



**Datum:** 21.07.2015  
**Kontakt:** Ing. Veronika Iro  
**Abteilung:** REGA  
**Tel. / Fax:** +43 (0) 505 55 – 36247  
**E-Mail:** pv-implementation@ages.at  
**Unser Zeichen:** 16c-150716-00097-A-PHV  
**Ihr Zeichen:**

## PHV-issue: Zoledronsäure (zur Anwendung bei Krebs und bei Frakturen)

Sehr geehrte Damen und Herren,

gemäß Durchführungsbeschluss der Kommission C(2015) 4703 vom 03. Juli 2015 betreffend die Zulassungen für Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Zoledronsäure (zur Anwendung bei Krebs und bei Frakturen)“ hat die Europäische Kommission gemäß Artikel 107e der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates entschieden, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller Humanarzneimittel mit dem Wirkstoff „Zoledronsäure (zur Anwendung bei Krebs und bei Frakturen)“ aufzunehmen und folgende Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen ausgesprochen. (siehe: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/ho25623.htm#EndOfPage>)



## **Ergänzungen, die in den relevanten Abschnitten der „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ aufzunehmen sind**

- Abschnitt 4.2

Der Text sollte wie folgt ergänzt werden:

[Bezeichnung des Arzneimittels] darf Patienten nur von Ärzten mit Erfahrung bei der Anwendung von intravenösen Bisphosphonaten verschrieben und verabreicht werden. An Patienten, die mit [Bezeichnung des Arzneimittels] behandelt werden, sollen die Packungsbeilage und die Erinnerungskarte für Patienten ausgehändigt werden.

- Abschnitt 4.4

Die Warnhinweise zu ONJ sind zu aktualisieren. Der nachfolgend vorgeschlagene Text soll die derzeitigen Warnhinweise zu ONJ ersetzen:

### Osteonekrosen im Kieferbereich

Über Osteonekrosen im Kieferbereich (ONJ) wurde gelegentlich in klinischen Studien und nach Markteinführung bei Patienten berichtet, die mit [Bezeichnung des Arzneimittels] behandelt wurden.

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

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

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

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

Während der Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] sollten alle Patienten ermutigt werden, auf eine gute Mundhygiene zu achten, routinemäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen zu lassen und sofort über Symptome im Mund, wie Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen oder das Nichtverheilen von Wunden oder Sekretaustritt zu berichten. Während der Behandlung sollten invasive zahnärztliche Eingriffe nur nach sorgfältiger Abwägung durchgeführt und die zeitliche Nähe zur Verabreichung von Zoledronsäure vermieden werden.

Bei Patienten, bei denen während der Behandlung mit Bisphosphonaten eine Osteonekrose im Kieferbereich auftritt, kann ein 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.

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

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

- Abschnitt 4.8

#### Osteonekrose des Kieferknochens

Über Osteonekrosen (~~vorwiegend~~ im Kieferbereich) wurde in erster Linie bei Tumorpatienten berichtet, die mit Arzneimitteln, welche die Knochenresorption hemmen wie z. B. [Bezeichnung des Arzneimittels], behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). Viele dieser Patienten erhielten gleichzeitig eine Chemotherapie oder Kortikosteroide und hatten Anzeichen einer lokalen Infektion einschließlich Osteomyelitis. Die Mehrzahl der Berichte bezieht sich auf Tumorpatienten nach Zahnextraktion oder anderen dentalen Eingriffen. ~~Es gibt zahlreiche, dokumentierte Risikofaktoren für Osteonekrosen der Kieferknochen einschließlich einer Tumordiagnose, verschiedener Begleittherapien (z. B. Chemo- oder Radiotherapie, Behandlung mit Kortikosteroiden) sowie gleichzeitig bestehender Erkrankungen (z. B. Anämien, Koagulopathien, Infektionen, vorbestehende Erkrankungen im Mundbereich). Obwohl keine Kausalität festgestellt wurde, wird empfohlen, bei Patienten, die mit Zometa behandelt werden, vorsichtshalber dentale Eingriffe zu vermeiden, da es zu einer verzögerten Genesung kommen kann (siehe Abschnitt 4.4).~~

#### **Ergänzungen, die in den relevanten Abschnitten der Packungsbeilage aufzunehmen sind**

Die nachfolgenden Abschnitte der Packungsbeilage sind wie folgt zu ändern:

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels] beachten?**

[...]

#### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

#### **Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt vor der Anwendung von [Bezeichnung des Arzneimittels]:**

- wenn Sie **Probleme mit den Nieren** haben oder hatten.
- wenn Sie **Schmerzen, Schwellungen oder Taubheitsgefühl** im Kieferbereich, das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder eine Lockerung der Zähne haben oder hatten. Ihr Arzt empfiehlt Ihnen möglicherweise, sich einer zahnärztlichen Untersuchung zu unterziehen, bevor Sie eine Behandlung mit [Bezeichnung des Arzneimittels] beginnen.
- wenn Sie eine **Zahnbehandlung** oder einen zahnchirurgischen Eingriff vor sich haben, sagen Sie Ihrem Zahnarzt, dass Sie mit [Bezeichnung des Arzneimittels] behandelt werden und informieren Sie Ihren Arzt über Ihre Zahnbehandlung.

Während Sie mit [Bezeichnung des Arzneimittels] behandelt werden, sollten Sie auf eine gute Mundhygiene (einschließlich regelmäßigem Zähneputzen) achten und regelmäßige zahnärztliche Kontrolluntersuchungen durchführen lassen.

Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt und Zahnarzt, wenn bei Ihnen irgendwelche Probleme mit Ihrem Mund und Ihren Zähnen auftreten, wie z. B. Lockerung der Zähne, Schmerzen oder Schwellungen, nicht-verheilende Wunden oder ablaufendes Sekret im Mund oder Kieferbereich, da dies Anzeichen einer sogenannten Kieferosteonekrose sein können.

Bei Patienten, die begleitend eine Chemotherapie und/oder Strahlentherapie erhalten, die gleichzeitig Steroide einnehmen, die sich gleichzeitig einer zahnchirurgischen Operation unterziehen, die keine regelmäßigen zahnärztlichen Kontrolluntersuchungen durchführen lassen, die Zahnfleischerkrankungen haben, die rauchen, oder die zuvor mit einem Biphosphonat (zur Behandlung oder Vorbeugung von

Knochenerkrankungen) behandelt wurden, besteht eventuell ein höheres Risiko für die Entwicklung einer Osteonekrose im Kieferbereich.

[...]

#### **4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

**Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Patienten betreffen):**

Schmerzen im Mund, an den Zähnen und/oder am Kiefer, Schwellungen oder nicht-heilende wunde Stellen im Mund oder am Kiefer, ablaufendes Sekret im Mund oder Kieferbereich, Taubheitsgefühl oder das „Gefühl eines schweren Kiefers“ oder Zahnverlust. Dies könnten Anzeichen einer Knochenschädigung im Kiefer (Osteonekrose) sein. Verständigen Sie unverzüglich Ihren Arzt und Zahnarzt, wenn Sie eines dieser Symptome bemerken, während Sie mit [Bezeichnung des Arzneimittels] behandelt werden oder nach Beendigung der Behandlung.

## **Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

### **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat sicherzustellen, dass eine Erinnerungskarte für Patienten, basierend auf dem zugestimmten Text der wissenschaftlichen Schlussfolgerung, zu Osteonekrose im Kieferbereich implementiert wird.