

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml oplossing voor infusie

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met 100 ml oplossing voor infusie bevat 4 mg zoledroninezuur, wat overeenstemt met 4,264 mg zoledroninezuurmonohydraat.

1 ml oplossing bevat 0,04 mg zoledroninezuur.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere en kleurloze oplossing.

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen (pathologische fractures, compressie van het ruggenmerg, bestraling of chirurgie van het bot of door een tumor geïnduceerde hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met een gevorderde kanker met botaantasting.
- Behandeling van volwassen patiënten met tumorgeïnduceerde hypercalciëmie (TIH).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zoledronic acid Sandoz mag alleen worden voorgeschreven en toegediend door gezondheidswerkers die ervaring hebben met de toediening van intraveneuze bisfosfonaten.

Patiënten die behandeld worden met Zoledronic acid Sandoz moeten de patiëntenbijsluiters en de patiëntenherinneringskaart ontvangen.

Dosering

Preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen bij patiënten met een gevorderde kanker met aantasting van het bot

Volwassenen en oudere mensen

De dosis die wordt aanbevolen bij de preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen bij patiënten met een gevorderde kanker met aantasting van het bot is 4 mg zoledroninezuur om de 3 tot 4 weken.

Ook moeten dagelijks orale calciumsupplementen van 500 mg en 400 IE vitamine D worden toegediend.

Bij de beslissing om patiënten met botmetastasen te behandelen voor de preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen moet er rekening mee worden gehouden dat de behandeling pas begint te werken na 2-3 maanden.

Behandeling van TIH

Volwassenen en oudere mensen

De dosis die wordt aanbevolen bij hypercalciëmie (voor albumine gecorrigeerd serumcalcium $\geq 12,0$ mg/dl of $3,0$ mmol/l), is een enkele dosis van 4 mg zoledroninezuur.

Nierinsufficiëntie

TIH:

Een behandeling met Zoledronic acid Sandoz bij patiënten met TIH die ook een ernstige nierinsufficiëntie hebben, mag alleen worden overwogen na evaluatie van de risico's en de voordelen van de behandeling. In de klinische studies werden patiënten met een serumcreatinine > 400 $\mu\text{mol/l}$ of $> 4,5$ mg/dl uitgesloten. Een aanpassing van de dosis is niet vereist bij patiënten met een TIH met een serumcreatinine < 400 $\mu\text{mol/l}$ of $< 4,5$ mg/dl (zie rubriek 4.4).

Preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen bij patiënten met een gevorderde kanker met aantasting van het bot:

Bij het starten van een behandeling met Zoledronic acid Sandoz bij patiënten met een multipel myeloom of botmetastasen van vaste tumoren moeten het serumcreatinine en de creatinineklaring (CLcr) worden bepaald. De CLcr wordt berekend uitgaande van het serumcreatinine met de formule van Cockcroft-Gault.

Zoledronic acid Sandoz wordt niet aanbevolen bij patiënten die voor de start van de behandeling een ernstige nierinsufficiëntie vertonen. Ernstige nierinsufficiëntie wordt voor deze populatie gedefinieerd als een CLcr < 30 ml/min. In klinische studies met zoledroninezuur werden patiënten met een serumcreatinine > 265 $\mu\text{mol/l}$ of $> 3,0$ mg/dl uitgesloten.

Bij patiënten met een normale nierfunctie (gedefinieerd als CLcr > 60 ml/min), mag zoledroninezuur 4 mg/100 ml oplossing voor infusie rechtstreeks worden toegediend zonder verdere voorbereiding. Bij patiënten met botmetastasen en een lichte tot matige nierinsufficiëntie voor de start van de behandeling (wordt in deze populatie gedefinieerd als een CLcr van 30 - 60 ml/min) worden lagere doses van Zoledronic acid Sandoz aanbevolen (zie ook rubriek 4.4).

Initiële creatinineklaring (ml/min)	Zoledronic acid Sandoz aanbevolen dosis*
> 60	$4,0$ mg zoledroninezuur
50 - 60	$3,5$ mg* zoledroninezuur
40 - 49	$3,3$ mg* zoledroninezuur
30 - 39	$3,0$ mg* zoledroninezuur

* Doses werden berekend uitgaande van een streef-AUC van $0,66$ mg.uur/l (CLcr = 75 ml/min). De verlaagde doses voor patiënten met nierinsufficiëntie zullen allicht dezelfde AUC geven als bij patiënten met een creatinineklaring van 75 ml/min.

Na het starten van de behandeling moet het serumcreatinine voor elke dosis van Zoledronic acid Sandoz worden gemeten en moet de behandeling worden onderbroken als de nierfunctie verslechtert. In de klinische studies werd een verslechtering van de nierfunctie als volgt gedefinieerd:

- Bij patiënten met aanvankelijk een normaal serumcreatinine ($< 1,4$ mg/dl of < 124 $\mu\text{mol/l}$): stijging met $0,5$ mg/dl of 44 $\mu\text{mol/l}$;
- Bij patiënten met aanvankelijk een abnormaal creatinine ($> 1,4$ mg/dl of > 124 $\mu\text{mol/l}$): stijging met $1,0$ mg/dl of 88 $\mu\text{mol/l}$.

In de klinische studies werd de behandeling met zoledroninezuur pas hervat als de creatininespiegel weer gedaald was tot minder dan 10% hoger dan de beginwaarde (zie rubriek 4.4). De behandeling met Zoledronic acid Sandoz moet worden hervat met dezelfde dosis als de dosis die voor de onderbreking van de behandeling werd gegeven.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zoledroninezuur bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 17 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml oplossing voor infusie moet worden gegeven als een enkel intraveneus infuus van niet minder dan 15 minuten.

Bij patiënten met een normale nierfunctie, gedefinieerd als CLcr > 60 ml/min, mag zoledroninezuur 4 mg/100 ml oplossing voor infusie niet verder worden verdund.

Bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie worden lagere doses van Zoledronic acid Sandoz aanbevolen (zie hoger rubriek "Dosering" en rubriek 4.4).

Om lagere doses te bereiden voor patiënten met een initieel CLcr ≤ 60 ml/min, zie tabel 1 hieronder. Verwijder het vermelde volume oplossing van Zoledronic acid Sandoz uit de fles en vervang het door eenzelfde volume steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% glucose oplossing voor injectie.

Tabel 1: Bereiding van lagere doses van Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml oplossing voor infusie

Initiële creatinineklaring (ml/min)	Verwijder volgende hoeveelheid van Zoledronic acid Sandoz oplossing voor infusie (ml)	Vervang door het volgende volume steriele natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), of 5% glucose oplossing voor injectie (ml)	Aangepaste dosis (mg zoledroninezuur in 100 ml)
50-60	12,0	12,0	3,5
40-49	18,0	18,0	3,3
30-39	25,0	25,0	3,0

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml oplossing voor infusie mag niet worden vermengd met infuusoplossingen moet worden toegediend als een enkel intraveneus infuus via een aparte infuuslijn.

Het vochtgehalte van de patiënten moet goed op peil worden gehouden voor en na toediening van Zoledronic acid Sandoz.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, andere bisfosfonaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

De patiënten moeten voor toediening van Zoledronic acid Sandoz worden geëvalueerd om er zeker van te zijn dat ze voldoende gevuld zijn.

Overvulling moet worden vermeden bij patiënten die een risico lopen op hartfalen.

De klassieke aan hypercalciëmie gerelateerde metabole parameters zoals de serumspiegels van calcium, fosfaat en magnesium, moeten zorgvuldig worden gevolgd na het starten van een behandeling met Zoledronic acid Sandoz. Als er hypocalciëmie, hypofosfatemie of hypomagnesiëmie optreedt, kan een korte toediening van supplementen noodzakelijk zijn. Patiënten met een onbehandelde hypercalciëmie vertonen doorgaans een zekere mate van nierinsufficiëntie, daarom moet een zorgvuldige monitoring van de nierfunctie worden overwogen.

Er bestaan nog andere geneesmiddelen die zoledroninezuur als werkzame stof bevatten, voor de behandeling van osteoporose of de ziekte van Paget van het bot. Patiënten die worden behandeld met Zoledronic acid Sandoz, mogen niet tegelijkertijd worden behandeld met andere geneesmiddelen die zoledroninezuur of een ander bisfosfonaat bevatten, aangezien het gecombineerde effect van die middelen niet bekend is.

Nierinsufficiëntie

Patiënten met TIH en tekenen van verslechtering van de nierfunctie moeten goed worden geëvalueerd, waarbij moet worden nagegaan of de mogelijke voordelen van behandeling met zoledroninezuur opwegen tegen het mogelijke risico.

Bij de beslissing om patiënten met botmetastasen te behandelen voor de preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen, moet er rekening mee worden gehouden dat de behandeling pas begint te werken na 2-3 maanden.

Er zijn gevallen gerapporteerd van renale disfunctie bij gebruik van zoledroninezuur. Factoren die de kans op verslechtering van de nierfunctie kunnen verhogen, zijn uitdroging, een vooraf bestaande nierinsufficiëntie, multiële cycli van zoledroninezuur en andere bisfosfonaten en gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen. Hoewel het risico lager is als een dosis van 4 mg zoledroninezuur wordt toegediend in 15 minuten, kan er nog altijd een verslechtering van de nierfunctie optreden. Verslechtering van de nierfunctie, progressie naar nierfalen en dialyse zijn gerapporteerd bij patiënten na de initiële dosis of een enkele dosis van 4 mg zoledroninezuur. Bij sommige patiënten kan het serumcreatinine ook stijgen bij chronische toediening van zoledroninezuur in de doses die worden aanbevolen voor de preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen, hoewel minder frequent.

Het serumcreatinine moet worden gemeten voor elke dosis van Zoledronic acid Sandoz. Bij het starten van een behandeling bij patiënten met botmetastasen en lichte tot matige nierinsufficiëntie worden lagere doses van zoledroninezuur aanbevolen. Bij patiënten die tekenen van renale deterioratie vertonen tijdens behandeling, moet zoledroninezuur worden stopgezet. Zoledroninezuur mag pas worden hervat als het serumcreatinine weer is gedaald tot een niveau dat minder dan 10% hoger is dan de beginwaarde. De behandeling met Zoledronic acid Sandoz moet worden hervat met dezelfde dosis als voor de onderbreking van de behandeling.

Gezien de mogelijke invloed van zoledroninezuur op de nierfunctie, het gebrek aan klinische gegevens over de veiligheid bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (in klinische studies gedefinieerd als een serumcreatinine $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ of $\geq 4,5 \text{ mg/dl}$ voor patiënten met TIH en $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ of $\geq 3,0 \text{ mg/dl}$ voor patiënten met kanker en botmetastasen) en gezien de beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie bij het begin van de behandeling

(creatinineklaring < 30 ml/min) wordt het gebruik van zoledroninezuur niet aanbevolen bij patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie.

Leverinsufficiëntie

Aangezien er maar beperkte klinische gegevens zijn bij patiënten met een ernstige leverinsufficiëntie, kunnen geen specifieke aanbevelingen worden geformuleerd voor die patiëntenpopulatie.

Osteonecrose van het kaakbeen

Osteonecrose van het kaakbeen (ONJ) werd soms gerapporteerd in klinische studies bij patiënten die met Zoledronic acid Sandoz behandeld worden. Postmarketing ervaring en de literatuur suggereren een hogere frequentie van ONJ-rapporten op basis van het type tumor (gevorderde borstkanker, multipel myeloom). Een studie toonde aan dat ONJ hoger was bij myelomapatiënten in vergelijking met andere kankers (zie rubriek 5.1).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet uitgesteld worden bij patiënten met niet-geheelde open wonden aan het weke weefsel in de mond, met uitzondering van medische noodsituaties. Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde en een individuele risico-batenanalyse worden aanbevolen voordat de behandeling met bisfosfonaten wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

De volgende risicofactoren moeten overwogen worden wanneer het risico van een persoon op het ontwikkelen van ONJ wordt geëvalueerd:

- De kracht van het bifosfonaat (hoger risico op zeer krachtige verbindingen), de toedieningsweg (hoger risico op parenterale toediening) en cumulatieve dosis bisfosfonaten;
- Kanker, comorbiditeiten (bv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken;
- Gelijktijdige behandelingen: chemotherapie, angiogeneseremmers (zie rubriek 4.5), radiotherapie aan hoofd en nek, corticosteroiden
- Voorgeschiedenis van tandaandoeningen, gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige procedures (bv. tandextracties) en slecht passend kunstgebit

Alle patiënten moeten aangemoedigd worden gedurende de behandeling met Zoledronic acid Sandoz 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 mogen invasieve tandheelkundige ingrepen enkel na zorgvuldige overweging uitgevoerd worden en dienen vermeden te worden kort voor of na de toediening van zoledroninezuur. Bij patiënten die osteonecrose van het kaakbeen ontwikkelen tijdens behandeling met bisfosfonaten, kan tandheelkunde de toestand verergeren. Bij patiënten die een tandheelkundige procedure vergen, is het bij gebrek aan gegevens niet bekend of stopzetting van de behandeling met het bisfosfonaat het risico op osteonecrose van het kaakbeen verlaagt.

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

Osteonecrose van andere anatomische plaatsen

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de

uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorklachten waaronder chronische oorinfecties optreden.

Bijkomend zijn er ook sporadische meldingen van osteonecrose op andere plaatsen, met inbegrip van de heup en de femur. Dit werd voornamelijk gemeld bij volwassen kankerpatiënten behandeld met Zoledronic acid Sandoz.

Spier- en skeletpijn

In de postmarketingervaring zijn gevallen van ernstige en soms invaliderende bot-, gewrichts- en/of spierpijn gerapporteerd bij patiënten die zoledroninezuur kregen. Dergelijke gevallen werden echter zelden gerapporteerd. De tijd tot optreden van de symptomen varieerde van één dag tot meerdere maanden na de start van de behandeling. Bij de meeste patiënten verminderden de symptomen na stopzetting van de behandeling. Bij een subgroep recidiveerden de symptomen na een nieuwe toediening van Zoledronic acid Sandoz of een ander bisfosfonaat.

Atypische femurfracturen

Atypische subtrochanterische en femurschaftfracturen zijn gerapporteerd bij behandeling met bisfosfonaten, vooral bij patiënten die een langetermijnbehandeling kregen voor osteoporose. Die dwarse of korte schuine fracturen kunnen overal in het dijbeen optreden van net onder de trochanter minor tot boven de supracondylaire welving. Die fracturen treden op na een minimaal of zonder trauma en sommige patiënten vertonen dij- of liespijn, vaak met tekenen van stressfracturen bij beeldvormingsonderzoek weken tot maanden voor ze een volledige femurfractuur vertonen. De fracturen zijn vaak bilateraal; daarom moet het heterolaterale dijbeen worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en die een femurschaftfractuur hebben opgelopen. Ook werd een slechte heling van die fracturen gerapporteerd. Bij patiënten bij wie een atypische femurfractuur wordt vermoed, moet stopzetting van de behandeling met het bisfosfonaat worden overwogen na evaluatie van de risico-batenverhouding bij elke patiënt afzonderlijk.

Hypocalciëmie

Hypocalciëmie is gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Zoledronic acid Sandoz. Hartritmestoornissen en neurologische bijwerkingen (waaronder convulsies, hypesthesie en tetanie) zijn secundair aan gevallen van ernstige hypocalciëmie gerapporteerd. Gevallen van ernstige hypocalciëmie die ziekenhuisopname vereisten zijn gerapporteerd. In bepaalde gevallen kan hypocalciëmie levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid is geboden wanneer Zoledronic acid Sandoz samen met geneesmiddelen wordt toegediend waarvan bekend is dat die hypocalciëmie veroorzaken, want die kunnen een synergistisch effect hebben en leiden tot ernstige hypocalciëmie (zie rubriek 4.5). Serumcalcium dient te worden gemeten en hypocalciëmie moet worden gecorrigeerd voor instelling van de behandeling met Zoledronic acid Sandoz. Patiënten dienen voldoende calcium- en vitamine D-supplementen te krijgen.

Hulpstoffen met bekend effect

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In klinische studies werd zoledroninezuur samen met andere vaak gebruikte kankermedicijnen, diuretica, antibiotica en pijnstillers toegediend zonder dat er klinisch duidelijke interacties optraden. Zoledroninezuur bindt zich niet sterk aan plasmaproteïnen en remt de humane P450-enzymen *in vitro*

niet (zie rubriek 5.2), maar er werden geen formele klinische interactiestudies uitgevoerd.

Voorzichtigheid is geboden bij toediening van bisfosfonaten met aminoglycosiden, calcitonine of lisdiuretica omdat deze middelen een additief effect kunnen hebben, wat resulteert in een lagere serumcalciumspiegel gedurende langere perioden dan vereist (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden als zoledroninezuur wordt gebruikt met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen. Er moet rekening worden gehouden met de mogelijkheid van ontwikkeling van hypomagnesiëmie tijdens behandeling.

Bij patiënten met een multipel myeloom kan het risico op nierdisfunctie toenemen als zoledroninezuur in combinatie met thalidomide wordt gebruikt.

Voorzichtigheid is geboden als Zoledronic acid Sandoz wordt toegediend met angiogeneseremmers, aangezien een toename in de incidentie van ONJ waargenomen werd bij patiënten gelijktijdig behandeld met deze geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van zoledroninezuur bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend. Zoledronic acid Sandoz mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen het advies te krijgen niet zwanger te worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of zoledroninezuur in de moedermelk wordt uitgescheiden. Zoledronic acid Sandoz is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

De mogelijke bijwerkingen van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid van de moederdieren en de F1-generatie werden onderzocht bij ratten. Dat resulteerde in overdreven farmacologische effecten, die werden toegeschreven aan remming van het calciummetabolisme in het skelet door de verbinding, wat resulteerde in hypocalciëmie op het moment van de worp, een klasse-effect van de bisfosfonaten, dystocie en vroege beëindiging van de studie. Gezien die resultaten was het onmogelijk om een definitief effect van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid bij de mens te bepalen.

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid en slaperigheid kunnen invloed hebben op de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij gebruik van Zoledronic acid Sandoz bij het rijden en bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Binnen drie dagen na toediening van zoledroninezuur werd vaak een acutefasereactie gerapporteerd met symptomen zoals botpijn, koorts, vermoeidheid, gewrichtspijn, spierpijn, rillingen en artritis met daaropvolgende gewrichtszwelling; die symptomen verdwijnen gewoonlijk na enkele dagen (zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

De volgende bijwerkingen zijn de belangrijkste risico's die met zoledroninezuur in de goedgekeurde indicaties werden waargenomen:

Nierinsufficiëntie, osteonecrose van het kaakbeen, acutefasereactie, hypocalciëmie, voorkamerfibrillatie, anafylaxie, interstitiële longziekte. De frequenties van die geïdentificeerde risico's worden weergegeven in tabel 2.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen (opgesomd in tabel 2) werden waargenomen in klinische studies en postmarketingrapporten na een overwegend chronische behandeling met 4 mg zoledroninezuur:

Tabel 2

De bijwerkingen worden gerangschikt naargelang van de frequentie, de frequentste het eerst, waarbij de volgende conventie wordt gevolgd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Anemie
Soms:	Trombocytopenie, leukopenie
Zelden:	Pancytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms:	Overgevoeligheidsreactie
Zelden:	Angio-oedeem
<i>Psychische stoornissen</i>	
Soms:	Angst, slaapstoornis
Zelden:	Verwardheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, dysgeusie, hypesthesie, hyperesthesie, tremor, slaperigheid
Zeet zelden:	Convulsies, hypesthesie en tetanie (secundair aan hypocalciëmie)
<i>Oogaandoeningen</i>	
Vaak:	Conjunctivitis
Soms:	Wazig zicht, scleritis en ontsteking van de orbita
Zelden:	Uveïtis
Zeet zelden:	Episcleritis
<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms:	Hypertensie, hypotensie, voorkamerfibrillatie, hypotensie leidende tot syncope of circulatoire collaps
Zelden:	Bradycardie, hartritnestoornissen (secundair aan hypocalciëmie)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Soms:	Dyspneu, hoest, bronchoconstrictie
Zelden:	Interstitieel longlijden
<i>Maag-darmstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Nausea, braken, verminderde eetlust
Soms:	Diarree, constipatie, buikpijn, dyspepsie, stomatitis, droge mond
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Soms:	Pruritus, rash (met inbegrip van erythemateuze en maculeuze rash), meer zweten
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
Vaak:	Botpijn, spierpijn, gewrichtspijn, veralgemeende pijn

Soms: Zeer zelden:	Spierspasmen, osteonecrose van het kaakbeen Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerkingen van de klasse van bisfosfonaten) en van andere anatomische plaatsen met inbegrip van de femur en de heup.
Nier- en urinewegaandoeningen	
Vaak: Soms: Zelden: Niet bekend:	Nierinsufficiëntie Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie Verworven Fanconi-syndroom Tubulo-interstitiële nefritis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak: Soms: Zelden:	Koorts, griepachtig syndroom (met vermoeidheid, rillingen, malaise en blozen) Asthenie, perifeer oedeem, reacties op de plaats van injectie (zoals pijn, irritatie, zwelling, induratie), pijn in de borstkas, gewichtstoename, anafylactische reactie/shock, urticaria Artritis en gewrichtszwelling als een symptoom van een acutefasereactie
Onderzoeken	
Zeer vaak: Vaak: Soms: Zelden:	Hypofosfatemie Stijging creatinine en ureum in het bloed, hypocalciëmie Hypomagnesiëmie, hypokaliëmie Hyperkaliëmie, hypernatriëmie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nierfunctiestoornissen

Er zijn gevallen gerapporteerd van nierdisfunctie bij gebruik van zoledroninezuur. Bij analyse van de samengevoegde gegevens over de veiligheid van de registratiestudies met zoledroninezuur bij de preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen bij patiënten met een gevorderde kanker met aantasting van het bot, was de frequentie van nierinsufficiëntie die vermoedelijk te wijten was aan zoledroninezuur (bijwerkingen), als volgt: multipel myeloom (3,2%), prostaatkanker (3,1%), borstkanker (4,3%), longkanker en andere vaste tumoren (3,2%). Factoren die de kans op achteruitgang van de nierfunctie kunnen verhogen, zijn uitdroging, een vooraf bestaande nierinsufficiëntie, multiële cycli van zoledroninezuur of andere bisfosfonaten en concomitant gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen of gebruik van een kortere infuustijd dan momenteel wordt aanbevolen. Achteruitgang van de nierfunctie, progressie tot nierfalen en dialyse zijn gerapporteerd bij patiënten na de initiële dosis of een enkele dosis van 4 mg zoledroninezuur (zie rubriek 4.4).

Osteonecrose van het kaakbeen

Er zijn gevallen van osteonecrose van het kaakbeen gerapporteerd, overwegend bij kankerpatiënten die werden behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals zoledroninezuur (zie rubriek 4.4). Veel van die patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroïden en vertoonden tekenen van een lokale infectie zoals osteomyelitis. De meeste rapporten betreffen kankerpatiënten na een tandextractie of andere vorm van tandheelkunde.

Voorkamerfibrillatie

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie van 3 jaar waarin de werkzaamheid en de veiligheid van zoledroninezuur 5 mg eenmaal per jaar werden vergeleken met die van een placebo bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose (PMO), was de totale incidentie van voorkamerfibrillatie 2,5% (96 op de 3.862) bij de patiënten die 5 mg zoledroninezuur kregen, en 1,9% (75 op de 3.852) bij patiënten die de placebo kregen. Het aantal ernstige bijwerkingen van voorkamerfibrillatie was 1,3% (51 van de 3.862) bij patiënten die 5 mg zoledroninezuur kregen en 0,6% (22 van de 3.852) bij patiënten die placebo kregen. Het verschil dat in die studie werd

waargenomen, werd niet gezien in andere studies met zoledroninezuur, waaronder de studies met zoledroninezuur 4 mg eenmaal om de 3-4 weken bij oncologische patiënten. Het mechanisme van de verhoogde incidentie van voorkamerfibrillatie in die ene klinische studie is niet bekend.

Acutefasereactie

Deze bijwerking bestaat uit een geheel van symptomen zoals koorts, spierpijn, hoofdpijn, pijn in de extremiteiten, nausea, braken, diarree, gewrichtspijn en artritis met daaropvolgende gewrichtszwelling. De symptomen beginnen ≤ 3 dagen na het infuus van Zoledronic acid Sandoz en de reactie wordt ook beschreven met termen zoals “griepachtige” symptomen of post-dosissymptomen.

Atypische femurfracturen

Tijdens de postmarketingervaring werden de volgende bijwerkingen gerapporteerd (frequentie zelden):

Atypische subtrochanterische en femurschachtfracturen (bijwerkingen van de klasse van de bisfosfonaten).

Hypocalciëmie-gerelateerde bijwerkingen

Hypocalciëmie is een belangrijk geïdentificeerd risico van zoledroninezuur bij de goedgekeurde indicaties. Op basis van de toetsing van klinische onderzoeks- en postmarketinggevallen is er voldoende bewijs voor het aannemen van een verband tussen een behandeling met zoledroninezuur, de gemelde gebeurtenis van hypocalciëmie en de secundaire ontwikkeling van hartritimestoornissen. Daarnaast is er bewijs voor een verband tussen hypocalciëmie en secundaire neurologische gebeurtenissen die bij deze gevallen zijn gemeld, waaronder convulsies, hypesthesie en tetanie (zie rubriek 4.4).

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 het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

De klinische ervaring met een acute overdosering van zoledroninezuur is beperkt. Er zijn gevallen gerapporteerd waarbij per vergissing een dosis zoledroninezuur gaande tot 48 mg werd toegediend. Patiënten die hogere dan de aanbevolen doses hebben gekregen (zie rubriek 4.2), moeten zorgvuldig worden gevolgd aangezien nierinsufficiëntie (met inbegrip van nierfalen) en afwijkingen van de serumelektrolyten (zoals calcium, fosfor en magnesium) werden waargenomen. In geval van hypocalciëmie moet een infuus van calciumgluconaat worden toegediend indien klinisch geïndiceerd.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor de behandeling van botaandoeningen, bisfosfonaat, ATC-code: M05BA08

Zoledroninezuur behoort tot de klasse van de bisfosfonaten en werkt vooral in op het bot. Het remt de botresorptie door osteoclasten.

De selectieve werking van bisfosfonaten op het bot is gebaseerd op hun hoge affiniteit voor gemineraliseerd bot, maar het juiste moleculaire mechanisme dat leidt tot remming van de activiteit van de osteoclasten, is nog niet duidelijk. In langetermijnstudies bij dieren remt zoledroninezuur de botresorptie zonder negatieve invloed op de vorming, de mineralisatie of mechanische eigenschappen van het bot.

Zoledroninezuur is niet alleen een krachtige remmer van de botresorptie, maar heeft ook verscheidene antitumorale eigenschappen, die zouden kunnen bijdragen tot zijn werkzaamheid bij de behandeling van botmetastasen. De volgende eigenschappen werden aangetoond in preklinische studies:

- *In vivo*: remming van de botresorptie door osteoclasten, waardoor de micro-omgeving van het beenmerg verandert, die dan minder bevorderlijk is voor tumorcelgroei, angiogeneseremmende werking en pijnstillende activiteit.
- *In vitro*: remming van de proliferatie van osteoblasten, directe cytostatische en proapoptotische activiteit op tumorcellen, synergetisch cytostatisch effect met andere kankermedicijnen, adhesie- en invasieremmende activiteit.

Resultaten van klinische studies bij de preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen bij patiënten met een gevorderde kanker met aantasting van bot

In de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd zoledroninezuur 4 mg vergeleken met een placebo bij de preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen bij (SRE's) bij patiënten met prostaatkanker. Zoledroninezuur 4 mg verlaagde het percentage patiënten met minstens één aan het skelet gerelateerd evenement (SRE), verlengde de mediane tijd tot een eerste SRE met > 5 maanden en verlaagde de jaarlijkse incidentie van aan het skelet gerelateerde evenementen per patiënt (frequentie van skeletale morbiditeit). Al die verschillen waren significant. Bij multi-pele-evenementenanalyse was het risico op ontwikkeling van SRE's 36% lager in de zoledroninezuur 4 mg-groep dan met de placebo. De patiënten die zoledroninezuur 4 mg kregen, rapporteerden minder toename van de pijn dan de patiënten die de placebo kregen, en het verschil was significant na 3, 9, 21 en 24 maanden. Het aantal patiënten met pathologische fracturen was lager met zoledroninezuur 4 mg. De therapeutische effecten waren minder uitgesproken bij patiënten met osteoblastische letsels. De resultaten van de werkzaamheid worden samengevat in tabel 3.

In een tweede studie bij andere vaste tumoren dan borst- of prostaatkanker verlaagde zoledroninezuur 4 mg het aantal patiënten met een SRE, verlengde het de mediane tijd tot eerste SRE met > 2 maanden en verlaagde het de totale frequentie van skeletale morbiditeit. Al die verschillen waren significant. Bij multi-pele-evenementenanalyse was het risico op ontwikkeling van SRE's 30,7% lager in de zoledroninezuur 4 mg-groep dan met de placebo. De resultaten van de werkzaamheid worden getoond in tabel 4.

Tabel 3: Resultaten van de werkzaamheid (patiënten met prostaatkanker die een hormonale behandeling kregen)

	Elk SRE (+TIH)		Fracturen*		Radiotherapie van het bot	
	Zoledronine zuur 4 mg	Placebo	Zoledronine zuur 4 mg	Placebo	Zoledronine zuur 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Percentage patiënten met SRE's (%)	38	49	17	25	26	33
p-waarde	0,028		0,052		0,119	

Mediane tijd tot SRE (dagen)	488	321	NR	NR	NR	640
p-waarde	0,009		0,020		0,055	
Frequentie van skeletale morbiditeit	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-waarde	0,005		0,023		0,060	
Daling van het risico op multiële evenementen** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
p-waarde	0,002		NA		NA	

* Omvat wervel- en andere fracturen

** Omvat alle skeletale complicaties, het totale aantal en de tijd tot optreden van de complicatie tijdens de studie

NR Niet bereikt

NA Niet van toepassing

Tabel 4: Resultaten van de werkzaamheid (andere vaste tumoren dan borst- en prostaatkanker)

	Elk SRE (+TIH)		Fracturen*		Radiotherapie van het bot	
	Zoledronine zuur 4 mg	Placebo	Zoledronine zuur 4 mg	Placebo	Zoledronine zuur 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Percentage patiënten met SRE's (%)	39	48	16	22	29	34
p-waarde	0,039		0,064		0,173	
Mediane tijd tot SRE (dagen)	236	155	NR	NR	424	307
p-waarde	0,009		0,020		0,079	
Frequentie van skeletale morbiditeit	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-waarde	0,012		0,066		0,099	
Daling van het risico op multiële evenementen ** (%)	30,7	-	NA	NA	NA	NA
p-waarde	0,003		NA		NA	

* Omvat wervel- en andere fracturen

** Omvat alle skeletale complicaties, het totale aantal en de tijd tot optreden van de complicatie tijdens de studie

NR Niet bereikt

NA Niet van toepassing

In een derde gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie werden zoledroninezuur 4 mg en pamidronaat 90 mg om de 3 tot 4 weken vergeleken bij patiënten met een multiple myeloom of borstkanker met minstens één botletsel. De resultaten waren dat zoledroninezuur 4 mg even doeltreffend was bij de preventie van SRE's als pamidronaat 90 mg. Bij multiële-evenementenanalyse was het risico significant (16%) lager bij de patiënten die werden behandeld met zoledroninezuur 4 mg, dan bij de patiënten die pamidronaat kregen. De resultaten van de werkzaamheid worden getoond in tabel 5.

Tabel 5: Resultaten van de werkzaamheid (patiënten met borstkanker of een multipel myeloom)

	Elk SRE (+TIH)		Fracturen*		Radiotherapie van het bot	
	Zoledronine zuur	Pam 90 mg	Zoledronine zuur	Pam 90 mg	Zoledroninezuur	Pam 90 mg

	4 mg		4 mg		4 mg	
N	561	555	561	555	561	555
Percentage patiënten met SRE's (%)	48	52	37	39	19	24
p-waarde	0,198		0,653		0,037	
Mediane tijd tot SRE (dagen)	376	356	NR	714	NR	NR
p-waarde	0,151		0,672		0,026	
Frequentie van skeletale morbiditeit	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-waarde	0,084		0,614		0,015	
Daling van het risico op multiële evenementen ** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-waarde	0,030		NA		NA	

* Omvat wervel- en andere fracturen

** Omvat alle skeletale complicaties, het totale aantal en de tijd tot optreden van de complicatie tijdens de studie

NR Niet bereikt

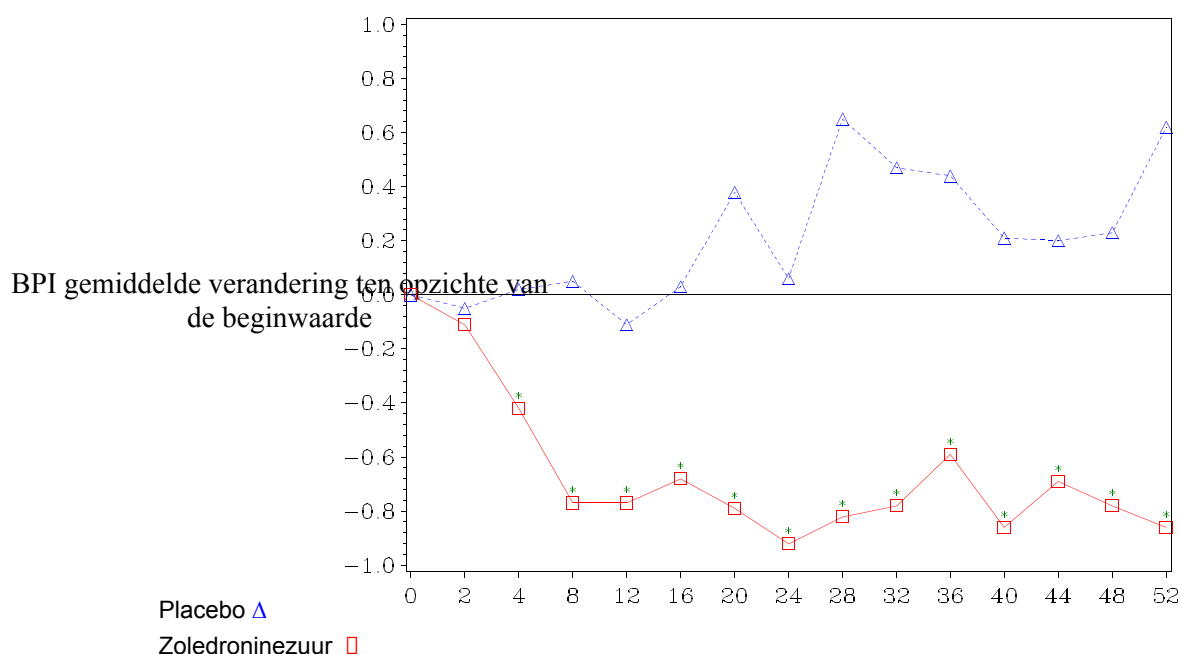
NA Niet van toepassing

Zoledroninezuur 4 mg werd ook onderzocht in een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie bij 228 patiënten met gedocumenteerde botmetastasen van een borstkanker om het effect van zoledroninezuur 4 mg te evalueren op de frequentieverhouding van aan het skelet gerelateerde evenementen (SRE's), berekend als het totale aantal SRE's (met uitsluiting van hypercalciëmie en gecorrigeerd voor vroegere fractuur) gedeeld door de totale risicoperiode. De patiënten kregen gedurende één jaar om de vier weken 4 mg zoledroninezuur of een placebo. De patiënten werden gelijkmatig ingedeeld in de zoledroninezuurgroep en de placebogroep.

De frequentie van SRE's (aantal/patiënt per jaar) was 0,628 met zoledroninezuur en 1,096 met de placebo. Het percentage patiënten met minstens één SRE (met uitsluiting van hypercalciëmie) was 29,8% in de met zoledroninezuur behandelde groep en 49,6% in de placebogroep ($p = 0,003$). De mediane tijd tot optreden van het eerste SRE werd in de met zoledroninezuur behandelde groep niet bereikt op het einde van de studie en was significant langer dan met de placebo ($p = 0,007$). Bij multiële-evenementenanalyse verlaagde zoledroninezuur 4 mg het risico op SRE's met 41% (risicoverhouding = 0,59, $p = 0,019$) in vergelijking met de placebo.

In de met zoledroninezuur behandelde groep werd een statistisch significante verbetering van de pijnscores (bepaald met de Brief Pain Inventory, BPI) gezien na 4 weken en op alle verdere tijdstippen tijdens de studie bij vergelijking met de placebo (figuur 1). Met zoledroninezuur was de pijnscore altijd lager dan in het begin van de studie en dat ging gepaard met een trend tot minder gebruik van pijnstillers.

Figuur 1: gemiddelde verandering van de BPI-score ten opzichte van de beginwaarde. Statistisch significante verschillen tussen de behandelingen (4 mg zoledroninezuur vs. placebo) worden aangeduid (*p < 0,05)



CZOL446EUS122/SWOG studie

Het primaire doel van deze observationele studie was het schatten van de cumulatieve incidentie van osteonecrose van het kaakbeen (ONJ) na 3 jaar, bij kankerpatiënten met botmetastasen die met zoledroninezuur behandeld worden. De osteoclast-remmingstherapie, andere kankerbehandeling en tandheelkundige zorg werden uitgevoerd zoals klinisch geïndiceerd om op de beste manier de academische en niet-academische zorg te vertegenwoordigen. Een tandheelkundige controle bij de start van de behandeling was aanbevolen maar was niet verplicht.

Van de 3491 evalueerbare patiënten werden 87 gevallen van ONJ-diagnose bevestigd. De algemene cumulatieve schatting van de incidentie van bevestigde ONJ na 3 jaar was 2,8% (95% BI: 2,3-3,5%). De percentages bedroegen 0,8% na 1 jaar en 2,0% na 2 jaar. De percentages na 3 jaar waren het hoogst bij de myeloompatiënten (4,3%) en het laagst bij patiënten met borstkanker (2,4%). Er waren statistisch significant meer gevallen van bevestigde ONJ bij patiënten met multipel myeloom (p=0,03) dan bij andere kankers samen.

Resultaten van klinische studies bij de behandeling van TIH

In klinische studies bij tumorgeïnduceerde hypercalciëmie (TIH) werd aangetoond dat het effect van zoledroninezuur gekenmerkt wordt door een daling van het serumcalcium en de urinaire calciumexcretie. In fase I-dosisbepalingsstudies bij patiënten met een lichte tot matige tumorgeïnduceerde hypercalciëmie (TIH) werden effectieve doses getest binnen de spreiding van ongeveer 1,2-2,5 mg.

Voor vergelijking van de effecten van 4 mg zoledroninezuur met die van pamidronaat 90 mg werd een op voorhand geplande analyse uitgevoerd van de samengevoegde resultaten van twee pivotale,

multicentrische studies bij patiënten met TIH. Het gecorrigeerde serumcalcium werd sneller weer normaal op dag 4 met 8 mg zoledroninezuur en op dag 7 met 4 mg en 8 mg zoledroninezuur. De volgende responspercentages werden waargenomen:

Tabel 6: Percentage volledige responders volgens de dag in de gecombineerde studies bij TIH

	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledroninezuur 4 mg (N=86)	45,3% (p=0,104)	82,6% (p=0,005)*	88,4% (p=0,002)*
Zoledroninezuur 8 mg (N=90)	55,6% (p=0,021)*	83,3% (p=0,010)*	86,7% (p=0,015)*
Pamidronaat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%
*p-waarden in vergelijking met pamidronaat.			

De mediane tijd tot normocalciëmie was 4 dagen. De mediane tijd tot relaps (nieuwe stijging van het voor albumine gecorrigeerde serumcalcium $\geq 2,9$ mmol/l) was 30 tot 40 dagen bij de patiënten die werden behandeld met zoledroninezuur, en 17 dagen bij de patiënten die werden behandeld met pamidronaat 90 mg (p-waarden: 0,001 met 4 mg en 0,007 met 8 mg zoledroninezuur). Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de twee doseringen van zoledroninezuur.

In klinische studies werden 69 patiënten die een relaps vertoonden of niet reageerden op de initiële behandeling (zoledroninezuur 4 mg, 8 mg of pamidronaat 90 mg), opnieuw behandeld met 8 mg zoledroninezuur. Het responspercentage bij die patiënten was ongeveer 52%. Aangezien die patiënten opnieuw werden behandeld met alleen de dosering van 8 mg, zijn er geen gegevens voorhanden om een vergelijking met de dosis van 4 mg zoledroninezuur te kunnen uitvoeren.

In klinische studies uitgevoerd bij patiënten met een tumorgeïnduceerde hypercalciëmie (TIH) was het veiligheidsprofiel in de drie behandelingsgroepen (zoledroninezuur 4 en 8 mg en pamidronaat 90 mg) vergelijkbaar qua aard en ernst.

Pediatrische patiënten

Resultaten van klinische studies bij de behandeling van ernstige osteogenesis imperfecta bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar

De effecten van zoledroninezuur intraveneus bij de behandeling van pediatrische patiënten (leeftijd 1 tot 17 jaar) met een ernstige osteogenesis imperfecta (type I, III en IV) werden vergeleken met die van pamidronaat intraveneus in één internationale, multicentrische, gerandomiseerde, open studie met respectievelijk 74 en 76 patiënten in elke behandelingsgroep. De studiebehandelingsperiode was 12 maanden voorafgegaan door een screeningperiode van 4 tot 9 weken waarin supplementen van vitamine D en elementair calcium werden ingenomen gedurende minstens 2 weken. In het klinische programma kregen patiënten in de leeftijd van 1 tot < 3 jaar zoledroninezuur 0,025 mg/kg (tot een maximale enkelvoudige dosis van 0,35 mg) om de 3 maanden; de patiënten in de leeftijd van 3 tot 17 jaar kregen zoledroninezuur 0,05 mg/kg (tot een maximale enkelvoudige dosis van 0,83 mg) om de 3 maanden. Er werd een extensiestudie uitgevoerd om de algemene en renale veiligheid op lange termijn te onderzoeken van zoledroninezuur een- of tweemaal per jaar tijdens de extensiebehandelingsperiode van 12 maanden bij kinderen die één jaar behandeling met hetzij zoledroninezuur hetzij pamidronaat in de hoofdstudie hadden voltooid.

Het primaire eindpunt van de studie was de percentuele verandering van de botdichtheid (BMD) in de lumbale wervels na 12 maanden behandeling ten opzichte van het begin. De geraamde effecten van de behandeling op de BMD waren vergelijkbaar, maar de studie was niet voldoende robuust om aan te tonen dat zoledroninezuur niet minder doeltreffend was. Er waren meer bepaald geen duidelijke aanwijzingen van een gunstig effect op de incidentie van fractuur of pijn. Bij patiënten met een ernstige osteogenesis imperfecta werden fracturen van de lange beenderen van de onderste ledematen gerapporteerd bij ongeveer 24% (femur) en 14% (tibia) van de patiënten die met zoledroninezuur

werden behandeld, vs. 12% en 5% van de patiënten die met pamidronaat werden behandeld, ongeacht het ziekte-type en het oorzakelijke verband, maar de totale incidentie van fractures was vergelijkbaar bij de patiënten die met zoledroninezuur werden behandeld en de patiënten die met pamidronaat werden behandeld: 43% (32/74) vs. 41% (31/76). De interpretatie van het risico op fractures wordt bemoeilijkt door het feit dat er in het kader van het ziekteproces vaak fractures optreden bij patiënten met een ernstige osteogenesis imperfecta.

De bijwerkingen die in die populatie werden waargenomen, waren vergelijkbaar met wat eerder was gezien bij volwassenen met een gevorderde kanker met aantasting van het bot (zie rubriek 4.8). De bijwerkingen worden naargelang van hun frequentie gerangschikt in tabel 7. De volgende conventionele classificatie wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 7: Bijwerkingen die werden waargenomen bij pediatrie patiënten met een ernstige osteogenesis imperfecta¹

Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak:	Hoofdpijn
Hartaandoeningen	
Vaak:	Tachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Vaak:	Nasofaryngitis
Maag-darmstelselaandoeningen	
Zeervaa:	Braken, nausea
Vaak:	Buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	
Vaak:	Pijn in de extremiteiten, gewrichtspijn, spier-en-botpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Zeervaa:	Pyrexia, vermoeidheid
Vaak:	Acutefasereactie, pijn
Onderzoeken	
Zeervaa:	Hypocalciemie
Vaak:	Hypofosfatemie

¹ Bijwerkingen die zijn opgetreden met een frequentie $< 5\%$, werden medisch geëvalueerd en er werd aangetoond dat die gevallen consistent waren met het bekende veiligheidsprofiel van zoledroninezuur (zie rubriek 4.8)

Bij pediatrie patiënten met een ernstige osteogenesis imperfecta blijkt zoledroninezuur gepaard te gaan met een meer uitgesproken risico op acutefasereactie, hypocalciemie en onverklaarde tachycardie dan pamidronaat, maar het verschil verminderde bij de volgende infusen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentiegeneesmiddel dat zoledroninezuur bevat in alle subgroepen van pediatrie patiënten bij de behandeling van tumorgeïnduceerde hypercalciemie en de preventie van aan het skelet gerelateerde evenementen bij patiënten met een gevorderde kanker met aantasting van het bot (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrie gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Eenmalige en multipale infusen gedurende 5 en 15 minuten van 2, 4, 8 en 16 mg zoledroninezuur bij 64 patiënten met botmetastasen hebben de volgende farmacokinetische gegevens opgeleverd, die niet bleken af te hangen van de dosis.

Na het starten van het infuus van zoledroninezuur stegen de plasmaconcentraties van zoledroninezuur snel en werd een piek bereikt op het einde van de infuusperiode, gevolgd door een snelle daling tot < 10% van de piek na 4 uur en < 1% van de piek na 24 uur en daarna een lange periode van zeer lage concentraties niet hoger dan 0,1% van de piek voor het tweede infuus van zoledroninezuur op dag 28.

Intraveneus toegediend zoledroninezuur wordt geëlimineerd via een trifasisch proces: een snel, bifasisch verdwijnen uit de systemische circulatie met een halfwaardetijd $t_{1/2\alpha}$ van 0,24 en $t_{1/2\beta}$ van 1,87 uur, gevolgd door een lange eliminatiefase met een terminale eliminatiehalfwaardetijd $t_{1/2\gamma}$ van 146 uur. Er was geen accumulatie van zoledroninezuur in het plasma na multipale doses toegediend om de 28 dagen. Zoledroninezuur wordt niet gemetaboliseerd en wordt in onveranderde vorm uitgescheiden via de nieren. De eerste 24 uur wordt $39 \pm 16\%$ van de toegediende dosis in de urine teruggevonden, terwijl de rest hoofdzakelijk aan botweefsel is gebonden. Vanuit het botweefsel wordt zoledroninezuur zeer traag weer vrijgegeven in de systemische circulatie en geëlimineerd via de nieren. De totale lichaamsklaring is $5,04 \pm 2,5$ l/uur, ongeacht de dosis, en wordt niet beïnvloed door het geslacht, de leeftijd, het ras en het lichaamsgewicht. Bij verlenging van de infuustijd van 5 tot 15 minuten daalde de zoledroninezuurconcentratie op het einde van het infuus met 30%, maar dat had geen effect op de oppervlakte onder de curve van de plasmaconcentratie in de tijd.

De interindividuele variabiliteit in farmacokinetische parameters van zoledroninezuur was hoog, wat ook het geval is met andere bisfosfonaten.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens over zoledroninezuur bij patiënten met hypercalciëmie of patiënten met leverinsufficiëntie. Zoledroninezuur remt de humane P450-enzymen *in vitro* niet, ondergaat geen biotransformatie en in dierstudies werd < 3% van de toegediende dosis teruggevonden in de feces. Dat wijst erop dat de leverfunctie geen relevante rol speelt bij de farmacokinetiek van zoledroninezuur.

De renale klaring van zoledroninezuur correleerde met de creatinineklaring en was gelijk aan $75 \pm 33\%$ van de creatinineklaring, met een gemiddelde van 84 ± 29 ml/min (spreiding van 22 tot 143 ml/min) bij de 64 kankerpatiënten die werden onderzocht. Bij populatieanalyse werd aangetoond dat de voorspelde klaring van zoledroninezuur bij een patiënt met een creatinineklaring van 20 ml/min (ernstige nierinsufficiëntie) of 50 ml/min (matige nierinsufficiëntie) respectievelijk 37% en 72% zal bedragen van die bij een patiënt met een creatinineklaring van 84 ml/min. Er zijn maar beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar van patiënten met een ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min).

In een *in-vitro*-onderzoek toonde zoledroninezuur een lage affiniteit voor de cellulaire onderdelen van menselijk bloed, met een gemiddelde verhouding van de bloed- en plasmaconcentratie van 0,59 in een concentratiebereik van 30 ng/ml tot 5000 ng/ml. De binding aan plasmaproteïnen is laag met een ongebonden fractie die varieert van 60% bij 2 ng/ml tot 77% bij 2000 ng/ml zoledroninezuur.

Speciale populaties

Pediatrie patiënten

Beperkte farmacokinetische gegevens bij kinderen met een ernstige osteogenesis imperfecta wijzen erop dat de farmacokinetiek van zoledroninezuur bij kinderen in de leeftijd van 3 tot 17 jaar vergelijkbaar is met die bij volwassenen bij toediening van een soortgelijke dosis in mg/kg. De

leeftijd, het lichaamsgewicht, het geslacht en de creatinineklaring blijken geen effect te hebben op de systemische blootstelling aan zoledroninezuur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

De hoogste niet-letale eenmalige intraveneuze dosis was 10 mg/kg lichaamsgewicht bij muizen en 0,6 mg/kg bij ratten.

Subchronische en chronische toxiciteit

Zoledroninezuur werd goed verdragen bij subcutane toediening bij ratten en intraveneuze toediening bij honden in doses tot 0,02 mg/kg per dag gedurende 4 weken. Toediening van 0,001 mg/kg/dag subcutaan aan ratten en 0,005 mg/kg intraveneus eenmaal om de 2-3 dagen bij honden gedurende tot 52 weken werd ook goed verdragen.

De frequentste bevinding in studies met herhaalde doses bestond uit een toegenomen primaire spongiosa in de metafyse van lange beenderen bij groeiende dieren met bijna alle doses, een bevinding die de farmacologische resorptieremmende activiteit van de verbinding weerspiegelt.

De veiligheidsmarges wat de renale effecten betreft waren smal in de langetermijnstudies bij dieren met herhaalde parenterale toediening, maar de cumulatieve doses zonder bijwerkingen (NOAEL's) in de studies met eenmalige toediening (1,6 mg/kg) en multiple doses gaande tot één maand (0,06-0,6 mg/kg/dag) wezen niet op renale effecten bij toediening van doses die gelijk waren aan of hoger dan de hoogste geplande therapeutische dosis bij de mens. Langdurige herhaalde toediening van doses die aanleunden bij de hoogste geplande therapeutische dosis van zoledroninezuur bij de mens, had toxicologische effecten op andere organen waaronder het maag-darmkanaal, de lever, de milt en de longen, en op de plaats van intraveneuze injectie.

Reproductietoxiciteit

Zoledroninezuur was teratogeen bij ratten bij subcutane toediening van doses $\geq 0,2$ mg/kg. Hoewel geen teratogeniciteit of foetotoxiciteit werd waargenomen bij konijnen, werd toxiciteit bij de moederdieren gevonden. Dystocie werd waargenomen met de laagste dosis (0,01 mg/kg lichaamsgewicht) die bij ratten werd getest.

Mutageniciteit en carcinogeen potentieel

Zoledroninezuur was niet mutageen in de uitgevoerde mutageniciteitstests en bij onderzoek van de carcinogeniciteit waren er geen aanwijzingen van carcinogeen potentieel.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E 421)

Natriumcitraat (E 331)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet in contact komen met oplossingen die calcium bevatten. Aangezien er geen compatibiliteitsstudies werden uitgevoerd mag dit geneesmiddel niet worden vermengd met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende flacon: 3 jaar.

Na eerste opening: Vanuit microbiologisch standpunt moet de oplossing voor infusie onmiddellijk gebruikt worden. Indien ze niet direct gebruikt wordt, zijn de duur en de omstandigheden van de bewaring voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaal niet meer dan 24 uur bij 2°C – 8°C bedragen. De gekoelde oplossing dient vervolgens vóór toediening op kamertemperatuur gebracht te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 ml oplossing voor infusie in een transparante, kleurloze plastic flacon (van cycloolefinecopolymeer) gesloten met een met fluorocarbon polymeer gecoate bromobutylrubber stop en een dop van aluminum/polypropyleen met een donkerpurperen aftreklipje van polypropyleen.

Zoledronic acid Sandoz 4 mg/100 ml oplossing voor infusie wordt geleverd in verpakkingen met een injectieflacon als eenheidsdosis of in multidosissen met 3, 4 of 10 dozen die elk een injectieflacon bevatten. Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Extra informatie over de manipulatie van Zoledronic acid Sandoz met inbegrip van richtlijnen voor de bereiding van lagere doses met gebruik van de gebruiksklare injectieflacon wordt geleverd in rubriek 4.2.

Bij de bereiding van het infuus moeten aseptische technieken worden gevolgd. Alleen voor eenmalig gebruik.

Alleen heldere oplossing zonder partikels of verkleuring mag worden gebruikt.

Gezondheidswerkers wordt aangeraden om niet-gebruikt Zoledronic acid Sandoz niet weg te gooien

via het systeem voor huishoudelijk afvalwater.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz nv/sa, Telecom Gardens, Medialaan 40, B-1800 Vilvoorde

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

BE424715

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 27 juli 2012

Datum van laatste verlenging: 28 februari 2020

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de SKP: 07/2024

Datum van de laatste goedkeuring van de SKP: 08/2024