

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledronate EG 5 mg/100 ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon met 100 ml oplossing bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

Eén ml van de oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

Hulpstoff(en) met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml Zoledronate EG, d.w.z. is in wezen 'natriumvrij'.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere, kleurloze, steriele oplossing.

pH: 5,50-7,00

Osmolaliteit (Osmol / kg): 0,23-0,33

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose

- bij postmenopauzale vrouwen
- bij volwassen mannen

met een verhoogd risico op fracturen, inclusief diegenen met een recente, laagenergetische heupfractuur.

Behandeling van osteoporose geassocieerd met langdurige therapie met systemische glucocorticosteroiden

- bij postmenopauzale vrouwen
- bij volwassen mannen

met een verhoogd risico op fracturen.

Behandeling van de botziekte van Paget bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór de toediening van Zoledronate EG. Dit is vooral belangrijk voor ouderen (≥ 65 jaar) en voor patiënten die een diuretische behandeling krijgen.

Het wordt aanbevolen toereikend calcium en vitamine D in te nemen in combinatie met behandeling met Zoledronate EG.

Osteoporose

Voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose, osteoporose bij mannen en de behandeling van osteoporose geassocieerd met langdurige therapie met systemische glucocorticosteroïden, bedraagt de aanbevolen dosis één intraveneuze infusie van 5 mg Zoledronate EG, eenmaal per jaar toegediend.

De optimale duur van de behandeling van osteoporose met een bisfosfonaat is niet vastgesteld. De noodzaak van voortgezette behandeling moet periodiek heroverwogen worden op basis van de voordelen en mogelijke risico's van Zoledronate EG voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Bij patiënten met een recente, laagenergetische heupfractuur wordt aanbevolen de infusie van Zoledronate EG minstens twee weken na de operatie van de heupfractuur te geven (zie rubriek 5.1). Bij patiënten met een recente, laagenergetische heupfractuur wordt vóór de eerste infusie van Zoledronate EG een oplaaddosis van 50.000 tot 125.000 IE vitamine D, oraal of intramusculair, aanbevolen.

Ziekte van Paget

Voor de behandeling van de ziekte van Paget dient Zoledronate EG uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van de botziekte van Paget. De aanbevolen dosis bedraagt één intraveneuze infusie van 5 mg Zoledronate EG. Het wordt voor patiënten met de ziekte van Paget sterk aanbevolen dat een toereikend calciumsupplement, overeenkomend met minstens tweemaal per dag 500 mg elementaire calcium, gedurende minstens de eerste 10 dagen na de toediening van Zoledronate EG gegarandeerd is (zie rubriek 4.4).

Herbehandeling van de ziekte van Paget: Na initiële behandeling van de ziekte van Paget met Zoledronate EG wordt een verlengde periode van remissie waargenomen bij patiënten die een respons vertonen. Herbehandeling bestaat uit een aanvullende intraveneuze infusie van 5 mg Zoledronate EG na een interval van één jaar of langer na de initiële behandeling bij patiënten met een relaps. Er zijn beperkte gegevens over de herbehandeling van de ziekte van Paget beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

Zoledronate EG is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring < 35 ml/min (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

Er is geen dosisaanpassing vereist bij patiënten met een creatinineklaring ≥ 35 ml/min.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing vereist (zie rubriek 5.2).

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er is geen dosisaanpassing vereist aangezien de biologische beschikbaarheid, distributie en eliminatie gelijk waren bij oudere en jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Zoledronate EG bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Zoledronate EG wordt langzaam met een constante infusiesnelheid toegediend via een infusielijn met beluchting. De infusietijd mag niet minder dan 15 minuten zijn. Zie rubriek 6.6 voor informatie over de infusie van Zoledronate EG.

Patiënten die behandeld worden met Zoledronate EG moeten de patiëntenbijsluiters en de patiëntenherinneringskaart ontvangen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor andere bisfosfonaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).
- Ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring < 35 ml/min (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctie

Het gebruik van Zoledronate EG bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 35 ml/min) is gecontra-indiceerd wegens een verhoogd risico op nierfalen in deze populatie.

Nierinsufficiëntie is waargenomen na toediening van Zoledronate EG (zie rubriek 4.8), met name bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of andere risicofactoren waaronder gevorderde leeftijd, gelijktijdig gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen, gelijktijdige diuretische behandeling (zie rubriek 4.5) of dehydratie na toediening van Zoledronate EG. Nierinsufficiëntie werd waargenomen bij patiënten na eenmalige toediening. Zeldzame gevallen van nierfalen waarvoor dialyse nodig was of met een dodelijke afloop zijn voorgekomen bij patiënten met onderliggende nierinsufficiëntie of met een van de bovengenoemde risicofactoren.

De volgende voorzorgen dienen in acht genomen te worden om het risico op een nadelig effect op de nieren te minimaliseren:

- De creatinineklaring dient te worden berekend gebaseerd op het huidige lichaamsgewicht met behulp van de Cockcroft-Gault-formule vóór elke dosis Zoledronate EG.
- Tijdelijke stijging van serumcreatinine kan groter zijn bij patiënten met een onderliggende verminderde nierfunctie.
- Controle van serumcreatinine dient overwogen te worden bij risicopatiënten.
- Zoledronate EG dient met voorzichtigheid toegediend te worden in combinatie met geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op de nierfunctie (zie rubriek 4.5).
- Patiënten, in het bijzonder oudere patiënten en zij die een diuretische behandeling krijgen, dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór de toediening van Zoledronate EG.
- Een enkele dosis Zoledronate EG mag niet hoger zijn dan 5 mg en de duur van de infusie moet ten minste 15 minuten bedragen (zie rubriek 4.2).

Hypocalciëmie

Een reeds bestaande hypocalciëmie moet behandeld worden door toereikende inname van calcium en vitamine D vóór het starten van een behandeling met Zoledronate EG (zie rubriek 4.3). Andere stoornissen van het mineraal metabolisme moeten ook op gepaste wijze behandeld worden (bijv. verlaagde parathyroïdreserve, intestinale calciummalabsorptie). Artsen dienen klinische observatie van deze patiënten in overweging te nemen.

Een verhoogde botombouw (bone turnover) is kenmerkend voor de botziekte van Paget. Vanwege de snelle aanvang van het effect van zoledroninezuur op de botombouw kan zich voorbijgaande, soms symptomatische, hypocalciëmie ontwikkelen, die gewoonlijk maximaal is binnen de eerste 10 dagen na infusie van Zoledronate EG (zie rubriek 4.8).

Het wordt aanbevolen toereikend calcium en vitamine D in te nemen in combinatie met behandeling met Zoledronate EG. Bovendien wordt het voor patiënten met de ziekte van Paget sterk aanbevolen dat een adequaat calciumsupplement, overeenkomend met minstens tweemaal per dag 500 mg elementaire calcium, gedurende minstens de eerste 10 dagen na de toediening van Zoledronate EG gegarandeerd is (zie rubriek 4.2). Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van hypocalciëmie en op toereikende wijze klinisch geobserveerd te worden tijdens de risicoperiode. Bepaling van de serumcreatinineconcentratie vóór infusie van Zoledronate EG wordt aanbevolen voor patiënten met de ziekte van Paget.

Ernstige en in sommige gevallen invaliderende bot-, gewrichts- en/of spierpijn werd soms gemeld bij patiënten die bisfosfonaten gebruiken, waaronder zoledroninezuur (zie rubriek 4.8).

Osteonecrose van het kaakbeen

Osteonecrose van het kaakbeen werd gemeld in de postmarketingsetting bij patiënten die met zoledroninezuur voor osteoporose behandeld werden (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet uitgesteld worden bij patiënten met ongenezen open wonden aan het weke weefsel in de mond. Een tandheelkundig onderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele risico-baten-analyse worden aanbevolen voordat de behandeling met Zoledronate EG wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

De volgende factoren moeten in overweging genomen worden bij evaluatie van het risico dat een patiënt loopt op osteonecrose van het kaakbeen:

- Sterkte van het geneesmiddel dat de botresorptie remt (hoger risico voor zeer krachtige middelen), toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van botresorptietherapie.
- Kanker, comorbide aandoeningen (bijv. anemie, stollingsstoornissen, infectie), roken.
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroiden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek.
- Slechte mondhygiëne, periodontale ziekte, slecht passende gebitsprothesen, voorgeschiedenis van tandziekte, invasieve tandheelkundige ingrepen, bijv. tandextracties.

Alle patiënten moeten aangemoedigd worden gedurende de behandeling met zoledroninezuur een goede mondhygiëne aan te houden, routinematige gebitscontroles te ondergaan, en onmiddellijk alle orale symptomen te melden zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of wondvocht. Tijdens de behandeling moet voorzichtigheid worden betracht bij het uitvoeren van invasieve tandheelkundige ingrepen en dienen deze vermeden te worden kort voor of na de behandeling met zoledroninezuur.

Het behandelingschema voor patiënten die osteonecrose van het kaakbeen ontwikkelen, moet opgezet worden in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of mondchirurg die ervaring heeft met de behandeling van osteonecrose van het kaakbeen. Tijdelijke onderbreking van de behandeling met zoledroninezuur moet overwogen worden totdat de aandoening verbeterd is en bijdragende risicofactoren verminderd zijn waar mogelijk.

Osteonecrose van het externe gehoorkanaal

Met bisfosfonaten werd osteonecrose van het externe gehoorkanaal gemeld, voornamelijk in associatie met langetermijnbehandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van het externe gehoorkanaal zijn o. a. het gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Men dient rekening te houden met de kans op osteonecrose van het externe gehoorkanaal bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en die oorklachten hebben zoals chronische oorinfecties.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten werden atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen om het even waar langs het femur optreden vanaf de plaats direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook werd slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

Patiënten moeten het advies krijgen om tijdens behandeling met bisfosfonaten elke pijn in de dij, heup of lies te melden. Elke patiënt die zich met zulke symptomen aandient, moet worden onderzocht op een onvolledige femurfractuur.

Algemeen

De incidentie van post-dosissymptomen die optreden binnen de eerste drie dagen na toediening van zoledroninezuur kan gereduceerd worden door de toediening van paracetamol of ibuprofen kort na de toediening van zoledroninezuur.

Andere geneesmiddelen die zoledroninezuur als werkzame stof bevatten, zijn beschikbaar voor oncologische indicaties. Patiënten die met Zoledronate EG behandeld worden, mogen niet gelijktijdig met dergelijke geneesmiddelen of een ander bisfosfonaat worden behandeld, omdat de gecombineerde effecten van deze middelen niet bekend zijn.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon van 100 ml Zoledronate EG, d.w.z. het is in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Zoledroninezuur wordt niet systemisch gemetaboliseerd en heeft geen invloed op humane cytochroom P450 enzymen *in vitro* (zie rubriek 5.2). Zoledroninezuur wordt niet in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 43-55% gebonden) en interacties voortkomend uit de verdringing van sterk eiwitgebonden geneesmiddelen zijn dan ook onwaarschijnlijk.

Zoledroninezuur wordt geëlimineerd via nierexcretie. Voorzichtigheid is geboden wanneer zoledroninezuur wordt toegediend samen met geneesmiddelen die een grote invloed kunnen hebben op de nierfunctie (bijv. aminoglycosiden of diuretica die dehydratie kunnen veroorzaken) (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan de systemische blootstelling aan gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die voornamelijk via de nieren worden uitgescheiden, verhoogd zijn.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbare vrouwen

Zoledronate EG wordt niet aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Zwangerschap

Zoledronate EG is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van zoledroninezuur bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren zijn toxische effecten, inclusief misvormingen, bij de reproductie gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend.

Borstvoeding

Zoledronate EG is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3). Het is niet bekend of zoledroninezuur wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Vruchtbaarheid

De mogelijke nadelige effecten van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid van de ouder- en de F1-generatie werden onderzocht bij ratten. Dit resulteerde in meer uitgesproken farmacologische effecten waarvan wordt aangenomen dat ze gerelateerd zijn aan de remming van calciummobilisatie uit het skelet door het bestanddeel, wat resulteerde in hypocalciëmie rondom de bevalling, een klasse-effect van bisfosfonaten, een abnormale bevalling en vroegtijdig beëindigen van de studie. Deze resultaten verhinderden dus de bepaling van een blijvend effect van Zoledronate EG op de vruchtbaarheid bij de mens.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bijwerkingen, zoals duizeligheid, kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totaal percentage van patiënten dat bijwerkingen ondervond was 44,7%; 16,7% en 10,2% na respectievelijk de eerste, tweede of derde infusie. De incidentie van individuele bijwerkingen optredend na de eerste infusie was: pyrexie (17,1%), myalgie (7,8%), influenza-achtige ziekte (6,7%), artralgie (4,8%) en hoofdpijn (5,1%). De incidentie van deze bijwerkingen nam aanmerkelijk af bij volgende jaarlijkse doses zoledroninezuur. De meeste van deze bijwerkingen treden op binnen de eerste drie dagen na toediening van zoledroninezuur. De meeste van deze bijwerkingen waren mild tot matig van aard en verdwenen binnen drie dagen na aanvang van optreden. Het percentage van patiënten die bijwerkingen ondervonden was lager in een kleinere studie (19,5%; 10,4%; 10,7% na respectievelijk de eerste, tweede en derde infusie), waarin profylaxe tegen bijwerkingen gebruikt werd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en naar frequentiegroep. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

<i>Infecties en parasitaire aandoeningen</i>	<i>Soms</i>	Influenza, nasofaryngitis
<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	<i>Soms</i>	Anemie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	<i>Niet bekend**</i>	Overgevoeligheidsreacties waaronder zeldzame gevallen van bronchospasme, urticaria en angio-oedeem en zeer zeldzame gevallen van anafylactische reactie/shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<i>Vaak</i> <i>Soms</i>	Hypocalciëmie* Verminderde eetlust
<i>Psychische stoornissen</i>	<i>Soms</i>	Insomnia
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>Vaak</i> <i>Soms</i>	Hoofdpijn, duizeligheid Lethargie, paresthesie, slaperigheid, tremor, syncope, dysgeusie
<i>Oogaandoeningen</i>	<i>Vaak</i> <i>Soms</i> <i>Zelden</i> <i>Niet bekend**</i>	Oculaire hyperemie Conjunctivitis, oogpijn Uveïtis, episcleritis, iritis Scleritis en paroftalmie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	<i>Soms</i>	Vertigo
<i>Hartaandoeningen</i>	<i>Vaak</i> <i>Soms</i>	Atriumfibrilleren Palpataties
<i>Bloedvataandoeningen</i>	<i>Soms</i> <i>Niet bekend**</i>	Hypertensie, opvliegers Hypotensie (sommige patiënten hadden onderliggende risicofactoren)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	<i>Soms</i>	Hoest, dyspneu

Maagdarmstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> <i>Soms</i>	Misselijkheid, braken, diarree Dyspepsie, pijn in de bovenbuik, buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte, obstipatie, droge mond, oesofagitis, tandpijn, gastritis [#]
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms</i>	Rash, hyperhidrose, pruritus, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Vaak</i> <i>Soms</i> <i>Zelden</i> <i>Zeer zelden</i> <i>Niet bekend**</i>	Myalgie, artralgie, botpijn, rugpijn, pijn in extremiteiten Nekpijn, stijfheid van skeletspieren, zwellen van gewrichten, spierspasmen, schouderpijn, musculoskeletale pijn op de borst, pijn van skeletspieren, stijve gewrichten, artritis, spierzwakte Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen ⁺ (bijwerking van bisfosfonaatklasse) Osteonecrose van het externe gehoorkanaal (bijwerking van bisfosfonaatklasse) Osteonecrose van het kaakbeen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
Nier- en urinerwegaandoeningen	<i>Soms</i> <i>Niet bekend**</i>	Verhoogd serumcreatinine, pollakisurie, proteïnurie Nierinsufficiëntie. Zeldzame gevallen van nierfalen waarvoor dialyse nodig is en zeldzame gevallen met dodelijke afloop werden gemeld bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of andere risicofactoren zoals gevorderde leeftijd, gelijktijdige nefrotoxische geneesmiddelen, gelijktijdige diuretische behandeling of dehydratie tijdens de post- infusieperiode (zie rubriek 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i> <i>Vaak</i> <i>Soms</i> <i>Niet bekend**</i>	Koorts Influenza-achtige ziekte, rillingen, vermoeidheid, asthenie, pijn, malaise, reactie op plaats van injectie Perifeer oedeem, dorst, acutefasereactie, niet-cardiale pijn op de borst Dehydratie als gevolg van post- dosissymptomen zoals koorts, braken en diarree
Onderzoeken	<i>Vaak</i> <i>Soms</i>	Verhoogd C-reactief eiwit Verlaagd calcium in bloed

[#] Waargenomen bij patiënten die gelijktijdig glucocorticosteroïden gebruiken.

^{*} Alleen vaak bij de ziekte van Paget.

^{**} Gebaseerd op postmarketinggegevens. Op basis van beschikbare gegevens kan de frequentie niet worden bepaald.

⁺ Waargenomen bij postmarketingervaringen.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Atriumfibrilleren

In de HORIZON – Pivotal Fracture Trial [PFT] (zie rubriek 5.1) was de totale incidentie van boezemfibrilleren 2,5% (96 op 3.862) en 1,9% (75 op 3.852) bij patiënten die respectievelijk zoledroninezuur en placebo kregen. Het percentage boezemfibrilleren gemeld als ernstige bijwerking was verhoogd bij patiënten die zoledroninezuur kregen (1,3%) (51 van 3.862) in vergelijking met patiënten die placebo kregen (0,6%) (22 van 3.852). Het mechanisme achter de verhoogde incidentie van boezemfibrilleren is niet bekend. In de osteoporosestudies (PFT, HORIZON – Recurrent Fracture Trial [RFT]) was de gepoolde incidentie van boezemfibrilleren vergelijkbaar voor zoledroninezuur (2,6%) en placebo (2,1%). De gepoolde incidentie van boezemfibrilleren gemeld als ernstige bijwerking was 1,3% voor zoledroninezuur en 0,8% voor placebo.

Klasse-effecten:

Nierinsufficiëntie

Zoledroninezuur werd in verband gebracht met nierinsufficiëntie, die zich uit als verslechtering van de nierfunctie (nl. verhoogd serumcreatinine) en in zeldzame gevallen als acuut nierfalen. Nierinsufficiëntie werd waargenomen na de toediening van zoledroninezuur, vooral bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of bijkomende risicofactoren (bijv. gevorderde leeftijd, oncologische patiënten met chemotherapie, gelijktijdige nefrotoxische geneesmiddelen, gelijktijdige diuretische therapie, ernstige dehydratie). De meerderheid van deze patiënten kreeg een dosis van 4 mg elke 3-4 weken, maar de nierfunctiestoornis werd ook bij patiënten waargenomen na een eenmalige toediening.

In klinische studies over osteoporose waren de verandering in creatinineklaring (jaarlijks gemeten vóór de toediening) en de incidentie van nierfalen en -stoornissen vergelijkbaar voor de groep met zoledroninezuur en de placebogroep gedurende drie jaar. Er werd een voorbijgaande verhoging in serumcreatinine waargenomen binnen 10 dagen bij 1,8% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten versus 0,8% bij de met placebo behandelde patiënten.

Hypocalciëmie

In klinische studies over osteoporose had ongeveer 0,2% van de patiënten aanzienlijke verlagingen in serumcalciumwaarden (minder dan 1,87 mmol/l) na toediening van zoledroninezuur. Er werden geen symptomatische gevallen van hypocalciëmie waargenomen.

In de studies over de ziekte van Paget werd symptomatische hypocalciëmie waargenomen bij ongeveer 1% van de patiënten, bij wie het allemaal herstelde.

Uit laboratoriumbepaling bleek dat voorbijgaande asymptomatische calciumwaarden onder het normale referentie-interval (minder dan 2,10 mmol/l) optraden bij 2,3% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten in een grote klinische studie, in vergelijking met 21% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten in de studies over de ziekte van Paget. De frequentie van hypocalciëmie was veel lager na opeenvolgende infusies.

Alle patiënten kregen toereikende vitamine D- en calciumsuppletie in de postmenopauzale osteoporose studie, in de studie over de preventie van klinische fracturen na een heupfractuur en in de studies over de ziekte van Paget (zie ook rubriek 4.2). In de studie over de preventie van klinische fracturen volgend op een recente heupfractuur, werden de vitamine D-spiegels niet routinematig gemeten maar de meerderheid van de patiënten kreeg een oplaaddosis vitamine D vóór de toediening van zoledroninezuur (zie rubriek 4.2).

Lokale reacties

In een grote klinische studie werden op de plaats van infusie lokale reacties, zoals roodheid, zwelling en/of pijn, waargenomen (0,7%) na toediening van zoledroninezuur.

Osteonecrose van het kaakbeen

Gevallen van osteonecrose van het kaakbeen werden gemeld, voornamelijk bij kankerpatiënten behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, waaronder zoledroninezuur (zie rubriek 4.4). In een grote klinische studie met 7.736 patiënten werd osteonecrose van het kaakbeen waargenomen bij één patiënt behandeld met zoledroninezuur en bij één patiënt die placebo gebruikte. Gevallen van osteonecrose van het kaakbeen werden gemeld in de postmarketingsetting voor zoledroninezuur.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

België: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten - www.fagg.be
- Afdeling Vigilantie : Website: www.eenbijwerkingmelden.be - E-mail: adr@fagg-afmps.be.
Luxemburg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – website : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Overdosering

De klinische ervaring met acute overdosering is beperkt. Patiënten die hogere doses dan aanbevolen toegediend hebben gekregen, dienen zorgvuldig geobserveerd te worden. Indien overdosering leidt tot klinisch significante hypocalciëmie, kan dit gecorrigeerd worden door een oraal calciumsupplement en/of een intraveneuze infusie met calciumgluconaat.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van botaandoeningen, bisfosfonaten, ATC-code: M05BA08

Werkingsmechanisme

Zoledroninezuur behoort tot de klasse van stikstofbevattende bisfosfonaten en werkt hoofdzakelijk op het bot. Het is een inhibitor van de osteoclast-gemedieerde botresorptie.

Farmacodynamische effecten

De selectieve werking van bisfosfonaten op het bot is gebaseerd op hun hoge affiniteit voor gemineraliseerd bot.

Het voornaamste moleculaire aangrijpingspunt van zoledroninezuur in de osteoclast is het enzyme farnesylpyrofosfaatsynthase. De lange werkingsduur van zoledroninezuur is toe te schrijven aan de hoge bindingsaffiniteit voor de actieve zijde van farnesylpyrofosfaat (FPP) synthase en de hoge bindingsaffiniteit voor mineraal bot.

Een behandeling met zoledroninezuur verminderde snel de snelheid van botombouw van verhoogde postmenopauzale niveaus, waarbij het dal van de markers van resorptie na 7 dagen werd waargenomen, en dat van de markers van botvorming na 12 weken. Daarna stabiliseerden de botmarkers binnen het premenopauzale interval. Er was geen progressieve reductie van de markers van botombouw bij een herhaalde jaarlijkse toediening.

Klinische werkzaamheid bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose [PFT]

De werkzaamheid en veiligheid van zoledroninezuur 5 mg eenmaal per jaar gedurende 3 opeenvolgende jaren werden aangetoond bij postmenopauzale vrouwen (7.736 vrouwen tussen 65 en 89 jaar) met ofwel: een femurhals botmineraaldichtheid (BMD) met een T-score $\leq -1,5$ en ten minste twee milde of één matige bestaande wervelfractu(u)r(en); of een femurhals BMD T-score $\leq -2,5$ met of zonder bewijs van bestaande wervelfractu(u)r(en). Vijfentachtig percent van de patiënten was bisfosfonaat-naïef. Vrouwen die geëvalueerd werden voor de incidentie van wervelfracturen kregen geen gelijktijdige osteoporosebehandeling, wat wel toegestaan was voor vrouwen die bijdroegen tot de evaluaties van heupfracturen en alle klinische fracturen. Gelijktijdige osteoporosebehandeling omvatte: calcitonine, raloxifen, tamoxifen, hormonale substitutietherapie, tibolon; maar sloot andere bisfosfonaten uit. Alle vrouwen kregen dagelijks 1.000 tot 1.500 mg elementaire calcium en 400 tot 1.200 IE vitamine D-supplementen.

Effect op morfometrische wervelfracturen

Zoledroninezuur verminderde significant de incidentie van één of meer nieuwe wervelfracturen gedurende drie jaar, reeds vanaf het eerste jaar (zie Tabel 2).

Tabel 2 Samenvatting van wervelfractuurwerkzaamheid na 12, 24 en 36 maanden

Resultaat	Zoledroninezuur (%)	Placebo (%)	Absolute reductie in fractuurincidentie % (BI)	Relatieve reductie in fractuurincidentie % (BI)
Ten minste één nieuwe wervelfractuur (0-1 jaar)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Ten minste één nieuwe wervelfractuur (0-2 jaar)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Ten minste één nieuwe wervelfractuur (0-3 jaar)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p<0,0001				

Met zoledroninezuur behandelde patiënten van 75 jaar en ouder vertoonden 60% reductie van het risico op wervelfracturen ten opzichte van patiënten op placebo (p<0,0001).

Effect op heupfracturen

Zoledroninezuur veroorzaakte een aanhoudend effect gedurende 3 jaar, wat resulteerde in 41% afname van het risico op heupfracturen (95% BI, 17% tot 58%). De incidentie van heupfracturen was 1,44% voor de met zoledroninezuur behandelde patiënten in vergelijking met 2,49% voor de patiënten op placebo. De risicoreductie was 51% bij bisfosfonaat-naïeve patiënten en 42% bij patiënten die een gelijktijdige osteoporosetherapie mochten nemen.

Effect op alle klinische fracturen

Alle klinische fracturen werden geverifieerd op basis van de radiologische en/of klinische bewijzen. Een samenvatting van de resultaten is weergegeven in Tabel 3.

Tabel 3 Vergelijking tussen de behandelingen van de incidentie van belangrijkste klinische fractuurvariabelen over 3 jaar

Resultaat	Zoledroninezuur (N=3875) incidentie	Placebo (N=3861) incidentie	Absolute reductie in incidentie %	Relatieve risico reductie in
-----------	-------------------------------------	-----------------------------	-----------------------------------	------------------------------

	(%)	(%)	(BI)	incidentie % (BI)
Welke klinische fractuur dan ook (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23, 42)**
Klinische wervelfractuur (2)	0,5	2,6	2,1 (1,5; 2,7)	77 (63, 86)**
Niet-wervelfractuur (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13; 36)*
*p-waarde <0,001, **p-waarde <0,0001 (1) Met uitzondering van vinger-, teen- en aangezichtsbreuken (2) Inclusief klinische thorax en klinische lumbale wervelfracturen				

Effect op de botmineraaldichtheid (BMD)

Zoledroninezuur verhoogde significant de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom, heup en distale radius, ten opzichte van behandeling met placebo op alle tijdstippen (6, 12, 24 en 36 maanden). Behandeling met zoledroninezuur resulteerde in een BMD-verhoging van de lumbale wervelkolom met 6,7%, van de totale heup met 6,0%, van de femurhals met 5,1% en van de distale radius met 3,2%, gedurende 3 jaar in vergelijking met placebo.

Bothistologie

Er werden botbiopten verkregen van de crista ileaca 1 jaar na de derde jaarlijkse dosis bij 152 postmenopauzale patiënten met osteoporose behandeld met zoledroninezuur (N=82) of placebo (N=70). Histomorfometrische analyse toonde een reductie van 63% in botombouw. Bij patiënten behandeld met zoledroninezuur werd geen osteomalacie, beenmergfibrose of 'woven bone' vorming waargenomen. Tetracycline label werd waargenomen in alle behalve één van de 82 biopten verkregen uit patiënten behandeld met zoledroninezuur. Microcomputed tomografie (μCT) analyse toonde een verhoogd trabeculair botvolume en behoud van de trabeculaire botarchitectuur aan bij patiënten behandeld met zoledroninezuur in vergelijking met placebo.

Markers van botombouw

Botspecifiek alkalische fosfatase (BSAP), serum N-terminaal propeptide van type I collageen (P1NP) en serum beta-C-telopeptiden (b-CTX) werden bestudeerd in subsets van 517 tot 1.246 patiënten op periodieke intervallen door de hele studie. Behandeling met een jaarlijkse dosis van 5 mg zoledroninezuur verlaagde na 12 maanden significant BSAP met 30% ten opzichte van de uitgangswaarde, wat aanhield tot 28% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. P1NP was significant gereduceerd met 61% onder de uitgangswaarden na 12 maanden en dit hield aan tot 52% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. B-CTX was significant gereduceerd met 61% onder de uitgangswaarden na 12 maanden en dit hield aan tot 55% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. Gedurende deze volledige periode bleven de markers van botombouw binnen het gebied van de premenopauzale interval aan het einde van elk jaar. Herhaalde toediening leidde niet tot verdere verlaging van de markers van botombouw.

Effect op de lengte

In de drie jaar durende osteoporosestudie werd jaarlijks de staande lengte gemeten, gebruik makend van een stadiometer. De groep met zoledroninezuur toonde ongeveer 2,5 mm minder lengteverlies vergeleken met placebo (95% BI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Dagen van invaliditeit

Zoledroninezuur verminderde significant het gemiddeld aantal dagen met beperkte activiteit en de dagen van bedlegerigheid te wijten aan rugpijn met respectievelijk 17,9 dagen en 11,3 dagen in vergelijking met placebo en verminderde significant het gemiddeld aantal dagen met beperkte activiteit en de dagen van bedlegerigheid te wijten aan fracturen met respectievelijk 2,9 dagen en 0,5 dagen in vergelijking met placebo (alle $p < 0,01$).

Klinische werkzaamheid van de osteoporosebehandeling bij patiënten met een verhoogd risico op fracturen na een recente heupfractuur (RFT)

De incidentie van klinische fracturen, inclusief wervel-, niet-wervel- en heupfracturen, werd geëvalueerd bij 2.127 mannen en vrouwen tussen 50 en 95 jaar (gemiddelde leeftijd 74,5 jaar) met een recente (binnen 90 dagen) laag-energetische heupfractuur, die gevolgd werden gedurende gemiddeld 2 jaar studiebehandeling (zoledroninezuur). Ongeveer 42% van de patiënten had een femurhals BMD T-score lager dan -2.5 en ongeveer 45% van de patiënten had een femurhals BMD T-score hoger dan -2.5. Zoledroninezuur werd eenmaal per jaar toegediend, tot ten minste 211 patiënten in de studiepopulatie bevestigde klinische fracturen hadden. Vitamine D-spiegels werden niet routinematig gemeten maar een oplaaddosis vitamine D (50.000 tot 125.000 IE oraal of intramusculair) werd aan de meerderheid van de patiënten 2 weken voor de infusie toegediend. Alle deelnemers kregen per dag 1.000 tot 1.500 mg elementaire calcium plus 800 tot 1.200 IE vitamine D-supplementen. Vijfennegentig procent van de patiënten kreeg hun infusie twee of meer weken na de operatie van de heupfractuur en het mediane tijdstip van infusie was ongeveer zes weken na de operatie van de heupfractuur. De primaire werkzaamheidsvariabele was de incidentie van klinische fracturen gedurende de duur van de studie.

Effect op alle klinische fracturen

De incidenties van de belangrijkste variabelen van de klinische fracturen zijn weergegeven in Tabel 4.

Tabel 4 Vergelijking van de incidentie van de belangrijkste klinische fractuurvariabelen tussen de behandelingen

Resultaat	Zoledroninezuur (N=1065) incidentie (%)	Placebo (N=1 062) incidentie (%)	Absolute reductie in incidentie % (BI)	Relatieve risico reductie in incidentie % (BI)
Welke klinische fractuur dan ook (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16, 50)**
Klinische wervelfractuur (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)*
Niet-wervelfractuur (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-waarde <0,05, **p-waarde <0,01 (1) Met uitzondering van vinger-, teen- en aangezichtsbreuken (2) Inclusief klinische thorax en klinische lumbale wervelfracturen				

De studie was niet opgezet om significante verschillen in heupfracturen te meten, maar er werd een trend in reductie van nieuwe heupfracturen waargenomen.

De mortaliteit van welke oorsprong ook was 10% (101 patiënten) in de groep met zoledroninezuur vergeleken met 13% (141 patiënten) in de placebogroep. Dit komt overeen met 28% risicoreductie van mortaliteit van welke oorsprong ook (p=0,01).

De incidentie van vertraagde genezing van de heupfracturen was vergelijkbaar bij zoledroninezuur (34 [3,2%]) en placebo (29 [2,7%]).

Effect op de botmineraaldichtheid (BMD)

Behandeling met zoledroninezuur verhoogde in de HORIZON-RFT studie op alle tijdstippen significant de BMD van de totale heup en femurhals, in vergelijking met behandeling met placebo op alle tijdstippen. Behandeling met zoledroninezuur resulteerde in een BMD-verhoging van 5,4% van de totale heup en met 4,3% ter hoogte van de femurhals gedurende 24 maanden in vergelijking met placebo.

Klinische werkzaamheid bij mannen

In de HORIZON-RFT studie werden 508 mannen gerandomiseerd en bij 185 patiënten werd een BMD bepaald na 24 maanden. Na 24 maanden werd een vergelijkbare significante stijging van 3,6% in totale heup BMD waargenomen bij patiënten behandeld met zoledroninezuur, in vergelijking met de effecten waargenomen bij postmenopauzale vrouwen in de HORIZON-PFT studie. De power van de studie was niet groot genoeg om een reductie in klinische fracturen bij mannen aan te tonen; de incidentie van klinische fracturen was 7,5% bij mannen behandeld met zoledroninezuur versus 8,7% voor placebo.

In een andere studie bij mannen (studie CZOL446M2308) was jaarlijkse infusie met zoledroninezuur niet inferieur aan wekelijkse toediening van alendronaat wat betreft het percentage verandering in lumbaal wervelkolom BMD na 24 maanden ten opzichte van de uitgangswaarde.

Klinische werkzaamheid op osteoporose geassocieerd met langdurige systemische therapie met glucocorticosteroiden

De werkzaamheid en veiligheid van zoledroninezuur bij de behandeling en preventie van osteoporose geassocieerd met langdurige systemische therapie met glucocorticosteroiden werden bestudeerd in een gerandomiseerde, multicentrische, dubbelblinde, gestratificeerde, actief-gecontroleerde studie met 833 mannen en vrouwen tussen 18 en 85 jaar (gemiddelde leeftijd voor mannen 56,4 jaar; voor vrouwen 53,5 jaar) behandeld met > 7,5 mg/dag orale prednison (of equivalent). Patiënten werden gestratificeerd voor de duur van glucocorticosteroidengebruik voorafgaand aan randomisatie (≤ 3 maanden versus > 3 maanden). De studieduur was 1 jaar. Patiënten werden gerandomiseerd naar enerzijds zoledroninezuur 5 mg eenmalige infusie of anderzijds naar oraal risedronaat 5 mg per dag, gedurende één jaar. Alle deelnemers kregen per dag 1.000 mg elementaire calcium plus 400 tot 1.000 IE vitamine D-supplementen. Werkzaamheid werd aangetoond als niet-inferioriteit ten opzichte van risedronaat werd gezien, opeenvolgend met betrekking tot het percentage wijziging in lumbale wervelkolom BMD na 12 maanden ten opzichte van de uitgangswaarde in respectievelijk de behandeling en preventie subpopulaties. Bij de meerderheid van de patiënten werd de glucocorticosteroidtherapie gedurende de één jaar durende studie voortgezet.

Effect op de botmineraaldichtheid (BMD)

Na 12 maanden waren de BMD-verhogingen ter hoogte van de lumbale wervelkolom en de femurhals significant groter in de met zoledroninezuur behandelde groep in vergelijking met risedronaat (alle $p < 0,03$). In de subpopulatie van patiënten die glucocorticosteroiden gedurende meer dan 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie hadden gekregen, verhoogde zoledroninezuur de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom met 4,06% versus 2,71% voor risedronaat (gemiddeld verschil 1,36% ; $p < 0,001$). In de subpopulatie van patiënten die glucocorticosteroiden gedurende 3 maanden of minder voorafgaand aan de randomisatie hadden gekregen, verhoogde zoledroninezuur de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom met 2,60% versus 0,64% voor risedronaat (gemiddeld verschil: 1,96% ; $p < 0,001$). De studie was niet gepowered om een reductie in klinische fracturen aan te tonen, vergeleken met risedronaat. De incidentie van fracturen was 8 voor patiënten behandeld met zoledroninezuur versus 7 voor patiënten behandeld met risedronaat ($p = 0,8055$).

Klinische werkzaamheid bij de behandeling van de botziekte van Paget

Zoledroninezuur werd bestudeerd bij mannelijke en vrouwelijke patiënten ouder dan 30 jaar met hoofdzakelijk een milde tot matige botziekte van Paget (mediane serumwaarden van alkalische fosfatase 2,6–3,0 maal de bovenste limiet van de leeftijdspecifieke referentiewaarden op het moment van inclusie in de studie) en bevestigd aan de hand van radiologisch bewijs.

De werkzaamheid van één infusie van 5 mg zoledroninezuur versus een dagelijkse dosis van 30 mg risedronaat gedurende 2 maanden werd aangetoond in twee 6-maanden durende vergelijkende studies. Na 6 maanden toonde zoledroninezuur een respons van 96% (169/176) en een normalisatie van serum alkalische fosfatase (SAP) van 89% (156/176), in vergelijking met 74% (127/171) en 58% (99/171) voor risedronaat (alle $p < 0,001$).

In de gepoolde resultaten werd een vergelijkbare afname in pijn met betrekking tot scores van ernst en hinder waargenomen ten opzichte van de uitgangswaarde gedurende 6 maanden voor zoledroninezuur en risedronaat.

Patiënten die geclassificeerd waren als responders aan het einde van de 6 maanden basisstudie, hadden de mogelijkheid aan een verlengde follow-upperiode deel te nemen. Van de 153 met zoledroninezuur behandelde patiënten en de 115 met risedronaat behandelde patiënten die deelnamen aan de verlengde observationele studie, was het deel van de patiënten waarbij, na een gemiddelde follow-upduur van 3,8 jaar vanaf het moment van toediening, de Verlengde Observatieperiode werd beëindigd door de noodzaak van herbehandeling (klinisch oordeel) hoger voor risedronaat (48 patiënten of 41,7%) dan voor zoledroninezuur (11 patiënten of 7,2%). De gemiddelde tijd tot beëindiging van de Verlengde Observatie Periode door de noodzaak van herbehandeling van de ziekte van Paget na de initiële dosis was langer voor zoledroninezuur (7,7 jaar) dan voor risedronaat (5,1 jaar).

Zes patiënten die een therapeutische respons bereikten 6 maanden na de behandeling met zoledroninezuur en later een relaps van de ziekte doormaakten gedurende de verlengde follow-upperiode, werden herbehandeld met zoledroninezuur na een gemiddelde tijd van 6,5 jaar na de initiële behandeling tot herbehandeling. Vijf van de 6 patiënten hadden SAP binnen het normale bereik in maand 6 (Last Observation Carried Forward, LOCF).

Bothistologie werd geëvalueerd bij 7 patiënten met de ziekte van Paget, 6 maanden na behandeling met 5 mg zoledroninezuur. Botbiopsieresultaten toonden bot van normale kwaliteit zonder aanwijzingen van verstoorde botopbouw en zonder aanwijzingen van defecten in mineralisatie. Deze resultaten waren consistent met bewijs van normalisatie van de botopbouw op basis van biochemische markers.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat zoledroninezuur bevat in alle subgroepen van pediatrie patiënten met de botziekte van Paget, osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen, osteoporose bij mannen met een verhoogd risico op fracturen en preventie van klinische fracturen na een heupfractuur bij mannen en vrouwen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eenmalige en herhaalde 5 en 15 minuten durende infusies van 2, 4, 8 en 16 mg zoledroninezuur bij 64 patiënten leverden de volgende farmacokinetische gegevens op, die dosisonafhankelijk bleken te zijn.

Distributie

Nadat de zoledroninezuurinfusie gestart was, stegen de plasmaconcentratie van de werkzame stof snel. Die bereikten een piek aan het einde van de infusieperiode, gevolgd door een snelle daling tot < 10% van de piek na 4 uur en < 1% van de piek na 24 uur, gevolgd door een verlengde periode van zeer lage concentraties die 0,1% van de piekwaarden niet overschrijden.

Eliminatie

Intraveneus toegediend zoledroninezuur wordt via een trifasisch proces geëlimineerd: een snel bifasisch verdwijnen uit de systemische circulatie met halfwaardetijden van $t_{1/2a}$ 0,24 en $t_{1/2b}$ 1,87 uur, gevolgd door een lange eliminatiefase met een terminale halfwaardetijd van $t_{1/2\gamma}$ 146 uur. Er trad geen accumulatie van de werkzame stof in het plasma op na herhaalde toediening van doses elke 28 dagen. De vroege dispositiefasen (α en β , met $t_{1/2}$ waarden zoals hierboven vermeld) vertegenwoordigen waarschijnlijk de snelle opname in het bot en excretie via de nieren.

Zoledroninezuur wordt niet gemetaboliseerd en wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. Gedurende de eerste 24 uur wordt $39 \pm 16\%$ van de toegediende dosis teruggevonden in de urine, terwijl de rest voornamelijk aan het botweefsel is gebonden. Deze opname in het bot is gebruikelijk bij alle bisfosfonaten en is waarschijnlijk een gevolg van de structurele analogie met pyrofosfaat. Zoals bij andere bisfosfonaten is de retentietijd van zoledroninezuur in botten zeer lang. Uit het botweefsel wordt het zeer langzaam terug in de systemische circulatie afgegeven en geëlimineerd via de nieren. De totale lichaamsklaring bedraagt $5,04 \pm 2,5$ l/uur, onafhankelijk van de dosis en niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, ras of lichaamsgewicht. De inter- en intra-subject variatie voor plasmaklaring van

zoledroninezuur was respectievelijk 36% en 34%. Het verlengen van de infusietijd van 5 tot 15 minuten veroorzaakte een afname van 30% in de zoledroninezuurconcentratie op het einde van de infusie, maar had geen invloed op de oppervlakte onder de plasmaconcentratie versus tijd-curve.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie

Er werden geen interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd met zoledroninezuur. Aangezien zoledroninezuur niet wordt gemetaboliseerd bij mensen en het bestanddeel weinig of geen capaciteit blijkt te hebben als direct werkende en/of irreversibele metabolisme-afhankelijke remmer van P450-enzymen, is het onwaarschijnlijk dat zoledroninezuur de metabole klaring zal reduceren van bestanddelen die via cytochroom P450-enzymen worden gemetaboliseerd. Zoledroninezuur wordt niet in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 43-55% gebonden) en de binding is onafhankelijk van de concentratie. Daarom is het onwaarschijnlijk dat interacties optreden die voortkomen uit de verdringing van sterk eiwitgebonden geneesmiddelen.

Speciale populaties (zie rubriek 4.2)

Nierinsufficiëntie

De renale klaring van zoledroninezuur was gecorreleerd aan de creatinineklaring. De renale klaring maakte $75 \pm 33\%$ uit van de creatinineklaring, die gemiddeld 84 ± 29 ml/min (interval 22 tot 143 ml/min) bedroeg bij de 64 bestudeerde patiënten. Kleine waargenomen verhogingen in de AUC(0-24u) van ongeveer 30% tot 40% bij lichte tot matige nierinsufficiëntie, in vergelijking met een patiënt met een normale nierfunctie, en de afwezigheid van accumulatie van het geneesmiddel bij meervoudige doses, onafhankelijk van de nierfunctie, suggereren dat dosisaanpassingen van zoledroninezuur niet nodig zijn bij lichte ($Cl_{cr}=50-80$ ml/min) en matige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring vanaf 35 ml/min. Het gebruik van zoledroninezuur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 35 ml/min) is gecontra-indiceerd wegens een verhoogd risico op nierfalen in deze populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

De hoogste niet-letale enkelvoudige intraveneuze dosis was 10 mg/kg lichaamsgewicht bij muizen en 0,6 mg/kg bij ratten. In de infusiestudies met eenmalige dosis bij honden werd 1,0 mg/kg (6 keer de aanbevolen therapeutische blootstelling bij de mens, op basis van de AUC), toegediend gedurende 15 minuten, goed verdragen, zonder renale effecten.

Subchronische en chronische toxiciteit

In de intraveneuze infusiestudies werd de renale verdraagbaarheid van zoledroninezuur vastgesteld bij ratten, waarbij ze in totaal zes keer 0,6 mg/kg als een 15 minuten durende infusie met intervallen van 3 dagen kregen toegediend (voor een cumulatieve dosis die overeenkomt met AUC-waarden die ongeveer 6 keer de therapeutische blootstelling bij de mens zijn). Vijf infusies van 15 minuten met 0,25 mg/kg en toegediend met intervallen van 2-3 weken (een cumulatieve dosis die overeenkomt met 7 keer de therapeutische blootstelling bij de mens) werden goed verdragen bij honden. In de studies met intraveneuze bolus verminderden de doses die goed werden verdragen met toenemende studieduur: 0,2 en 0,02 mg/kg/dag werden goed verdragen gedurende 4 weken door respectievelijk ratten en honden maar enkel 0,01 mg/kg en 0,005 mg/kg door respectievelijk ratten en honden wanneer gegeven gedurende 52 weken.

Herhaalde toediening op langere termijn en aan cumulatieve blootstellingen die voldoende de maximale geplande blootstelling bij de mens overschrijden, produceerde toxicologische effecten in andere organen, waaronder het maag-darmkanaal en de lever en op de plaats van intraveneuze toediening. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. De meest frequente bevindingen in de studies met herhaalde doses bestonden uit toegenomen primaire spongiosa in de metafyse van pijpbeenderen bij dieren in de groei bij bijna alle doses. Dat is een bevinding die de farmacologische antiresorptieve activiteit van het bestanddeel weergeeft.

Reproductietoxiciteit

Teratologische studies werden uitgevoerd in twee species, beide via subcutane toediening. Teratogeniciteit werd waargenomen bij ratten bij doses $\geq 0,2$ mg/kg en manifesteerde zich door uiterlijke, viscerale en skeletmisvormingen. Dystokie werd waargenomen bij de laagste dosis (0,01 mg/kg lichaamsgewicht) getest bij ratten. Bij konijnen werden geen teratogene of embryonale/foetale effecten waargenomen, hoewel toxiciteit in het moederdier was gesteld op 0,1 mg/kg vanwege afgenomen serumcalciumwaarden.

Mutageniciteit en carcinogeen potentieel

Zoledroninezuur was niet mutageen in de uitgevoerde mutageniciteitstesten en de carcinogeniciteitstesten verschaften geen enkele aanwijzingen voor een carcinogeen potentieel.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Natriumcitraat (E331)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet in contact komen met calciumbevattende oplossingen. Zoledroninezuur mag niet gemengd of intraveneus toegediend worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 3 jaar

Chemische en fysische stabiliteit tijdens het gebruik werd aangetoond gedurende 24 uur bij 25°C en bij 2°C – 8°C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijd van de bereide oplossing en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en die mogen gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C – 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities. Voor de bewaarcondities na eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 ml oplossing is verpakt in:

-transparante Type I glazen injectieflacons waarvan de binnenkant met siliciumdioxide bekleed is, afgesloten met stoppen uit Type I fluoropolymeer bromobutylrubber of met stoppen uit niet-gecoate bromobutylrubber en verzegeld met flip off-zegels uit aluminiumpolypropyleen.

Of

-transparante type I glazen injectieflacons waarvan de binnenkant met boorsilicaat bekleed is, afgesloten met stoppen uit type I fluoropolymeer bromobutylrubber of met stoppen uit niet-gecoate bromobutylrubber en verzegeld met flip off-zegels uit aluminium.

Zoledronate EG 5 mg/100 ml oplossing voor infusie wordt geleverd als:

1 en 4 x 1 injectieflacons

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alleen voor eenmalig gebruik.

Enkel een heldere oplossing, vrij van deeltjes en verkleuring mag gebruikt worden.

Indien bewaard in de koelkast, moet de oplossing op kamertemperatuur gebracht worden alvorens toe te dienen.

Aseptische technieken moeten gevolgd worden tijdens de bereiding van de infusie.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Eurogenerics NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE507795

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21/03/2017.

Datum van verlenging van de vergunning : 02/07/2021

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 04/2024.

Datum van herziening van de tekst: 09/2023.