

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledroninezuur Teva 4 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon 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

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 Teva dient alleen te worden voorgeschreven en toegediend aan patiënten door professionele zorgverleners die ervaring hebben met de toediening van intraveneuze bisfosfonaten. Patiënten die behandeld worden met Zoledroninezuur Teva 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 Teva bij patiënten met TIH die tevens 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 noodzakelijk 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 Teva 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 therapie, dat 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.

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

Basislijn creatinineklaring (ml/min)	Aanbevolen dosis Zoledroninezuur Teva*
>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 therapie moet serumcreatinine worden gemeten vóór elke dosis Zoledroninezuur Teva 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 basislijn serumcreatinine ($<1,4$ 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 basislijn serumcreatinine ($>1,4$ 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 beneden 10 % boven de basislijn (zie rubriek 4.4). De behandeling met zoledroninezuur moet worden hervat met dezelfde dosis als die gegeven vóór de onderbreking van de behandeling.

Pediatrische 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.

Zoledroninezuur Teva 4 mg 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 milde tot matige nierinsufficiëntie worden gereduceerde zoledroninezuur doseringen aanbevolen (zie rubriek “Dosering” hierboven en rubriek 4.4).

Instructies voor het klaarmaken van gereduceerde doses Zoledroninezuur Teva

Onttrek een geschikt volume van het nodige concentraat, op de volgende manier:

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

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6. De onttrokken hoeveelheid concentraat moet verder worden verdund in 100 ml steriele 0,9 % g/v natriumchloride-oplossing of 5 % g/v glucose-oplossing. De dosis moet worden toegediend als een enkelvoudige intraveneuze infusie en dit mag niet minder dan 15 minuten duren.

Zoledroninezuur Teva -concentraat mag niet worden gemengd met calcium of met andere infusieoplossingen die divalente kationen bevatten zoals Ringer's 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 zoledroninezuur.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Patiënten dienen te worden geëvalueerd alvorens Zoledroninezuur Teva wordt toegediend om te verzekeren dat zij een voldoende hoeveelheid lichaamsvocht hebben.

Het toedienen van teveel vocht dient vermeden te worden bij patiënten met risico op hartfalen.

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

Andere geneesmiddelen die zoledroninezuur als werkzame stof bevatten zijn beschikbaar bij de indicatie osteoporose en voor de behandeling van de ziekte van Paget. Patiënten die behandeld worden met Zoledroninezuur Teva mogen niet gelijktijdig behandeld worden met deze geneesmiddelen of enig ander bisfosfonaat omdat de gecombineerde effecten van deze middelen niet bekend zijn.

Nierinsufficiëntie

Patiënten met TIH en met tekenen van verslechtering van de nierfunctie dienen op de gepaste wijze geëvalueerd te worden, in overweging nemend of de mogelijke voordelen van een behandeling met Zoledroninezuur Teva 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 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 milde 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 de basislijn. 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 kanker respectievelijk botmetastasen) bij aanvang en slechts beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie bij aanvang (creatinineklaring $< 30 \text{ ml/min}$), is het gebruik van Zoledroninezuur Teva bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie niet aanbevolen.

Leverinsufficiëntie

Gezien het feit dat 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 Teva 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.

Met de volgende risicofactoren moet rekening gehouden worden wanneer het risico op het ontwikkelen van ONJ wordt geëvalueerd voor een individuele persoon:

- De potentie van het bisfosfonaat (hoger risico voor zeer krachtige verbindingen), de toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis bisfosfonaat.
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken.
- Gelijkijdige behandelingen: chemotherapie, angiogeneseremmers (zie rubriek 4.5), radiotherapie aan hoofd en nek, corticosteroiden
- Ziektegeschiedenis van tandaandoeningen, gebrekkige mondhygiëne, periodontale aandoening, invasieve tandheelkundige ingrepen (bijv. tandextracties) en slecht passend kunstgebit

Alle patiënten moeten aangemoedigd worden gedurende de behandeling met Zolendroninezuur Teva 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 zolendroninezuur. Bij patiënten die osteonecrose van het kaakbeen ontwikkelen tijdens een therapie 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 zoledroninezuur.

Pijn van het skeletspierstelsel

Tijdens post-marketing ervaring zijn ernstige en soms invaliderende bot-, gewrichts-, en/of spierpijn gerapporteerd bij patiënten die zoledroninezuur kregen toegediend. Deze meldingen waren echter weinig frequent. De tijd tot het eerste optreden van symptomen varieerde van één dag tot verschillende maanden na het starten van de behandeling. 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 inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de bisfosfonaattherapie te staken bij patiënten met verdenking op een atypische femurfractuur tot er een beoordeling is gemaakt van de patiënt.

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

Hypocalciëmie

Hypocalciëmie is gemeld bij patiënten behandeld met Zoledroninezuur Teva. 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 Teva 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 Zoledroninezuur Teva. Patiënten moeten voldoende calcium en vitamine D supplementen krijgen.

Hulpstof(fen)

Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In klinische studies werd zoledroninezuur gelijktijdig toegediend met veel gebruikte anti-kankermiddelen, 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, resulterend in een lagere serumcalciumspiegel voor langere periodes dan nodig (zie rubriek 4.4).

Voorzichtigheid is geboden wanneer Zoledroninezuur Teva samen met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt. Eveneens zou aandacht moeten worden besteed aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van een hypomagnesiëmie 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 Zoledroninezuur Teva 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 toereikende gegevens over het gebruik van zoledroninezuur bij zwangere vrouwen. Uit voortplantingsstudies bij dieren met zoledroninezuur is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zoledroninezuur Teva 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 wordt uitgescheiden in moedermelk. Zoledroninezuur Teva 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. Dit resulteerde in buitensporige farmacologische effecten waarvan wordt aangenomen dat ze gerelateerd zijn aan de inhibitie 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 Teva en het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Binnen drie dagen na toediening van zoledroninezuur, werd een acutefasereactie vaak 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, bijwerkingen aan de ogen, 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).

<i>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Anemie
Soms:	Trombocytopenie, leukopenie
Zelden:	Pancytopenie
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms:	Overgevoelighedsreacties
Zelden:	Angioneurotisch oedeem
<i>Psychische stoornissen</i>	
Soms:	Angst, slaapstoornissen
Zelden:	Verwardheid
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Hoofdpijn
Soms:	Duizeligheid, paresthesie, dysgeusie, hyperesthesie, beven, slaperigheid
Zeer zelden:	Convulsies, hypo-esthesie, gevoelloosheid en tetanie (secundair aan hypocalciëmie)
<i>Oogaandoeningen</i>	
Vaak:	Conjunctivitis
Soms:	Troebel zicht, scleritis en orbitale ontsteking
Zelden:	Uveïtis
Zeer zelden:	Episcleritis
<i>Hartaandoeningen</i>	
Soms:	Hypertensie, hypotensie, atriumfibrillatie, hypotensie leidend tot syncope of circulatoire collaps
Zelden:	Bradycardie, hartritmestoornissen (secundair aan hypocalciëmie)
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</i>	
Soms:	Dyspneu, hoest, bronchoconstrictie
Zelden:	Interstitiële longaandoening
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak:	Misselijkheid, braken, verminderde eetlust
Soms:	Diarree, constipatie, buikpijn, dyspepsie, stomatitis, droge mond
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Soms:	Pruritus, rash (inclusief erythematuze en maculaire rash), verhoogd zweten

<i>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</i>	
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
<i>Nier- en urinewegaandoeningen</i>	
Vaak:	Nierinsufficiëntie
Soms:	Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie
Zelden:	Verworven Fanconi-syndroom
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
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
<i>Onderzoeken</i>	
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 de registratiestudies van zoledroninezuur voor de preventie van botcomplicaties bij patiënten met gevorderde kwaadaardige tumoren, was de frequentie van nierfunctiestoornissen als bijwerking waarvan wordt vermoed dat het gerelateerd is aan zoledroninezuur (bijwerkingen) als volgt: multiple 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, omvatten 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

Gevallen 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 volgend op 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 ≤ 3 dagen na de infusie van zoledroninezuur en de reactie wordt ook omschreven als “griepachtige” of “post-dosis” symptomen.

Atypische femurfracturen

Tijdens post-marketing ervaring 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 Teva 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 Teva, het gerapporteerde voorkomen van hypocalciëmie en de secundaire ontwikkeling van hartritimestoornissen 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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

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 hebben gekregen, dienen zorgvuldig geobserveerd te 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 botaanandoeningen, 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 langetermijn dierproeven remt zoledroninezuur de

botresorptie zonder de vorming, mineralisatie of mechanische eigenschappen van het bot negatief te beïnvloeden.

Bovenop het feit dat zoledroninezuur een krachtige remmer van de botresorptie is, bezit het ook meerdere antitumorale eigenschappen die kunnen bijdragen tot zijn algehele werkzaamheid in de behandeling van botmetastasen. De volgende eigenschappen zijn aangetoond in pre-klinische 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 anti-kankergeesmiddelen, anti-adhesie/invasie-activiteit.

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, placebo-gecontroleerde 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 die ten minste één botcomplicatie meemaakten, vertraagde de mediane tijd tot het 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 op maand 3, 9, 21 en 24. Er waren minder zoledroninezuur 4 mg-patiënten die te lijden hadden van pathologische botfracturen. De effecten van een behandeling waren minder uitgesproken bij patiënten met blastische laesies. Resultaten met betrekking tot de werkzaamheid 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 het eerste SRE met >2 maanden, en verminderde 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 werkzaamheid zijn samengevat in Tabel 3.

Tabel 2: Resultaten van de werkzaamheid (patiënten met prostaatkanker die hormoontherapie krijgen)

	Alle SRE's (+TIH)		Fracturen*		Radiotherapie van het bot	
	zoledroninezuur 4 mg	Placebo	zoledroninezuur 4 mg	Placebo	zoledroninezuur 4 mg	Placebo

N	214	208	214	208	214	208
Gedeelte van 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 totaal aantal, als de tijd tot elke complicatie tijdens het onderzoek

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

Tabel 3: Resultaten van de werkzaamheid (andere solide tumoren dan borst- of prostaatkanker)

	Alle SRE's (+TIH)		Fracturen*		Radiotherapie van het bot	
	zoledroninezuur 4 mg	Placebo	zoledroninezuur 4 mg	Placebo	zoledroninezuur 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Gedeelte van 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 totaal 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 werkzaamheid 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 werkzaamheid zijn samengevat in Tabel 4.

Tabel 4: Resultaten van de werkzaamheid (patiënten met borstkanker en multipel myeloom)

	Alle SRE's (+TIH)		Fracturen*		Radiotherapie van het bot	
	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
Gedeelte van 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

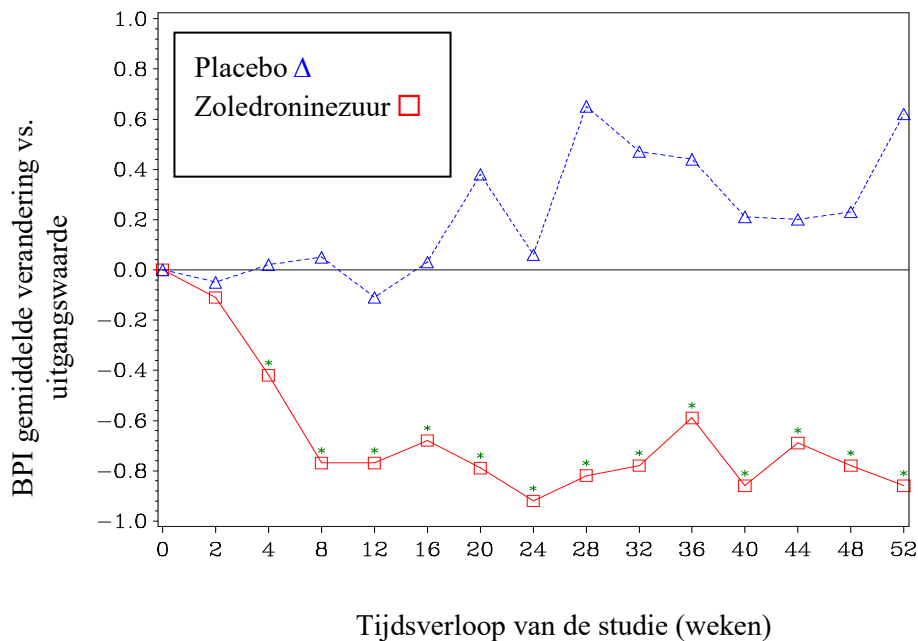
NVT = Niet Van Toepassing

Zoledroninezuur 4 mg is eveneens onderzocht in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 228 patiënten met gedocumenteerde botmetastasen als gevolg van borstkanker, om het effect van 4 mg zoledroninezuur op de botcomplicatie (SRE) rate ratio te evalueren, berekend als het totale aantal SRE's (exclusief 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 toegediend. Patiënten waren gelijkmatig verdeeld tussen de groepen behandeld met zoledroninezuur en placebo.

De SRE rate (gebeurtenissen/persoonsjaar) was 0,628 voor zoledroninezuur en 1,096 voor placebo. De proportie 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 het 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 (door gebruik te maken van de "Brief Pain Inventory", BPI) waargenomen na 4 weken en bij ieder volgend tijdstip gedurende de studie, wanneer dit met placebo werd vergeleken (Afbeelding 1). De pijnscore voor zoledroninezuur was consistent lager dan de uitgangswaarde en de pijnreductie ging samen met een trend tot verminderde analgesiescore.

Afbeelding 1: Gemiddelde veranderingen in BPI-scores vs. de uitgangswaarde. 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 Fase I (dosisbepalende) studies bij patiënten met milde 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: Gedeelte van 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) was 30 tot 40 dagen voor de groepen behandeld met zoledroninezuur tegenover 17 dagen voor die groepen 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 8 mg dosis herbehandeld werden, zijn er geen gegevens die een vergelijking met de 4mg-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) gelijksoortig 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, multi-centrische, gerandomiseerde open-label studie met respectievelijk 74 en 76 patiënten in elke behandelingsgroep. De behandelingsperiode in de studie was 12 maanden, voorafgegaan door een screening-periode van 4 tot 9 weken gedurende welke 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 afgemaakt hadden.

Het primaire eindpunt van de studie was de procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde 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 breuken of pijn. Breuken 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 breuken 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 breuken is niet eenduidig omdat bij patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta breuken vaak voorkomen als gevolg van het ziekteproces.

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).

Tabel 6: Bijwerkingen waargenomen bij pediatrische patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta¹

Zenuwstelselaandoeningen	Vaak:	Hoofdpijn
Hartaandoeningen	Vaak:	Tachycardie
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak:	Nasofaryngitis
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak: Vaak:	Braken, misselijkheid Buikpijn
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak:	Pijn in de ledematen, artralgie, skeletspierpijn
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak: Vaak:	Pyrexie, vermoeidheid Acutefasereactie, pijn
Onderzoeken	Zeer vaak: Vaak:	Hypocalciëmie Hypofosfatemie

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

Bij pediatrische 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 zoledroninezuur in alle subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van 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 5 en 15 minuten durende infusen van 2, 4, 8 en 16 mg zoledroninezuur bij 64 patiënten met botmetastasen leverden de volgende farmacokinetische gegevens op, die dosisonafhankelijk bleken te zijn.

Na starten van het zoledroninezuurinfuus steeg de plasmaconcentratie van zoledroninezuur snel, een piek bereikend 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 dit 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 eliminatiehalfwaardetijd 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 ± 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. Verhogen van de infusietijd van 5 naar 15 minuten veroorzaakte een daling van 30 % van 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 in patiënten met hypercalciëmie of met leverinsufficiëntie. Zoledroninezuur remt *in vitro* geen menselijke P450 enzymen en vertoont geen biotransformatie; in dierproeven 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 ± 33 % van de creatinineklaring, die een gemiddelde vertoonde van 84 ± 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 in muizen en 0,6 mg/kg in ratten.

Sub-chronische en chronische toxiciteit

Toediening van doses 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 in ratten en 0,005 mg/kg intraveneus eens om de 2 tot 3 dagen in honden tot 52 weken werd eveneens goed verdragen.

De meest voorkomende bevinding bij studies met meervoudige dosis bestond uit vermeerderde primaire spongiosa in de metafyses van lange beenderen van groeiende dieren bij bijna alle doses; deze bevinding weerspiegelde de farmacologische anti-resorptieve activiteit van de stof.

De veiligheidsmarges met betrekking tot de renale effecten waren klein in de parenterale langetermijndierstudies met meervoudige dosis, maar de cumulatieve "no adverse event levels" (NOAELs) 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, veroorzaakten toxicologische effecten in andere organen met inbegrip van het maagdarmkanaal, 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 injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om mogelijke onverenigbaarheden te vermijden, moet Zoledroninezuur Teva concentraat verdund worden met een 0,9 % g/v natriumchloride- of met een 5 % g/v glucose-oplossing.

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

Onderzoek bij zowel glazen flessen, als bij verschillende typen infusiezakken en infusielijnen gemaakt van polyvinylchloride, polyethyleen en polypropyleen (voorgevuld met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie of 5% g/v glucose oplossing), toonden geen incompatibiliteit.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Na verdunding: Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 - 8°C en 25°C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijd en de bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2 - 8°C. De gekoelde oplossing dient vervolgens vóór toediening op kamertemperatuur gebracht te worden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cyclic Olefin Polymeer (COP) kunststof injectieflacon of heldere (type I) glazen injectieflacon met chlorobutyl/butyl Fluorex stopper en een aluminium beschermkapje met kunststof flip-off gedeelte.

Elke injectieflacon bevat 5 ml concentraat.

Verpakkingsgrootten: 1, 4 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Vóór toediening moet 5,0 ml concentraat uit één flacon of het volume concentraat, onttrokken zoals vereist, verder verdund worden met 100 ml calcium-vrije infusoplossing (0,9 % g/v natriumchloride- of 5 % g/v glucose-oplossing).

Aanvullende informatie over de hantering van Zoledroninezuur Teva, met inbegrip van richtlijnen voor de bereiding van gereduceerde doses, wordt weergegeven in rubriek 4.2.

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.

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/12/771/001-006

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 augustus 2012

Datum van laatste verlenging: 22 mei 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. FABRIKANTEN 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. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

PLIVA Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Kroatië

In de gedrukte bijsluiters van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

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 daarop volgende 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

Omdoos

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledroninezuur Teva 4 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon bevat 4 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie

1 x 5 ml injectieflacon
4 x 5 ml injectieflacons
10 x 5 ml injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.
Lees voor het gebruik de bijsluiter
Voor intraveneus gebruik na verdunning.

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

Onmiddellijk na verdunning gebruiken.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/12/771/001 1 kunststof injectieflacon
EU/1/12/771/002 4 kunststof injectieflacons
EU/1/12/771/003 10 kunststof injectieflacons
EU/1/12/771/004 1 glazen injectieflacon
EU/1/12/771/005 4 glazen injectieflacons
EU/1/12/771/006 10 glazen injectieflacons

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

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 flacon

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

Zoledroninezuur Teva 4 mg/5 ml steriel concentraat
Zoledroninezuur
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Verdunnen voor gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

5 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zoledroninezuur Teva 4 mg/5 ml concentraat voor oplossing voor infusie Zoledroninezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt 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 staat? 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 Zoledroninezuur Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen 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 Zoledroninezuur Teva en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in dit middel is zoledroninezuur, dat behoort tot een groep van stoffen die bisfosfonaten genoemd worden. Zoledroninezuur werkt door zich te hechten aan het bot en de snelheid van botverandering te wijzigen. 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 toegediend krijgen 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 dit middel en hij/zij zal uw reactie op de behandeling op regelmatige tijdstippen evalueren.

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U geeft borstvoeding.
- U bent allergisch voor zoledroninezuur, een ander bisfosfonaat (de groep van stoffen waartoe zoledroninezuur behoort) of voor een van de andere 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 **nierprobleem** heeft of heeft gehad
- als u **pijn, zwelling of gevoelloosheid** heeft aan het kaakbeen, een gevoel van een “zwarte kaak” of een loskomende tand heeft of heeft gehad. Uw arts kan u een tandheelkundig onderzoek aanraden voordat u de behandeling met Zoledroninezuur Teva begint.
- als u onder **tandheelkundige behandeling** bent of een tandheelkundige ingreep zal ondergaan,

informeer dan uw tandarts dat u behandeld wordt met dit middel en informeer uw arts over de tandheelkundige behandeling.

Terwijl u behandeld wordt met dit middel, 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 dit middel. 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 Zoledroninezuur Teva krijgt. U zal voldoende calcium en vitamine D supplementen krijgen.

Gebruik bij patiënten van 65 jaar en ouder

Dit middel 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 dit middel wordt niet aanbevolen bij kinderen en jongeren onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zoledroninezuur Teva nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort 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.
- Andere geneesmiddelen die ook zoledroninezuur bevatten en gebruikt worden om botontkalking en andere aandoeningen van het bot die geen kanker zijn, te behandelen, of enig ander bisfosfonaat, omdat het samengevoegd effect van deze geneesmiddelen wanneer ze samen met Zoledroninezuur Teva worden gebruikt, niet bekend is.
- Anti-angiogene geneesmiddelen (gebruikt om kanker te behandelen), aangezien de combinatie hiervan met zoledroninezuur 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. Informeer uw arts als u zwanger bent of als u denkt zwanger te zijn.

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

Bent u zwanger of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u geneesmiddelen gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

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

Zoledroninezuur Teva bevat natrium

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

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

- Zoledroninezuur mag uitsluitend worden toegediend door gezondheidszorgmedewerkers die getraind zijn voor de intraveneuze (via een ader) toediening van bisfosfonaten.
- 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 dit middel wordt er toegediend?

- De gewoonlijk toegediende enkelvoudige dosis bedraagt 4 mg.
- Indien u een nierprobleem heeft, zal uw arts u een lagere dosis geven, afhankelijk van de ernst van uw nierprobleem.

Hoe vaak wordt dit middel toegediend?

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

Hoe wordt dit middel toegediend?

- dit middel 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 de calciumbloedspiegels niet te hoog zijn, zullen ook dagelijkse aanvullende doses calcium en vitamine D worden voorgeschreven.

Wat u moet doen als u meer dit middel toegediend heeft gekregen dan u zou mogen

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 serumelektrolytenafwijkingen (bijv. een afwijkende calcium-, fosfor- en magnesiumspiegel) en/of veranderingen in de nierfunctie, waaronder ernstige nierstoornis, kunnen ontstaan. Indien uw calciumspiegel 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 mild van aard en zullen vermoedelijk na een korte tijd verdwijnen.

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

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- ernstige nierproblemen (deze zullen gewoonlijk met bepaalde bloedtesten vastgesteld worden door uw arts)
- laag calciumgehalte in het bloed

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- 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 tekenen 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 dit middel 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, zwelling van voornamelijk het gezicht en de keel.

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

- 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 (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- 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 heeft. 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 Zoledroninezuur Teva of na het stoppen van de behandeling.

Informeer uw arts zo snel mogelijk over een van de volgende bijwerkingen:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- laag fosfaatgehalte in het bloed.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers):

- hoofdpijn en een griepachtig ziektebeeld bestaande uit koorts, vermoeidheid, zwakte, slaperigheid, koude 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
- laag aantal rode bloedcellen (anemie)
- bindvliesontsteking (conjunctivitis).

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers):

- 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, rillen, tintelingen of gevoelloosheid van handen of voeten, diarree, obstipatie, buikpijn, droge mond
- laag aantal witte bloedcellen en bloedplaatjes
- laag magnesium- en kaliumgehalte in het bloed. Uw arts zal dit controleren en de nodige

- maatregelen nemen
- gewichtstoename
- meer transpireren
- slaperigheid
- wazig zicht, tranende ogen, gevoeligheid van het oog voor licht
- plotseling koud worden met flauwvallen, slapte of flauwvallen
- moeilijk ademen met fluitend geluid of hoesten
- netelroos.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- 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 longaandoening (ontsteking van het weefsel rond de longblaasjes).
- griepachtige symptomen waaronder artritis en gewrichtszwelling\
- pijnlijke roodheid en/of zwelling van het oog.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers):

- flauwvallen door lage bloeddruk
- ernstige bot-, gewrichts-, en/of spierpijn, soms invaliderend
- pijnlijke roodheid en/of zwelling van het oog.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de zak en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Na verdunnen is het wenselijk het verdunde geneesmiddel meteen te gebruiken. Indien het product niet onmiddellijk gebruikt wordt, zijn de bewaartijd en de bewaaromstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker; deze zijn normaliter niet langer dan 24 uur bij 2° tot 8°C.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u enige verkleuring of deeltjes in de oplossing bemerkt.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

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 Zoledroninezuur Teva eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zoledroninezuur Teva wordt geleverd als een **concentraat voor oplossing voor infusie**. Elke kunststof of heldere, glazen fles bevat 100 ml helder, kleurloos concentraat.

Zoledroninezuur Teva wordt geleverd in verpakkingen van 1, 4 of 10 flessen. Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

PLIVA Croatia Ltd
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb
Kroatië

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:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 73140208

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,
Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in MM/JJJJ.

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

Hoe moet Zoledroninezuur Teva bereid en toegediend worden?

- Verdun de bereide Zoledroninezuur Teva oplossing (5 ml) verder met 100 ml calcium-vrije of een andere divalente kationen-vrije infuusoplossing. Indien een lagere dosis zoledroninezuur is vereist, onttrek dan eerst het geschikte volume van de bereide oplossing (4 mg/5 ml), zoals hieronder aangegeven, en verdun dit vervolgens verder met 100 ml infuusoplossing. Om mogelijke onverenigbaarheden te vermijden, moet ofwel 0,9 % g/v natriumchloride- ofwel 5 % g/v glucose-oplossing gebruikt worden als infuusoplossing voor de verdunning.

Meng Zoledroninezuur Teva bereide oplossing niet met calcium-bevattende of andere divalente kationen bevattende oplossingen, zoals een Ringer's lactaat-oplossing.

Instructies voor het klaarmaken van gereduceerde doses Zoledroninezuur Teva:

Onttrek het geschikte volume van de bereide oplossing (4 mg/5 ml) op volgende wijze:

- 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 gereconstitueerde en verdunde oplossing voor infusie onmiddellijk gebruikt worden. Zie hieronder de maximale *in-gebruik* bewaarcondities.
 - 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 Zoledroninezuur Teva wordt toegediend om te verzekeren dat zij een voldoende hoeveelheid lichaamsvocht hebben.
 - 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 zoledroninezuur met andere intraveneus toegediende stoffen, mag zoledroninezuur niet gemengd worden met andere geneesmiddelen of stoffen, en zou het steeds via een aparte infuslijn moeten worden toegediend.

Hoe moet Zoledroninezuur Teva bewaard worden?

Ongeopende injectieflacon

- Zoledroninezuur Teva buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- Gebruik Zoledroninezuur Teva niet na de uiterste houdbaarheidsdatum die op de verpakking is aangegeven.

Verdunde oplossing

- De verdunde Zoledroninezuur Teva infuusoplossing moet 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.