pulver aufgelöst wird. Zometa wird in Packungsgrößen mit 1, 4 oder 10 Durchstechflaschen sowie mit 1, 4 oder 10 Ampullen angeboten. Nicht alle Packungsgrößen müssen sich im Handel befinden.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-9049 Nürnberg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: + 371 7 103 060

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel. +370 5 269 16 50

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Slovenská republika

Novartis s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am

INFORMATIONEN FÜR HEILBERUFE

Wie ist Zometa herzustellen und zu verabreichen?

- Zur Herstellung einer Infusionslösung mit 4 mg Zometa sind 5 ml Wasser für Injektionszwecke aus der in der Packung mitgelieferten Ampulle unter aseptischen Bedingungen in die Durchstechflasche mit Zometa Pulver zu überführen. Die Durchstechflasche anschließend leicht schütteln, um das Pulver zu lösen.
- Die rekonstituierte Zometa-Lösung (5 ml) ist mit 100 ml einer kalziumfreien Infusionslösung weiter zu verdünnen. Wenn eine geringere Dosis von Zometa angewendet werden soll, entnehmen Sie zuerst das entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung (4 mg/5 ml) wie unten beschrieben und verdünnen es dann weiter mit 100 ml der Infusionslösung. Um potenzielle Unverträglichkeiten zu vermeiden, muss zur Verdünnung entweder eine 0,9% w/v Natriumchloridlösung oder eine 5% w/v Glukoselösung verwendet werden.

Die rekonstituierte Zometa-Lösung darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen, wie z. B. Ringer-Lösung, gemischt werden.

Anweisung zur Zubereitung geringerer Dosen von Zometa:

Entnehmen Sie das entsprechende Volumen der rekonstituierten Lösung (4 mg/5 ml) 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
- Vorzugsweise sollte die Zometa-Infusionslösung unverzüglich verwendet werden. Wenn die Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, liegt die Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des behandelnden Arztes und muss im Kühlschrank bei 2°C – 8°C erfolgen. Gekühlte Lösungen müssen vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.
 - Die Zeitdauer zwischen Rekonstitution, Verdünnung, Aufbewahrung in einem Kühlschrank und dem Ende der Anwendung darf 24 Stunden nicht übersteigen.
 - Die Zometa-Infusionslösung wird durch eine einzige 15-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Um eine angemessene Hydratation zu gewährleisten, muss der Flüssigkeitsstatus der Patienten vor und nach der Gabe von Zometa bestimmt werden.
 - Sowohl Studien mit Glasflaschen als auch mit unterschiedlichen Infusionsbeuteln und Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen (vorgefüllt mit 0,9% w/v Natriumchlorid- oder 5% w/v Glukoselösung) zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zometa.
 - Weil keine Daten über die Kompatibilität von Zometa mit anderen intravenös zu verabreichenden Substanzen vorhanden sind, darf Zometa nicht mit anderen Arzneimitteln/Substanzen gemischt werden und muss immer über eine getrennte Infusionslinie gegeben werden.

Wie ist Zometa aufzubewahren?

- Zometa ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Zometa darf nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.
- Vorzugsweise sollte die Zometa-Infusionslösung unverzüglich verwendet werden. Wenn die Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, liegt die Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und muss im Kühlschrank bei 2°C – 8°C erfolgen.
- Die Zeitdauer zwischen Rekonstitution, Verdünnung, Aufbewahrung in einem Kühlschrank und dem Ende der Anwendung darf 24 Stunden nicht übersteigen.

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt, Apotheker oder das Pflegepersonal.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Zometa und wofür wird es angewendet?
2. Was muss vor der Anwendung von Zometa beachtet werden?
3. Wie ist Zometa anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Zometa aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ZOMETA UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Das Zometa-Konzentrat muss vor der Infusion in eine Vene weiter verdünnt werden.

Zoledronsäure ist ein Vertreter einer Substanzgruppe, die Bisphosphonate genannt wird. Sie wird zur Behandlung von Knochenmetastasen (Ausbreitung des Tumors) angewendet, um Komplikationen der Knochenmetastasen, wie z. B. Knochenbrüche, zu verhindern und um bei Patienten mit tumorinduzierter Hyperkalzämie (TIH) die überschüssige Menge an Kalzium im Blut wieder zu verringern. Zoledronsäure wirkt, indem sie sich an die Knochen anlagert und die Knochenumbaurate verlangsamt. Sie wird angewendet, um die Menge an Kalzium im Blut zu vermindern, wenn diese aufgrund eines Tumors zu hoch ist. Tumore können die normale Umbaurate im Knochen dahingehend beschleunigen, dass die Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen erhöht ist. Dieser Zustand wird als tumorinduzierte Hyperkalzämie bezeichnet.

2. WAS MUSS VOR DER ANWENDUNG VON ZOMETA BEACHTET WERDEN?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt gegeben hat.

Zometa darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie schwanger sind oder stillen,
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Zoledronsäure, andere Bisphosphonate (der Substanzgruppe, zu der Zometa gehört) oder einen der sonstigen Bestandteile von Zometa sind.

Sagen Sie Ihrem Arzt vor der Anwendung von Zometa,

- wenn Sie Probleme mit der Leber haben oder hatten,
- wenn Sie Probleme mit den Nieren haben oder hatten,
- wenn Sie Probleme mit dem Herz haben oder hatten,
- wenn Sie Schmerzen, Schwellungen oder Taubheitsgefühl im Kieferbereich oder das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder eine Lockerung der Zähne haben oder hatten.

Wenn Sie sich in zahnärztlicher Behandlung befinden oder Eingriffe im Mund- bzw. Zahnbereich vorgenommen werden sollen, informieren Sie Ihren Zahnarzt darüber, dass Sie mit Zometa behandelt werden.

Ihr Arzt wird den Erfolg der Behandlung in regelmäßigen Abständen überprüfen. Er muss vor Beginn der Behandlung mit Zometa Blutuntersuchungen durchführen.

Um einem möglichen Flüssigkeitsverlust vorzubeugen, sollten Sie, entsprechend den Anweisungen Ihres Arztes, auf eine ausreichende Flüssigkeitsaufnahme vor der Infusion von Zometa achten.

Bei Anwendung von Zometa mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen / anwenden bzw. vor kurzem eingenommen / angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Es ist besonders wichtig, dass Ihr Arzt weiß, wenn Sie auch Aminoglykoside (Arzneimittel zur Behandlung schwerer Infektionen) einnehmen, da durch die Kombination dieser Arzneimittel mit Bisphosphonaten der Kalziumspiegel im Blut zu niedrig werden kann. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie Thalidomid oder andere Arzneimittel einnehmen, die Ihre Nieren schädigen können.

Anwendung bei älteren Patienten

Zometa kann bei älteren Menschen angewendet werden. Es gibt keine Hinweise dafür, dass zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen erforderlich sind.

Anwendung bei Kindern

Bei Kindern wurde die Anwendung von Zometa nicht untersucht und ist daher nicht zu empfehlen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie dürfen Zometa nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind. Sagen Sie Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder glauben, dass Sie schwanger sein könnten.

Sie dürfen Zometa nicht anwenden, wenn Sie stillen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen von Zometa auf das Fahren, Bedienen von Maschinen oder auf die Durchführung anderer Tätigkeiten, die Ihre volle Aufmerksamkeit erfordern, wurden nicht untersucht. Sie sollten daher bei der Durchführung solcher Tätigkeiten vorsichtig sein.

3. WIE IST ZOMETA ANZUWENDEN?

Befolgen Sie sorgfältig alle Anweisungen, die Ihnen Ihr Arzt, das Pflegepersonal oder der Apotheker geben.

Wie viel wird gegeben?

Die übliche Dosis beträgt 4 mg. Wenn Sie Nierenprobleme haben, wird Ihnen Ihr Arzt abhängig von der Schwere des Nierenproblems eine geringere Dosis verabreichen.

Wie Zometa anzuwenden ist

Zometa wird mit einer Infusion über mindestens 15 Minuten in eine Vene verabreicht. Wenn Ihr Kalzium-Spiegel nicht krankhaft erhöht ist (Hyperkalzämie), werden Sie zusätzlich jeden Tag Kalzium und Vitamin D erhalten.

Wann wird Zometa verabreicht?

Ihr Arzt wird festlegen, wann Ihnen Zometa gegeben wird.

Wie lange wird Zometa angewendet?

Wenn Sie wegen Knochenmetastasen behandelt werden, werden Sie alle 3 bis 4 Wochen eine Zometa-

Infusion erhalten.

Ihr Arzt wird entscheiden, wie oft Sie die Infusionen erhalten müssen.

Wenn Sie wegen TIH behandelt werden, wird Ihnen normalerweise nur eine einzige Zometa-Infusion gegeben.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Zometa Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die häufigsten Nebenwirkungen sind für gewöhnlich leicht und verschwinden in der Regel nach kurzer Zeit.

Berichten Sie Ihrem Arzt so bald wie möglich über jede der nachfolgenden Nebenwirkungen:

Erhöhung der Körpertemperatur. Ein Drittel der Patienten unter Zometa berichtete über Kopfschmerzen und ein grippeähnliches Krankheitsbild mit Fieber, Müdigkeit, Schwäche, Benommenheit, Schüttelfrost und Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen. In den meisten Fällen war keine spezifische Behandlung erforderlich. Die Symptome verschwanden nach einigen Stunden oder Tagen. In sehr seltenen Fällen wurde über starke Knochen-, Gelenk- und/oder Muskelschmerzen berichtet, die gelegentlich zur Einschränkung der Beweglichkeit führten.

Gelegentlich können bei einigen Patienten Knochenschäden im Kiefer (Osteonekrosen) auftreten. Anzeichen dafür können Schmerzen im Mund, an den Zähnen und/oder im Kieferbereich sowie Schwellungen oder Geschwüre im Mund, Taubheitsgefühl oder das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder Zahnverlust sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Onkologen und Zahnarzt, falls Sie solche Symptome feststellen.

Weitere häufige Nebenwirkungen sind:

- Magen-Darm-Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen sowie Appetitverlust
- Bindehautentzündung (Konjunktivitis); wie bei anderen Bisphosphonaten (die Substanzgruppe, zu der Zometa gehört)
- Hinweise auf Veränderungen der Nierenfunktion (Erhöhung der Kreatinin-Werte) in Blut-Tests. Solche Veränderungen sind auch für andere Arzneimittel dieser Klasse bekannt. Außerdem wurde über einige Fälle von Nierenerkrankungen berichtet. Es ist unklar, ob diese Fälle durch Zometa verursacht wurden.

Gelegentlich können die Nebenwirkungen auch Überempfindlichkeitsreaktionen, Bluthochdruck, Kurzatmigkeit, Schwindel, Schlafstörungen, Kribbeln oder Taubheitsgefühl der Hände oder Füße oder Durchfall einschließen. Ebenso wurde gelegentlich über Fälle von erniedrigtem Blutdruck berichtet; in sehr seltenen Fällen führte dies zu Ohnmachtsanfällen.

Gelegentlich können Hautreaktionen (Rötung und Schwellung) an der Infusionsstelle auftreten. Hautausschlag, Juckreiz und Schmerzen im Brustbereich wurden beobachtet. Selten traten ein verlangsamter Herzschlag und Verwirrung auf.

Anämie, ein Zustand, bei dem die Zahl der roten Blutzellen verringert ist, wurde beobachtet. In einigen Fällen wurden niedrige Werte von weißen Blutzellen und Blutplättchen beobachtet. Die Kalzium-, Phosphat-, Magnesium- und Kaliumspiegel im Blut könnten ohne Krankheitsanzeichen zu niedrig werden. Ihr Arzt wird dies überwachen und die notwendigen Maßnahmen ergreifen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker oder das Pflegepersonal, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

5. WIE IST ZOMETA AUFZUBEWAHREN?

Ihr Arzt, das Pflegepersonal oder der Apotheker wissen wie Zometa ordnungsgemäß aufbewahrt werden

muss.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Zometa enthält:

- Der Wirkstoff von Zometa ist: Zoledronsäure
- Die sonstigen Bestandteile sind: Mannitol (Ph.Eur.), Natriumcitrat, Wasser für Injektionszwecke

Wie Zometa aussieht und Inhalt der Packung

Zometa wird als flüssiges Konzentrat in Durchstechflaschen bereitgestellt. Eine Durchstechflasche enthält 4 mg Zoledronsäure.

Jede Packung enthält die Durchstechflasche mit dem Konzentrat. Zometa wird in Packungsgrößen mit 1, 4 oder 10 Durchstechflaschen angeboten. Es müssen sich nicht alle Packungsgrößen im Handel befinden.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-9049 Nürnberg
Deutschland

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma GmbH
Tél/Tel: +49 911 273 0

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2298 3217

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 111

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 60 62 400

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Δημητριάδης και Παπαέλληνας Ατδ
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: + 371 7 103 060

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel. +370 5 269 16 50

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 550 8888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 77

Slovenská republika

Novartis s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 9 61 33 22 11

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt am

INFORMATIONEN FÜR HEILBERUFE

Wie ist Zometa herzustellen und zu verabreichen?

- Zur Herstellung einer Infusionslösung mit 4 mg Zometa muss das Zometa-Konzentrat (5,0 ml) mit 100 ml einer kalziumfreien Infusionslösung weiter verdünnt werden. Wenn eine geringere Dosis von Zometa angewendet werden soll, entnehmen Sie zuerst das entsprechende Volumen des Infusionslösungskonzentrats wie unten beschrieben und verdünnen es dann weiter mit 100 ml der Infusionslösung. Um potenzielle Unverträglichkeiten zu vermeiden, muss zur Verdünnung entweder eine 0,9% w/v Natriumchloridlösung oder eine 5% w/v Glukoselösung verwendet werden.

Die rekonstituierte Zometa-Lösung darf nicht mit kalziumhaltigen Lösungen, wie z. B. Ringer-Lösung, gemischt werden.

Anweisung zur Zubereitung geringerer Dosen von Zometa:

Entnehmen Sie das entsprechende Volumen des Infusionslösungskonzentrats 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
- Vorzugsweise sollte die Zometa-Infusionslösung unverzüglich nach der Zubereitung verwendet werden. Wenn die Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, liegt die Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des behandelnden Arztes und muss im Kühlschrank bei 2°C – 8°C erfolgen. Gekühlte Lösungen müssen vor der Anwendung auf Raumtemperatur gebracht werden.
 - Die Zeitdauer zwischen Verdünnung, Aufbewahrung in einem Kühlschrank und dem Ende der Anwendung darf 24 Stunden nicht übersteigen.
 - Die Zometa-Infusionslösung wird durch eine einzige 15-minütige intravenöse Infusion verabreicht. Um eine angemessene Hydratation zu gewährleisten, muss der Flüssigkeitsstatus der Patienten vor und nach der Gabe von Zometa bestimmt werden.
 - Sowohl Studien mit Glasflaschen als auch mit unterschiedlichen Infusionsbeuteln und Infusionsschläuchen aus Polyvinylchlorid, Polyethylen und Polypropylen (vorgefüllt mit 0,9% w/v Natriumchlorid- oder 5% w/v Glukoselösung) zeigten keine Inkompatibilitäten mit Zometa.
 - Weil keine Daten über die Kompatibilität von Zometa mit anderen intravenös zu verabreichenden Substanzen vorhanden sind, darf Zometa nicht mit anderen Arzneimitteln/Substanzen gemischt werden und muss immer über eine getrennte Infusionslinie gegeben werden.

Wie ist Zometa aufzubewahren?

- Zometa ist für Kinder unzugänglich aufzubewahren.
- Zometa darf nach dem auf der Packung angegebenen Verfallsdatum nicht mehr angewendet werden.
- Vorzugsweise sollte die gebrauchsfertige Zometa-Infusionslösung unverzüglich verwendet werden. Wenn die Lösung nicht unverzüglich verwendet wird, liegt die Aufbewahrung vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und muss im Kühlschrank bei 2°C – 8°C erfolgen.
- Die Zeitdauer zwischen Verdünnung, Aufbewahrung in einem Kühlschrank und dem Ende der Anwendung darf 24 Stunden nicht übersteigen.