

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie

## **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén flacon met 5 ml concentraat bevat 4 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

Eén ml concentraat bevat 0,8 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3 FARMACEUTISCHE VORM**

Concentraat voor oplossing voor infusie (steriel concentraat)

Heldere en kleurloze oplossing.

## **4 KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

- Preventie van botcomplicaties (pathologische botfracturen, compressie van het ruggenmerg, radiotherapie of chirurgie van het bot, of tumor-geïnduceerde hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot.

- Behandeling van volwassen patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Zoledroninezuur mag alleen worden voorgeschreven en toegediend aan patiënten door professionele zorgverleners die ervaring hebben met de toediening van intraveneuze bisfosfonaten. Patiënten die behandeld worden met zoledroninezuur moeten de patiëntenbijsluiters en de patiëntenherinneringskaart ontvangen.

#### Dosering

#### *Preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot*

##### *Volwassenen en ouderen*

De aanbevolen dosis bij de preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot bedraagt 4 mg zoledroninezuur om de 3 tot 4 weken.

Aan de patiënten moet bovendien dagelijks een oraal calciumsupplement van 500 mg en 400 IE vitamine D worden toegediend.

Bij de beslissing om patiënten met botmetastasen te behandelen voor de preventie van botcomplicaties moet rekening gehouden worden met het feit dat het behandelingseffect pas na 2-3 maanden optreedt.

## Behandeling van TIH

### *Volwassenen en ouderen*

De aanbevolen dosis bij hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerde serumcalciumspiegel  $\geq 12,0$  mg/dl of 3,0 mmol/l) is een enkelvoudige dosis van 4 mg zoledroninezuur.

### *Nierinsufficiëntie*

#### *TIH:*

Een behandeling met zoledroninezuur bij patiënten met TIH die ook een ernstige nierinsufficiëntie hebben, mag enkel worden overwogen na beoordeling van de risico's en baten van een behandeling. In de klinische studies werden patiënten met serumcreatinine  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  of  $> 4,5$  mg/dl uitgesloten. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met TIH met serumcreatinine  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  of  $< 4,5$  mg/dl (zie rubriek 4.4).

#### *Preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot:*

Wanneer een behandeling met zoledroninezuur wordt gestart bij patiënten met multipel myeloom of metastatische botlaesies van vaste tumoren, moeten serumcreatinine en creatinineklaring (CLcr) worden bepaald. CLcr wordt berekend uitgaande van serumcreatinine met behulp van de Cockcroft-Gault-formule. Zoledroninezuur wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vóór de start van de behandeling, die voor deze populatie gedefinieerd is als CLcr  $< 30$  ml/min. In klinische studies met zoledroninezuur werden patiënten met serumcreatinine  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  of  $> 3,0$  mg/dl uitgesloten.

Bij patiënten met botmetastasen met lichte tot matige nierinsufficiëntie vóór de start van de behandeling, die voor deze populatie gedefinieerd is als CLcr 30–60 ml/min, wordt de dosis zoledroninezuur als volgt aanbevolen (zie ook rubriek 4.4):

<b>Baseline creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Aanbevolen dosis zoledroninezuur*</b>
> 60	4,0 mg zoledroninezuur
50–60	3,5 mg* zoledroninezuur
40–49	3,3 mg* zoledroninezuur
30–39	3,0 mg* zoledroninezuur

\* De doses zijn berekend uitgaande van een beoogde AUC van 0,66 (mg•uur/l) (CLcr = 75 ml/min). Er wordt verwacht dat met de gereduceerde doses voor patiënten met nierinsufficiëntie dezelfde AUC wordt bereikt als bij patiënten met creatinineklaring van 75 ml/min.

Na de start van de behandeling moet serumcreatinine worden gemeten vóór elke dosis zoledroninezuur en mag een behandeling niet worden ingesteld als de nierfunctie is verslechterd. In het klinische onderzoek wordt een verslechtering van de nierfunctie op de volgende manier gedefinieerd:

- voor patiënten met normale serumcreatinine bij baseline ( $< 1,4$  mg/dl of  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), een stijging van 0,5 mg/dl of 44  $\mu\text{mol/l}$ ;

- voor patiënten met abnormale serumcreatinine bij baseline ( $> 1,4$  mg/dl of  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), een stijging van 1,0 mg/dl of 88  $\mu\text{mol/l}$ .

In de klinische studies werd de behandeling met zoledroninezuur slechts hervat wanneer de creatininespiegel was teruggekeerd tot minder dan 10% ten opzichte van baseline (zie rubriek 4.4). De

behandeling met zoledroninezuur moet worden hervat met dezelfde dosis als die gegeven vóór de onderbreking van de behandeling.

### *Pediatische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Zoledronic Acid Hospira concentraat voor oplossing voor infusie, verder verdund in 100 ml (zie rubriek 6.6), moet gegeven worden als een enkelvoudige intraveneuze infusie in niet minder dan 15 minuten.

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie worden gereduceerde doses zoledroninezuur aanbevolen (zie rubriek 'Dosering' hierboven en rubriek 4.4).

### Instructies voor het klaarmaken van gereduceerde doses Zoledronic Acid Hospira

Zuig een adequaat volume van het concentraat op als volgt:

- 4,4 ml voor een dosis van 3,5 mg
- 4,1 ml voor een dosis van 3,3 mg
- 3,8 ml voor een dosis van 3,0 mg

Voor instructies over de verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. De opgezogen hoeveelheid concentraat moet worden verdund in 100 ml steriele 0,9% g/v natriumchlorideoplossing voor injectie (zie rubriek 4.4) of 5 % g/v glucoseoplossing. De dosis moet worden toegediend als een enkelvoudige intraveneuze infusie en die mag niet minder dan 15 minuten duren.

Zoledronic Acid Hospira mag niet gemengd worden met calcium of met andere infusieoplossingen die divalente kationen bevatten zoals Ringer-oplossing en moet toegediend worden als een enkelvoudige intraveneuze oplossing via een afzonderlijke infusielijn.

Patiënten moeten goed gehydrateerd worden gehouden voor en na de toediening van Zoledronic Acid Hospira.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor 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

Patiënten moeten worden geëvalueerd alvorens zoledroninezuur wordt toegediend om te verzekeren dat zij voldoende lichaamsvocht hebben.

Te veel vocht toedienen moet worden vermeden bij patiënten met risico op hartfalen.

Standaard aan hypercalciëmie gerelateerde metabole parameters, zoals serumspiegels van calcium, fosfaat en magnesium, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd na aanvang van de behandeling met zoledroninezuur. Indien hypocalciëmie, hypofosfatemie of hypomagnesiëmie optreedt, kan een kortdurende aanvullende behandeling nodig zijn. Onbehandelde hypercalciëmie-patiënten vertonen over het algemeen een bepaalde mate van nierinsufficiëntie, en daarom moet worden overwogen de nierfunctie zorgvuldig te volgen.

Andere producten met zoledroninezuur als werkzaam bestanddeel zijn beschikbaar voor osteoporose-indicaties en voor behandeling van de ziekte van Paget. Patiënten die met Zoledronic Acid Hospira behandeld worden, mogen niet gelijktijdig behandeld worden met zulke producten of met een ander bisfosfonaat, omdat de gecombineerde effecten van deze middelen niet bekend zijn.

### Nierinsufficiëntie

Patiënten met TIH en met tekenen van verslechtering van de nierfunctie moeten op adequate wijze geëvalueerd worden, waarbij in overweging moet worden genomen of de mogelijke voordelen van een behandeling met zoledroninezuur opwegen tegen de mogelijke risico's.

Bij de beslissing om patiënten met botmetastasen te behandelen ter preventie van botcomplicaties moet in overweging worden genomen dat het resultaat van de behandeling na 2–3 maanden waarneembaar is.

Zoledroninezuur is in verband gebracht met meldingen van renale disfunctie. Factoren die de kans op verslechtering van de nierfunctie kunnen verhogen, omvatten dehydratie, vooraf bestaande nierinsufficiëntie, veelvoudige cycli van zoledroninezuur en andere bisfosfonaten, alsook het gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen. Hoewel het risico wordt verkleind door een dosis van 4 mg zoledroninezuur toegediend over een periode van 15 minuten, kan verslechtering van de nierfunctie toch optreden. Verslechtering van de nierfunctie, progressie tot nierfalen en dialyse zijn gerapporteerd bij patiënten na de initiële dosis of een enkelvoudige dosis van 4 mg zoledroninezuur. Verhogingen van serumcreatinine treden ook op bij sommige patiënten met chronische toediening van zoledroninezuur in doses aanbevolen voor de preventie van botcomplicaties, hoewel minder frequent.

De serumcreatininespiegels van patiënten moeten worden onderzocht vóór elke dosis zoledroninezuur. Bij de start van de behandeling van patiënten met botmetastasen met lichte tot matige nierinsufficiëntie, worden lagere doses zoledroninezuur aanbevolen. Bij patiënten die tekenen vertonen van verslechterde nierfunctie gedurende de behandeling, mag zoledroninezuur niet meer worden toegediend. Zoledroninezuur mag enkel worden hervat wanneer serumcreatinine terugkeert tot beneden 10 % boven baseline. De behandeling met zoledroninezuur moet worden hervat met dezelfde dosis als die gegeven vóór de onderbreking van de behandeling.

Met het oog op de mogelijke impact van zoledroninezuur op de nierfunctie, het ontbreken van klinische veiligheidsgegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (in klinisch onderzoek gedefinieerd als 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 respectievelijk kanker en botmetastasen) bij baseline en slechts beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie bij baseline (creatinineklaring  $< 30 \text{ ml/min}$ ), is het gebruik van zoledroninezuur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie niet aanbevolen.

### Leverinsufficiëntie

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, kunnen geen specifieke aanbevelingen voor deze patiëntengroep worden gegeven.

## Osteonecrose

### Osteonecrose van het kaakbeen

Osteonecrose van het kaakbeen (ONJ) werd soms gerapporteerd in klinische studies bij patiënten die met zoledroninezuur 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 ongenezen 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-baten-analyse worden aanbevolen voordat de behandeling met bisfosfonaten wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

De volgende risicofactoren dienen in beschouwing genomen te worden bij het beoordelen van iemands risico op ontwikkeling van osteonecrose van het kaakbeen:

- sterkte van het bisfosfonaat (hoger risico bij zeer sterke verbindingen), toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis bisfosfonaat
- kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken
- gelijktijdige behandelingen: chemotherapie, angiogeneseremmers (zie rubriek 4.5), radiotherapie aan hoofd en nek, corticosteroïden
- voorgeschiedenis van tandheelkundige ziekte, gebrekkige mondhygiëne, parodontale aandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties) en slecht passend kunstgebit

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 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 een behandeling met bisfosfonaten, kan een tandheelkundige ingreep de toestand verergeren. Voor patiënten bij wie een tandheelkundige ingreep vereist is, zijn er geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van het kaakbeen vermindert.

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 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 oorsymptomen 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 Hospira.

## Pijn in het skeletspierstelsel

Tijdens postmarketingervaring zijn ernstige en soms invaliderende bot-, gewrichts- en/of spierpijn gerapporteerd bij patiënten die zoledroninezuur kregen toegediend. Deze meldingen kwamen echter weinig voor. De tijd tot het eerste optreden van symptomen varieerde van één dag tot verschillende maanden nadat de behandeling gestart was. Bij de meeste patiënten trad verlichting van de symptomen op na het stopzetten van de behandeling. Bij een deelgroep traden de symptomen opnieuw op wanneer zoledroninezuur of een ander bisfosfonaat opnieuw werd toegediend.

## Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf 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 is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele risicobatenanalyse moet worden overwogen om de bisfosfonaatbehandeling te staken bij patiënten bij wie een atypische femurfractuur vermoed wordt, 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.

## Hypocalciëmie

Hypocalciëmie is gemeld bij patiënten behandeld met zoledroninezuur. Hartritmestoornissen en neurologische bijwerkingen (zoals convulsies, hypo-esthesie en tetanie) zijn gemeld als gevolg van gevallen van ernstige hypocalciëmie. Gevallen van ernstige hypocalciëmie waarbij ziekenhuisopname vereist was zijn gemeld. In sommige gevallen kan de hypocalciëmie levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer zoledroninezuur gelijktijdig toegediend wordt met geneesmiddelen die hypocalciëmie veroorzaken, aangezien ze een synergistisch effect kunnen vertonen, resulterend in een ernstige hypocalciëmie (zie rubriek 4.5). Serum calcium moet worden bepaald en hypocalciëmie moet worden gecorrigeerd vóór het starten van de behandeling met Zoledronic Acid Hospira. Patiënten moeten voldoende calcium en vitamine D supplementen krijgen.

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

Dit geneesmiddel kan worden verdund met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 4.2) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

In klinische studies werd zoledroninezuur gelijktijdig toegediend met veel gebruikte antikankermiddelen, diuretica, antibiotica en analgetica, zonder dat klinisch zichtbare interacties voorkwamen. Zoledroninezuur vertoont geen merkbare binding aan plasma-eiwitten en remt humane P450-enzymen niet *in vitro* (zie rubriek 5.2), maar er zijn geen formele klinische interactiestudies uitgevoerd.

Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer bisfosfonaten gelijktijdig toegediend worden met aminoglycosiden, calcitonine of lisdiuretica, aangezien deze stoffen een additief effect kunnen vertonen, wat resulteert in een lagere serumcalciumspiegel voor langere periodes dan nodig (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden wanneer zoledroninezuur samen met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt. Ook zou aandacht moeten worden besteed aan de mogelijkheid dat een hypomagnesiëmie zich ontwikkelt tijdens de behandeling.

Bij patiënten met multipel myeloom kan het risico op renale disfunctie toenemen wanneer zoledroninezuur wordt gebruikt in combinatie met thalidomide.

Voorzichtigheid is geboden als Zoledronic Acid Hospira wordt toegediend met anti-angiogene geneesmiddelen aangezien een toename van de incidentie van ONJ is waargenomen bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met deze geneesmiddelen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van zoledroninezuur bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met zoledroninezuur is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zoledronic Acid Hospira dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om niet zwanger te worden.

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

De mogelijke nadelige effecten van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid van de ouder- en de F1-generatie werden onderzocht bij ratten. Dat resulteerde in buitensporige farmacologische effecten waarvan wordt aangenomen dat ze gerelateerd zijn aan de remming van de metabolisering van skeletcalcium door deze verbinding, wat resulteert in peripartumhypocalciëmie, een klasseneffect van bisfosfonaten, dystokie en vroegtijdige beëindiging van de studie. Bijgevolg verhinderden deze resultaten de bepaling van een blijvend effect van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid en slaperigheid kunnen een invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van zoledroninezuur in combinatie met het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Binnen drie dagen na toediening van zoledroninezuur werd vaak een acutefasereactie gemeld. De symptomen omvatten botpijn, koorts, vermoeidheid, artralgie, myalgie, stijfheid en artritis met daaropvolgend gewrichtszwelling; deze symptomen verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen (zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

De belangrijke geïdentificeerde risico's met zoledroninezuur binnen de goedgekeurde indicaties zijn:



nierfunctiestoornis, osteonecrose van de kaak, acutefasereactie, hypocalciëmie, atriumfibrillatie, anafylaxie, interstitiële longziekten. De frequentie van elk van deze geïdentificeerde risico's wordt weergegeven in Tabel 1.

### Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, opgesomd in Tabel 1, werden verzameld uit klinische studies en postmarketingmeldingen, na hoofdzakelijk chronische behandeling met 4 mg zoledroninezuur:

**Tabel 1**

Bijwerkingen worden gerangschikt naar frequentie, met de meest frequente eerst, en met de volgende definities: 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).

<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Anemie
	Soms:	Trombocytopenie, leukopenie
	Zelden:	Pancytopenie
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>		
	Soms:	Overgevoeligheidsreacties
	Zelden:	Angioneurotisch oedeem
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>		
	Soms:	Angst, slaapstoornissen
	Zelden:	Verwardheid
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Hoofdpijn
	Soms:	Duizeligheid, paresthesie, dysgeusie, hypo-esthesie, hyperesthesie, beven, slaperigheid
	Zeer zelden:	Convulsies, hypo-esthesie en tetanie (secundair aan hypocalciëmie)
<b><i>Oogaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Conjunctivitis
	Soms:	Troebel zicht, scleritis en orbitale ontsteking
	Zelden:	Uveïtis
	Zeer zelden:	Episcleritis
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>		
	Soms:	Hypertensie, hypotensie, atriumfibrillatie, hypotensie leidend tot syncope of circulatoire collaps
	Zelden:	Bradycardie, hartritmestoornissen (secundair aan hypocalciëmie)
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>		
	Soms:	Dyspneu, hoest, bronchoconstrictie

	Zelden:	Interstitiële longziekte
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>		
	Vaak:	Misselijkheid, braken, verminderde eetlust
	Soms:	Diarree, constipatie, buikpijn, dyspepsie, stomatitis, droge mond
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
	Soms:	Pruritus, rash (inclusief erythemateuze en maculaire rash), verhoogd zweten
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</b>		
	Vaak:	Botpijn, myalgie, artralgie, algemene pijn
	Soms:	Spierspasmen, osteonecrose van de kaak
	Zeer zelden:	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse) en van andere anatomische plaatsen met inbegrip van de femur en de heup.
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
	Vaak:	Nierinsufficiëntie
	Soms:	Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie
	Zelden:	Verworven Fanconi-syndroom
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
	Vaak:	Koorts, griepachtig syndroom (inclusief vermoeidheid, spierstijfheid, malaise en flushing)
	Soms:	Asthenie, perifeer oedeem, reacties ter hoogte van de injectieplaats (inclusief pijn, irritatie, zwelling, verharding), pijn in de borststreek, gewichtstoename, anafylactische reactie/shock, netelroos
	Zelden:	Artritis en gewrichtszwelling als een symptoom van de acutefasereactie
<b>Onderzoeken</b>		
	Zeer vaak:	Hypofosfatemie
	Vaak:	Verhoogd creatinine en ureum in het bloed, hypocalciëmie
	Soms:	Hypomagnesiëmie, hypokaliëmie
	Zelden:	Hyperkaliëmie, hypernatriëmie

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Nierfunctiestoornis*

Zoledroninezuur is geassocieerd met meldingen van nierfunctiestoornissen. In een gepoolde analyse van veiligheidsgegevens uit studies naar het gebruik van zoledroninezuur voor de preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde kwaadaardige tumoren in het bot, was de frequentie van nierfunctiestoornissen als bijwerking waarvan wordt vermoed dat ze gerelateerd zijn aan zoledroninezuur (bijwerkingen) als volgt: multipel myeloom (3,2%), prostaatkanker (3,1%), borstkanker (4,3%), longtumoren en andere solide tumoren (3,2%). Factoren die de kans op verslechtering van de nierfunctie kunnen verhogen, zijn onder andere dehydratie, vooraf bestaande nierfunctiestoornis, meervoudige cycli van zoledroninezuur of andere bisfosfonaten, alsook het gelijktijdig gebruik van nefrotxische geneesmiddelen of het toepassen van een kortere infusietijd dan de huidig aanbevolen infusietijd. Achteruitgang van de nierfunctie, progressie tot nierfalen en dialyse

zijn gemeld bij patiënten na de initiële dosis of een enkelvoudige dosis van 4 mg zoledroninezuur (zie rubriek 4.4).

#### *Osteonecrose van de kaak*

Gevalen van osteonecrose (van het kaakbeen) werden gerapporteerd, voornamelijk bij kankerpatiënten behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals zoledroninezuur (zie rubriek 4.4). Vele van deze patiënten werden gelijktijdig behandeld met chemotherapie en corticosteroiden en vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis. Het merendeel van deze gevallen heeft betrekking op kankerpatiënten na een tandextractie of een andere tandheelkundige ingreep.

#### *Atriumfibrillatie*

In één 3 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie die de werkzaamheid en de veiligheid van zoledroninezuur 5 mg één keer per jaar onderzocht versus placebo bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose (PMO), was de algemene incidentie van atriumfibrillatie 2,5% (96 van de 3.862) en 1,9% (75 van de 3.852) bij patiënten die respectievelijk zoledroninezuur 5 mg en placebo kregen. Het aantal voorvallen van atriumfibrillatie als ernstige bijwerking was 1,3% (51 van de 3.862) en 0,6% (22 van de 3.852) bij patiënten die respectievelijk zoledroninezuur 5 mg en placebo kregen. De onevenwichtigheid waargenomen in deze studie werd niet waargenomen in andere studies met zoledroninezuur, waaronder die met zoledroninezuur 4 mg om de 3-4 weken bij kankerpatiënten. Het mechanisme achter deze verhoogde incidentie van atriumfibrillatie in deze ene studie is niet bekend.

#### *Acutefasereactie*

Deze bijwerking bestaat uit een groep symptomen die koorts, myalgie, hoofdpijn, pijn in de extremiteiten, misselijkheid, braken, diarree, artralgie en artritis met daaropvolgend gewrichtszwelling omvat. Het begint  $\leq$  3 dagen na de infusie van zoledroninezuur en de reactie wordt ook omschreven als ‘griepachtige’ of ‘post-dosissymptomen’.

#### *Atypische femurfracturen*

Tijdens postmarketingervaring werden de volgende reacties gemeld (frequentie zeldzaam):

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

#### *Hypocalciëmie-gerelateerde bijwerkingen*

Hypocalciëmie is een belangrijk geïdentificeerd risico van zoledroninezuur in de goedgekeurde indicaties. Op basis van de evaluatie van zowel gevallen in klinische studies als postmarketinggevallen is er voldoende bewijsmateriaal om een verband tussen de behandeling met zoledroninezuur, het gerapporteerde voorkomen van hypocalciëmie en de secundaire ontwikkeling van hartritmestoornissen te ondersteunen. Verder is er bewijs voor een verband tussen hypocalciëmie en secundaire neurologische verschijnselen die werden gemeld in deze gevallen, met inbegrip van convulsies, hypoesthesie 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## 4.9 Overdosering

De klinische ervaring met acute overdosering van zoledroninezuur is beperkt. Er is melding gedaan van onbedoelde toediening van doses tot 48 mg zoledroninezuur. Patiënten die hogere doses dan aanbevolen (zie rubriek 4.2) toegediend krijgen, moeten zorgvuldig geobserveerd worden, aangezien verslechtering van de nierfunctie (waaronder nierfalen) en afwijkingen van serumelektrolyten (waaronder calcium, fosfor en magnesium) zijn waargenomen. In het geval van hypocalciëmie moeten, indien klinisch geïndiceerd, infusen met calciumgluconaat worden toegediend.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen voor de behandeling van botandoeningen, bisfosfonaten, ATC-code: M05BA08

Zoledroninezuur behoort tot de klasse van de bisfosfonaten en werkt hoofdzakelijk op het bot. Het is een remmer van de osteoclastische botresorptie.

De selectieve werking van bisfosfonaten op het bot is gebaseerd op hun hoge affiniteit voor gemineraliseerd bot, maar het precieze moleculaire mechanisme dat leidt tot de remming van de osteoclastische activiteit is nog niet duidelijk. In dierproeven op lange termijn remt zoledroninezuur de botresorptie zonder de vorming, mineralisatie of mechanische eigenschappen van het bot negatief te beïnvloeden.

Boven op het feit dat zoledroninezuur een krachtige remmer van de botresorptie is, bezit het ook meerdere antitumorale eigenschappen die kunnen bijdragen tot zijn algehele doeltreffendheid in de behandeling van botmetastasen. De volgende eigenschappen zijn aangetoond in preklinische studies:

- *In vivo*: inhibitie van de osteoclastische botresorptie waardoor de micro-omgeving van het beenmerg wijzigt, waardoor het minder gunstig wordt voor tumorcelgroei, anti-angiogene activiteit en pijnstillende activiteit.

- *In vitro*: inhibitie van de osteoblastische proliferatie, directe cytostatische en pro-apoptische activiteit op tumorcellen, synergetisch cytostatisch effect met andere antikankergeneesmiddelen, antiadhesie/invasieactiviteit.

#### Resultaten van klinische studies van de preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot

In de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd zoledroninezuur 4 mg vergeleken met placebo voor de preventie van botcomplicaties (SRE's) bij patiënten met prostaatkanker. Zoledroninezuur 4 mg verminderde op significante wijze het aantal patiënten dat ten minste één botcomplicatie meemaakte, vertraagde de mediane tijd tot de eerste SRE met > 5 maanden, en verminderde de jaarlijkse incidentie van complicaties per patiënt – morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties. 'Multiple event'-analyse toonde een risicoreductie van 36% aan voor het ontwikkelen van SRE's in de groep behandeld met zoledroninezuur 4 mg vergeleken met placebo. De patiënten die zoledroninezuur 4 mg kregen toegediend, rapporteerden minder toename van pijn dan de patiënten behandeld met placebo. Dit verschil bereikte significantie in maand 3, 9, 21 en 24. Er waren minder zoledroninezuur 4 mg-patiënten die te lijden hadden onder pathologische botfracturen. De effecten van een behandeling waren minder uitgesproken bij patiënten met blastische laesies. Resultaten met betrekking tot de doeltreffendheid zijn samengevat in Tabel 2.

In een tweede studie, met betrekking tot andere solide tumoren dan borst- of prostaatkanker, verminderde zoledroninezuur 4 mg op significante wijze het aantal patiënten met een SRE, vertraagde het de mediane tijd tot de eerste SRE met > 2 maanden, en verminderde het het morbiditeitscijfer

m.b.t. botcomplicaties. ‘Multiple event’-analyse toonde een risicoreductie van 30,7% aan voor het ontwikkelen van SRE's in de groep behandeld met zoledroninezuur 4 mg vergeleken met placebo. Resultaten met betrekking tot de doeltreffendheid zijn samengevat in Tabel 3.

<b>Tabel 2: Doeltreffendheidsresultaten (patiënten met prostaatkanker die hormoonbehandeling krijgen)</b>						
	<u>Alle SRE's (+TIH)</u>		<u>Fracturen*</u>		<u>Radiotherapie van het bot</u>	
	Zoledroninezuur 4 mg	Placebo	Zoledroninezuur 4 mg	Placebo	Zoledroninezuur 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	NB	NB	NB	640
p-waarde	0,009		0,020		0,055	
Morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-waarde	0,005		0,023		0,060	
Risicoreductie van lijden aan ‘multiple events’** (%)	36	-	NVT	NVT	NVT	NVT
p-waarde	0,002		NVT		NVT	

\* Inclusief vertebrale en niet-vertebrale fracturen

\*\* Houdt rekening met alle botcomplicaties, zowel het totale aantal als de tijd tot elke complicatie tijdens de studie

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

<b>Tabel 3: Doeltreffendheidsresultaten (andere solide tumoren dan borst- of prostaatcancer)</b>						
	<u>Alle SRE's (+TIH)</u>		<u>Fracturen*</u>		<u>Radiotherapie van het bot</u>	
	Zoledroninezuur 4 mg	Placebo	Zoledroninezuur 4 mg	Placebo	Zoledroninezuur 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	NB	NB	424	307
p-waarde	0,009		0,020		0,079	
Morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-waarde	0,012		0,066		0,099	
Risicoreductie van lijden aan 'multiple events'** (%)	30,7	-	NVT	NVT	NVT	NVT
p-waarde	0,003		NVT		NVT	

\* Inclusief vertebrale en niet-vertebrale fracturen

\*\* Houdt rekening met alle botcomplicaties, zowel het totale aantal als de tijd tot elke complicatie tijdens het onderzoek

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

In een derde gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie werden zoledroninezuur 4 mg en pamidronaat 90 mg elke 3 tot 4 weken vergeleken bij patiënten met multipel myeloom of borstkanker met ten minste één botlaesie. De resultaten toonden aan dat zoledroninezuur 4 mg een doeltreffendheid had vergelijkbaar met die van 90 mg pamidronaat in de preventie van SRE's. De 'multiple event'-analyse toonde een significante risicoreductie van 16% aan bij patiënten behandeld met zoledroninezuur 4 mg vergeleken met patiënten behandeld met pamidronaat. Resultaten met betrekking tot de doeltreffendheid zijn samengevat in Tabel 4.

<b>Tabel 4: Doeltreffendheidsresultaten (patiënten met borstkanker en multipel myeloom)</b>						
	<u>Alle SRE's (+TIH)</u>		<u>Fracturen*</u>		<u>Radiotherapie van het bot</u>	
	Zoledroninezuur 4 mg	Pam 90 mg	Zoledroninezuur 4 mg	Pam 90 mg	Zoledroninezuur 4 mg	Pam 90 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	NB	714	NB	NB
p-waarde	0,151		0,672		0,026	
Morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-waarde	0,084		0,614		0,015	
Risicoreductie van lijden aan 'multiple events'** (%)	16	-	NVT	NVT	NVT	NVT
p-waarde	0,030		NVT		NVT	

\* Inclusief vertebrale en niet-vertebrale fracturen

\*\* Houdt rekening met alle botcomplicaties, zowel het totale aantal als de tijd tot elke complicatie tijdens het onderzoek.

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

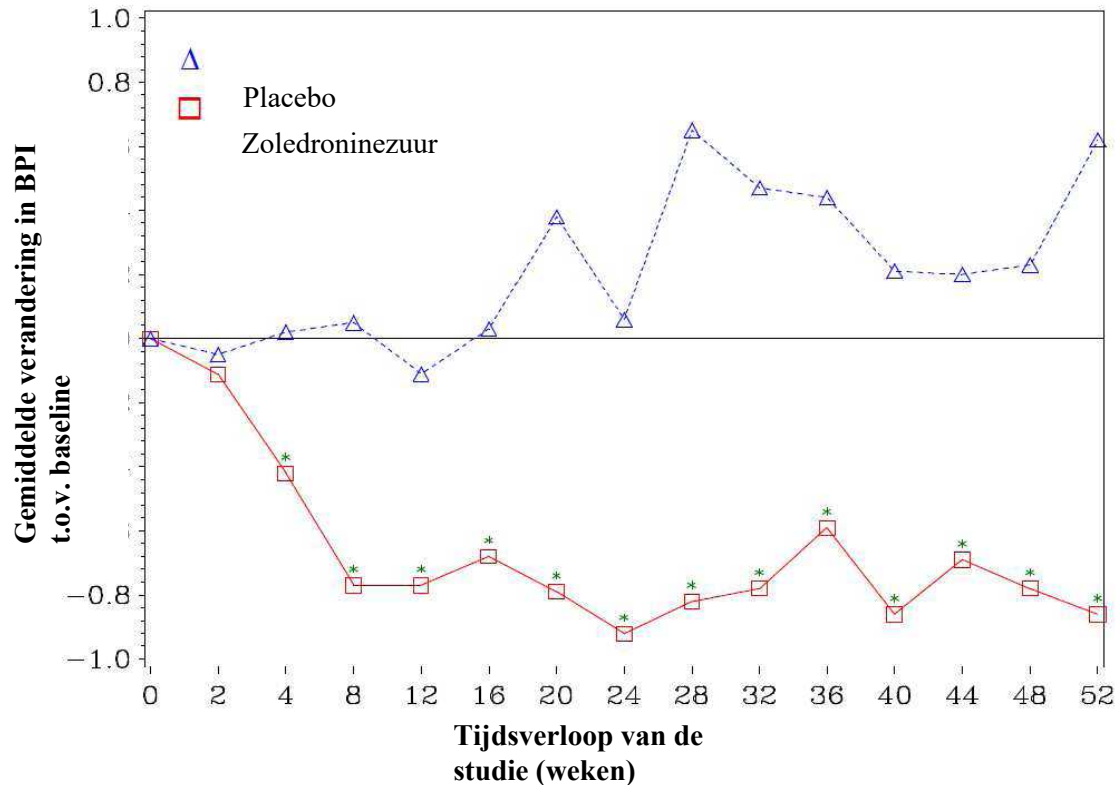
Zoledroninezuur 4 mg is eveneens onderzocht in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij 228 patiënten met gedocumenteerde botmetastasen als gevolg van borstkanker, om het effect van 4 mg zoledroninezuur op de rate ratio van botcomplicatie (SRE) te evalueren, berekend als het totale aantal SRE's (m.u.v. hypercalciëmie en gecorrigeerd voor voorafgaande fractuur), gedeeld door de totale risicoperiode. Patiënten kregen ofwel 4 mg zoledroninezuur ofwel placebo iedere vier weken gedurende een jaar. Patiënten waren gelijkmatig verdeeld tussen de groepen behandeld met zoledroninezuur en placebo.

De SRE-verhouding (gebeurtenissen/persoonsjaar) bedroeg 0,628 voor zoledroninezuur en 1,096 voor placebo. Het percentage patiënten met minstens één SRE (exclusief hypercalciëmie) was 29,8% in de met zoledroninezuur behandelde groep versus 49,6% in de placebogroep (p=0,003). Mediane tijd tot begin van de eerste SRE werd niet bereikt in de arm met zoledroninezuur aan het eind van het onderzoek en was significant verlengd in vergelijking met placebo (p=0,007). Zoledroninezuur 4 mg verminderde het risico op SRE's met 41% in een 'multiple event'-analyse (risk ratio=0,59; p=0,019) in vergelijking met placebo.

In de met zoledroninezuur behandelde groep werd een statistisch significante verbetering in pijnscores (aan de hand van de 'Brief Pain Inventory', BPI) waargenomen na 4 weken en bij ieder volgend tijdstip tijdens de studie, wanneer dat met placebo werd vergeleken (Afbeelding 1). De pijnscore

voor zoledroninezuur was consistent lager dan baseline en de pijnreductie ging samen met een trend tot verminderde analgesiescore.

**Afbeelding 1: Gemiddelde veranderingen in BPI-scores t.o.v. baseline. Statistisch significante verschillen worden gemarkeerd (\* $p < 0,05$ ) bij vergelijkingen tussen de behandelingen (4 mg zoledroninezuur vs. placebo).**



#### 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% CI: 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.

#### Klinische studieresultaten in de behandeling van TIH

Klinische studies bij tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH) toonden aan dat het effect van zoledroninezuur gekarakteriseerd wordt door dalingen in de serumcalciumspiegel en de urinaire calciumexcretie. In (dosisbepalende) fase I-studies bij patiënten met lichte tot matige tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH) bevonden de geteste effectieve doses zich in het bereik van ongeveer 1,2 - 2,5 mg.

Om de effecten van 4 mg zoledroninezuur versus pamidronaat 90 mg te evalueren werden de resultaten van twee belangrijke, in verscheidene centra uitgevoerde studies bij patiënten met TIH



gecombineerd in een vooraf geplande analyse. Er was een snellere normalisatie van de gecorrigeerde serumcalciumspiegel op dag 4 voor 8 mg zoledroninezuur en op dag 7 voor 4 mg en 8 mg zoledroninezuur. De volgende responspercentages werden waargenomen:

**Tabel 5:** Percentage patiënten met een volledige respons per dag in de gecombineerde TIH-studies

	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 vergeleken met pamidronaat.

De mediane tijd tot normocalciëmie was 4 dagen. De mediane tijd tot terugval (opnieuw stijgen van albumine-gecorrigeerde serumcalciumspiegel  $\geq 2,9$  mmol/l) bedroeg 30 tot 40 dagen voor de patiënten behandeld met zoledroninezuur tegenover 17 dagen voor de patiënten behandeld met pamidronaat 90 mg (p-waarden: 0,001 voor 4 mg en 0,007 voor 8 mg zoledroninezuur). Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de twee zoledroninezuurdoses.

In klinische studies werden 69 patiënten die terugvielen of refractair waren voor de initiële behandeling (zoledroninezuur 4 mg, 8 mg of pamidronaat 90 mg), herbehandeld met 8 mg zoledroninezuur. Het responspercentage bij deze patiënten bedroeg ongeveer 52%. Aangezien deze patiënten enkel met de dosis van 8 mg herbehandeld werden, zijn er geen gegevens die een vergelijking met de 4 mg-dosis zoledroninezuur toelaten.

In klinische studies bij patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH) was het algemeen veiligheidsprofiel bij alle drie de behandelingsgroepen (zoledroninezuur 4 en 8 mg en pamidronaat 90 mg) gelijkaardig wat betreft type en ernst.

#### Pediatische patiënten

##### Resultaten van klinische studies voor de behandeling van ernstige osteogenesis imperfecta bij pediatische patiënten van 1 tot 17 jaar

De effecten van intraveneus zoledroninezuur bij de behandeling van pediatische patiënten (1 tot 17 jaar oud) met ernstige osteogenesis imperfecta (type I, III en IV) werden vergeleken met intraveneus pamidronaat in één internationale, multicentrische, gerandomiseerde open-labelstudie met respectievelijk 74 en 76 patiënten in elke behandelgroep. De behandelperiode in de studie bedroeg 12 maanden, voorafgegaan door een screeningsperiode van 4 tot 9 weken waarin vitamine D- en elementaire calciumsupplementen werden ingenomen gedurende minstens 2 weken. In het klinische programma kregen patiënten van 1 tot < 3 jaar oud elke 3 maanden 0,025 mg/kg zoledroninezuur (tot een maximale enkelvoudige dosis van 0,35 mg). Patiënten van 3 tot 17 jaar kregen elke 3 maanden 0,05 mg/kg zoledroninezuur (tot een maximale enkelvoudige dosis van 0,83 mg). Een uitbreidingsstudie werd uitgevoerd om de algemene veiligheid en de veiligheid met betrekking tot de nieren op de lange termijn te evalueren in geval van een- of tweemaal per jaar zoledroninezuur gedurende de 12 maanden verlengde behandeling bij kinderen die in de hoofdstudie één jaar behandeling met zoledroninezuur of pamidronaat voltooid hadden.

Het primaire eindpunt van de studie was de procentuele verandering ten opzichte van baseline van de minerale botdichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom na 12 maanden behandeling. Het geschatte effect van de behandeling op de BMD was vergelijkbaar, maar de opzet van de studie was niet voldoende robuust om niet-inferieure werkzaamheid aan te tonen voor zoledroninezuur. Er was in het

bijzonder geen duidelijk bewijs van werkzaamheid betreffende de incidentie van fracturen of pijn. Fracturen van de lange beenderen in de onderste ledematen werden als bijwerking gemeld bij ongeveer 24% (femur) en 14% (tibia) van de met zoledroninezuur behandelde patiënten versus 12% en 5% van de met pamidronaat behandelde patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta, onafhankelijk van het type van de aandoening en het oorzakelijke verband. De totale incidentie van fracturen was echter vergelijkbaar voor de patiënten behandeld met zoledroninezuur of met pamidronaat: 43% (32/74) versus 41% (31/76). De interpretatie van het risico op fracturen is niet eenduidig omdat bij patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta fracturen vaak voorkomen als gevolg van de ziekte.

Het soort bijwerkingen dat in deze populatie werd waargenomen, was vergelijkbaar met de bijwerkingen die eerder waren waargenomen bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij het bot aangetast is (zie rubriek 4.8). De bijwerkingen, gerangschikt naar frequentie, zijn weergegeven in Tabel 6. De volgende algemeen overeengekomen classificatie wordt gebruikt: 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).

<b>Tabel 6: Bijwerkingen waargenomen bij pediatrie patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta<sup>1</sup></b>		
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Hoofdpijn
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Tachycardie
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Nasofaryngitis
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>		
	Zeer vaak:	Braken, misselijkheid
	Vaak:	Buikpijn
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Pijn in de ledematen, artralgie, skeletspierpijn
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>		
	Zeer vaak:	Pyrexie, vermoeidheid
	Vaak:	Acutefasereactie, pijn
<b><i>Onderzoeken</i></b>		
	Zeer vaak:	Hypocalciëmie
	Vaak:	Hypofosfatemie

<sup>1</sup> Bijwerkingen waarvan de frequentie lager is dan 5% werden medisch geëvalueerd en er werd aangetoond dat ze overeenkomen met het uitgebreid gedocumenteerde veiligheidsprofiel van zoledroninezuur (zie rubriek 4.8).

Bij pediatrie patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta lijkt zoledroninezuur, in vergelijking met pamidronaat, geassocieerd te zijn met een meer uitgesproken risico op acutefasereactie, hypocalciëmie en onverklaarde tachycardie. Dit verschil nam echter af na volgende infusies.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentie geneesmiddel dat zoledroninezuur

bevat in alle subgroepen van pediatrie patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalciëmie en de preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Nadat het zoledroninezuurinfuus gestart was, steeg de plasmaconcentratie van zoledroninezuur snel. Die bereikte een piek aan 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, gevolgd door een verlengde periode van zeer lage concentraties die 0,1% van de piek niet overschrijden en dat tot vóór het tweede infuus van zoledroninezuur op dag 28.

Intraveneus toegediend zoledroninezuur wordt via een trifasisch proces geëlimineerd: een snel bifasisch verdwijnen uit de systemische circulatie met halfwaardetijden van  $t_{1/2\alpha}$  0,24 en  $t_{1/2\beta}$  1,87 uur, gevolgd door een lange eliminatiefase met een terminale halfwaardetijd van  $t_{1/2\gamma}$  146 uur. Er trad geen accumulatie van zoledroninezuur in het plasma op na herhaalde toediening van doses elke 28 dagen. 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 het restant voornamelijk aan het botweefsel is gebonden. Uit het botweefsel wordt het zeer langzaam terug in de systemische circulatie afgegeven en vindt eliminatie plaats via de nier. De totale lichaamsklaring bedraagt  $5,04 \pm 2,5$  l/uur, onafhankelijk van de dosis en niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, ras en lichaamsgewicht. De infusietijd verhogen van 5 naar 15 minuten veroorzaakte een daling van 30% in de zoledroninezuurconcentratie bij het einde van de infusie, maar had geen invloed op de oppervlakte onder de plasmaconcentratie versus tijd-curve.

De variabiliteit tussen patiënten in farmacokinetische parameters voor zoledroninezuur was hoog, net zoals waargenomen is met andere bisfosfonaten.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor zoledroninezuur beschikbaar bij patiënten met hypercalciëmie of met leverinsufficiëntie. Zoledroninezuur remt *in vitro* geen menselijke P450-enzymen en vertoont geen biotransformatie. In dieronderzoek werd < 3% van de toegediende dosis teruggevonden in de feces, wat suggereert dat de leverfunctie geen rol van betekenis speelt in de farmacokinetiek van zoledroninezuur.

De renale klaring van zoledroninezuur was gecorreleerd met de creatinineklaring. De renale klaring vertegenwoordigde  $75 \pm 33\%$  van de creatinineklaring, die een gemiddelde vertoonde van  $84 \pm 29$  ml/min (bereik 22 tot 143 ml/min) in de 64 bestudeerde kankerpatiënten. Populatieanalyse toonde aan dat voor een patiënt met een creatinineklaring van 20 ml/min (ernstige nierinsufficiëntie) of 50 ml/min (matige insufficiëntie) de overeenkomstige voorspelde klaring van zoledroninezuur respectievelijk 37% of 72% zou bedragen van die van een patiënt met een creatinineklaring van 84 ml/min. Slechts beperkte farmacokinetische gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zijn beschikbaar.

In een *in-vitro*-studie vertoonde zoledroninezuur een lage affiniteit voor de cellulaire componenten van humaan bloed, met een gemiddelde bloed tot plasma concentratie ratio van 0,59 in een concentratiebereik van 30 ng/ml tot 5000 ng/ml. De plasma-eiwitbinding is laag, waarbij de ongebonden fractie varieert van 60% bij 2 ng/ml tot 77% bij 2000 ng/ml zoledroninezuur.

### Speciale populaties

#### Pediatrie patiënten

Beperkte farmacokinetische gegevens bij kinderen met ernstige osteogenesis imperfecta wijzen erop

dat de farmacokinetiek van zoledroninezuur bij kinderen van 3 tot 17 jaar vergelijkbaar is met die bij volwassenen bij een vergelijkbare dosis in mg/kg. Leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en creatinineklaring lijken geen effect te hebben op de systemische blootstelling aan zoledroninezuur.

### **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.

#### Subchronische en chronische toxiciteit

Toediening van doses zoledroninezuur tot 0,02 mg/kg per dag gedurende 4 weken werd goed verdragen bij respectievelijk subcutane toediening bij ratten en intraveneuze toediening bij honden. Toediening van 0,001 mg/kg/dag subcutaan bij ratten en 0,005 mg/kg intraveneus eens om de 2 tot 3 dagen bij honden tot 52 weken werd eveneens goed verdragen.

De meest voorkomende bevinding bij studies met herhaalde toediening bestond uit vermeerderde primaire spongiosa in de metafyses van lange beenderen van groeiende dieren bij bijna alle doses. Deze bevinding weerspiegelde de farmacologische antiresorptieve activiteit van de stof.

De veiligheidsmarges met betrekking tot de renale effecten waren klein in de parenterale dieronderzoeken op lange termijn met herhaalde toediening, maar de cumulatieve 'no adverse event levels' (NOAEL's) in de studies met eenmalige dosis (1,6 mg/kg) en studies met meervoudige dosis tot één maand (0,06–0,6 mg/kg/dag) toonden geen renaal effect aan bij doses equivalent aan of hoger dan de hoogst bedoelde therapeutische dosis bij de mens. Herhaalde toediening op langere termijn bij doses die overeenkomen met de hoogst bedoelde therapeutische dosis van zoledroninezuur bij de mens, veroorzaakte toxicologische effecten in andere organen met inbegrip van het maag-darmkanaal, de lever, de milt en de longen en op plaatsen van de intraveneuze injectie.

#### Reproductietoxiciteit

Zoledroninezuur was teratogeen bij de rat bij subcutane doses  $\geq 0,2$  mg/kg. Hoewel geen teratogeniciteit noch foetotoxiciteit werd waargenomen bij konijnen, werd wel toxiciteit bij het moederdier waargenomen. Dystokie werd waargenomen bij de laagste dosis (0,01 mg/kg lichaamsgewicht) die werd getest bij de rat.

#### Mutageniciteit en carcinogeen potentieel

Zoledroninezuur was niet mutageen in de mutageniciteitstesten die werden uitgevoerd. Carcinogeniciteitstesten gaven geen enkele aanwijzing voor een carcinogeen potentieel.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Natriumcitraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Om mogelijke onverenigbaarheden te vermijden, moet Zoledronic Acid Hospira verdund worden met een 0,9% g/v natriumchlorideoplossing voor injectie of met een 5% g/v glucoseoplossing.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met calcium- of andere infuusoplossingen die divalente kationen bevatten, zoals een Ringer-oplossing, en moet toegediend worden als afzonderlijke intraveneuze oplossing via een aparte infuuslijn.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar

Na verdunning: vanuit microbiologisch standpunt moet de verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk gebruikt worden. Als 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 ze normaal niet meer dan 24 uur bij 2°C – 8°C bedragen. De gekoelde oplossing moet vervolgens vóór toediening op kamertemperatuur gebracht worden.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities van de verdunde oplossing voor infusie, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Een kleurloze glazen flacon van 6 ml, type I, of een plastic flacon van 5 ml, afgesloten met een fluoropolymeer-omhulde halobutyl afsluiting en verzegeld met een aluminium dop en flip-off-sluiting.

#### Verpakkingsgrootte

Zoledronic Acid Hospira wordt geleverd in verpakkingen met 1 flacon.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Vóór toediening moet het concentraat van 5,0 ml uit één flacon of het onttrokken volume van het concentraat zoals vereist verder verdund worden met 100 ml calcium-vrije infuusoplossing (0,9% g/v natriumchlorideoplossing voor injectie of 5 % g/v glucoseoplossing).

Aanvullende informatie over de hantering van Zoledronic Acid Hospira, met inbegrip van richtlijnen voor de bereiding van gereduceerde doses, is te vinden in rubriek 4.2.

Aseptische technieken moeten worden toegepast tijdens de bereiding van de infusie. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Professionele zorgverleners wordt aangeraden om ongebruikt Zoledronic Acid Hospira niet via het afvalwater weg te gooien.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/12/800/001

EU/1/12/800/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2012

Datum van laatste verlenging: 24 augustus 2017.

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie

## **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén infuuszak met 100 ml bevat 4 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

Eén ml van de oplossing bevat 0,04 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

Hulpstof met gekend effect

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml bevat 360 mg natrium per dosiseenheid.

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 botcomplicaties (pathologische botfracturen, compressie van het ruggenmerg, radiotherapie of chirurgie van het bot, of tumor-geïnduceerde hypercalciëmie) bij volwassen patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot.

- Behandeling van volwassen patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Zoledroninezuur mag alleen worden voorgeschreven en toegediend aan patiënten door professionele zorgverleners die ervaring hebben met de toediening van intraveneuze bisfosfonaten. Patiënten die behandeld worden met zoledroninezuur moeten de patiëntenbijsluiters en de patiëntenherinneringskaart ontvangen.

#### Dosering

#### *Preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot*

##### *Volwassenen en ouderen*

De aanbevolen dosis bij de preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot bedraagt 4 mg zoledroninezuur om de 3 tot 4 weken.

Aan de patiënten moet bovendien dagelijks een oraal calciumsupplement van 500 mg en 400 IE vitamine D worden toegediend.

Bij de beslissing om patiënten met botmetastasen te behandelen voor de preventie van botcomplicaties moet rekening gehouden worden met het feit dat het behandelingseffect pas na 2-3 maanden optreedt.

## Behandeling van TIH

### *Volwassenen en ouderen*

De aanbevolen dosis bij hypercalciëmie (albumine-gecorrigeerde serumcalciumspiegel  $\geq 12,0$  mg/dl of  $3,0$  mmol/l) is een enkelvoudige dosis van  $4$  mg zoledroninezuur.

### *Nierinsufficiëntie*

#### *TIH:*

Een behandeling met zoledroninezuur bij patiënten met TIH die ook een ernstige nierinsufficiëntie hebben, mag enkel worden overwogen na beoordeling van de risico's en baten van een behandeling. In de klinische studies werden patiënten met serumcreatinine  $> 400$   $\mu\text{mol/l}$  of  $> 4,5$  mg/dl uitgesloten. Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met TIH met serumcreatinine  $< 400$   $\mu\text{mol/l}$  of  $< 4,5$  mg/dl (zie rubriek 4.4).

#### *Preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot:*

Wanneer een behandeling met zoledroninezuur wordt gestart bij patiënten met multipel myeloom of metastatische botlaesies van vaste tumoren, moeten serumcreatinine en creatinineklaring (CrCl) worden bepaald. CrCl wordt berekend uitgaande van serumcreatinine met behulp van de Cockcroft-Gault-formule. Zoledroninezuur wordt niet aanbevolen bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vóór de start van de behandeling, die voor deze populatie gedefinieerd is als CrCl  $< 30$  ml/min. In klinische studies met zoledroninezuur werden patiënten met serumcreatinine  $> 265$   $\mu\text{mol/l}$  of  $> 3,0$  mg/dl uitgesloten.

Voor patiënten met een normale nierfunctie (gedefinieerd als CLcr  $> 60$  ml/min) mag zoledroninezuur  $4$  mg/100 ml oplossing voor infusie direct toegediend worden zonder enige bereiding. Bij patiënten met botmetastasen met lichte tot matige nierinsufficiëntie vóór de start van de behandeling, die voor deze populatie gedefinieerd is als CrCl  $30$ – $60$  ml/min, worden verminderde doses Zoledronic Acid Hospira aanbevolen (zie ook rubriek 4.4).

<b>Baseline creatinineklaring (ml/min)</b>	<b>Aanbevolen dosis Zoledronic Acid Hospira*</b>
$> 60$	$4,0$ mg zoledroninezuur
$50$ – $60$	$3,5$ mg* zoledroninezuur
$40$ – $49$	$3,3$ mg* zoledroninezuur
$30$ – $39$	$3,0$ mg* zoledroninezuur

\* De doses zijn berekend uitgaande van een beoogde AUC van  $0,66$  (mg•uur/l) (CrCl= $75$  ml/min). Er wordt verwacht dat met de gereduceerde doses voor patiënten met nierinsufficiëntie dezelfde AUC wordt bereikt als bij patiënten met creatinineklaring van  $75$  ml/min.

Na de start van de behandeling moet serumcreatinine worden gemeten vóór elke dosis Zoledronic Acid Hospira en mag een behandeling niet worden ingesteld als de nierfunctie is verslechterd. In het klinische onderzoek wordt een verslechtering van de nierfunctie op de volgende manier gedefinieerd:

- voor patiënten met normale serumcreatinine bij baseline ( $< 1,4$  mg/dl of  $< 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), een stijging van  $0,5$  mg/dl of  $44$   $\mu\text{mol/l}$ ;

- voor patiënten met abnormale serumcreatinine bij baseline ( $> 1,4$  mg/dl of  $> 124$   $\mu\text{mol/l}$ ), een stijging van  $1,0$  mg/dl of  $88$   $\mu\text{mol/l}$ .

In de klinische studies werd de behandeling met zoledroninezuur slechts hervat wanneer de creatininespiegel was teruggekeerd tot minder dan  $10\%$  ten opzichte van baseline (zie rubriek 4.4). De



behandeling met Zoledronic Acid Hospira moet worden hervat met dezelfde dosis als die gegeven vóór de onderbreking van de behandeling.

### *Pediatische patiënten*

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

### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Zoledronic Acid Hospira oplossing voor infusie moet gegeven worden als een enkelvoudige intraveneuze infusie in niet minder dan 15 minuten. Bij patiënten met een normale nierfunctie, gedefinieerd als CLcr > 60 ml/min, dient Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie niet verder verdund te worden.

Bij patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie worden gereduceerde doses Zoledronic Acid Hospira aanbevolen (zie rubriek 'Dosering' hierboven en rubriek 4.4).

Onderstaande Tabel 1 toont hoe gereduceerde doses moeten worden bereid voor patiënten met CLcr ≤ 60 ml/min bij baseline. Zuig vóór toediening het aangegeven volume Zoledronic Acid Hospira op uit de infuuszak.

**Tabel 1: Bereiding van gereduceerde doseringen Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie**

<b>Creatinineklaring bij baseline (ml/min)</b>	<b>Zuig de volgende hoeveelheid Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie (ml) op</b>	<b>Aangepaste dosis (mg zoledroninezuur)</b>
50-60	12,0	3,5
40-49	18,0	3,3
30-39	25,0	3,0

Zoledronic Acid Hospira mag niet gemengd worden met andere infusieoplossingen en moet toegediend worden als een enkelvoudige intraveneuze oplossing via een afzonderlijke infusielijn.

Patiënten moeten goed gehydrateerd worden gehouden voor en na de toediening van Zoledronic Acid Hospira.

### **4.3 Contra-indicaties**

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

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

#### Algemeen

Patiënten moeten worden geëvalueerd alvorens zoledroninezuur wordt toegediend om te verzekeren dat ze voldoende lichaamsvocht hebben.

Te veel vocht toedienen moet vermeden worden bij patiënten met risico op hartfalen.

Standaard aan hypercalciëmie gerelateerde metabole parameters, zoals serumspiegels van calcium, fosfaat en magnesium, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd na aanvang van de behandeling met zoledroninezuur. Indien hypocalciëmie, hypofosfatemie of hypomagnesiëmie optreedt, kan een kortdurende aanvullende behandeling nodig zijn. Onbehandelde hypercalciëmie-patiënten vertonen over het algemeen een bepaalde mate van nierinsufficiëntie, en daarom moet worden overwogen de nierfunctie zorgvuldig te volgen.

Andere producten met zoledroninezuur als werkzaam bestanddeel zijn beschikbaar voor osteoporose-indicaties en voor behandeling van de ziekte van Paget. Patiënten die met Zoledronic Acid Hospira behandeld worden, mogen niet gelijktijdig behandeld worden met zoledroninezuur, of met een ander bisfosfonaat, omdat de gecombineerde effecten van deze middelen niet bekend zijn.

### Nierinsufficiëntie

Patiënten met TIH en met tekenen van verslechtering van de nierfunctie moeten op adequate wijze geëvalueerd worden, in overweging nemend of de mogelijke voordelen van een behandeling met zoledroninezuur opwegen tegen de mogelijke risico's.

Bij de beslissing om patiënten met botmetastasen te behandelen ter preventie van botcomplicaties moet in overweging worden genomen dat het resultaat van de behandeling na 2–3 maanden waarneembaar is.

Zoledroninezuur is in verband gebracht met meldingen van renale disfunctie. Factoren die de kans op verslechtering van de nierfunctie kunnen verhogen, zijn onder andere dehydratie, vooraf bestaande nierinsufficiëntie, veelvoudige cycli van zoledroninezuur en andere bisfosfonaten, alsook het gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen. Hoewel het risico wordt verkleind door een dosis van 4 mg zoledroninezuur toe te dienen over een periode van 15 minuten, kan verslechtering van de nierfunctie toch optreden. Verslechtering van de nierfunctie, progressie tot nierfalen en dialyse zijn gerapporteerd bij patiënten na de initiële dosis of een enkelvoudige dosis van 4 mg zoledroninezuur. Verhogingen van serumcreatinine treden ook op bij sommige patiënten met chronische toediening van zoledroninezuur in doses aanbevolen voor de preventie van botcomplicaties, hoewel minder frequent.

De serumcreatininespiegels van patiënten moeten worden onderzocht vóór elke dosis zoledroninezuur. Bij de start van de behandeling van patiënten met botmetastasen met lichte tot matige nierinsufficiëntie, worden lagere doses zoledroninezuur aanbevolen. Bij patiënten die tekenen vertonen van verslechterde nierfunctie tijdens de behandeling, mag zoledroninezuur niet meer worden toegediend. Zoledroninezuur mag enkel worden hervat wanneer serumcreatinine terugkeert tot minder dan 10% ten opzichte van baseline. De behandeling met zoledroninezuur moet worden hervat met dezelfde dosis als die gegeven vóór de onderbreking van de behandeling.

Met het oog op de mogelijke impact van zoledroninezuur op de nierfunctie, het ontbreken van klinische veiligheidsgegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (in klinisch onderzoek gedefinieerd als 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 respectievelijk kanker of botmetastasen) bij baseline en slechts beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie bij baseline (creatinineklaring  $< 30 \text{ ml/min}$ ), is het gebruik van zoledroninezuur bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie niet aanbevolen.

### Leverinsufficiëntie

Aangezien er slechts beperkte klinische gegevens beschikbaar zijn bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie, kunnen geen specifieke aanbevelingen voor deze patiëntengroep worden gegeven.

## Osteonecrose

### *Osteonecrose van het kaakbeen*

Osteonecrose van het kaakbeen (ONJ) werd soms gerapporteerd in klinische studies bij patiënten die met zoledroninezuur 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 ongenezen 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-baten-analyse worden aanbevolen voordat de behandeling met bisfosfonaten wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

De volgende risicofactoren dienen in beschouwing genomen te worden bij het beoordelen van iemands risico op ontwikkeling van osteonecrose van het kaakbeen:

- sterkte van het bisfosfonaat (hoger risico bij zeer sterke verbindingen), toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis bisfosfonaat
- kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken
- gelijktijdige behandelingen: chemotherapie, angiogeneseremmers (zie rubriek 4.5), radiotherapie aan hoofd en nek, corticosteroïden
- voorgeschiedenis van tandheelkundige ziekte, gebrekkige mondhygiëne, parodontale aandoeningen, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties) en slecht passend kunstgebit.

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 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 een behandeling met bisfosfonaten, kan een tandheelkundige ingreep de toestand verergeren. Voor patiënten bij wie een tandheelkundige ingreep vereist is, zijn er geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van het kaakbeen vermindert.

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 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 oorsymptomen 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 Hospira.

## Pijn in het skeletspierstelsel

Tijdens postmarketingervaring zijn ernstige en soms invaliderende bot-, gewrichts- en/of spierpijn gerapporteerd bij patiënten die zoledroninezuur kregen toegediend. Deze meldingen kwamen echter weinig voor. De tijd tot het eerste optreden van symptomen varieerde van één dag tot verschillende maanden nadat de behandeling gestart was. Bij de meeste patiënten trad verlichting van de symptomen op na het stopzetten van de behandeling. Bij een deelgroep traden de symptomen opnieuw op wanneer zoledroninezuur of een ander bisfosfonaat opnieuw werd toegediend.

## Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf 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 is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele risicobatenanalyse moet worden overwogen om de bisfosfonaatbehandeling te staken bij patiënten bij wie een atypische femurfractuur vermoed wordt, 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.

## Hypocalciëmie

Hypocalciëmie is gemeld bij patiënten behandeld met zoledroninezuur. Hartritmestoornissen en neurologische bijwerkingen (zoals convulsies, hypo-esthesie en tetanie) zijn gemeld als gevolg van gevallen van ernstige hypocalciëmie. Gevallen van ernstige hypocalciëmie waarbij ziekenhuisopname vereist was zijn gemeld. In sommige gevallen kan de hypocalciëmie levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer zoledroninezuur gelijktijdig toegediend wordt met geneesmiddelen die hypocalciëmie veroorzaken, aangezien ze een synergistisch effect kunnen vertonen, resulterend in een ernstige hypocalciëmie (zie rubriek 4.5). Serum calcium moet worden bepaald en hypocalciëmie moet worden gecorrigeerd vóór het starten van de behandeling met Zoledronic Acid Hospira. Patiënten moeten voldoende calcium en vitamine D supplementen krijgen.

## Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 360 mg natrium per dosiseenheid, overeenkomend met 18% van de door de WHO maximale aanbevolen dagelijkse dosis (ADI) van 2 g voor een volwassene.

### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

In klinische studies werd zoledroninezuur gelijktijdig toegediend met veel gebruikte antikankermiddelen, diuretica, antibiotica en analgetica, zonder dat klinisch zichtbare interacties voorkwamen. Zoledroninezuur vertoont geen merkbare binding aan plasma-eiwitten en remt humane P450-enzymen niet *in vitro* (zie rubriek 5.2), maar er zijn geen formele klinische interactiestudies uitgevoerd.

Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer bisfosfonaten gelijktijdig toegediend worden met aminoglycosiden, calcitonine of lisdiuretica aangezien deze stoffen een additief effect kunnen vertonen, wat resulteert in een lagere serumcalciumspiegel voor langere periodes dan nodig (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden wanneer zoledroninezuur samen met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt. Ook zou aandacht moeten worden besteed aan de mogelijkheid dat een hypomagnesiëmie zich ontwikkelt tijdens de behandeling.

Bij patiënten met multipel myeloom kan het risico op renale disfunctie toenemen wanneer zoledroninezuur wordt gebruikt in combinatie met thalidomide.

Voorzichtigheid is geboden als Zoledronic Acid Hospira wordt toegediend met anti-angiogene geneesmiddelen aangezien een toename van de incidentie van ONJ is waargenomen bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met deze geneesmiddelen.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van zoledroninezuur bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met zoledroninezuur is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zoledronic Acid Hospira dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om niet zwanger te worden.

##### Borstvoeding

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

##### Vruchtbaarheid

De mogelijke nadelige effecten van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid van de ouder- en de F1-generatie werden onderzocht bij ratten. Dat resulteerde in buitensporige farmacologische effecten waarvan wordt aangenomen dat ze gerelateerd zijn aan de remming van de metabolisering van skeletcalcium door deze verbinding, wat resulteert in peripartumhypocalciëmie, een klasseneffect van bisfosfonaten, dystokie en vroegtijdige beëindiging van de studie. Bijgevolg verhinderden deze resultaten de bepaling van een blijvend effect van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid bij mensen.

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid en slaperigheid kunnen een invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van zoledroninezuur in combinatie met het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Binnen drie dagen na toediening van zoledroninezuur werd vaak een acutefasereactie gemeld. De symptomen zijn onder andere botpijn, koorts, vermoeidheid, artralgie, myalgie, stijfheid en artritis met daaropvolgend gewrichtszwelling; deze symptomen verdwijnen gewoonlijk binnen enkele dagen (zie beschrijving van geselecteerde bijwerkingen).

De belangrijke geïdentificeerde risico's met zoledroninezuur binnen de goedgekeurde indicaties zijn:

Nierfunctiestoornis, osteonecrose van de kaak, acutefasereactie, hypocalciëmie, atriumfibrillatie, anafylaxie, interstitiële longziekte. De frequentie van elk van deze geïdentificeerde risico's wordt weergegeven in Tabel 2.

## Getabelleerde lijst van bijwerkingen

De volgende bijwerkingen, opgesomd in Tabel 2, werden verzameld uit klinische studies en postmarketingmeldingen, na hoofdzakelijk chronische behandeling met 4 mg zoledroninezuur:

**Tabel 2**

Bijwerkingen worden gerangschikt naar frequentie, met de meest frequente eerst, en met de volgende definities: 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).

<b><i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Anemie
	Soms:	Trombocytopenie, leukopenie
	Zelden:	Pancytopenie
<b><i>Immuunsysteemaandoeningen</i></b>		
	Soms:	Overgevoeligheidsreacties
	Zelden:	Angioneurotisch oedeem
<b><i>Psychische stoornissen</i></b>		
	Soms:	Angst, slaapstoornissen
	Zelden:	Verwardheid
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Hoofdpijn
	Soms:	Duizeligheid, paresthesie, dysgeusie, hypo-esthesie, hyperesthesie, beven, slaperigheid
	Zeer zelden:	Convulsies, hypo-esthesie en tetanie (secundair aan hypocalciëmie)
<b><i>Oogaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Conjunctivitis
	Soms:	Troebel zicht, scleritis en orbitale ontsteking
	Zelden:	Uveïtis
	Zeer zelden:	Episcleritis
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>		
	Soms:	Hypertensie, hypotensie, atriumfibrillatie, hypotensie leidend tot syncope of circulatoire collaps
	Zelden:	Bradycardie, hartritmestoornissen (secundair aan hypocalciëmie)
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>		
	Soms:	Dyspneu, hoest, bronchoconstrictie
	Zelden:	Interstitiële longziekte
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Misselijkheid, braken, verminderde eetlust

	Soms:	Diarree, constipatie, buikpijn, dyspepsie, stomatitis, droge mond
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		
	Soms:	Pruritus, rash (inclusief erythemateuze en maculaire rash), verhoogd zweten
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		
	Vaak:	Botpijn, myalgie, artralgie, algemene pijn
	Soms:	Spierspasmen, osteonecrose van de kaak
	Zeer zelden:	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse) en van andere anatomische plaatsen met inbegrip van de femur en de heup
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>		
	Vaak:	Nierinsufficiëntie
	Soms:	Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie
	Zelden:	Verworven Fanconi-syndroom
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>		
	Vaak:	Koorts, griepachtig syndroom (inclusief vermoeidheid, spierstijfheid, malaise en flushing)
	Soms:	Asthenie, perifeer oedeem, reacties ter hoogte van de injectieplaats (inclusief pijn, irritatie, zwelling, verharding), pijn in de borststreek, gewichtstoename, anafylactische reactie/shock, netelroos
	Zelden:	Artritis en gewrichtszwelling als een symptoom van de acutefasereactie
<b>Onderzoeken</b>		
	Zeer vaak:	Hypofosfatemie
	Vaak:	Verhoogd creatinine en ureum in het bloed, hypocalciëmie
	Soms:	Hypomagnesiëmie, hypokaliëmie
	Zelden:	Hyperkaliëmie, hypernatriëmie

### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

#### *Nierfunctiestoornis*

Zoledroninezuur is geassocieerd met meldingen van nierfunctiestoornissen. In een gepoolde analyse van veiligheidsgegevens uit studies naar het gebruik van zoledroninezuur voor de preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde kwaadaardige tumoren in het bot, was de frequentie van nierfunctiestoornissen als bijwerking waarvan wordt vermoed dat ze gerelateerd zijn aan zoledroninezuur (bijwerkingen) als volgt: multipel myeloom (3,2%), prostaatkanker (3,1%), borstkanker (4,3%), longtumoren en andere solide tumoren (3,2%). Factoren die de kans op verslechtering van de nierfunctie kunnen verhogen, zijn onder andere dehydratie, vooraf bestaande nierfunctiestoornis, meervoudige cycli van zoledroninezuur of andere bisfosfonaten, alsook het gelijktijdige gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen of het toepassen van een kortere infusietijd dan de huidig aanbevolen infusietijd. Achteruitgang van de nierfunctie, progressie tot nierfalen en dialyse zijn gemeld bij patiënten na de initiële dosis of een enkelvoudige dosis van 4 mg zoledroninezuur (zie rubriek 4.4).

### *Osteonecrose van de kaak*

Gevalen van osteonecrose (van het kaakbeen) werden gerapporteerd, voornamelijk bij kankerpatiënten behandeld met geneesmiddelen die de botresorptie remmen, zoals zoledroninezuur (zie rubriek 4.4). Vele van deze patiënten werden gelijktijdig behandeld met chemotherapie en corticosteroiden en vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis. Het merendeel van deze gevallen heeft betrekking op kankerpatiënten na een tandextractie of een andere tandheelkundige ingreep.

### *Atriumfibrillatie*

In één 3 jaar durende, gerandomiseerde, dubbelblinde, gecontroleerde studie die de werkzaamheid en de veiligheid van zoledroninezuur 5 mg één keer per jaar onderzocht versus placebo bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose (PMO), was de algemene incidentie van atriumfibrillatie 2,5% (96 van de 3.862) en 1,9% (75 van de 3.852) bij patiënten die respectievelijk zoledroninezuur 5 mg en placebo kregen. Het aantal voorvallen van atriumfibrillatie als ernstige bijwerking was 1,3% (51 van de 3.862) en 0,6% (22 van de 3.852) bij patiënten die respectievelijk zoledroninezuur 5 mg en placebo kregen. De onevenwichtigheid waargenomen in deze studie werd niet waargenomen in andere studies met zoledroninezuur, waaronder die met zoledroninezuur 4 mg om de 3-4 weken bij kankerpatiënten. Het mechanisme achter deze verhoogde incidentie van atriumfibrillatie in deze ene studie is niet bekend.

### *Acutefasereactie*

Deze bijwerking bestaat uit een groep symptomen die koorts, myalgie, hoofdpijn, pijn in de extremiteiten, misselijkheid, braken, diarree, artralgie en artritis met daaropvolgend gewrichtszwelling omvat. Het begint  $\leq$  3 dagen na de infusie van zoledroninezuur en de reactie wordt ook omschreven als ‘griepachtige’ of ‘post-dosissymptomen’.

### *Atypische femurfracturen*

Tijdens postmarketingervaring werden de volgende reacties gemeld (frequentie zeldzaam):

Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

### *Hypocalciëmie-gerelateerde bijwerkingen*

Hypocalciëmie is een belangrijk geïdentificeerd risico van zoledroninezuur in de goedgekeurde indicaties. Op basis van de evaluatie van zowel gevallen in klinische studies als postmarketinggevallen is er voldoende bewijsmateriaal om een verband tussen de behandeling met zoledroninezuur, het gerapporteerde voorkomen van hypocalciëmie en de secundaire ontwikkeling van hartritmestoornissen te ondersteunen. Verder is er bewijs voor een verband tussen hypocalciëmie en secundaire neurologische verschijnselen die werden gemeld in deze gevallen, met inbegrip van convulsies, hypoesthesie 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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#)**.

## **4.9 Overdosering**

De klinische ervaring met acute overdosering van zoledroninezuur is beperkt. Er is melding gedaan van onbedoelde toediening van doses tot 48 mg zoledroninezuur. Patiënten die hogere doses dan aanbevolen (zie rubriek 4.2) toegediend krijgen, moeten zorgvuldig geobserveerd worden, aangezien verslechtering van de nierfunctie (waaronder nierfalen) en afwijkingen van serumelektrolyten



(waaronder calcium, fosfor en magnesium) zijn waargenomen. In het geval van hypocalciëmie moeten, indien klinisch geïndiceerd, infusen met calciumgluconaat worden toegediend.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Zoledroninezuur behoort tot de klasse van de bisfosfonaten en werkt hoofdzakelijk op het bot. Het is een remmer van de osteoclastische botresorptie.

De selectieve werking van bisfosfonaten op het bot is gebaseerd op hun hoge affiniteit voor gemineraliseerd bot, maar het precieze moleculaire mechanisme dat leidt tot de remming van de osteoclastische activiteit is nog niet duidelijk. In dierproeven op lange termijn remt zoledroninezuur de botresorptie zonder de vorming, mineralisatie of mechanische eigenschappen van het bot negatief te beïnvloeden.

Boven op het feit dat zoledroninezuur een krachtige remmer van de botresorptie is, bezit het ook meerdere antitumorale eigenschappen die kunnen bijdragen tot zijn algehele doeltreffendheid in de behandeling van botmetastasen. De volgende eigenschappen zijn aangetoond in preklinische studies:

- *In vivo*: inhibitie van de osteoclastische botresorptie waardoor de micro-omgeving van het beenmerg wijzigt, waardoor het minder gunstig wordt voor tumorcelgroei, anti-angiogene activiteit en pijnstillende activiteit.

- *In vitro*: inhibitie van de osteoblastische proliferatie, directe cytostatische en pro-apoptotische activiteit op tumorcellen, synergetisch cytostatisch effect met andere antikankergeneesmiddelen, antiadhesie/invasieactiviteit.

#### Resultaten van klinische studies van de preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot

In de eerste gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd zoledroninezuur 4 mg vergeleken met placebo voor de preventie van botcomplicaties (SRE's) bij patiënten met prostaatkanker. Zoledroninezuur 4 mg verminderde op significante wijze het aantal patiënten dat ten minste één botcomplicatie meemaakte, vertraagde de mediane tijd tot de eerste SRE met > 5 maanden, en verminderde de jaarlijkse incidentie van complicaties per patiënt – morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties. 'Multiple event'-analyse toonde een risicoreductie van 36% aan voor het ontwikkelen van SRE's in de groep behandeld met zoledroninezuur 4 mg vergeleken met placebo. De patiënten die zoledroninezuur 4 mg kregen toegediend, rapporteerden minder toename van pijn dan de patiënten behandeld met placebo. Dit verschil bereikte significantie in maand 3, 9, 21 en 24. Er waren minder zoledroninezuur 4 mg-patiënten die te lijden hadden onder pathologische botfracturen. De effecten van een behandeling waren minder uitgesproken bij patiënten met blastische laesies. Resultaten met betrekking tot de doeltreffendheid zijn samengevat in Tabel 3.

In een tweede studie, met betrekking tot andere solide tumoren dan borst- of prostaatkanker, verminderde zoledroninezuur 4 mg op significante wijze het aantal patiënten met een SRE, vertraagde het de mediane tijd tot de eerste SRE met > 2 maanden, en verminderde het het morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties. 'Multiple event'-analyse toonde een risicoreductie van 30,7% aan voor het ontwikkelen van SRE's in de groep behandeld met zoledroninezuur 4 mg vergeleken met placebo. Resultaten met betrekking tot de doeltreffendheid zijn samengevat in Tabel 4.

**Tabel 3: Doeltreffendheidsresultaten (patiënten met prostaatkanker die hormoonbehandeling krijgen)**

	<u>Alle SRE's (+TIH)</u>		<u>Fracturen*</u>		<u>Radiotherapie van het bot</u>	
	Zoledroninezuur 4 mg	Placebo	Zoledroninezuur 4 mg	Placebo	Zoledroninezuur 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	NB	NB	NB	640
p-waarde	0,009		0,020		0,055	
Morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties	0,77	1,47	0,20	0,45	0,42	0,89
p-waarde	0,005		0,023		0,060	
Risicoreductie van lijden aan 'multiple events'*** (%)	36	-	NVT	NVT	NVT	NVT
p-waarde	0,002		NVT		NVT	

\* Inclusief vertebrale en niet-vertebrale fracturen

\*\* Houdt rekening met alle botcomplicaties, zowel het totale aantal als de tijd tot elke complicatie tijdens het onderzoek

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

<b>Tabel 4: Doeltreffendheidsresultaten (andere solide tumoren dan borst- of prostaatkanker)</b>						
	<u>Alle SRE's (+TIH)</u>		<u>Fracturen*</u>		<u>Radiotherapie van het bot</u>	
	Zoledroninezuur 4 mg	Placebo	Zoledroninezuur 4 mg	Placebo	Zoledroninezuur 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	NB	NB	424	307
p-waarde	0,009		0,020		0,079	
Morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-waarde	0,012		0,066		0,099	
Risicoreductie van lijden aan 'multiple events'** (%)	30,7	-	NVT	NVT	NVT	NVT
p-waarde	0,003		NVT		NVT	

\* Inclusief vertebrale en niet-vertebrale fracturen

\*\* Houdt rekening met alle botcomplicaties, zowel het totale aantal als de tijd tot elke complicatie tijdens het onderzoek

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

In een derde gerandomiseerde, dubbelblinde fase III-studie werden zoledroninezuur 4 mg en pamidronaat 90 mg elke 3 tot 4 weken vergeleken bij patiënten met multipel myeloom of borstkanker met ten minste één botlaesie. De resultaten toonden aan dat zoledroninezuur 4 mg een doeltreffendheid had vergelijkbaar met die van 90 mg pamidronaat in de preventie van SRE's. De 'multiple event'-analyse toonde een significante risicoreductie van 16% aan bij patiënten behandeld met zoledroninezuur 4 mg vergeleken met patiënten behandeld met pamidronaat. Resultaten met betrekking tot de doeltreffendheid zijn samengevat in Tabel 5.

<b>Tabel 5: Doeltreffendheidsresultaten (patiënten met borstkanker en multipel myeloom)</b>						
	<u>Alle SRE's (+TIH)</u>		<u>Fracturen*</u>		<u>Radiotherapie van het bot</u>	
	Zoledroninezuur 4 mg	Pam 90 mg	Zoledroninezuur 4 mg	Pam 90 mg	Zoledroninezuur 4 mg	Pam 90 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	NB	714	NB	NB
p-waarde	0,151		0,672		0,026	
Morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-waarde	0,084		0,614		0,015	
Risicoreductie van lijden aan 'multiple events'** (%)	16	-	NVT	NVT	NVT	NVT
p-waarde	0,030		NVT		NVT	

\* Inclusief vertebrale en niet-vertebrale fracturen

\*\* Houdt rekening met alle botcomplicaties, zowel het totaal aantal als de tijd tot elke complicatie tijdens het onderzoek

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

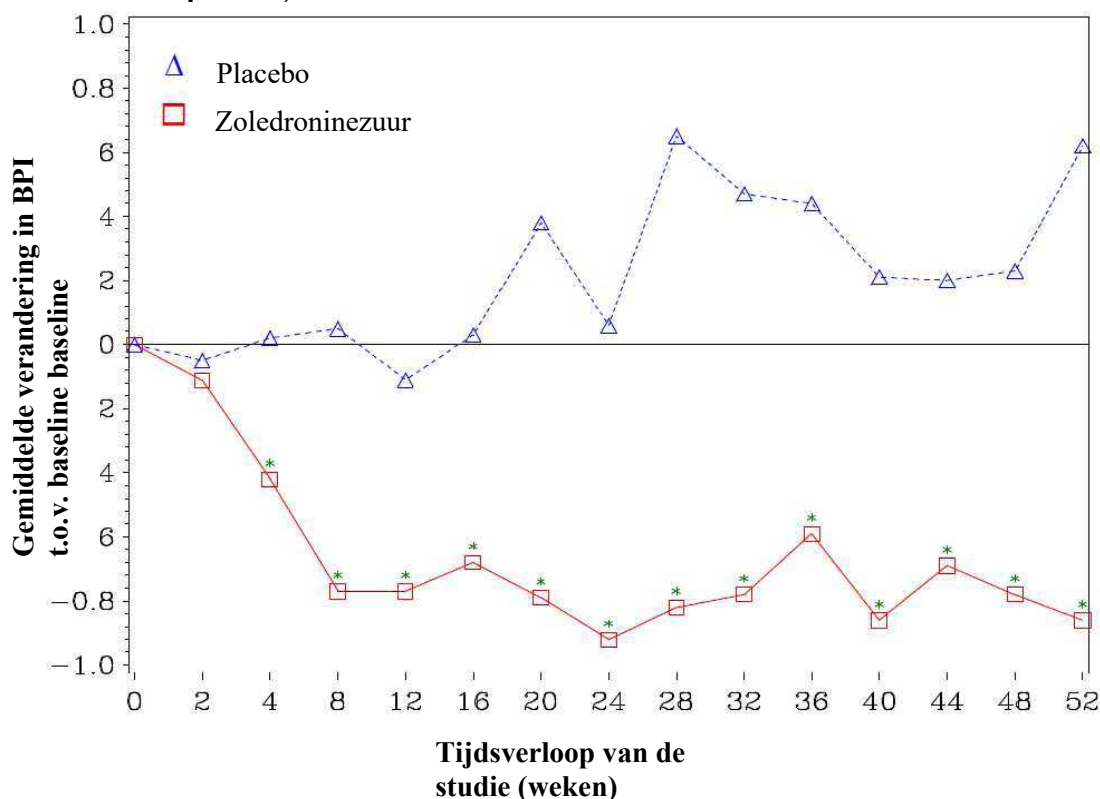
Zoledroninezuur 4 mg is eveneens onderzocht in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd onderzoek bij 228 patiënten met gedocumenteerde botmetastasen als gevolg van borstkanker, om het effect van 4 mg zoledroninezuur op de rate ratio van botcomplicatie (SRE) te evalueren, berekend als het totale aantal SRE's (m.u.v. hypercalciëmie en gecorrigeerd voor voorafgaande fractuur), gedeeld door de totale risicoperiode. Patiënten kregen ofwel 4 mg zoledroninezuur ofwel placebo iedere vier weken gedurende een jaar. Patiënten waren gelijkmatig verdeeld tussen de groepen behandeld met zoledroninezuur en placebo.

De SRE-verhouding (gebeurtenissen/persoonsjaar) bedroeg 0,628 voor zoledroninezuur en 1,096 voor placebo. Het percentage patiënten met minstens één SRE (exclusief hypercalciëmie) was 29,8% in de met zoledroninezuur behandelde groep versus 49,6% in de placebogroep (p=0,003). Mediane tijd tot begin van de eerste SRE werd niet bereikt in de arm met zoledroninezuur aan het eind van het onderzoek en was significant verlengd in vergelijking met placebo (p=0,007). Zoledroninezuur 4 mg verminderde het risico op SRE's met 41% in een 'multiple event'-analyse (risk ratio=0,59; p=0,019) in vergelijking met placebo.

In de met zoledroninezuur behandelde groep werd een statistisch significante verbetering in pijnscores (aan de hand van de 'Brief Pain Inventory', BPI) waargenomen na 4 weken en bij ieder volgend tijdstip tijdens de studie, wanneer dat met placebo werd vergeleken (Afbeelding 1). De pijnscore

voor zoledroninezuur was consistent lager dan baseline en de pijnreductie ging samen met een trend tot verminderde analgesiescore.

**Afbeelding 1: Gemiddelde veranderingen in BPI-scores t.o.v. baseline. Statistisch significante verschillen worden gemarkeerd (\* $p < 0,05$ ) bij vergelijkingen tussen de behandelingen (4 mg zoledroninezuur vs. placebo).**



#### 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% CI: 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.

#### Klinische studieresultaten in de behandeling van TIH

Klinische studies bij tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH) toonden aan dat het effect van zoledroninezuur gekarakteriseerd wordt door dalingen in de serumcalciumspiegel en de urinaire calciumexcretie. In (dosisbepalende) fase I-studies bij patiënten met lichte tot matige tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH) bevonden de geteste effectieve doses zich in het bereik van ongeveer 1,2 - 2,5 mg.

Om de effecten van 4 mg zoledroninezuur versus pamidronaat 90 mg te evalueren werden de resultaten van twee belangrijke, in verscheidene centra uitgevoerde studies bij patiënten met TIH

gecombineerd in een vooraf geplande analyse. Er was een snellere normalisatie van de gecorrigeerde serumcalciumspiegel op dag 4 voor 8 mg zoledroninezuur en op dag 7 voor 4 mg en 8 mg zoledroninezuur. De volgende responspercentages werden waargenomen:

	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 vergeleken met pamidronaat.

De mediane tijd tot normocalciëmie was 4 dagen. De mediane tijd tot terugval (opnieuw stijgen van albumine-gecorrigeerde serumcalciumspiegel  $\geq 2,9$  mmol/l) bedroeg 30 tot 40 dagen voor de patiënten behandeld met zoledroninezuur tegenover 17 dagen voor de patiënten behandeld met pamidronaat 90 mg (p-waarden: 0,001 voor 4 mg en 0,007 voor 8 mg zoledroninezuur). Er waren geen statistisch significante verschillen tussen de twee zoledroninezuurdoses.

In klinische studies werden 69 patiënten die terugvielen of refractair waren voor de initiële behandeling (zoledroninezuur 4 mg, 8 mg of pamidronaat 90 mg), herbehandeld met 8 mg zoledroninezuur. Het responspercentage bij deze patiënten bedroeg ongeveer 52%. Aangezien deze patiënten enkel met de dosis van 8 mg herbehandeld werden, zijn er geen gegevens die een vergelijking met de 4 mg-dosis zoledroninezuur toelaten.

In klinische studies bij patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH) was het algemeen veiligheidsprofiel bij alle drie de behandelingsgroepen (zoledroninezuur 4 en 8 mg en pamidronaat 90 mg) gelijkaardig wat betreft type en ernst.

#### Pediatrische patiënten

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

De effecten van intraveneus zoledroninezuur bij de behandeling van pediatrische patiënten (1 tot 17 jaar oud) met ernstige osteogenesis imperfecta (type I, III en IV) werden vergeleken met intraveneus pamidronaat in één internationale, multicentrische, gerandomiseerde open-labelstudie met respectievelijk 74 en 76 patiënten in elke behandelgroep. De behandelperiode in de studie bedroeg 12 maanden, voorafgegaan door een screeningsperiode van 4 tot 9 weken waarin vitamine D- en elementaire calciumsupplementen werden ingenomen gedurende minstens 2 weken. In het klinische programma kregen patiënten van 1 tot < 3 jaar oud elke 3 maanden 0,025 mg/kg zoledroninezuur (tot een maximale enkelvoudige dosis van 0,35 mg). Patiënten van 3 tot 17 jaar kregen elke 3 maanden 0,05 mg/kg zoledroninezuur (tot een maximale enkelvoudige dosis van 0,83 mg). Een uitbreidingsstudie werd uitgevoerd om de algemene veiligheid en de veiligheid met betrekking tot de nieren op de lange termijn te evalueren in geval van een- of tweemaal per jaar zoledroninezuur gedurende de 12 maanden verlengde behandeling bij kinderen die in de hoofdstudie één jaar behandeling met zoledroninezuur of pamidronaat voltooid hadden.

Het primaire eindpunt van de studie was de procentuele verandering ten opzichte van baseline van de minerale botdichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom na 12 maanden behandeling. Het geschatte effect van de behandeling op de BMD was vergelijkbaar, maar de opzet van de studie was niet

voldoende robuust om niet-inferieure werkzaamheid aan te tonen voor zoledroninezuur. Er was in het bijzonder geen duidelijk bewijs van werkzaamheid betreffende de incidentie van fracturen of pijn. Fracturen van de lange beenderen in de onderste ledematen werden als bijwerking gemeld bij ongeveer 24% (femur) en 14% (tibia) van de met zoledroninezuur behandelde patiënten versus 12% en 5% van de met pamidronaat behandelde patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta, onafhankelijk van het type van de aandoening en het oorzakelijke verband. De totale incidentie van fracturen was echter vergelijkbaar voor de patiënten behandeld met zoledroninezuur of met pamidronaat: 43% (32/74) versus 41% (31/76). De interpretatie van het risico op fracturen is niet eenduidig omdat bij patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta fracturen vaak voorkomen als gevolg van de ziekte.

Het soort bijwerkingen dat in deze populatie werd waargenomen, was vergelijkbaar met de bijwerkingen die eerder waren waargenomen bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij het bot aangetast is (zie rubriek 4.8). De bijwerkingen, gerangschikt naar frequentie, zijn weergegeven in Tabel 7. De volgende algemeen overeengekomen classificatie wordt gebruikt: 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).

<b>Tabel 7: Bijwerkingen waargenomen bij pediatrie patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta<sup>1</sup></b>		
<b><i>Zenuwstelselaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Hoofdpijn
<b><i>Hartaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Tachycardie
<b><i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i></b>		
	Vaak:	Nasofaryngitis
<b><i>Maagdarmstelselaandoeningen</i></b>		
	Zeer vaak:	Braken, misselijkheid
	Vaak:	Buikpijn
<b><i>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</i></b>		
	Vaak:	Pijn in de ledematen, artralgie, skeletspierpijn
<b><i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i></b>		
	Zeer vaak:	Pyrexie, vermoeidheid
	Vaak:	Acutefasereactie, pijn
<b><i>Onderzoeken</i></b>		
	Zeer vaak:	Hypocalciëmie
	Vaak:	Hypofosfatemie

<sup>1</sup> Bijwerkingen waarvan de frequentie lager is dan 5% werden medisch geëvalueerd en er werd aangetoond dat ze overeenkomen met het uitgebreid gedocumenteerde veiligheidsprofiel van zoledroninezuur (zie rubriek 4.8).

Bij pediatrie patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta lijkt zoledroninezuur, in vergelijking met pamidronaat, geassocieerd te zijn met een meer uitgesproken risico op acutefasereactie, hypocalciëmie en onverklaarde tachycardie. Dit verschil nam echter af na volgende infusies.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentie geneesmiddel dat zoledroninezuur bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met tumor-geïnduceerde hypercalciëmie en de preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde, kwaadaardige tumoren met aantasting van het bot (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Nadat het zoledroninezuurinfuus gestart was, steeg de plasmaconcentratie van zoledroninezuur snel. Die bereikte een piek aan 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, gevolgd door een verlengde periode van zeer lage concentraties die 0,1% van de piek niet overschrijden vóór het tweede infuus van zoledroninezuur op dag 28.

Intraveneus toegediend zoledroninezuur wordt via een trifasisch proces geëlimineerd: een snel bifasisch verdwijnen uit de systemische circulatie met halfwaardetijden van  $t_{1/2\alpha}$  0,24 en  $t_{1/2\beta}$  1,87 uur, gevolgd door een lange eliminatiefase met een terminale halfwaardetijd van  $t_{1/2\gamma}$  146 uur. Er trad geen accumulatie van zoledroninezuur in het plasma op na herhaalde toediening van doses elke 28 dagen. 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 het restant voornamelijk aan het botweefsel is gebonden. Uit het botweefsel wordt het zeer langzaam terug in de systemische circulatie afgegeven en vindt eliminatie plaats via de nier. De totale lichaamsklaring bedraagt  $5,04 \pm 2,5$  l/uur, onafhankelijk van de dosis en niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, ras en lichaamsgewicht. De infusietijd verhogen van 5 naar 15 minuten veroorzaakte een daling van 30% in de zoledroninezuurconcentratie bij het einde van de infusie, maar had geen invloed op de oppervlakte onder de plasmaconcentratie versus tijd-curve.

De variabiliteit tussen patiënten in farmacokinetische parameters voor zoledroninezuur was hoog, net zoals waargenomen is met andere bisfosfonaten.

Er zijn geen farmacokinetische gegevens voor zoledroninezuur beschikbaar bij patiënten met hypercalciëmie of met leverinsufficiëntie. Zoledroninezuur remt *in vitro* geen menselijke P450-enzymen en vertoont geen biotransformatie. In dieronderzoek werd < 3% van de toegediende dosis teruggevonden in de feces, wat suggereert dat de leverfunctie geen rol van betekenis speelt in de farmacokinetiek van zoledroninezuur.

De renale klaring van zoledroninezuur was gecorreleerd met de creatinineklaring. De renale klaring vertegenwoordigde  $75 \pm 33\%$  van de creatinineklaring, die een gemiddelde vertoonde van  $84 \pm 29$  ml/min (bereik 22 tot 143 ml/min) in de 64 bestudeerde kankerpatiënten. Populatieanalyse toonde aan dat voor een patiënt met een creatinineklaring van 20 ml/min (ernstige nierinsufficiëntie) of 50 ml/min (matige insufficiëntie) de overeenkomstige voorspelde klaring van zoledroninezuur respectievelijk 37% of 72% zou bedragen van die van een patiënt met een creatinineklaring van 84 ml/min. Slechts beperkte farmacokinetische gegevens van patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 30 ml/min) zijn beschikbaar.

In een *in-vitro*-studie vertoonde zoledroninezuur een lage affiniteit voor de cellulaire componenten van humaan bloed, met een gemiddelde bloed tot plasma concentratie ratio van 0,59 in een concentratiebereik van 30 ng/ml tot 5000 ng/ml. De plasma-eiwitbinding is laag, waarbij de ongebonden fractie varieert van 60% bij 2 ng/ml tot 77% bij 2000 ng/ml zoledroninezuur.



## Speciale populaties

### Pediatrische patiënten

Beperkte farmacokinetische gegevens bij kinderen met ernstige osteogenesis imperfecta wijzen erop dat de farmacokinetiek van zoledroninezuur bij kinderen van 3 tot 17 jaar vergelijkbaar is met die bij volwassenen bij een vergelijkbare dosis in mg/kg. Leeftijd, lichaamsgewicht, geslacht en creatinineklaring lijken geen effect te hebben op de systemische blootstelling aan zoledroninezuur.

## **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.

### Subchronische en chronische toxiciteit

Toediening van doses zoledroninezuur tot 0,02 mg/kg per dag gedurende 4 weken werd goed verdragen bij respectievelijk subcutane toediening bij ratten en intraveneuze toediening bij honden. Toediening van 0,001 mg/kg/dag subcutaan bij ratten en 0,005 mg/kg intraveneus eens om de 2 tot 3 dagen bij honden tot 52 weken werd eveneens goed verdragen.

De meest voorkomende bevinding bij studies met herhaalde toediening bestond uit vermeerderde primaire spongiosa in de metafyses van lange beenderen van groeiende dieren bij bijna alle doses. Deze bevinding weerspiegelde de farmacologische antiresorptieve activiteit van de stof.

De veiligheidsmarges met betrekking tot de renale effecten waren klein in de parenterale dieronderzoeken op lange termijn met herhaalde toediening, maar de cumulatieve ‘no adverse event levels’ (NOAEL’s) in de studies met eenmalige dosis (1,6 mg/kg) en studies met meervoudige dosis tot één maand (0,06–0,6 mg/kg/dag) toonden geen renaal effect aan bij doses equivalent aan of hoger dan de hoogst bedoelde therapeutische dosis bij de mens. Herhaalde toediening op langere termijn bij doses die overeenkomen met de hoogst bedoelde therapeutische dosis van zoledroninezuur bij de mens, veroorzaakte toxicologische effecten in andere organen met inbegrip van het maag-darmkanaal, de lever, de milt en de longen en op plaatsen van de intraveneuze injectie.

### Reproductietoxiciteit

Zoledroninezuur was teratogeen bij de rat bij subcutane doses  $\geq 0,2$  mg/kg. Hoewel geen teratogeniciteit noch foetotoxiciteit werd waargenomen bij konijnen, werd wel toxiciteit bij het moederdier waargenomen. Dystokie werd waargenomen bij de laagste dosis (0,01 mg/kg lichaamsgewicht) die werd getest bij de rat.

### Mutageniciteit en carcinogeen potentieel

Zoledroninezuur was niet mutageen in de mutageniciteitstesten die werden uitgevoerd. Carcinogeniciteitstesten gaven geen enkele aanwijzing voor een carcinogeen potentieel.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol

Natriumcitraat

Natriumchloride

Water voor injecties

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet in contact komen met calciumhoudende oplossingen en het mag niet worden gemengd of intraveneus worden gegeven met een ander geneesmiddel in dezelfde infuuslijn.

## **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende infuuszak: 2 jaar.

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

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Polypropyleen zakken van 100 ml met een polypropyleen twist-off-poort voorzien van een dop, beschermd door een omhulsel van polyester/polypropyleen.

### Verpakkingsgrootte

Zoledronic Acid Hospira wordt geleverd in verpakkingen met 1 infuuszak.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Aseptische technieken moeten worden toegepast gedurende de bereiding van de infusie. Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Professionele zorgverleners wordt aangeraden om ongebruikt Zoledronic Acid Hospira niet via het afvalwater weg te gooien.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/12/800/003

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2012

Datum van laatste verlenging: 24 augustus 2017

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml oplossing voor infusie

## **2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Eén infuuszak met 100 ml oplossing bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

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

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**

Behandeling van de ziekte van Paget bij volwassenen.

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

#### Dosering

Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór de toediening van Zoledronic Acid Hospira. Dit is vooral belangrijk voor ouderen ( $\geq 65$  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 Zoledronic Acid Hospira.

Voor de behandeling van de ziekte van Paget dient zoledroninezuur uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van de ziekte van Paget. De aanbevolen dosis bedraagt één intraveneuze infusie van 5 mg zoledroninezuur. 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 Zoledronic Acid Hospira gegarandeerd is (zie rubriek 4.4).

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

#### Speciale populaties

##### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

Zoledroninezuur is gecontra-indiceerd bij patiënten met een creatinineklaring  $< 35$  ml/min (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een creatinineklaring  $\geq 35$  ml/min.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

Er is geen dosisaanpassing nodig (zie rubriek 5.2).

#### *Ouderen ( $\geq 65$ jaar)*

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

#### *Pediatrische patiënten*

Zoledronic Acid Hospira mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 5 jaar. De momenteel beschikbare gegevens voor kinderen van 5 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 5.1.

#### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Zoledronic Acid Hospira (5 mg in 100 ml oplossing klaar-voor-infusie) 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 Zoledronic Acid Hospira.

Patiënten die behandeld worden met zoledroninezuur moeten de patiëntenbijsluiter en de patiëntenherinneringskaart ontvangen.

### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor een van de 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 Zoledronic Acid Hospira 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 zoledroninezuur (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 zoledroninezuur. Nierinsufficiëntie werd waargenomen bij patiënten na een éénmalige toediening. Zeldzame gevallen van nierfalen waarvoor dialyse nodig was of met een dodelijke afloop zijn voorgekomen bij patiënten met onderliggende nierinsufficiëntie of met één van de hierboven genoemde risicofactoren.

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

- Creatinineklaring dient te worden berekend gebaseerd op het huidige lichaamsgewicht met behulp van de Cockcroft-Gault-formule vóór elke Zoledronic Acid Hospira dosering..
- Tijdelijke stijging van serumcreatinine kan groter zijn bij patiënten met een onderliggende verminderde nierfunctie.
- Controle van serumcreatinine moet overwogen worden bij risicopatiënten.
- Zoledroninezuur moet met voorzichtigheid toegediend 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, moeten voldoende gehydrateerd zijn vóór zoledroninezuur wordt toegediend.
- Een enkele dosis zoledroninezuur mag niet hoger zijn dan 5 mg en de infusie moet ten minste 15 minuten duren (zie rubriek 4.2).

### Hypocalciëmie

Een reeds bestaande hypocalciëmie moet behandeld worden door toereikende inname van calcium en vitamine D vóór een behandeling met zoledroninezuur gestart wordt (zie rubriek 4.3). Andere stoornissen van het mineraal metabolisme moeten ook adequaat behandeld worden (bv. verlaagde parathyroïdreserve, intestinale calciummalabsorptie). Artsen moeten klinische observatie van deze patiënten in overweging nemen.

Een verhoogde botombouw is kenmerkend voor de ziekte van Paget. Omdat het effect van zoledroninezuur op de botombouw snel begint, kan zich voorbijgaande, soms symptomatische, hypocalciëmie ontwikkelen, die gewoonlijk binnen de eerste 10 dagen na infusie van zoledroninezuur het maximum bereikt (zie rubriek 4.8).

Een toereikende inname van calcium en vitamine D wordt aanbevolen in combinatie met de toediening van zoledroninezuur. 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 zoledroninezuur gegarandeerd is (zie rubriek 4.2). Patiënten moeten geïnformeerd worden over de symptomen van hypocalciëmie en afdoende klinisch geobserveerd worden tijdens de risicoperiode. Bepaling van de serumcreatinineconcentratie vóór infusie van zoledroninezuur 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 (ONJ)

Osteonecrose van het kaakbeen werd gemeld in de postmarketingsetting bij patiënten die met zoledroninezuur voor osteoporose behandeld worden (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 zoledroninezuur 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 botresorptie remt (hoger risico voor zeer krachtige middelen),

toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van botresorptietherapie.

- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken.
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek.
- Slechte mondhygiëne, periodontale ziekte, slecht passende gebitsprotheses, 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 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 de uitwendige gehoorgang

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 oorsymptomen waaronder chronische oorinfecties optreden.

#### Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf 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 is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaatbehandeling te staken bij patiënten bij wie een atypische femurfractuur vermoed wordt, 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.

#### Acutefasereacties

Acutefasereacties (APR's) of post-dosis symptomen zoals koort, myalgie, griepachtige symptomen, artralgie en hoofdpijn zijn waargenomen, waarvan de meeste binnen drie dagen na toediening van Zoledronic Acid Hospira optraden.

APR's kunnen soms ernstig of langdurig zijn. De incidentie van post-dosis symptomen kan worden verminderd door kort na toediening van Zoledronic Acid Hospira paracetamol of ibuprofen toe te

dienen. Het is ook raadzaam om de behandeling uit te stellen als de patiënt klinisch onstabiel is als gevolg van een acute medische aandoening en een APR problematisch kan zijn (zie rubriek 4.8).

### Algemeen

Andere producten die zoledroninezuur bevatten als werkzaam bestanddeel zijn beschikbaar voor oncologische indicaties. Patiënten die met Zoledronic Acid Hospira behandeld worden, mogen niet worden behandeld met zulke producten of een ander concomitant bisfosfonaat, aangezien de gecombineerde effecten van deze agentia onbekend zijn.

### Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid. Patiënten die een natriumarm dieet volgen, kunnen worden geïnformeerd dat dit geneesmiddel in wezen 'natriumvrij' is.

## **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 *in vitro* geen invloed op humane cytochroom P450-enzymen (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 (bv. aminoglycosiden of diuretica die dehydratie kunnen veroorzaken) (zie rubriek 4.4).

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

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Vrouwen die zwanger kunnen worden

Zoledroninezuur wordt niet aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

### Zwangerschap

Zoledronic Acid Hospira is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3). Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van zoledroninezuur bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek met zoledroninezuur is reproductietoxiciteit, inclusief misvormingen, gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zoledroninezuur is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.3).

### Borstvoeding

Zoledronic Acid Hospira is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding (zie rubriek 4.3). Het is onbekend of zoledroninezuur wordt uitgescheiden in de moedermelk.

### Vruchtbaarheid

Bij ratten werden potentiële negatieve effecten van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid van de ouder- en F1-generatie bestudeerd. Dat resulteerde in buitensporige 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, dystokie en vroegtijdige beëindiging van de studie. Bijgevolg verhinderden deze resultaten de bepaling van een blijvend effect van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid bij mensen.



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

Bijwerkingen zoals duizeligheid kunnen een invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het totale percentage patiënten dat bijwerkingen ondervond, bedroeg 44,7%, 16,7% en 10,2% na respectievelijk de eerste, tweede of derde infusie. De incidentie van individuele bijwerkingen na de eerste infusie was: pyrexie (17,1%), myalgie (7,8%), influenza-achtige ziekte (6,7%), artralgie (4,8%) en hoofdpijn (5,1%), zie “acutefasereacties” hieronder.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt volgens MedDRA systeem/orgaanklasse en naar frequentiegroep. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: 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). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

**Tabel 1**

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

	<i>bekend**</i>	onderliggende risicofactoren)
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>	<i>Soms</i>	Hoesten, dyspneu
<b>Maagdarmstelselaandoeningen</b>	<i>Vaak</i>	Misselijkheid, braken, diarree
	<i>Soms</i>	Dyspepsie, hoge buikpijn, buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte, obstipatie, droge mond, oesofagitis, tandpijn, gastritis <sup>#</sup>
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	<i>Soms</i>	Rash, hyperhidrose, pruritus, erytheem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>	<i>Vaak</i>	Myalgie, artralgie, botpijn, rugpijn, pijn in extremiteiten
	<i>Soms</i>	Nekpijn, stijfheid van skeletspieren, zwelling van gewrichten, spierspasmen, musculoskeletale pijn op de borst, pijn van skeletspieren, stijve gewrichten, artritis, spierzwakte
	<i>Zelden</i>	Atypische subtrochantere en femur-schachtfracturen† (bijwerking van bisfosfonaatklasse)
	<i>Zeer zelden</i>	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse)
	<i>Niet bekend**</i>	Osteonecrose van het kaakbeen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>	<i>Soms</i>	Verhoogd serumcreatinine, pollakisurie, proteïnurie
	<i>Niet bekend**</i>	Nierinsufficiëntie. Zeldzame gevallen van nierfalen waarvoor dialyse nodig is en zeldzame gevallen met dodelijke afloop werden gerapporteerd 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)
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	<i>Zeer vaak</i>	Pyrexie
	<i>Vaak</i>	Influenza-achtige ziekte, rillingen, vermoeidheid, asthenie, pijn, malaise, reactie op plaats van injectie
	<i>Soms</i>	Perifeer oedeem, dorst, acutefasereactie, niet-cardiale pijn op de borst
	<i>Niet bekend**</i>	Dehydratie als gevolg van acutefasereacties (post-dosis-symptomen zoals pyrexie, braken en diarree)

<b>Onderzoeken</b>	<i>Vaak</i>	Verhoogd C-reefief eiwit
	<i>Soms</i>	Verlaagd calcium in bloed
<p># Gezien 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 vastgesteld worden.  † Waargenomen bij postmarketingervaringen.</p>		

## Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

### *Atriumfibrilleren*

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

### Klasse-effecten

#### *Nierinsufficiëntie*

Zoledroninezuur wordt 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 bij osteoporose waren de verandering in creatinineklaring (jaarlijks gemeten vóór de toediening) en de incidentie van nierfalen en -stoornissen vergelijkbaar voor de 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 bij 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 naar 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-bereik (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 naar de ziekte van Paget. De frequentie van hypocalciëmie was veel lager na opeenvolgende infusies.

Alle patiënten kregen toereikende vitamine D- en calciumsupplementen in de studie naar postmenopauzale osteoporose, in de studie naar de preventie van klinische fracturen na een heupfractuur en in de studies naar de ziekte van Paget (zie ook rubriek 4.2). In de studie naar 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 lokale reacties, zoals roodheid, zwelling en/of pijn, waargenomen (0,7%) na toediening van zoledroninezuur.

#### *Osteonecrose van het kaakbeen*

Gevalen van osteonecrose (van het kaakbeen) werden gerapporteerd, voornamelijk bij kankerpatiënten behandeld met geneesmiddelen die 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. Gevalen van osteonecrose van het kaakbeen werden gemeld in de postmarketingsetting voor zoledroninezuur.

#### *Acutefasereacties*

Het totale percentage patiënten dat na toediening van zoledroninezuur acutefasereacties of post-dosis symptomen (inclusief ernstige gevallen) rapporteerde, is als volgt (frequenties afgeleid van het onderzoek bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose): koorts (18,1%), myalgie (9,4%), griepachtige symptomen (7,8%), artralgie (6,8%) en hoofdpijn (6,5%), waarvan de meeste binnen de eerste 3 dagen na toediening van zoledroninezuur optraden. De meerderheid van deze bijwerkingen was mild tot matig van aard en verdwenen binnen 3 dagen na aanvang van de bijwerkingen. De incidentie van deze bijwerkingen nam af met de daaropvolgende jaarlijkse doses van zoledroninezuur. Het percentage van patiënten dat bijwerkingen ondervond was lager in een kleiner onderzoek (19,5%; 10,4%; 10,7% respectievelijk na de eerste, tweede en derde infusie), waarbij preventie tegen bijwerkingen gebruikt werd (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 nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Klinische ervaring met acute overdosering is beperkt. Patiënten die hogere doses dan aanbevolen toegediend kregen, moeten zorgvuldig geobserveerd worden. Als overdosering leidt tot klinisch significante hypocalciëmie, kan dat gecorrigeerd worden door een oraal calciumsupplement en/of een intraveneuze infusie met calciumgluconaat.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

## Werkingsmechanisme

Zoledroninezuur behoort tot de klasse van de stikstofhoudende bisfosfonaten en werkt hoofdzakelijk op het bot. Het is een remmer 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 enzym farnesylpyrofosfaatsynthetase. De lange werkingsduur van zoledroninezuur is toe te schrijven aan de hoge bindingsaffiniteit voor de actieve zijde van farnesylpyrofosfaatsynthetase (FPP) 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 de ziekte van Paget

Zoledroninezuur werd bestudeerd bij mannelijke en vrouwelijke patiënten ouder dan 30 jaar met hoofdzakelijk een lichte tot matige ziekte van Paget (mediane serumwaarden alkalische fosfatase 2,6–3,0 keer de bovenste limiet van de leeftijdsspecifieke 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 vergelijkende studies van 6 maanden. Na die periode toonde zoledroninezuur een respons van 96% (169/176) en normalisatie alkalische fosfatase in serum (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 baseline gedurende 6 maanden voor zoledroninezuur en risedronaat.

Patiënten die geëvalueerd waren als responders aan het einde van de 6 maanden durende basisstudie, hadden de mogelijkheid om 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 dosering, 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 Observatieperiode 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 tijdens 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 op 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 botombouw en zonder aanwijzingen van defecten in mineralisatie. Deze resultaten kwamen overeen met bewijs van normalisatie van de botombouw op basis van biochemische markers.

### Pediatrische patiënten

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie werd uitgevoerd bij pediatrische patiënten in de leeftijd van 5 tot 17 jaar die met glucocorticoiden waren behandeld en die een verminderde botmineraaldichtheid (lumbale wervelkolom BMD Z-score van -0,5 of lager) en een laagenergetische fractuur hadden. De patiëntenpopulatie die in deze studie werd gerandomiseerd (ITT-populatie) omvatte patiënten met verschillende subtypes van reumatische aandoeningen, inflammatoire darmziekte of Duchenne-spierdystrofie. De studie zou 92 patiënten omvatten, maar slechts 34 patiënten werden geïncludeerd en gerandomiseerd naar een tweemaal jaarlijkse intraveneuze infusie van ofwel 0,05 mg/kg (maximaal 5 mg) zoledroninezuur ofwel placebo gedurende één jaar. Alle patiënten moesten achtergrondtherapie van vitamine D en calcium ontvangen.

Zoledroninezuurinfusie resulteerde in een toename van het kleinste kwadratenmethode ("least square", LS) gemiddeld verschil van de lumbale wervelkolom BMD Z-score van 0,41 in maand 12 ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo (95% BI: 0,02; 0,81; respectievelijk 18 en 16 patiënten). Er werd geen effect op de lumbale wervelkolom BMD Z-score waargenomen na 6 maanden van behandeling. In maand 12, werd een statistisch significante ( $p < 0,05$ ) verlaging in drie markers van botombouw (PINP, BSAP, NTX) waargenomen in de zoledroninezuurgroep in vergelijking met de placebogroep. Na 6 en 12 maanden werd geen statistisch significant verschil in het botmineraalgehalte van het gehele lichaam waargenomen tussen patiënten behandeld met zoledroninezuur of placebo. Er is geen duidelijk bewijs van een verband tussen veranderingen in BMD en preventie van fracturen bij kinderen met groeiende skeletten.

Er werden geen nieuwe vertebrale fracturen waargenomen in de zoledroninezuurgroep, in vergelijking met twee nieuwe fracturen in de placebogroep.

De meest gemelde bijwerkingen na infusie van zoledroninezuur waren artralgie (28%), pyrexie (22%), braken (22%), hoofdpijn (22%), misselijkheid (17%), myalgie (17%), pijn (17%), diarree (11%) en hypocalciëmie (11%).

Meer patiënten meldden ernstige bijwerkingen in de zoledroninezuurgroep dan in de placebogroep (5 [27,8%] patiënten versus 1 [6,3%] patiënt).

In de 12-maanden open-label verlenging van de bovengenoemde hoofdstudie werden geen nieuwe klinische fracturen waargenomen. Twee patiënten, één in elk van de behandelingsgroepen van de hoofdstudie (zoledroninezuurgroep: 1/9, 11,1% en placebogroep: 1/14, 7,1%) hadden echter nieuwe morfometrische wervelfracturen. Er waren geen nieuwe veiligheidsbevindingen.

Langetermijn veiligheidsgegevens in deze populatie kunnen niet worden vastgesteld op basis van deze studies.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentie geneesmiddel dat zoledroninezuur bevat in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de ziekte van Paget (zie rubriek 4.2 voor meer informatie over pediatrisch gebruik).

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

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

## Distributie

Nadat het zoledroninezuurinfuus gestart was, steeg de plasmaconcentratie van het werkzame bestanddeel snel. Die bereikte een piek aan 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, 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  $t_{1/2\alpha}$  0,24 en  $t_{1/2\beta}$  1,87 uur, gevolgd door een lange eliminatiefase met een terminale halfwaardetijd van  $t_{1/2\gamma}$  146 uur. Er trad geen accumulatie van het werkzame bestanddeel in het plasma op na herhaalde toediening van doses elke 28 dagen. De vroege dispositiefasen ( $\alpha$  en  $\beta$ , 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 het restant 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 vindt eliminatie plaats via de nier. 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 variatie tussen en binnen subjecten voor plasmaklaring van zoledroninezuur was respectievelijk 36% en 34%. De infusietijd verhogen van 5 naar 15 minuten veroorzaakte een daling van 30% in de zoledroninezuurconcentratie bij het einde van de infusie, maar had geen invloed op de oppervlakte onder de plasmaconcentratie versus tijd-curve.

## Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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.

## Bijzondere populaties (zie rubriek 4.2)

### *Nierinsufficiëntie*

De renale klaring van zoledroninezuur was gecorreleerd aan de creatinineklaring. De renale klaring maakt  $75 \pm 33\%$  uit van de creatinineklaring, die gemiddeld  $84 \pm 29$  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) werd 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 dosis 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 skelet malformaties. 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 aanwijzing voor carcinogeen potentieel.

## **6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Mannitol  
Natriumcitraat  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet in contact komen met calciumhoudende oplossingen. Zoledronic Acid



Hospira mag niet gemengd of intraveneus toegediend worden met andere geneesmiddelen.

### **6.3 Houdbaarheid**

Ongeopende infuuszak: 2 jaar

Na opening: 24 uur bij 2°C - 8°C

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Als het niet onmiddellijk gebruikt wordt, 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, zie rubriek 6.3.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Polypropyleen zakken van 100 ml met een polypropyleen twist-off-poort voorzien van een dop, beschermd door een omhulsel van polyester/polypropyleen.

#### Verpakkingsgrootte

Zoledronic Acid Hospira wordt geleverd in verpakkingen met één infuuszak.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

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

Als de oplossing in de koelkast bewaard wordt, moet ze vóór toediening op kamertemperatuur gebracht worden. 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**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/12/800/004

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 19 november 2012

Datum van laatste verlenging: 24 augustus 2017

#### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal ervoor zorgen dat de patiëntenherinneringskaart over osteonecrose van het kaakbeen geïmplementeerd is.

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VOOR 1 INJECTIEFLACON ALS EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie  
zoledroninezuur

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 injectieflacon bevat 4 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat eveneens: mannitol, natriumcitraat en water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

concentraat voor oplossing voor infusie  
4 mg/5 ml  
1 injectieflacon

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.  
Verdunnen voor gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

Na verdunning stabiel gedurende 24 uur bij 2°C-8°C.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/12/800/001  
EU/1/12/800/002

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN



**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE INJECTIEFLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml steriel concentraat  
IV

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Batch

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

*(opgenomen in tekst rubriek 1)*

**6. OVERIGE**

Verdunnen voor gebruik

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS VOOR 1 INFUUSZAK ALS EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie  
zoledroninezuur

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

1 infuuszak bevat 4 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat eveneens: mannitol, natriumcitraat, water voor injectie en natriumchloride.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie  
4 mg/100 ml  
1 intraveneuze infuuszak

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/12/800/003

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE INFUUSZAK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie  
zoledroninezuur  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Batch

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

Pfizer Europe MA EEIG

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**DOOS VOOR 1 INFUUSZAK ALS EENHEIDSVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml oplossing voor infusie  
zoledroninezuur

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)**

Elke infuuszak van 100 ml bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Mannitol, natriumcitraat en water voor injectie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

Oplossing voor infusie  
1 intraveneuze infuuszak

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.  
Intraveneus gebruik.  
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP  
Na opening: 24 uur bij 2°C-8°C

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

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

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

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

EU/1/12/800/004

**13. PARTIJNUMMER**

Batch

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**ETIKET VAN DE INFUUSZAK**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml oplossing voor infusie  
zoledroninezuur  
Intraveneus gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Batch

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

*(opgenomen in tekst rubriek 1)*

**6. OVERIGE**

Pfizer Europe MA EEIG

## **B. BIJSLUITER**



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Zoledronic Acid Hospira, 4 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie zoledroninezuur**

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Zoledronic Acid Hospira en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Zoledronic Acid Hospira en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof van Zoledronic Acid Hospira is zoledroninezuur, dat behoort tot een groep van stoffen die bisfosfonaten genoemd worden. Zoledroninezuur werkt door aan het bot te binden en de snelheid van botverandering te vertragen. Het wordt gebruikt:

- **om botcomplicaties te voorkomen**, bv. breuken, bij volwassen patiënten met botmetastasen (uitzaaiingen van kanker van de oorspronkelijke plaats naar het bot).
- **om bij volwassen patiënten de hoeveelheid calcium in het bloed te verlagen** wanneer deze te hoog is ten gevolge van de aanwezigheid van een tumor. Tumoren kunnen de normale botverandering zodanig versnellen dat het vrijkomen van calcium uit het bot wordt verhoogd. Deze aandoening is bekend als tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Volg zorgvuldig alle instructies op die uw arts u geeft.

Uw arts zal bloedtesten uitvoeren voordat u start met een behandeling met Zoledronic Acid Hospira en hij/zij zal uw reactie op de behandeling op met regelmatige tussenpozen controleren.

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U geeft borstvoeding.
- U bent allergisch voor een ander bisfosfonaat (de groep van stoffen waartoe Zoledronic Acid Hospira behoort) of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

**Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt:**

- als u een **nierstoornis** heeft of heeft gehad.
- als u **pijn, zwelling of gevoelloosheid** aan het kaakbeen, een gevoel van een “zware kaak” of een loskomende tand heeft of heeft gehad. Uw arts kan u een tandheelkundig onderzoek aanraden voordat u de behandeling met Zoledronic Acid Hospira begint.

- als u onder **tandheelkundige behandeling bent** of een tandheelkundige ingreep zult ondergaan. Informeer dan uw tandarts dat u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira en informeer uw arts over de tandheelkundige behandeling.

Terwijl u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira, moet u een goede mondhygiëne aanhouden (waaronder regelmatig tanden poetsen) en moet uw gebit regelmatig worden gecontroleerd.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen ervaart met uw mond of tanden zoals losse tanden, pijn of zwelling, of het niet genezen van zweren of wondvocht, aangezien dit tekenen kunnen zijn van een aandoening genaamd osteonecrose van het kaakbeen.

Patiënten die met chemotherapie en/of radiotherapie behandeld worden, die steroïden innemen, die tandheelkundige operaties ondergaan, die geen routine tandheelkundige verzorging krijgen, die tandvleesaandoeningen hebben, die roken, of die vroeger met een bisfosfonaat behandeld werden (als behandeling of preventie van botaandoeningen), kunnen een hoger risico lopen op osteonecrose van het kaakbeen

Verlaagde hoeveelheden calcium in het bloed (hypocalciëmie), soms leidend tot spierkrampen, droge huid, branderig gevoel, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met zoledroninezuur. Onregelmatige hartslag (hartritmestoornissen), toevallen/stuipen (convulsies), spasme en spiertrekkingen (tetanie) zijn gemeld als gevolg van ernstige hypocalciëmie. In sommige gevallen kan de hypocalciëmie levensbedreigend zijn. Als een van deze verschijnselen op u van toepassing is, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Indien u al hypocalciëmie heeft, moet dit eerst gecorrigeerd worden voordat u de eerste dosis Zoledronic Acid Hospira krijgt. U zal voldoende calcium en vitamine D supplementen krijgen.

#### **Patiënten van 65 jaar en ouder**

Zoledronic Acid Hospira kan aan personen van 65 jaar en ouder worden toegediend. Er zijn geen aanwijzingen dat bijkomende voorzorgsmaatregelen nodig zouden zijn.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van Zoledronic Acid Hospira wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Zoledronic Acid Hospira nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Het is in het bijzonder belangrijk dat u uw arts informeert als u ook de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- Aminoglycosiden (geneesmiddelen die gebruikt worden om zware infecties te behandelen), calcitonine (een type geneesmiddel voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose en hypercalciëmie), lisdiuretica (een type geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk of oedeem) of andere calciumverlagende geneesmiddelen, aangezien de combinatie hiervan met bisfosfonaten ervoor kan zorgen dat de hoeveelheid calcium in het bloed te laag wordt.
- Thalidomide (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om een bepaalde vorm van bloedkanker die het bot treft, te behandelen) of andere geneesmiddelen gebruikt waarvan bekend is dat ze schadelijk kunnen zijn voor de nieren.
- Elk ander geneesmiddel dat ook zoledroninezuur bevat en gebruikt wordt om osteoporose en andere niet-kanker ziektes van het bot, of enig ander bisfosfonaat bevat, omdat het samengevoegd effect van deze geneesmiddelen wanneer ze samen met Zoledronic Acid Hospira worden genomen, niet bekend is.
- Anti-angiogene geneesmiddelen (gebruikt om kanker te behandelen), aangezien de combinatie hiervan met Zoledronic Acid Hospira in verband is gebracht met een verhoogd risico op osteonecrose van de kaak (ONJ).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag dit middel niet toegediend krijgen als u zwanger bent.

U mag dit middel niet toegediend krijgen als u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn zeer zeldzame gevallen van sufheid en slaperigheid geweest met het gebruik van Zoledronic Acid Hospira. U dient daarom voorzichtig te zijn bij het autorijden, het gebruiken van machines of het uitvoeren van andere taken waarvoor de volledige aandacht nodig is.

### **Zoledronic Acid Hospira bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen “natrium-vrij” is.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

- Zoledronic Acid Hospira mag uitsluitend worden toegediend door medisch personeel dat opgeleid is in het intraveneus (via de ader) toedienen van bisfosfonaten (ook IV-toediening genoemd).
- Uw arts zal u aanraden om genoeg water te drinken vóór elke behandeling om uitdroging te voorkomen.
- Volg zorgvuldig alle andere instructies op die uw arts, apotheker of verpleegkundige u geeft.

### **Hoeveel Zoledronic Acid Hospira wordt er toegediend?**

- De gebruikelijke toegediende enkelvoudige dosis bedraagt 4 mg.
- Als u een nierstoornis heeft, zal uw arts u een lagere dosis geven, afhankelijk van de ernst van uw nierklachten.

### **Hoe vaak wordt Zoledronic Acid Hospira toegediend?**

- Als u wordt behandeld voor het voorkomen (preventie) van botcomplicaties ten gevolge van uitzaaiingen in het bot, zal u elke drie tot vier weken één infusie van Zoledronic Acid Hospira toegediend krijgen.
- Als u wordt behandeld om de hoeveelheid calcium in uw bloed te verminderen, zal u gewoonlijk slechts één infusie van Zoledronic Acid Hospira toegediend krijgen.

### **Hoe wordt Zoledronic Acid Hospira toegediend?**

- Zoledronic Acid Hospira wordt toegediend als een druppelinfuus in een ader gedurende minstens 15 minuten en moet worden toegediend als een afzonderlijke oplossing die via een aparte infuuslijn in een ader (intraveneus) wordt toegediend.

Aan patiënten bij wie het calciumgehalte in het bloed niet te hoog is, zullen ook dagelijkse aanvullende doses calcium en vitamine D worden voorgeschreven.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Als u hogere doses toegediend heeft gekregen dan aanbevolen, moet u zorgvuldig door uw arts gecontroleerd worden. De reden hiervoor is dat er bij u elektrolytenafwijkingen (bijv. een afwijkende calcium-, fosfor- en magnesiumspiegel) in het serum en/of veranderingen in de nierfunctie, waaronder ernstige nierstoornis, kunnen ontstaan. Indien uw calciumgehalte te laag wordt, kan het nodig zijn dat u via een infuus extra calcium toegediend krijgt.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meest voorkomende bijwerkingen zijn gewoonlijk licht van aard en zullen vermoedelijk na een korte tijd verdwijnen.

##### **Informeer uw arts onmiddellijk over een van de volgende ernstige bijwerkingen:**

###### **Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

- Ernstige nierproblemen (deze zullen gewoonlijk met bepaalde bloedtesten vastgesteld worden door uw arts)
- Laag calciumgehalte in het bloed.

###### **Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

- Pijn in de mond, aan de tanden en/of aan de kaak, zwelling of niet genezende pijnlijke plekken in de mond of kaak, wondvocht, verdoofd of zwaar gevoel in de kaak of het los gaan zitten van een tand. Dit kunnen symptomen zijn van botschade aan de kaak (osteonecrose). Vertel het onmiddellijk aan uw arts en uw tandarts wanneer u dergelijke symptomen ervaart terwijl u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira of na stopzetting van de behandeling.
- Onregelmatig hartritme (boezemfibrillatie) werd waargenomen bij patiënten die zoledroninezuur kregen tegen botontkalking na de overgang. Het is op dit ogenblik niet duidelijk of zoledroninezuur dit onregelmatige hartritme veroorzaakt, maar u moet het aan uw arts melden indien u dergelijke symptomen ervaart nadat u Zoledronic Acid Hospira heeft gekregen.
- Ernstige allergische reactie: kortademigheid, en/of zwelling van voornamelijk het gezicht en de keel.

###### **Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen):**

- Als gevolg van lage calciumwaarden: onregelmatige hartslag (hartritmestoornissen; als gevolg van hypocalciëmie).
- Een nierfunctiestoornis, genaamd syndroom van Fanconi (zal gewoonlijk met bepaalde urinetesten vastgesteld worden door uw arts).

###### **Zeer zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):**

- Als gevolg van lage calciumwaarden, toevallen/stuipen (convulsies), gevoelloosheid en tetanie (als gevolg van hypocalciëmie).
- Neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie hebt. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn.
- Botschade werd in zeldzame gevallen ook gezien in andere beenderen dan het kaakbeen, vooral in de heup of het bovenbeen. Informeer uw arts onmiddellijk als u klachten ervaart zoals nieuwe pijnscheuten of verergering van pijnscheuten, pijn of stijfheid terwijl u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira of na het stoppen van de behandeling.

##### **Informeer uw arts zo snel mogelijk over één van de volgende bijwerkingen:**

###### **Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):**

- Laag fosfaatgehalte in het bloed.

###### **Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

- Hoofdpijn en een griepachtig ziektebeeld bestaande uit koorts, vermoeidheid, zwakte, slaperigheid, rillingen en bot-, gewrichts- en/of spierpijn. In de meeste gevallen is geen bijzondere behandeling nodig en verdwijnen de symptomen na korte tijd (enkele uren of dagen).
- Reacties van het spijsverteringskanaal, zoals misselijkheid en braken, alsook verlies van eetlust
- Bindvliesontsteking in het oog (conjunctivitis)
- Laag aantal rode bloedcellen (anemie).

**Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

- Overgevoeligheidsreacties
- Lage bloeddruk
- Pijn op de borst
- Huidreacties (roodheid en zwelling) op de plaats van infusie, huiduitslag, jeuk
- Hoge bloeddruk, kortademigheid, duizeligheid, angst, slaapstoornissen, smaakstoornissen, beven, tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten, diarree, constipatie, buikpijn, droge mond
- Laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- Laag magnesium- en kaliumgehalte in het bloed. Uw arts zal dit controleren en eventueel maatregelen nemen
- Gewichtstoename
- Meer zweten
- Slaperigheid
- Troebel zicht, tranende ogen, gevoeligheid van het oog voor licht
- Plotseling koud worden met flauwvallen, slapte of collaps (in elkaar zakken)
- Moeilijk ademhalen met fluitend geluid of hoesten
- Netelroos.

**Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen):**

- Trage hartslag
- Verwardheid
- In zeldzame gevallen kan een ongebruikelijke botbreuk van het dijbeen optreden, met name bij patiënten die langdurig voor osteoporose behandeld worden. Neem contact op met uw arts als u last krijgt van pijn, zwakte of ongemak in uw dij, heup of lies. Dit kan een vroege aanwijzing zijn voor een mogelijke botbreuk van het dijbeen.
- Interstitiële longziekte (ontsteking van het weefsel rond de luchtzakken van de longen).
- griepachtige symptomen waaronder artritis en gewrichtszwelling.
- Pijnlijke roodheid en/of zwelling van het oog.

**Zeer zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):**

- Flauwvallen door lage bloeddruk
- Ernstige bot-, gewrichts-, en/of spierpijn, soms invaliderend

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Uw arts, apotheker of verpleegkundige weet hoe Zoledronic Acid Hospira het beste bewaard kan worden (zie rubriek 6).

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie****Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is zoledroninezuur. Eén injectieflacon bevat 4 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumcitraat en water voor injectie.

**Hoe ziet Zoledronic Acid Hospira eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Zoledronic Acid Hospira wordt geleverd als een vloeibaar concentraat (omschreven als ‘concentraat voor oplossing voor infusie’ of ‘steriel concentraat’) in een injectieflacon. Eén injectieflacon bevat 4 mg zoledroninezuur.

Elke verpakking bevat één injectieflacon met concentraat.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

**Fabrikant**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

**LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

**BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

**CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

**HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

**DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

**MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

**DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

**NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

**EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**RO**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK(Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

---

## **INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG**

### **Hoe moet Zoledronic Acid Hospira bereid en toegediend worden?**

- Om een infuusoplossing met 4 mg zoledroninezuur te bereiden, verdunt u het Zoledronic Acid Hospira-concentraat (5,0 ml) verder met 100 ml calciumvrije of een andere divalente kationenvrije infuusoplossing. Indien een lagere dosis Zoledronic Acid Hospira vereist is, zuig dan eerst het gewenste volume op, zoals hieronder aangegeven, en verdun dit vervolgens verder met 100 ml infuusoplossing. Om mogelijke onverenigbaarheden te vermijden, moet ofwel 0,9 % g/v natriumchlorideoplossing voor injectie ofwel 5 % g/v glucose-oplossing gebruikt worden als infuusoplossing voor de verdunning.

**Meng het Zoledronic Acid Hospira-concentraat niet met calciumhoudende of andere divalente kationen bevattende oplossingen, zoals een Ringer-oplossing.**

Instructies voor het klaarmaken van gereduceerde doses Zoledronic Acid Hospira:

Zuig het benodigde volume van het vloeibare concentraat op als volgt:

- 4,4 ml voor 3,5 mg dosis
  - 4,1 ml voor 3,3 mg dosis
  - 3,8 ml voor 3,0 mg dosis
- 
- Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle niet-gebruikte oplossing moet worden weggegooid. Er mag uitsluitend een heldere oplossing, vrij van deeltjes en verkleuring, worden gebruikt. Aseptische technieken moeten worden gevolgd tijdens de bereiding van het infuus.
  - Vanuit microbiologisch standpunt moet de verdunde 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 deze mogen normaal niet meer dan 24 uur bij 2°C – 8°C bedragen. De gekoelde oplossing dient vervolgens vóór toediening op kamertemperatuur gebracht te worden.
  - De oplossing met zoledroninezuur wordt toegediend als een eenmalig 15 minuten durend infuus in een afzonderlijke infusielijn. De vochttoestand van patiënten dient te worden geëvalueerd alvorens en nadat Zoledronic Acid Hospira wordt toegediend om te verzekeren dat zij voldoende gehydrateerd zijn.
  - Uit testen met verschillende types infuuslijnen vervaardigd uit polyvinylchloride, polyethyleen en polypropyleen bleek er geen onverenigbaarheid met zoledroninezuur te zijn.
  - Gezien het feit dat er geen gegevens beschikbaar zijn over de verenigbaarheid van Zoledronic Acid Hospira met andere intraveneus toegediende stoffen, mag Zoledronic Acid Hospira niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of stoffen, en dient het altijd via een aparte infusielijn te worden toegediend.

#### **Hoe moet Zoledronic Acid Hospira bewaard worden?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor de ongeopende injectieflacon zijn er geen speciale bewaarcondities.
- De verdunde Zoledronic Acid Hospira infuusoplossing moet onmiddellijk gebruikt worden om microbiële besmetting te voorkomen.



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Zoledronic Acid Hospira, 4 mg/100 ml oplossing voor infusie** zoledroninezuur

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Zoledronic Acid Hospira en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Zoledronic Acid Hospira waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

De werkzame stof van Zoledronic Acid Hospira is zoledroninezuur, dat behoort tot een groep van stoffen die bisfosfonaten genoemd worden. Zoledroninezuur werkt door aan het bot te binden en de snelheid van botverandering te vertragen. Het wordt gebruikt:

- **om botcomplicaties te voorkomen**, bv. breuken, bij volwassen patiënten met botmetastasen (uitzaaiingen van kanker van de oorspronkelijke plaats naar het bot).
- **om bij volwassen patiënten de hoeveelheid calcium in het bloed te verlagen** wanneer deze te hoog is ten gevolge van de aanwezigheid van een tumor. Tumoren kunnen de normale botverandering zodanig versnellen dat het vrijkomen van calcium uit het bot wordt verhoogd. Deze aandoening is bekend als tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH).

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Volg zorgvuldig alle instructies op die uw arts u geeft.

Uw arts zal bloedtesten uitvoeren voordat u start met een behandeling met Zoledronic Acid Hospira en hij/zij zal uw reactie op de behandeling met regelmatige tussenpozen controleren.

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U geeft borstvoeding.
- U bent allergisch voor een ander bisfosfonaat (de groep van stoffen waartoe Zoledronic Acid Hospira behoort) of voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

**Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt:**

- als u een **nierstoornis** heeft of heeft gehad;
- als u **pijn, zwelling of gevoelloosheid** aan het kaakbeen, een gevoel van een “zware kaak” of een loskomende tand heeft of heeft gehad. Uw arts kan u een tandheelkundig onderzoek aanraden voordat u de behandeling met Zoledronic Acid Hospira begint.

- als u onder **tandheelkundige behandeling bent** of een tandheelkundige ingreep zult ondergaan. Informeer dan uw tandarts dat u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira en informeer uw arts over de tandheelkundige behandeling.

Terwijl u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira, moet u een goede mondhygiëne aanhouden (waaronder regelmatig tanden poetsen) en moet uw gebit regelmatig worden gecontroleerd.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen ervaart met uw mond of tanden zoals losse tanden, pijn of zwelling, of het niet genezen van zweren of wondvocht, aangezien dit tekenen kunnen zijn van een aandoening genaamd osteonecrose van het kaakbeen.

Patiënten die met chemotherapie en/of radiotherapie behandeld worden, die steroïden innemen, die tandheelkundige operaties ondergaan, die geen routine tandheelkundige verzorging krijgen, die tandvleesaandoeningen hebben, die roken, of die vroeger met een bisfosfonaat behandeld werden (als behandeling of preventie van botaandoeningen), kunnen een hoger risico lopen op osteonecrose van het kaakbeen.

Verlaagde hoeveelheden calcium in het bloed (hypocalciëmie), soms leidend tot spierkrampen, droge huid, branderig gevoel, zijn gemeld bij patiënten die werden behandeld met zoledroninezuur. Onregelmatige hartslag (hartritmestoornissen), toevallen/stuipen (convulsies), spasme en spiertrekkingen (tetanie) zijn gemeld als gevolg van ernstige hypocalciëmie. In sommige gevallen kan de hypocalciëmie levensbedreigend zijn. Als een van deze verschijnselen op u van toepassing is, vertel dit dan onmiddellijk aan uw arts. Indien u al hypocalciëmie heeft, moet dit eerst gecorrigeerd worden voordat u de eerste dosis Zoledronic Acid Hospira krijgt. U zal voldoende calcium en vitamine D supplementen krijgen.

#### **Patiënten van 65 jaar en ouder**

Zoledronic Acid Hospira kan aan personen van 65 jaar en ouder worden toegediend. Er zijn geen aanwijzingen dat bijkomende voorzorgsmaatregelen nodig zouden zijn.

#### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van Zoledronic Acid Hospira wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

#### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Zoledronic Acid Hospira nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Het is in het bijzonder belangrijk dat u uw arts informeert als u ook de volgende geneesmiddelen neemt:

- Aminoglycosiden (geneesmiddelen die gebruikt worden om zware infecties te behandelen), calcitonine (een type geneesmiddel voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose en hypercalciëmie), lisdiuretica (een type geneesmiddel voor de behandeling van hoge bloeddruk of oedeem) of andere calciumverlagende geneesmiddelen, aangezien de combinatie hiervan met bisfosfonaten ervoor kan zorgen dat de hoeveelheid calcium in het bloed te laag wordt.
- Thalidomide (een geneesmiddel dat gebruikt wordt om een bepaalde vorm van bloedkanker die het bot treft, te behandelen) of andere geneesmiddelen gebruikt waarvan bekend is dat ze schadelijk kunnen zijn voor de nieren.
- Elk ander geneesmiddel dat ook zoledroninezuur bevat en gebruikt wordt om osteoporose en andere niet-kanker ziektes van het bot, of enig ander bisfosfonaat bevat, omdat het samengevoegd effect van deze geneesmiddelen wanneer ze samen met Zoledronic Acid Hospira worden genomen, niet bekend is.
- Anti-angiogene geneesmiddelen (gebruikt om kanker te behandelen), aangezien de combinatie hiervan met Zoledronic Acid Hospira in verband is gebracht met een verhoogd risico op osteonecrose van de kaak (ONJ).

### **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag Zoledronic Acid Hospira niet toegediend krijgen als u zwanger bent.

U mag Zoledronic Acid Hospira niet toegediend krijgen als u borstvoeding geeft.

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Er zijn zeer zeldzame gevallen van sufheid en slaperigheid geweest met het gebruik van Zoledronic Acid Hospira. U dient daarom voorzichtig te zijn bij het autorijden, het gebruiken van machines of het uitvoeren van andere taken waarvoor de volledige aandacht nodig is.

### **Zoledronic Acid Hospira bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat 360 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per doseringseenheid. Dit komt overeen met 18% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

## **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

- Zoledronic Acid Hospira mag uitsluitend worden toegediend door medisch personeel dat opgeleid is in het intraveneus (via een ader) toedienen van bisfosfonaten ook IV-toediening genoemd).
- Uw arts zal u aanraden om genoeg water te drinken vóór elke behandeling om uitdroging te voorkomen.
- Volg zorgvuldig alle andere instructies op die uw arts, apotheker of verpleegkundige u geeft.

### **Hoeveel van dit middel wordt er toegediend?**

- De gebruikelijke toegediende enkelvoudige dosis bedraagt 4 mg.
- Als u een nierstoornis heeft, zal uw arts u een lagere dosis geven, afhankelijk van de ernst van uw nierklachten.

### **Hoe vaak wordt dit middel toegediend?**

- Als u wordt behandeld voor het voorkomen (preventie) van botcomplicaties ten gevolge van uitzaaiingen in het bot, zal u elke drie tot vier weken één infusie van Zoledronic Acid Hospira toegediend krijgen.
- Als u wordt behandeld om de hoeveelheid calcium in uw bloed te verminderen, zal u gewoonlijk slechts één infusie van Zoledronic Acid Hospira toegediend krijgen.

### **Hoe wordt dit middel toegediend?**

- Zoledronic Acid Hospira wordt toegediend als een druppelinfuus in een ader gedurende minstens 15 minuten en moet worden toegediend als een afzonderlijke oplossing die via een aparte infuuslijn in een ader (intraveneus) wordt toegediend.

Aan patiënten bij wie het calciumgehalte in het bloed niet te hoog is, zullen ook dagelijkse aanvullende doses calcium en vitamine D worden voorgeschreven.

### **Heeft u te veel van dit middel toegediend gekregen?**

Indien u hogere doses toegediend heeft gekregen dan aanbevolen, moet u zorgvuldig door uw arts gecontroleerd worden. De reden hiervoor is dat er bij u elektrolytenafwijkingen (bijv. een afwijkende calcium-, fosfor- en magnesiumspiegel) in het serum en/of veranderingen in de nierfunctie, waaronder ernstige nierstoornis, kunnen ontstaan. Indien uw calciumgehalte te laag wordt, kan het nodig zijn dat u via een infuus extra calcium toegediend moet krijgen.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De meest voorkomende bijwerkingen zijn gewoonlijk licht van aard en zullen vermoedelijk na een korte tijd verdwijnen.

##### **Informeer uw arts onmiddellijk over een van de volgende ernstige bijwerkingen:**

###### **Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

- Ernstige nierproblemen (deze zullen gewoonlijk met bepaalde bloedtesten vastgesteld worden door uw arts).
- Laag calciumgehalte in het bloed.

###### **Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

- Pijn in de mond, aan de tanden en/of aan de kaak, zwelling of niet genezende pijnlijke plekken in de mond of kaak, wondvocht, verdoofd of zwaar gevoel in de kaak of het los gaan zitten van een tand. Dit kunnen symptomen zijn van botschade aan de kaak (osteonecrose). Vertel het onmiddellijk aan uw arts en uw tandarts wanneer u dergelijke symptomen ervaart terwijl u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira of na stopzetting van de behandeling.
- Onregelmatig hartritme (boezemfibrillatie) werd waargenomen bij patiënten die zoledroninezuur kregen tegen botontkalking na de overgang. Het is op dit ogenblik niet duidelijk of zoledroninezuur dit onregelmatige hartritme veroorzaakt, maar u moet het aan uw arts melden indien u dergelijke symptomen ervaart nadat u zoledroninezuur heeft gekregen.
- Ernstige allergische reactie: kortademigheid en/of zwelling van voornamelijk het gezicht en de keel.

###### **Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op 1.000 mensen):**

- Als gevolg van lage calciumwaarden: onregelmatige hartslag (hartritmestoornissen; als gevolg van hypocalciëmie).
- Een nierfunctiestoornis, genaamd syndroom van Fanconi (zal gewoonlijk met bepaalde urinetesten vastgesteld worden door uw arts).

###### **Zeer zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):**

- Als gevolg van lage calciumwaarden: toevallen/stuipen (convulsies), gevoelloosheid en tetanie (als gevolg van hypocalciëmie).
- Neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie hebt. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn.
- Botschade werd in zeldzame gevallen ook gezien in andere beenderen dan het kaakbeen, vooral in de heup of het bovenbeen. Informeer uw arts onmiddellijk als u klachten ervaart zoals nieuwe pijscheuten of verergering van pijscheuten, pijn of stijfheid terwijl u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira of na het stoppen van de behandeling.

##### **Informeer uw arts zo snel mogelijk over één van de volgende bijwerkingen:**

###### **Zeer vaak (kan voorkomen bij meer dan 1 op de 10 mensen):**

- Laag fosfaatgehalte in het bloed.

###### **Vaak (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10 mensen):**

- Hoofdpijn en een griepachtig ziektebeeld bestaande uit koorts, vermoeidheid, zwakte, slaperigheid, rillingen, en bot-, gewrichts- en/of spierpijn. In de meeste gevallen is geen bijzondere behandeling nodig en verdwijnen de symptomen na korte tijd (enkele uren of dagen).
- Reacties van het spijsverteringskanaal, zoals misselijkheid en braken, alsook verlies van eetlust
- Bindvliesontsteking van het oog (conjunctivitis)
- Laag aantal rode bloedcellen (anemie).

**Soms (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 100 mensen):**

- Overgevoeligheidsreacties
- Lage bloeddruk
- Pijn op de borst
- Huidreacties (roodheid en zwelling) op de plaats van infusie, huiduitslag, jeuk
- Hoge bloeddruk, kortademigheid, duizeligheid angst, slaapstoornissen, smaakstoornissen, beven, tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten, diarree, constipatie, buikpijn, droge mond
- Laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- Laag magnesium- en kaliumgehalte in het bloed. Uw arts zal dit controleren en eventueel maatregelen nemen
- Gewichtstoename
- Meer zweten
- Slaperigheid
- Troebel zicht, tranende ogen, gevoeligheid van het oog voor licht
- Plotseling koud worden met flauwvallen, slapte of collaps (in elkaar zakken)
- Moeilijk ademhalen met fluitend geluid of hoesten
- Netelroos.

**Zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 mensen):**

- Trage hartslag
- Verwardheid
- In zeldzame gevallen kan een ongebruikelijke botbreuk van het dijbeen optreden, met name bij patiënten die langdurig voor osteoporose behandeld worden. Neem contact op met uw arts als u last krijgt van pijn, zwakte of ongemak in uw dij, heup of lies. Dit kan een vroege aanwijzing zijn voor een mogelijke botbreuk van het dijbeen.
- Interstitiële longziekte (ontsteking van het weefsel rond de luchtzakken van de longen)
- griepachtige symptomen waaronder artritis en gewrichtszwelling.
- Pijnlijke roodheid en/of zwelling van het oog.

**Zeer zelden (kan voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 mensen):**

- Flauwvallen door lage bloeddruk
- Ernstige bot-, gewrichts-, en/of spierpijn, soms invaliderend

**Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden **via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V**. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

**5. Hoe bewaart u dit middel?**

Uw arts, apotheker of verpleegkundige weet hoe Zoledronic Acid Hospira het beste bewaard kan worden (zie rubriek 6).

**6. Inhoud van de verpakking en overige informatie****Welke stoffen zitten er in dit middel?**

- De werkzame stof in dit middel is zoledroninezuur. Elke infuuszak met 100 ml oplossing bevat 4 mg zoledroninezuur (als monohydraat).  
1 ml oplossing bevat 0.04 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumcitraat, natriumchloride en water voor injectie (zie rubriek 2, Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie bevat natrium).

### **Hoe ziet Zoledronic Acid Hospira eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Zoledronic Acid Hospira is een heldere en kleurloze oplossing. Het wordt geleverd in infuuszakken van 100 ml als een klaar-voor-gebruik oplossing voor infusie. Elke verpakking bevat één infuuszak met 4 mg zoledroninezuur.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

### **Fabrikant**

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

### **BE/LU**

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

### **LT**

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

### **BG**

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

### **CZ**

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

### **HU**

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

### **DK**

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

### **MT**

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

### **DE**

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

### **NL**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

### **EE**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

### **NO**

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

### **EL**

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

### **AT**

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

### **ES**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

### **PL**

Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**RO**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

---

## **INFORMATIE VOOR BEROEPSBEOEFENAREN IN DE GEZONDHEIDSZORG**

### **Hoe moet Zoledronic Acid Hospira bereid en toegediend worden?**

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie bevat 4 mg zoledroninezuur in een infusievloeistof van 100 ml voor onmiddellijk gebruik bij patiënten met een normale nierfunctie.
- Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Alle niet-gebruikte oplossing moet worden weggegooid. Er mag uitsluitend een heldere oplossing, vrij van deeltjes en verkleuring, worden gebruikt. Aseptische technieken dienen gevolgd te worden tijdens het voorbereiden van de infusie.
- Vanuit microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk na de eerste opening gebruikt te worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijden en condities tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen normaal niet langer zijn dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij de verdunning gebeurd is onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. De gekoelde vloeistof dient op kamertemperatuur gebracht te worden voor de toediening

- De oplossing met zoledroninezuur dient niet verder verdund of gemengd te worden met andere infusievloeistoffen. Het wordt toegediend als een eenmalig 15 minuten durend infuus in een afzonderlijke infusielijn. De vochttoestand van patiënten dient te worden geëvalueerd alvorens en nadat Zoledronic Acid Hospira wordt toegediend om te verzekeren dat zij voldoende gehydrateerd zijn.
- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie kan onmiddellijk gebruikt worden zonder verdere voorbereiding bij patiënten met normale nierfunctie. Bij patiënten met milde tot matige nierstoornis, dienen verminderde doses te worden voorbereid zoals hieronder beschreven.
- Zie tabel 1 hieronder voor de voorbereiding van verminderde doses voor patiënten met baseline  $CL_{cr} \leq 60$  ml/min. Verwijder het geïndiceerde volume Zoledronic Acid Hospira oplossing uit de zak voorafgaand aan de toediening.

**Tabel 1: voorbereiding van verminderde doses Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie**

Baseline creatinineklaring (ml/min)	Verwijder de volgende hoeveelheid Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml oplossing voor infusie (ml)	Aangepaste dosis (mg zoledroninezuur)*
50-60	12.0	3.5
40-49	18.0	3.3
30-39	25.0	3.0

\* Doses zijn berekend met een vooropgesteld AUC doel van 0.66 (mg•uur/l) ( $CL_{cr} = 75$  ml/min). Er wordt verwacht dat de verminderde doses voor patiënten met nierstoornis dezelfde AUC bereiken als diegene die gezien wordt bij patiënten met creatinineklaring van 75 ml/min.

- Uit testen met verschillende types infuuslijnen vervaardigd uit polyvinylchloride, polyethyleen en polypropyleen bleek er geen onverenigbaarheid met zoledroninezuur te zijn.
- Gezien het feit dat er geen gegevens beschikbaar zijn over de verenigbaarheid van Zoledronic Acid Hospira met andere intraveneus toegediende stoffen, mag Zoledronic Acid Hospira niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of stoffen, en dient het altijd via een aparte infuuslijn te worden toegediend.

#### **Hoe moet Zoledronic Acid Hospira bewaard worden?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor de infuuszak zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Na opening van de fles, moet het product onmiddellijk worden gebruikt om microbiële besmetting te voorkomen.



## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Zoledronic Acid Hospira, 5 mg/100 ml oplossing voor infusie** zoledroninezuur

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Zoledronic Acid Hospira en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Zoledronic Acid Hospira en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Zoledronic Acid Hospira bevat het werkzaam bestanddeel zoledroninezuur. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die bisfosfonaten genoemd worden en wordt gebruikt om de ziekte van Paget te behandelen bij volwassenen.

Het is normaal dat oud bot verwijderd en vervangen wordt door nieuw bot. Dit proces noemt men botombouw. Bij de ziekte van Paget gebeurt de botombouw te snel en wordt nieuw bot op een verstoorde manier gevormd, waardoor het zwakker wordt dan normaal. Indien de ziekte niet behandeld wordt, kunnen de botten misvormd en pijnlijk worden, en bestaat de kans dat deze breken. Zoledronic Acid Hospira werkt door de botombouw weer normaal te maken, waardoor de vorming van normaal bot wordt bewerkstelligd en zo de sterkte van het bot herstelt.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

Volg zorgvuldig alle instructies op die uw arts, apotheker of verpleegkundige u geeft voor de toediening van Zoledronic Acid Hospira.

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een ander bisfosfonaat (de groep van stoffen waartoe Zoledronic Acid Hospira behoort) of voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U heeft hypocalciëmie (dit betekent dat het calciumgehalte in uw bloed te laag is).
- U heeft een ernstige nierstoornis.
- U bent zwanger.
- U geeft borstvoeding.

##### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Praat met uw arts voordat u Zoledronic Acid Hospira toegediend krijgt wanneer:

- u behandeld wordt met een geneesmiddel dat zoledroninezuur bevat, wat ook de werkzame stof is van Zoledronic Acid Hospira (zoledroninezuur wordt gebruikt bij volwassen patiënten met bepaalde vormen van kanker om botcomplicaties te voorkomen of de hoeveelheid calcium te verminderen).- u een nierstoornis heeft of heeft gehad;

- u niet dagelijks calciumsupplementen kunt innemen;
- bij u sommige of alle bijnieren in uw hals operatief zijn verwijderd;
- bij u delen van uw darm verwijderd zijn.

Een bijwerking genaamd osteonecrose van het kaakbeen (botschade in de kaak) werd gemeld bij patiënten die, na het op de markt brengen, met zoledroninezuur behandeld worden voor osteoporose. Osteonecrose van het kaakbeen kan ook optreden na stopzetting van de behandeling.

Het is belangrijk om te proberen osteonecrose van het kaakbeen te vermijden aangezien het een pijnlijke aandoening is die moeilijk te behandelen kan zijn. Om het risico op het optreden hiervan te verminderen, zijn er enkele voorzorgen die u moet nemen.

Voordat u behandeling met Zoledronic Acid Hospira krijgt, moet u uw arts, apotheker of verpleegkundige informeren als;

- u problemen heeft met uw mond of tanden, zoals een slechte mondgezondheid, ziekte van uw tandvlees of geplande tandextractie;
- u geen routinematige mondzorg krijgt of gedurende lange tijd geen gebitscontrole heeft gehad;
- u rookt (aangezien dit het risico op tandproblemen kan verhogen);
- u eerder behandeld werd met een bisfosfonaat (gebruikt om botaandoeningen te behandelen of voorkomen);
- u geneesmiddelen genaamd corticosteroiden inneemt (zoals prednisolon of dexamethason);
- u kanker heeft.

Uw arts kan u vragen een tandheelkundig onderzoek te ondergaan voordat u de behandeling met Zoledronic Acid Hospira begint.

Terwijl u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira moet u een goede mondhygiëne aanhouden (waaronder regelmatig tanden poetsen) en moet uw gebit regelmatig worden gecontroleerd. Als u een kunstgebit draagt, moet u zeker zijn dat deze goed past. Als u onder tandheelkundige behandeling bent of gepland staat voor tandchirurgie (bijv. tanden trekken), moet u uw arts informeren over de tandheelkundige behandeling en uw tandarts vertellen dat u Zoledronic Acid Hospira krijgt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen ervaart met uw mond of tanden zoals losse tanden, pijn of zwelling, of het niet genezen van zweren of wondvocht, aangezien dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose van het kaakbeen.

### **Monitoring onderzoek**

Uw arts dient een bloedonderzoek te doen om uw nierfunctie te controleren (creatininegehaltenes) vóór elke dosis Zoledronic Acid Hospira. Het is belangrijk dat u minstens twee glazen vloeistof (zoals water) drinkt, binnen een paar uur voor de toediening van Aclasta, zoals aangegeven door uw zorgverlener.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

Het gebruik van Zoledronic Acid Hospira wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Zoledronic Acid Hospira nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is belangrijk voor uw arts alle geneesmiddelen te kennen die u inneemt, in het bijzonder geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze schadelijk zijn voor uw nieren (bijv. aminoglycosiden) of diuretica (“plaspillen”) die uitdroging kunnen veroorzaken.

## **Zwangerschap en borstvoeding**

U mag dit middel niet toegediend krijgen indien u borstvoeding geeft, denkt dat u zwanger bent of plant om een baby te krijgen..

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

## **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u zich duizelig voelt wanneer u Zoledronic Acid Hospira neemt, rijd dan geen auto of bedien geen machines totdat u zich beter voelt.

## **Zoledronic Acid Hospira bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen “natrium-vrij” is.

### **3. Hoe wordt dit middel toegediend?**

Volg zorgvuldig alle instructies op die uw arts of verpleegkundige u gegeven heeft. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Voor de behandeling van de ziekte van Paget dient Zoledronic Acid Hospira uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van de botziekte van Paget.

De gebruikelijke dosering is 5 mg, toegediend als één initiële infusie in een ader door uw arts of verpleegkundige. De infusie zal ten minste 15 minuten duren. Zoledronic Acid Hospira kan langer dan één jaar werkzaam zijn en uw arts zal u laten weten of u opnieuw moet worden behandeld.

Uw arts kan u adviseren de voedingssupplementen calcium en vitamine D (bijv. tabletten) in te nemen gedurende ten minste de eerste 10 dagen nadat Zoledronic Acid Hospira werd toegediend. Het is belangrijk dat u dit advies nauwkeurig opvolgt zodat de calciumconcentratie in uw bloed niet te laag wordt in de periode na de infusie. Uw arts zal u informeren over de symptomen, die gepaard gaan met hypocalciëmie.

## **Zoledronic Acid Hospira met voedsel en drank**

Verzekert u ervan dat u voor en na de behandeling met Zoledronic Acid Hospira voldoende vloeistof (minstens één of twee glazen) drinkt, zoals opgelegd door uw arts. Dit zal uitdroging tegengaan. U mag normaal eten op de dag dat u met Zoledronic Acid Hospira behandeld wordt. Dit is zeer belangrijk bij patiënten die diuretica (“plaspillen”) innemen en bij oudere patiënten (65 jaar of ouder).

## **Bent u of uw arts vergeten dit middel toe te dienen?**

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

## **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

Als u erover denkt met de behandeling met Zoledronic Acid Hospira te stoppen, laat dan uw volgende afspraak doorgaan en bespreek dit dan met uw arts. Uw arts zal u raad geven en beslist hoelang u met Zoledronic Acid Hospira moet worden behandeld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

#### **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen gerelateerd aan de eerste infusie komen zeer vaak voor (treden op bij meer dan 30% van de patiënten) maar zij komen minder vaak voor na de daarop volgende infusies. De meerderheid van de bijwerkingen, zoals koorts en rillingen, pijn in spieren en gewrichten en hoofdpijn, treden op binnen de eerste drie dagen na de toediening van Zoledronic Acid Hospira. De symptomen zijn gewoonlijk licht tot matig en verdwijnen binnen drie dagen. Uw arts kan u aanraden een lichte pijnstiller te nemen zoals ibuprofen of paracetamol om deze bijwerkingen te verminderen. De kans dat deze bijwerkingen optreden neemt af bij volgende Zoledronic Acid Hospira doses.

##### **Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn Vaak (kan tot 1 op 10 mensen treffen)**

Onregelmatig hartritme (boezemfibrilleren) werd opgemerkt bij patiënten die Aclasta kregen ter behandeling van postmenopauzale osteoporose. Het is momenteel niet duidelijk of Aclasta dit onregelmatig hartritme veroorzaakt, maar u moet dit uw arts melden als u dergelijke symptomen ervaart nadat u Aclasta werd toegediend.

##### **Soms (kan tot 1 op 100 mensen treffen)**

Zwelling, roodheid, pijn en jeuk aan de ogen of gevoeligheid van de ogen voor licht.

##### **Zeer zelden (kan tot 1 op 10 000 mensen treffen)**

Neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie hebt. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn.

##### **Niet bekend (frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)**

Pijn in de mond en/of kaak, zwelling of niet genezende zweren in de mond of kaak, wondvocht, gevoelloosheid of een gevoel van zwaarte in de kaak of het loskomen van een tand: dit kunnen tekenen zijn van botschade in het kaakbeen (osteonecrose). Vertel het onmiddellijk aan uw arts en tandarts als u dergelijke symptomen ervaart wanneer u behandeld wordt met Zoledronic Acid Hospira of na stopzetting van de behandeling.

Nieraandoeningen (bijvoorbeeld verminderde hoeveelheid urine) kunnen optreden. Uw arts moet een bloedonderzoek doen om uw nierfunctie te testen voor elke dosis van Aclasta. Het is belangrijk voor u minstens 2 glazen vloeistof (zoals water) te drinken, binnen een paar uur alvorens Aclasta te krijgen, zoals opgelegd door uw gezondheidswerker.

Als u een van bovenstaande bijwerkingen ervaart, moet u onmiddellijk uw arts raadplegen.

##### **Zoledronic Acid Hospira kan ook andere bijwerkingen veroorzaken Zeer vaak (kan meer dan 1 op 10 mensen treffen)**

Koorts

##### **Vaak (kan tot 1 op 10 mensen treffen)**

Hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, spierpijn, pijn in de botten en/of gewrichten, pijn in de rug, armen of benen, griepachtige symptomen (bv. vermoeidheid, rillingen, gewrichts- en spierpijn), rillingen, gevoel van vermoeidheid en gebrek aan interesse, zwakte, pijn, onwel voelen, zwelling en/of pijn op de plaats van toediening.

Bij patiënten met de ziekte van Paget: symptomen als gevolg van een te laag calciumgehalte in het bloed, zoals spierkrampen of verdoofd gevoel of een gevoel van tintelingen voornamelijk in de streek rond de mond werden gerapporteerd.

### **Soms (kan tot 1 op 100 mensen treffen)**

Griep, infecties van de bovenste luchtwegen, afgenomen aantal rode bloedcellen, verlies van eetlust, slaperigheid, slaperigheid waaronder verminderde alertheid en bewustzijn, tintelend gevoel of verdoofd gevoel, extreme vermoeidheid, trillen, tijdelijk bewustzijnsverlies, ooginfectie of irritatie of ontsteking met pijn en roodheid, gevoel van draaierigheid, verhoogde bloeddruk, blozen, hoesten, kortademigheid, lichte maagklachten, buikpijn, verstopping, droge mond, zuurbranden, huiduitslag, overmatig zweten, jeuk, rood worden van de huid, pijn in de nek, stijfheid in de spieren, botten en/of gewrichten, zwelling van de gewrichten, spierspasmen, schouderpijn, pijn in uw borstspieren en borstkas, gewrichtsontsteking, spierzwakte, afwijkende uitslagen nieronderzoek, abnormaal frequent urineren, zwelling van de handen, enkels of voeten, dorst, tandpijn, smaakstoornissen.

### **Zelden (kan tot 1 op 1000 mensen treffen)**

In zeldzame gevallen kan een ongebruikelijke botbreuk van het dijbeen optreden, met name bij patiënten die langdurig voor osteoporose behandeld worden. Neem contact op met uw arts als u last krijgt van pijn, zwakte of ongemak in uw dij, heup of lies. Dit kan een vroege aanwijzing zijn voor een mogelijke botbreuk van het dijbeen. Een laag fosfaatgehalte in het bloed.

### **Niet bekend (frequentie kan niet worden geschat op basis van de beschikbare gegevens)**

Ernstige allergische reacties waaronder duizeligheid en moeilijk ademen, zwelling vooral van het gezicht en de keel, verlaagde bloeddruk, uitdroging als gevolg van acutefasereacties (post-dosis symptomen zoals koorts, braken en diarree).

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan . U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Uw arts, apotheker of verpleegkundige weet hoe Zoledronic Acid Hospira het beste bewaard kan worden.

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en infuuszak na EXP.
- Voor de ongeopende infuuszak zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Na openen van de infuuszak dient het product onmiddellijk te worden gebruikt om microbiële besmetting te voorkomen. Indien niet onmiddellijk gebruikt, is de bewaartijd van de bereide oplossing en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2°C - 8°C. Laat de gekoelde oplossing op kamertemperatuur komen voor toediening.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is zoledroninezuur. Elke infuuszak met 100 ml oplossing bevat 5 mg watervrij zoledroninezuur (als monohydraat).
- 1 ml oplossing bevat 0.05 mg zoledroninezuur (als monohydraat)
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumcitraat en water voor injectie.

### Hoe ziet Zoledronic Acid Hospira eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zoledronic Acid Hospira is een heldere en kleurloze oplossing. Het wordt geleverd in plastic infuuszakken van 100 ml als een klaar-voor-gebruik oplossing voor infusie. Elke verpakking bevat één infuuszak.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brussel  
België

### Fabrikant

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
1930 Zaventem  
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### BE/LU

Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

#### LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel. + 370 52 51 4000

#### BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България  
Тел.: +359 2 970 4333

#### CZ

Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420-283-004-111

#### HU

Pfizer Kft.  
Tel: + 36 1 488 37 00

#### DK

Pfizer ApS  
Tlf: + 45 44 20 11 00

#### MT

Drugsales Ltd  
Tel: +356 21 419 070/1/2

#### DE

PFIZER PHARMA GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055-51000

#### NL

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)10 406 43 01

#### EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

#### NO

Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**EL**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ.: +30 210 6785 800

**ES**  
Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**FR**  
Pfizer  
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

**HR**  
Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 3908 777

**IE**  
Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0) 1304 616161

**IS**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**IT**  
Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**CY**  
Pharmaceutical Trading Co Ltd  
Τηλ: 24656165

**LV**  
Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel.: + 371 670 35 775

**AT**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**PL**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**PT**  
Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 55 00

**RO**  
Pfizer România S.R.L.  
Tel: +40 (0)21 207 28 00

**SI**  
Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: +386 (0)1 52 11 400

**SK**  
Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: +421-2-3355 5500

**FI**  
Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

**SE**  
Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550 520 00

**UK (Northern Ireland)**  
Pfizer Limited  
Tel: + 44 (0) 1304 616161

### **Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

---

## **INFORMATIE VOOR DE PROFESSIONELE ZORGVERLENER**

### **Hoe moet Zoledronic Acid Hospira bereid en toegediend worden?**

- Zoledronic Acid Hospira is klaar voor gebruik.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Elke niet gebruikte oplossing moet weggegooid worden. Uitsluitend heldere oplossing, vrij van deeltjes en verkleuring mag gebruikt worden. Zoledronic Acid Hospira mag niet gemengd of intraveneus toegediend worden met andere geneesmiddelen en moet

toegediend worden via een aparte infusielijn met een constante infusiesnelheid. De infusietijd mag niet minder dan 15 minuten zijn. Zoledronic Acid Hospira mag niet in contact komen met andere calciumhoudende oplossingen. Indien in de koelkast bewaard, moet de oplossing op kamertemperatuur gebracht worden alvorens toe te dienen. Aseptische technieken moeten toegepast worden bij de voorbereiding van de infusie. De infusie moet gebeuren volgens de standaard geneeskundige praktijk.

### **Hoe moet Zoledronic Acid Hospira worden bewaard?**

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en infuuszak na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor de ongeopende infuuszak zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Na openen van de infuuszak, moet het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden om microbiologische contaminatie te voorkomen. Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de bewaartijd van de bereide oplossing en de omstandigheden vóór het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C. Laat de oplossing, bewaard in de koelkast, op kamertemperatuur komen voor toediening.