

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie in flessen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke fles bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

Elke ml van de oplossing bevat 0,05 mg 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 osteoporose

- bij postmenopauzale vrouwen
- bij mannen

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

Behandeling van osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroidtherapie

- bij postmenopauzale vrouwen
- bij mannen

met een verhoogd risico op fracturen

Behandeling van de botziekte van Paget bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór de toediening van zoledroninezuur. Dit is vooral belangrijk voor ouderen en voor patiënten die een diuretische behandeling krijgen.

Het wordt aanbevolen toereikend calcium en vitamine D in te nemen in combinatie met zoledroninezuur toediening.

Osteoporose

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

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

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

Ziekte van Paget

Voor de behandeling van de ziekte van Paget, dient zoledroninezuur uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van de botziekte van Paget. De aanbevolen dosis bedraagt één intraveneuze infusie van 5 mg zoledroninezuur. Bovendien wordt het voor patiënten met de ziekte van Paget sterk aanbevolen dat een toereikend calciumsupplement, overeenkomend met minstens tweemaal per dag 500 mg elementair calcium, gedurende minstens de eerste 10 dagen na de toediening van zoledroninezuur 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. Beperkte gegevens aangaande de herbehandeling van de ziekte van Paget zijn beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Bejaarde patiënten ($\geq$ 65 jaar)

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zoledroninezuur bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Zoledroninezuur (5 mg in 100 ml oplossing klaar-voor-infusie) wordt toegediend via een infusielijn met beluchting en met een constante infusiesnelheid. De infusietijd mag niet minder dan 15 minuten zijn. Zie rubriek 6.6 voor informatie over de infusie van zoledroninezuur.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor één van de bisfosfonaten of voor één 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 zoledroninezuur 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 zoledroninezuur 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 dienen in acht genomen te worden om het risico op een nadelig effect op de nieren te minimaliseren:

- Creatinineklaring dient te worden bepaald vóór elke zoledroninezuur toediening
- Tijdelijke stijging van serumcreatinine kan groter zijn bij patiënten met een onderliggende verminderde nierfunctie.
- Controle van serumcreatinine dient overwogen te worden bij risicopatiënten.
- zoledroninezuur dient met voorzichtigheid toegediend te worden in combinatie met geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op de nierfunctie (zie rubriek 4.5).
- Patiënten, in het bijzonder oudere patiënten en zij die een diuretische behandeling krijgen, dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór de toediening zoledroninezuur.
- Een enkelvoudige dosis zoledroninezuur mag niet hoger zijn dan 5 mg en de duur van de infusie moet ten minste 15 minuten zijn (zie rubriek 4.2).

Hypocalciëmie

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

Een verhoogde bot 'turnover' is kenmerkend voor de botziekte van Paget. Vanwege de snelle aanvang van het effect van zoledroninezuur op de bot 'turnover' kan zich voorbijgaande, soms symptomatische, hypocalciëmie ontwikkelen, die gewoonlijk maximaal is binnen de eerste 10 dagen na infusie van zoledroninezuur (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 elementair calcium, gedurende minstens de eerste 10 dagen na de toediening van zoledroninezuur gegarandeerd is (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van hypocalciëmie en op toereikende wijze klinisch geobserveerd te worden tijdens de risicoperiode. Bepaling van de serumcalciumconcentratie 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

Osteonecrose van het kaakbeen werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met zoledroninezuur. Het merendeel van de gemelde gevallen werd in verband gebracht met tandheelkundige ingrepen, waaronder tandextracties. Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet worden overwogen alvorens een behandeling met bisfosfonaten in te stellen bij patiënten met

bijkomende risicofactoren (bijv. kanker, chemotherapie, anti-angiogenetische geneesmiddelen, corticosteroiden, gebrekkige mondhygiëne). Gedurende de behandeling moeten deze patiënten indien mogelijk invasieve tandheelkundige ingrepen vermijden. Bij patiënten die osteonecrose van het kaakbeen ontwikkelen tijdens een therapie met bisfosfonaten, kan een tandheelkundige ingreep de toestand verergeren. Voor patiënten bij wie tandheelkundige ingrepen vereist zijn, zijn er geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van het kaakbeen vermindert. Het klinisch oordeel van de behandelend arts zal het behandelingsschema van elke patiënt bepalen op basis van een individuele baten/risico beoordeling.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochanter- 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.

Algemeen

Andere producten die zoledroninezuur bevatten als werkzaam bestanddeel zijn beschikbaar voor oncologische indicaties. Patiënten die met zoledroninezuur worden behandeld mogen niet gelijktijdig behandeld worden met zulke producten of andere bisfosfonaten, aangezien gecombineerde effecten van deze middelen onbekend zijn.

De incidentie van post-dosis symptomen die optreden binnen de eerste drie dagen na toediening van Zoledroninezuur Teva Generics kan gereduceerd worden door de toediening van paracetamol of ibuprofen kort na de toediening van Zoledroninezuur Teva Generics.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml; d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbare vrouwen

Zoledroninezuur wordt niet aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Vruchtbaarheid

Bij ratten werden potentiële negatieve effecten van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid van de parentale en F1 generatie bestudeerd. Dit resulteerde in meer uitgesproken farmacologische effecten welke worden beschouwd als gerelateerd aan de remming van calciummobilisatie uit het skelet door het bestanddeel, wat resulteerde in hypocalciëmie rondom de bevalling, een klasse-effect van bisfosfonaten, een abnormale bevalling en vroegtijdig beëindigen van de studie. Het vaststellen van een definitief effect van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid bij de mens werd dus belet door deze resultaten.

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

Zoledroninezuur heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen, zoals duizeligheid, kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden, alhoewel er geen studies met zoledroninezuur uitgevoerd zijn naar dit effect.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

De bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem/orgaanklassen en naar frequentiegroep. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak

($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Influenza, nasofaryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend**	Overgevoeligheidsreacties waaronder zeldzame gevallen van bronchoconstrictie, urticaria en angio-oedeem en zeer zeldzame gevallen van anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypocalciëmie*
	Soms	Anorexia, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Lethargie, paresthesie, slaperigheid, tremor, syncope, dysgeusia
Oogaandoeningen	Vaak	Oculaire hyperaemia
	Soms	Conjunctivitis, oogpijn
	Zelden	Uveïtis, episcleritis, iritis
	Niet bekend**	Scleritis en orbitale ontsteking
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	Atriumfibrilleren
	Soms	Palpataties
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypertensie, blozen
	Niet bekend**	Hypotensie (sommige patiënten hadden onderliggende risicofactoren)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Hoesten, dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, diarree
	Soms	Dyspepsie, hoge buikpijn, buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte, obstipatie, droge mond, oesofagitis, tandpijn, gastritis [#]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Rash, hyperhidrose, pruritus, erytheem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Vaak</i>	Myalgie, artralgie, botpijn, rugpijn, pijn in extremiteiten
	<i>Soms</i>	Nekpijn, stijfheid van skeletspieren, zwelling van gewrichten, spierspasmen, schouderpijn, musculoskeletale pijn op de borst, pijn van skeletspieren, stijve gewrichten, arthritis, spierzwakte
	<i>Zelden</i>	Atypische subtrochanter- en femurschachtfracturen† (bijwerking van bisfosfonaatklasse)
	<i>Niet bekend**</i>	Osteonecrose van het kaakbeen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms</i>	Verhoogd creatinine in bloed, pollakisurie, proteinuria
	<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 rubrieken 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i>	Koorts
	<i>Vaak</i>	Griepachtige symptomen, rillingen, vermoeidheid, asthenie, pijn, malaise, reactie op plaats van injectie
	<i>Soms</i>	Perifeer oedeem, dorst, acute fase reactie, niet-cardiale pijn op de borst
	<i>Niet bekend**</i>	Dehydratie als gevolg van post-dosissymptomen zoals koorts, braken en diarree
Onderzoeken	<i>Vaak</i>	Verhoogd C-reactief eiwit
	<i>Soms</i>	Verlaagd calcium in bloed

Gezien bij patiënten die gelijktijdig glucocorticosteroïden gebruiken.

* Vaak bij de ziekte van Paget.

** Gebaseerd op post-marketing gegevens. Op basis van beschikbare gegevens kan de frequentie niet bepaald worden.

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Klasse-effecten:

Nierinsufficiëntie

Zoledroninezuur werd in verband gebracht met nierinsufficiëntie, die zich uit als verslechtering van de nierfunctie (nl. verhoogd serumcreatinine) en in zeldzame gevallen als acuut nierfalen.

Nierinsufficiëntie werd waargenomen na de toediening van zoledroninezuur, vooral bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of bijkomende risicofactoren (bijv. gevorderde leeftijd, oncologische patiënten met chemotherapie, gelijktijdige nefrotoxische geneesmiddelen, gelijktijdige diuretische therapie, ernstige dehydratie). De meerderheid van deze patiënten kreeg een dosis van 4 mg elke 3-4 weken, maar de nierfunctiestoornis werd ook bij patiënten waargenomen na een eenmalige toediening.

In klinische studies 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-interval (minder dan 2,10 mmol/l) optraden bij 2,3% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten in een grote klinische studie, in vergelijking met 21% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten in de studies betreffende de ziekte van Paget. De frequentie van hypocalciëmie was veel lager na volgende infusies.

Alle patiënten kregen toereikende vitamine D- en calciumsuppletie, in de postmenopauzale osteoporosestudie, 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 zoledroninezuur toediening (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 (hoofdzakelijk van het kaakbeen) werden soms gemeld, voornamelijk bij patiënten met kanker behandeld met bisfosfonaten, waaronder zoledroninezuur. Vele van deze patiënten vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis, en het merendeel van deze gevallen heeft betrekking op patiënten met kanker na een tandextractie of andere tandheelkundige operaties. Osteonecrose van het kaakbeen heeft verschillende goed gedocumenteerde risicofactoren, waaronder een diagnose van kanker, gelijktijdige behandelingen (bijv. chemotherapie, anti-angiogenetische geneesmiddelen, radiotherapie, corticosteroïden) en comorbide omstandigheden (bijv. anemie, coagulopathiën, infectie, reeds aanwezige tandheelkundige aandoeningen). Het is verstandig om tandheelkundige ingrepen te vermijden aangezien het herstel lang kan duren (zie rubriek 4.4). In een grote klinische studie met 7.736 patiënten werd osteonecrose van het kaakbeen gerapporteerd bij één patiënt behandeld met zoledroninezuur en bij één patiënt die placebo gebruikte. Beide patiënten herstelden.

Atypische femurfracturen

Tijdens post-marketing ervaring werden de volgende reacties gemeld (frequentie zeldzaam): Atypische subtrochanter- en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

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

Klinische werkzaamheid bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose (PFT)

De werkzaamheid en veiligheid van zoledroninezuur 5 mg eenmaal per jaar gedurende 3 opeenvolgende jaren werden aangetoond bij postmenopauzale vrouwen (7.736 vrouwen tussen 65-89 jaar) met ofwel: een femurhals-botmineraaldichtheid (BMD) met een T-score $\leq -1,5$ en ten minste twee milde of één matige bestaande wervelfractu(u)r(en); of een femurhals-BMD T-score $\leq -2,5$ met of zonder bewijs van bestaande wervelfractu(u)r(en). 85% van de patiënten was bisfosfonaat-naïef. Vrouwen die geëvalueerd werden voor de incidentie van wervelfracturen kregen geen gelijktijdige osteoporosebehandeling, wat wel toegestaan was voor vrouwen die bijdroegen tot de evaluaties van heupfracturen en alle klinische fracturen. Gelijktijdige osteoporosebehandeling omvatte: calcitonine, raloxifeen, tamoxifen, hormonale substitutietherapie, tibolon, maar sloot andere bisfosfonaten uit. Alle vrouwen kregen dagelijks 1.000 tot 1.500 mg elementair calcium en 400 tot 1.200 IE vitamine D-suppletie.

Effect op morfometrische wervelfracturen

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

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

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

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

Effect op heupfracturen

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

Effecten op alle klinische fracturen

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

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

Resultaat	Zoledroninezuur (N=3.875) voorvalpercentage (%)	Placebo (N=3.861) voorvalpercentage (%)	Absolute reductie in fractuur voorvalpercentage (%) (BI)	Relatieve risico reductie in fractuur incidentie % (BI)
Welke klinische fractuur dan ook (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23, 42)**
Klinische wervelfractuur (2)	0,5	2,6	2,1 (1,4; 2,7)	77 (63, 86)**
Niet-wervelfractuur (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13, 36)**
*p-waarde < 0,001, **p-waarde < 0,0001				
(1) Met uitzondering van vinger-, teen- en aangezichtsbreuken				
(2) Inclusief klinische thoracale en klinische lumbale wervelfracturen				

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)

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

Bothistologie

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

Markers van botombouw

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

Effect op de lengte

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

Dagen van invaliditeit

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

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

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

Effect op alle klinische fracturen

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

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

Resultaat	Zoledroninezuur	Placebo (N=1.062)	Absolute reductie in fractuur	Relatieve risico reductie in fractuur
-----------	-----------------	-------------------	-------------------------------	---------------------------------------

	(N=1.065) incidentie (%)	incidentie (%)	incidentie % (BI)	incidentie % (BI)
Welke klinische fractuur dan ook (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Klinische wervelfractuur (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)**
Niet-wervelfractuur (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-waarde <0,05; **p-waarde <0,01 (1) Met uitzondering van vinger-, teen- en aangezichtsfracturen (2) Inclusief klinische thoracale en klinische lumbale wervelfracturen				

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

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

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

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)

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

Klinische werkzaamheid in mannen

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

In een andere studie bij mannen (studie CZOL446M2308) was een jaarlijkse zoledroninezuur-infusie non-inferior aan een wekelijkse toediening van alendronaat wat betreft het percentage verandering in lumbalewervelkolom-BMD na 24 maanden ten opzichte van de baseline.

Klinische werkzaamheid op osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroidtherapie

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

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)

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

Klinische werkzaamheid bij de behandeling van de botziekte van Paget

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

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

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

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

Zes patiënten die een therapeutische respons bereikten 6 maanden na de behandeling met zoledroninezuur en later een relaps van de ziekte doormaakten gedurende de verlengde follow-upperiode, werden herbehandeld met zoledroninezuur na een gemiddelde tijd van 6,5 jaar na de initiële behandeling tot herbehandeling. Vijf van de 6 patiënten hadden SAP binnen het normale bereik 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 bot 'remodellering' en zonder aanwijzingen van defecten in mineralisatie. Deze resultaten waren consistent met bewijs van normalisatie van de bot 'turnover' op basis van biochemische markers.

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met het referentie geneesmiddel bevattende zoledroninezuur in alle subgroepen van pediatrische patiënten met de botziekte van Paget, osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met een verhoogd risico op fracturen, osteoporose bij mannen met een verhoogd risico op

fracturen en preventie van klinische fracturen na een heupfractuur bij mannen en vrouwen (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enkel- en meervoudige 5 en 15 minuten durende infusen van 2, 4, 8 en 16 mg zoledroninezuur in 64 patiënten, verschaften de volgende farmacokinetische gegevens, waarvan werd aangetoond dat ze dosisonafhankelijk waren.

Distributie

Na starten van de zoledroninezuur infusie namen de plasmaconcentraties van het werkzaam bestanddeel snel toe, bereikten hun piek aan het einde van de infusieperiode, gevolgd door een snelle afname tot < 10% van de piek na 4 uur en < 1% van de piek na 24 uur, met erna een verlengde periode van erg lage concentraties die niet hoger waren dan 0,1% van de piekwaarden.

Eliminatie

Intraveneus toegediend zoledroninezuur wordt geëlimineerd via een trifasisch proces: 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 was geen accumulatie van het werkzaam bestanddeel in plasma na meervoudige doses die elke 28 dagen gegeven werden. De vroege dispositiefasen (α en β , met $t_{1/2}$ waarden zoals hierboven vermeld) vertegenwoordigen waarschijnlijk de snelle opname in het bot en excretie via de nieren.

Zoledroninezuur wordt niet gemetaboliseerd en wordt onveranderd uitgescheiden via de nier. In de eerste 24 uur wordt $39 \pm 16\%$ van de toegediende dosis teruggevonden in de urine, terwijl de rest hoofdzakelijk gebonden wordt aan botweefsel. Deze opname in het bot is gebruikelijk bij alle bifosfonaten en is waarschijnlijk een gevolg van de structurele analogie met pyrofosfaat. Zoals bij andere bifosfonaten, is de retentietijd van zoledroninezuur in botten zeer lang. Het wordt zeer traag afgegeven van het botweefsel terug in de systemische circulatie en uitgescheiden via de nier. De totale lichaamsklaring bedraagt $5,04 \pm 2,5$ l/uur, onafhankelijk van de dosis, geslacht, leeftijd, ras of lichaamsgewicht. De inter- en intra-subject variatie voor plasmaklaring van zoledroninezuur was respectievelijk 36% en 34%. Het verlengen van de infusietijd van 5 tot 15 minuten veroorzaakte een afname van 30% in de zoledroninezuur concentratie aan het einde van de infusie, maar had geen effect op de oppervlakte onder de plasmaconcentratie versus tijd curve.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er werden geen interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Aangezien zoledroninezuur niet wordt gemetaboliseerd in mensen en het bestanddeel weinig of geen capaciteit blijkt te hebben als directwerkende en/of irreversibele metabolisme-afhankelijke inhibitor van P450 enzymen, is het onwaarschijnlijk dat zoledroninezuur de metabole klaring zal reduceren van bestanddelen die via cytochroom P450 enzymsystemen 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, welke gemiddeld 84 ± 29 ml/min (interval 22 tot 143 ml/min) was in de 64 bestudeerde patiënten. Kleine waargenomen verhogingen in de $AUC_{(0-24h)}$ van ongeveer 30% tot 40% bij milde 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 milde ($Cl_{cr}=50-80$ 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 eenmalige intraveneuze dosis was 10 mg/kg lichaamsgewicht in muizen en 0,6 mg/kg in ratten. In de eenmalige-dosis-infusiestudies bij honden, werd 1,0 mg/kg (6 keer de aanbevolen therapeutische blootstelling bij de mens, op basis van de AUC), toegediend over 15 minuten goed verdragen, zonder renale effecten.

Sub-chronische en chronische toxiciteit

In de intraveneuze-infusiestudies werd de renale verdraagbaarheid van zoledroninezuur vastgesteld in ratten, waarbij ze zes keer in totaal 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 blootstelling in de mens zijn). Vijf infusies gedurende 15 minuten van 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 intraveneuze bolus studies verminderden de doses die goed werden verdragen met toenemende studieduur: 0,2 en 0,02 mg/kg/dag werd 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 op voldoende wijze de maximale geplande blootstelling bij de mens overschrijden, produceerden 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 bevinding in de herhaalde-dosisstudies bestond uit toegenomen primaire spongiosa in de metafyse van pijpbeenderen bij dieren in de groei bij bijna alle doses. Dit 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 skeletmalformaties. Dystokie werd waargenomen bij de laagste dosis (0,01 mg/kg lichaamsgewicht) getest bij ratten. In konijnen werden geen teratogene of embryonale/foetale effecten waargenomen, hoewel toxiciteit in het moederdier was gesteld op 0,1 mg/kg vanwege afgenomen serumcalciumwaarden.

Mutageniciteit en carcinogeen potentieel

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Natriumcitraat
Water voor injecties

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml en is daarmee in wezen natriumvrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

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

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 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 tot 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

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

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Cyclische Olefine Polymeer (COP) plastic fles, voorzien van een chlorobutyl/butyl rubberen stop en een aluminium dop voorzien van een violet plastic afklikbare schijf.
Elke fles bevat 100 ml oplossing

Zoledroninezuur Teva Generics wordt geleverd in verpakkingen met 1, 5 of 10 flessen. De verpakkingsgrootten met 5 en 10 flessen zijn alleen verkrijgbaar in meervoudige verpakkingen.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor éénmalig gebruik.

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

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

Indien dit geneesmiddel in de koelkast bewaard wordt, moet het eerst op kamertemperatuur gebracht worden voordat het wordt toegediend. Aseptische technieken moeten gevolgd worden tijdens de bereiding van de infusie.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

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

01/04/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

6 augustus 2014

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie in zakken

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zak bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

Elke ml van de oplossing bevat 0,05 mg 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 osteoporose

- bij postmenopauzale vrouwen
- bij mannen

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

Behandeling van osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroidtherapie

- bij postmenopauzale vrouwen
- bij mannen

met een verhoogd risico op fracturen

Behandeling van de botziekte van Paget bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór de toediening van zoledroninezuur. Dit is vooral belangrijk voor ouderen en voor patiënten die een diuretische behandeling krijgen.

Het wordt aanbevolen toereikend calcium en vitamine D in te nemen in combinatie met zoledroninezuur toediening.

Osteoporose

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

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

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

Ziekte van Paget

Voor de behandeling van de ziekte van Paget, dient zoledroninezuur uitsluitend te worden voorgeschreven door artsen met ervaring in de behandeling van de botziekte van Paget. De aanbevolen dosis bedraagt één intraveneuze infusie van 5 mg zoledroninezuur. Bovendien wordt het voor patiënten met de ziekte van Paget sterk aanbevolen dat een toereikend calciumsupplement, overeenkomend met minstens tweemaal per dag 500 mg elementair calcium, gedurende minstens de eerste 10 dagen na de toediening van zoledroninezuur 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. Beperkte gegevens aangaande de herbehandeling van de ziekte van Paget zijn beschikbaar (zie rubriek 5.1).

Speciale populaties

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Bejaarde patiënten ($\geq$ 65 jaar)

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

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zoledroninezuur bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Zoledroninezuur (5 mg in 100 ml oplossing klaar-voor-infusie) wordt toegediend via een infusielijn met beluchting en met een constante infusiesnelheid. De infusietijd mag niet minder dan 15 minuten zijn. Zie rubriek 6.6 voor informatie over de infusie van zoledroninezuur.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor één van de bisfosfonaten of voor één 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 Zoledroninezuur Teva Generics 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 zoledroninezuurtoediening. 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 dienen in acht genomen te worden om het risico op een nadelig effect op de nieren te minimaliseren:

- Creatinineklaring dient te worden bepaald vóór zoledroninezuur-toediening.
- Tijdelijke stijging van serumcreatinine kan groter zijn bij patiënten met een onderliggende verminderde nierfunctie.
- Controle van serumcreatinine dient overwogen te worden bij risicopatiënten.
- Zoledroninezuur Teva Generics dient met voorzichtigheid toegediend te worden in combinatie met geneesmiddelen die invloed kunnen hebben op de nierfunctie (zie rubriek 4.5).
- Patiënten, in het bijzonder oudere patiënten en zij die een diuretische behandeling krijgen, dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór de toediening van Zoledroninezuur Teva Generics.
- Een enkelvoudige dosis Zoledroninezuur Teva Generics mag niet hoger zijn dan 5 mg en de duur van de infusie moet ten minste 15 minuten zijn (zie rubriek 4.2).

Hypocalciëmie

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

Een verhoogde bot 'turnover' is kenmerkend voor de botziekte van Paget. Vanwege de snelle aanvang van het effect van zoledroninezuur op de bot 'turnover' kan zich voorbijgaande, soms symptomatische, hypocalciëmie ontwikkelen, die gewoonlijk maximaal is binnen de eerste 10 dagen na infusie van zoledroninezuur (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 elementair calcium, gedurende minstens de eerste 10 dagen na de toediening van zoledroninezuur gegarandeerd is (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van hypocalciëmie en op toereikende wijze klinisch geobserveerd te worden tijdens de risicoperiode. Bepaling van de serumcalciumconcentratie 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

Osteonecrose van het kaakbeen werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met zoledroninezuur. Het merendeel van de gemelde gevallen werd in verband gebracht met tandheelkundige ingrepen, waaronder tandextracties. Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet worden overwogen alvorens een behandeling met bisfosfonaten in te stellen bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bijv. kanker, chemotherapie, anti-angiogenetische geneesmiddelen,

corticosteroiden, gebrekkige mondhygiëne). Gedurende de behandeling moeten deze patiënten indien mogelijk invasieve tandheelkundige ingrepen vermijden. Bij patiënten die osteonecrose van het kaakbeen ontwikkelen tijdens een therapie met bisfosfonaten, kan een tandheelkundige ingreep de toestand verergeren. Voor patiënten bij wie tandheelkundige ingrepen vereist zijn, zijn er geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van het kaakbeen vermindert. Het klinisch oordeel van de behandelend arts zal het behandelingsschema van elke patiënt bepalen op basis van een individuele baten/risico beoordeling.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochanter- 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.

Algemeen

Andere producten die zoledroninezuur bevatten als werkzaam bestanddeel zijn beschikbaar voor oncologische indicaties. Patiënten die met zoledroninezuur worden behandeld mogen niet gelijktijdig behandeld worden met zulke producten of andere bisfosfonaten, aangezien gecombineerde effecten van deze middelen onbekend zijn.

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

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml; d.w.z. is in wezen “natriumvrij”.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Borstvoeding

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

Vruchtbare vrouwen

Zoledroninezuur wordt niet aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Vruchtbaarheid

Bij ratten werden potentiële negatieve effecten van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid van de parentale en F1 generatie bestudeerd. Dit resulteerde in meer uitgesproken farmacologische effecten welke worden beschouwd als gerelateerd aan de remming van calciummobilisatie uit het skelet door het bestanddeel, wat resulteerde in hypocalciëmie rondom de bevalling, een klasse-effect van bisfosfonaten, een abnormale bevalling en vroegtijdig beëindigen van de studie. Het vaststellen van een definitief effect van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid bij de mens werd dus belet door deze resultaten.

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

Zoledroninezuur heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bijwerkingen, zoals duizeligheid, kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden, alhoewel er geen studies met zoledroninezuur uitgevoerd zijn naar dit effect.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

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

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

Tabel 1

Infecties en parasitaire aandoeningen	Soms	Influenza, nasofaryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Soms	Anemie
Immuunsysteemaandoeningen	Niet bekend**	Overgevoeligheidsreacties waaronder zeldzame gevallen van bronchoconstrictie, urticaria en angio-oedeem en zeer zeldzame gevallen van anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Vaak	Hypocalciëmie*
	Soms	Anorexia, verminderde eetlust
Psychische stoornissen	Soms	Insomnia
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn, duizeligheid
	Soms	Lethargie, paresthesie, slaperigheid, tremor, syncope, dysgeusia
Oogaandoeningen	Vaak	Oculaire hyperaemia
	Soms	Conjunctivitis, oogpijn
	Zelden	Uveïtis, episcleritis, iritis
	Niet bekend**	Scleritis en orbitale ontsteking
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Soms	Vertigo
Hartaandoeningen	Vaak	Atriumfibrilleren
	Soms	Palpitaties
Bloedvataandoeningen	Soms	Hypertensie, blozen
	Niet bekend**	Hypotensie (sommige patiënten hadden onderliggende risicofactoren)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Soms	Hoesten, dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	Vaak	Misselijkheid, braken, diarree
	Soms	Dyspepsie, hoge buikpijn, buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte, obstipatie, droge mond, oesofagitis, tandpijn, gastritis [#]
Huid- en onderhuidaandoeningen	Soms	Rash, hyperhidrose, pruritus, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	Vaak	Myalgie, artralgie, botpijn, rugpijn, pijn in extremiteiten
	Soms	Nekpijn, stijfheid van skeletspieren, zwelling van gewrichten, spierspasmen, schouderpijn, musculoskeletale pijn op de borst, pijn van skeletspieren, stijve gewrichten, artritis, spierzwakte
	Zelden	Atypische subtrochanter- en femurschachtfracturen† (bijwerking van bisfosfonaatklasse)
	Niet bekend**	Osteonecrose van het kaakbeen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
Nier- en urinewegaandoeningen	Soms	Verhoogd creatinine in bloed, pollakisurie, proteinuria

	<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 rubrieken 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i>	Koorts
	<i>Vaak</i>	Griepachtige symptomen, rillingen, vermoeidheid, asthenie, pijn, malaise, reactie op plaats van injectie
	<i>Soms</i>	Perifeer oedeem, dorst, acute fase reactie, niet-cardiale pijn op de borst
	<i>Niet bekend**</i>	Dehydratie als gevolg van post-dosis symptomen zoals koorts, braken en diarree
Onderzoeken	<i>Vaak</i>	Verhoogd C-reactief eiwit
	<i>Soms</i>	Verlaagd calcium in bloed

Gezien bij patiënten die gelijktijdig glucocorticosteroiden gebruiken.

* Vaak bij de ziekte van Paget.

** Gebaseerd op post-marketing gegevens. Op basis van beschikbare gegevens kan de frequentie niet bepaald worden.

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Klasse-effecten:

Nierinsufficiëntie

Zoledroninezuur werd in verband gebracht met nierinsufficiëntie, die zich uit als verslechtering van de nierfunctie (nl. verhoogd serumcreatinine) en in zeldzame gevallen als acuut nierfalen.

Nierinsufficiëntie werd waargenomen na de toediening van zoledroninezuur, vooral bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of bijkomende risicofactoren (bijv. gevorderde leeftijd, oncologische patiënten met chemotherapie, gelijktijdige nefrotoxische geneesmiddelen, gelijktijdige diuretische therapie, ernstige dehydratie). De meerderheid van deze patiënten kreeg een dosis van 4 mg elke 3-4 weken, maar de nierfunctiestoornis werd ook bij patiënten waargenomen na een eenmalige toediening.

In klinische studies 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 interval (minder dan 2,10 mmol/l) optraden bij 2,3% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten in een grote klinische studie, in vergelijking met 21% van de met zoledroninezuur behandelde patiënten in de studies betreffende de ziekte van Paget. De frequentie van hypocalciëmie was veel lager na volgende infusies.

Alle patiënten kregen toereikende vitamine D- en calciumsuppletie, in de postmenopauzale osteoporosestudie, 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).

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 (hoofdzakelijk van het kaakbeen) werden soms gemeld, voornamelijk bij patiënten met kanker behandeld met bisfosfonaten, waaronder zoledroninezuur. Vele van deze patiënten vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis, en het merendeel van deze gevallen heeft betrekking op patiënten met kanker na een tandextractie of andere tandheelkundige operaties. Osteonecrose van het kaakbeen heeft verschillende goed gedocumenteerde risicofactoren, waaronder een diagnose van kanker, gelijktijdige behandelingen (bijv. chemotherapie, anti-angiogenetische geneesmiddelen, radiotherapie, corticosteroïden) en comorbide omstandigheden (bijv. anemie, coagulopathieën, infectie, reeds aanwezige tandheelkundige aandoeningen). Het is verstandig om tandheelkundige ingrepen te vermijden aangezien het herstel lang kan duren (zie rubriek 4.4). In een grote klinische studie met 7.736 patiënten werd osteonecrose van het kaakbeen gerapporteerd bij één patiënt behandeld met zoledroninezuur en bij één patiënt die placebo gebruikte. Beide patiënten herstelden.

Atypische femurfracturen

Tijdens post-marketing ervaring werden de volgende reacties gemeld (frequentie zeldzaam): Atypische subtrochanter- en femurschachtfracturen (bijwerking van bisfosfonaatklasse).

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

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

Een behandeling met zoledroninezuur verminderde snel de snelheid van botopbouw 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 botopbouw bij een herhaalde jaarlijkse toediening.

Klinische werkzaamheid bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose (PFT)

De werkzaamheid en veiligheid van zoledroninezuur 5 mg eenmaal per jaar gedurende 3 opeenvolgende jaren werden aangetoond bij postmenopauzale vrouwen (7.736 vrouwen tussen 65-89 jaar) met ofwel: een femurhals-botmineraaldichtheid (BMD) met een T-score $\leq -1,5$ en ten minste twee milde of één matige bestaande wervelfractuur(en); of een femurhals-BMD T-score $\leq -2,5$ met of zonder bewijs van bestaande wervelfractuur(en). 85% van de patiënten was bisfosfonaat-naïef. Vrouwen die geëvalueerd werden voor de incidentie van wervelfracturen kregen geen gelijktijdige osteoporosebehandeling, wat wel toegestaan was voor vrouwen die bijdroegen tot de evaluaties van heupfracturen en alle klinische fracturen. Gelijktijdige osteoporosebehandeling omvatte: calcitonine, raloxifeen, tamoxifen, hormonale substitutietherapie, tibolon, maar sloot andere bisfosfonaten uit. Alle vrouwen kregen dagelijks 1.000 tot 1.500 mg elementair calcium en 400 tot 1.200 IE vitamine D-suppletie.

Effect op morfometrische wervelfracturen

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

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

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

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

Effect op heupfracturen

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

Effecten op alle klinische fracturen

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

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

Resultaat	Zoledroninezuur (N=3.875) voorvalpercentage (%)	Placebo (N=3.861) voorvalpercentage (%)	Absolute reductie in fractuur voorvalpercentage % (BI)	Relatieve risico reductie in fractuur incidentie % (BI)
Welke klinische fractuur dan ook (1)	8,4	12,8	4,4 (3,0; 5,8)	33 (23, 42)**
Klinische wervelfractuur (2)	0,5	2,6	2,1 (1,4; 2,7)	77 (63, 86)**
Niet-wervelfractuur (1)	8,0	10,7	2,7 (1,4; 4,0)	25 (13, 36)**
*p-waarde <0,001, **p-waarde <0,0001 (1) Met uitzondering van vinger-, teen- en aangezichtsbreuken (2) Inclusief klinische thoracale en klinische lumbale wervelfracturen				

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)

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

Bothistologie

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

Markers van botombouw

Botspecifiek alkalische fosfatase (BSAP), serum-N-terminaal propeptide van type I-collageen (P1NP) en serum-β-telopeptiden (b-CTX) werden bestudeerd in subsets van 517 tot 1.246 patiënten op periodieke intervallen door de hele studie. Behandeling met een 5 mg jaarlijkse dosis zoledroninezuur verlaagde na 12 maanden significant BSAP met 30% ten opzichte van de uitgangswaarde, wat aanhield tot 28% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. P1NP was significant gereduceerd met 61% onder de uitgangswaarden na 12 maanden en dit hield aan tot 52% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. B-CTX was significant gereduceerd met 61% onder de uitgangswaarden na 12 maanden en dit hield aan tot 55% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. Gedurende deze volledige periode

bleven de markers van botombouw binnen het gebied van het premenopauzale interval aan het einde van elk jaar. Herhaalde dosering leidde niet tot verdere verlaging van de markers van botombouw.

Effect op de lengte

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

Dagen van invaliditeit

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

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

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

Effect op alle klinische fracturen

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

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

Resultaat	Zoledroninezuur (N=1.065) incidentie (%)	Placebo (N=1.062) incidentie (%)	Absolute reductie in fractuur incidentie % (BI)	Relatieve risico reductie in fractuur incidentie % (BI)
Welke klinische fractuur dan ook (1)	8,6	13,9	5,3 (2,3; 8,3)	35 (16; 50)**
Klinische wervelfractuur (2)	1,7	3,8	2,1 (0,5; 3,7)	46 (8; 68)**
Niet-wervelfractuur (1)	7,6	10,7	3,1 (0,3; 5,9)	27 (2; 45)*
*p-waarde <0,05; **p-waarde <0,01 (1) Met uitzondering van vinger-, teen- en aangezichtsfracturen (2) Inclusief klinische thoracale en klinische lumbale wervelfracturen				

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

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

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

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)

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

Klinische werkzaamheid in mannen

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

In een andere studie bij mannen (studie CZOL446M2308) was een jaarlijkse zoledroninezuur-infusie non-inferior aan een wekelijkse toediening van alendronaat wat betreft het percentage verandering in lumbalewervelkolom-BMD na 24 maanden ten opzichte van de baseline.

Klinische werkzaamheid op osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroidtherapie

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

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)

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

Klinische werkzaamheid bij de behandeling van de botziekte van Paget

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

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

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

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

Zes patiënten die een therapeutische respons bereikten 6 maanden na de behandeling met zoledroninezuur en later een relaps van de ziekte doormaakten gedurende de verlengde follow-upperiode, werden herbehandeld met zoledroninezuur na een gemiddelde tijd van 6,5 jaar na de initiële behandeling tot herbehandeling. Vijf van de 6 patiënten hadden SAP binnen het normale bereik 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. Bothipsieresultaten toonden bot van normale kwaliteit zonder aanwijzingen van verstoorde bot 'remodellering' en zonder aanwijzingen van defecten in mineralisatie. Deze resultaten waren consistent met bewijs van normalisatie van de bot 'turnover' op basis van biochemische markers.

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Enkel- en meervoudige 5 en 15 minuten durende infusen van 2, 4, 8 en 16 mg zoledroninezuur in 64 patiënten, verschaften de volgende farmacokinetische gegevens, waarvan werd aangetoond dat ze dosis onafhankelijk waren.

Distributie

Na starten van de zoledroninezuur infusie namen de plasmaconcentraties van het werkzaam bestanddeel snel toe, bereikten hun piek aan het einde van de infusieperiode, gevolgd door een snelle afname tot $< 10\%$ van de piek na 4 uur en $< 1\%$ van de piek na 24 uur, met erna een verlengde periode van erg lage concentraties die niet hoger waren dan 0,1% van de piekwaarden.

Eliminatie

Intraveneus toegediend zoledroninezuur wordt geëlimineerd via een trifasisch proces: 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 was geen accumulatie van het werkzaam bestanddeel in plasma na meervoudige doses die elke 28 dagen gegeven werden. De vroege dispositiefasen (α en β , met $t_{1/2}$ waarden zoals hierboven vermeld) vertegenwoordigen waarschijnlijk de snelle opname in het bot en excretie via de nieren.

Zoledroninezuur wordt niet gemetaboliseerd en wordt onveranderd uitgescheiden via de nier. In de eerste 24 uur wordt $39 \pm 16\%$ van de toegediende dosis teruggevonden in de urine, terwijl de rest hoofdzakelijk gebonden wordt aan botweefsel. Deze opname in het bot is gebruikelijk bij alle bifosfonaten en is waarschijnlijk een gevolg van de structurele analogie met pyrofosfaat. Zoals bij andere bifosfonaten, is de retentietijd van zoledroninezuur in botten zeer lang. Het wordt zeer traag afgegeven van het botweefsel terug in de systemische circulatie en uitgescheiden via de nier. De totale lichaamsklaring bedraagt $5,04 \pm 2,5$ l/uur, onafhankelijk van de dosis, geslacht, leeftijd, ras of lichaamsgewicht. De inter- en intra-subject variatie voor plasmaklaring van zoledroninezuur was respectievelijk 36% en 34%. Het verlengen van de infusietijd van 5 tot 15 minuten veroorzaakte een afname van 30% in de zoledroninezuur concentratie aan het einde van de infusie, maar had geen effect op de oppervlakte onder de plasmaconcentratie versus tijd curve.

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

Er werden geen interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Aangezien zoledroninezuur niet wordt gemetaboliseerd in mensen en het bestanddeel weinig of geen capaciteit blijkt te hebben als directwerkende en/of irreversibele metabolisme-afhankelijke inhibitor van P450 enzymen, is het onwaarschijnlijk dat zoledroninezuur de metabole klaring zal reduceren van bestanddelen die via cytochroom P450 enzymesystemen 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, welke gemiddeld 84 ± 29 ml/min (interval 22 tot 143 ml/min) was in de 64 bestudeerde patiënten. Kleine waargenomen verhogingen in de $AUC_{(0-24u)}$ van ongeveer 30% tot 40% bij milde 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 milde ($Cl_{cr}=50-80$ ml/min) en matige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring vanaf 35 ml/min. Het gebruik van Zoledroninezuur Teva Generics 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 eenmalige intraveneuze dosis was 10 mg/kg lichaamsgewicht in muizen en 0,6 mg/kg in ratten. In de eenmalige-dosis-infusiestudies bij honden, werd 1,0 mg/kg (6 keer de aanbevolen therapeutische blootstelling bij de mens, op basis van de AUC), toegediend over 15 minuten goed verdragen, zonder renale effecten.

Sub-chronische en chronische toxiciteit

In de intraveneuze-infusiestudies werd de renale verdraagbaarheid van zoledroninezuur vastgesteld in ratten, waarbij ze zes keer in totaal 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 blootstelling in de mens zijn). Vijf infusies gedurende 15 minuten van 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 intraveneuze bolusstudies verminderden de doses die goed werden verdragen met toenemende studieduur: 0,2 en 0,02 mg/kg/dag werd 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 op voldoende wijze de maximale geplande blootstelling bij de mens overschrijden, produceerden 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 bevinding in de herhaalde-dosisstudies bestond uit toegenomen primaire spongiosa in de metafyse van pijpbeenderen bij dieren in de groei bij bijna alle doses. Dit 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 skeletmalformaties. Dystokie werd waargenomen bij de laagste dosis (0,01 mg/kg lichaamsgewicht) getest bij ratten. In konijnen werden geen teratogene of embryonale/foetale effecten waargenomen, hoewel toxiciteit in het moederdier was gesteld op 0,1 mg/kg vanwege afgenomen serumcalciumwaarden.

Mutageniciteit en carcinogeen potentieel

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol
Natriumcitraat
Water voor injecties

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 100 ml en is daarmee in wezen natriumvrij

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet in contact komen met calcium-bevattende oplossingen. Dit geneesmiddel mag niet gemengd of intraveneus toegediend worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 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 tot 8°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Voor bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 ml meerlaagse polyolefin/styreen-ethyleen-butyleen (SEB) zak met een SFC polypropyleen infusiepoort overzak afgesloten met een rubber stop en afbreekbare dop.
Elke zak bevat 100 ml oplossing

Zoledroninezuur Teva Generics wordt geleverd in meervoudige verpakkingen met 5 of 10 zakken (5 zakken van 100 ml of 10 zakken van 100 ml).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voor éénmalig gebruik.

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

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

Indien dit geneesmiddel in de koelkast bewaard wordt, moet het eerst op kamertemperatuur gebracht worden voordat het wordt toegediend. Aseptische technieken moeten gevolgd worden tijdens de bereiding van de infusie.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

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

01/04/2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

6 augustus 2014

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 VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN 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 fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
HU-2100 Godollo
Hongarije

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel dienen de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende partij te zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage 1: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is 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 - risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke 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-updates.

Een RMP-update 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.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (zonder 'blue box')****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie in flessen
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke fles bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
Elke ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

1 fles van 100 ml

Onderdeel van een meervoudige verpakking, kan niet apart verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Lees voor gebruik de bijsluiter

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T 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)

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS VOOR MEERVOUDIGE VERPAKKING (met 'blue box')****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie in flessen
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén fles bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
Elke ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
100 ml

Meervoudige verpakking: 5 flessen x 100 ml
Meervoudige verpakking: 10 flessen x 100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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
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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**VERZENDDOOS (met 'blue box')****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie in flessen
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén fles bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
Elke ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
1 fles van 100 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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
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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd.

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE KLEINVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

Etiket fles

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén fles bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
Elke ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Voor eenmalig gebruik.
Lees voor gebruik de bijsluiter

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

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na opening: 24 uur bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN 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
2031GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd.

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE PRIMAIRE VERPAKKING
MOETEN WORDEN VERMELD**

ZAK(zonder 'blue box')

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén zak bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
Elke ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Voor eenmalig gebruik.
Lees voor gebruik de bijsluiter

**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
Na opening: 24 uur bij 2°C - 8°C

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

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
2031GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE INTERMEDIAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OVERZAK (zonder 'blue box')

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén zak bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
Elke ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

1 zak van 100 ml

Onderdeel van een meervoudige verpakking, kan niet apart verkocht worden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Voor eenmalig gebruik.

Lees voor gebruik de bijsluiter

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T 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

Bewaren beneden 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd.

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS (met 'blue box')****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Eén zak bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
Elke ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie
meervoudige verpakking: 5 flessen x 100 ml
meervoudige verpakking: 10 flessen x 100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.
Voor eenmalig gebruik.
Lees voor gebruik de bijsluiter

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
Na opening: 24 uur bij 2°C - 8°C

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren beneden 30°C.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

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

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is geaccepteerd.

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie in flessen 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 Zoledroninezuur Teva Generics 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. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zoledroninezuur Teva Generics bevat de werkzame stof zoledroninezuur. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die bisfosfonaten genoemd worden en wordt gebruikt om postmenopauzale vrouwen en mannen met osteoporose of osteoporose veroorzaakt door behandeling met steroïden, en de botziekte van Paget te behandelen.

Osteoporose

Osteoporose is een ziekte waarbij de botten zwakker en brozer worden, wat vaak voorkomt bij vrouwen na de overgang, maar ook kan voorkomen bij mannen. Tijdens de overgang stoppen de eierstokken van de vrouw met het aanmaken van het vrouwelijke hormoon oestrogeen, dat helpt om de botten gezond te houden. Na de overgang treedt botverlies op, de botten worden brozer en breken makkelijker. Osteoporose kan ook bij mannen en vrouwen voorkomen ten gevolge van het langdurig gebruik van steroïden, wat een effect kan hebben op de sterkte van botten. Veel patiënten met osteoporose hebben geen ziekteverschijnselen maar lopen toch risico op botbreuken, omdat osteoporose hun botten brozer heeft gemaakt. Verlaagde concentratie van geslachtshormonen in het bloed, met name oestrogenen die omgezet worden uit androgenen, spelen ook een rol in het meer geleidelijk botverlies dat waargenomen wordt bij mannen. Zowel bij vrouwen als bij mannen versterkt dit middel het bot en zorgt ervoor dat het minder snel breekt.

Botziekte van Paget

Het is normaal dat oud bot verwijderd en vervangen wordt door nieuw bot. Dit proces noemt men remodellering. Bij de ziekte van Paget gebeurt de remodellering 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. Dit middel werkt door de remodellering 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 u geeft voordat de toediening van dit middel plaatsvindt.

Wanneer mag u dit middel NIET gebruiken?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft hypocalciëmie (dit betekent dat de calciumwaarden in uw bloed te laag zijn).
- U heeft ernstige nierproblemen.
- U bent zwanger.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u dit middel toegediend krijgt, informeer uw arts:

- als u behandeld wordt met andere bisfosfonaten, aangezien gecombineerde effecten van deze geneesmiddelen gelijktijdig ingenomen met dit middel onbekend zijn. Hieronder vallen o.a. Zometa of Aclasta (geneesmiddelen die ook zoledroninezuur bevatten en gebruikt worden voor de behandeling van dezelfde ziekte of osteoporose en andere niet-kanker ziektes van de botten).
- als u een nierprobleem heeft of heeft gehad.
- als u niet dagelijks calciumsupplementen kunt innemen.
- als bij u sommige of alle bijnierschlieren in uw hals operatief verwijderd zijn.
- als delen van uw darm verwijderd zijn.

Voordat u een behandeling krijgt met dit middel, vertel het uw arts als u pijn, zwelling of gevoelloosheid van uw tandvlees, kaak of beide heeft (of heeft gehad), of indien uw kaken zwaar aanvoelen, of indien u een tand heeft verloren.

Voordat u door een tandarts behandeld wordt of een gebitsoperatie ondergaat, vertel uw tandarts dan dat u behandeld wordt met dit middel.

Monitoring onderzoek

Uw arts dient een bloedonderzoek te doen om uw nierfunctie te controleren (creatininegehalten) voorafgaand aan elke dosis van dit middel. Het is belangrijk dat u minstens twee glazen vloeistof (zoals water) drinkt, binnen een paar uur voor de toediening van dit middel, zoals aangegeven door uw zorgverlener.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen voor personen onder de 18 jaar. Het gebruik van dit middel bij kinderen en jongeren is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zoledroninezuur Teva Generics 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, apotheker of verpleegkundige.

Het is met name 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 zwanger bent of borstvoeding geeft, denkt dat u zwanger bent of zwanger wenst te worden.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt wanneer u dit middel neemt, rijd dan niet of bedien geen machines totdat u zich beter voelt.

Zoledroninezuur Teva Generics bevat natrium

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

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, of verpleegkundige.

Uw arts dient een bloedtest af te nemen om uw nierfunctie (creatinineconcentratie) te controleren vóór elke dit middel toediening. Het is belangrijk dat u ten minste 1 of 2 glazen vloeistof (zoals water) drinkt, binnen enkele uren voordat u dit middel krijgt toegediend, zoals aangegeven door uw arts of verpleegkundige.

Osteoporose

De gebruikelijke dosering is 5 mg, toegediend door uw arts of verpleegkundige één keer per jaar als een infuus in een ader. De infusie zal ten minste 15 minuten duren.

Indien u recent uw heup heeft gebroken, dan wordt het aanbevolen dat dit middel twee of meer weken na uw heupoperatie wordt toegediend.

Het is belangrijk calcium en vitamine D-supplementen (bijv. tabletten) in te nemen, zoals voorgeschreven door uw arts.

Voor osteoporose werkt dit middel gedurende één jaar. Uw arts zal u laten weten wanneer u terug moet komen voor uw volgende dosis.

Ziekte 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. Dit middel 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 calcium en vitamine D-supplementen (bijv. tabletten) in te nemen gedurende ten minste de eerste 10 dagen nadat dit middel 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 van een te lage calciumconcentratie.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zorg ervoor dat u voldoende drinkt (ten minste één of twee glazen) voor en na de behandeling met dit middel, volgens de aanwijzingen van uw arts. Dit zal helpen om uitdroging te voorkomen. U mag normaal eten op de dag dat u met dit middel wordt behandeld. Dit is met name belangrijk voor patiënten die diuretica ("plaspillen") innemen en voor oudere patiënten.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

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

Indien u erover denkt met de dit middel behandeling te stoppen, laat dan uw volgende afspraak doorgaan en bespreek dit dan met uw arts. Uw arts zal u raad geven en beslist hoe lang u met dit middel 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. In de meeste gevallen is geen specifieke behandeling vereist.

Bijwerkingen gerelateerd aan de eerste infusie komen zeer vaak voor (treden op bij meer dan 30% van de patiënten), maar 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 dit middel. De symptomen zijn gewoonlijk mild tot matig en verdwijnen binnen drie dagen. Uw arts kan u aanraden een milde pijnstiller te nemen zoals ibuprofen of paracetamol om deze bijwerkingen te verminderen. De kans dat deze bijwerkingen optreden neemt af bij volgende dit middel doses.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

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

Onregelmatig hartritme (boezemfibrilleren) werd opgemerkt bij patiënten die dit middel kregen ter behandeling van postmenopauzale osteoporose. Het is momenteel niet duidelijk of dit middel dit onregelmatig hartritme veroorzaakt, maar u moet dit uw arts melden als u dergelijke symptomen ervaart nadat u dit middel werd toegediend. Zwelling en/of pijn op de plaats van toediening kan optreden.

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

Huidreacties zoals roodheid.

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

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

Pijn in de mond, tanden en kaak, zwelling of zweren in de mond, gevoelloosheid of een gevoel van zwaarte in de kaak of het loskomen van een tand. Dit kunnen tekens zijn van botschade in het kaakbeen (osteonecrose). Vertel dit onmiddellijk aan uw tandarts als u dergelijke symptomen ervaart.

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

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

Dit middel kan ook andere bijwerkingen veroorzaken

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

Koorts.

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

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.

Bij patiënten met de ziekte van Paget werden symptomen gemeld 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.

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

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, opvliegers, 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 ribbenkas, gewrichtsontsteking, spierzwakte, afwijkende uitslagen nieronderzoek, abnormaal frequent urineren, zwelling van de handen, enkels of voeten, dorst, tandpijn, smaakstoornissen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

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.

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 post-dosissymptomen zoals koorts, braken en diarree.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. 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.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige weet hoe dit middel het beste bewaard kan worden.

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de fles en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Voor de ongeopende fles zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Na openen van de fles is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C en 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. 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. Laat de gekoelde oplossing op kamertemperatuur komen voor toediening.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u enige verkleuring of deeltjes in de oplossing bemerkt.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en aanvullende informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is zoledroninezuur. Eén fles bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat). Elke ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

Hoe ziet Zoledroninezuur Teva Generics eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zoledroninezuur Teva Generics is een heldere en kleurloze oplossing voor infusie. Het is beschikbaar in een heldere plastic fles. Elke fles bevat 100 ml oplossing. Het wordt geleverd in verpakkingsgrootten met 1, 5 en 10 flessen. De verpakkingsgrootten met 5 en 10 flessen zijn alleen verkrijgbaar meervoudige verpakkingen met 5 of 10 verpakkingen, met elk 1 fles.

Niet alle verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hongarije

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 0801

Österreich

Ratiopharm Arzenimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +44 1323 501 111

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Lietuva

UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

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

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 medisch personeel.

Hoe moet Zoledroninezuur Teva Generics bereid en toegediend worden?

- Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie is klaar voor gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Elke niet gebruikte oplossing moet weggegooid worden. Uitsluitend heldere oplossing, vrij van deeltjes en verkleuring mag gebruikt worden. Zoledroninezuur Teva Generics mag niet gemengd of intraveneus toegediend worden met andere geneesmiddelen en moet toegediend worden via een aparte infusielijn met beluchting met een constante infusiesnelheid. De infusietijd mag niet minder dan 15 minuten zijn. Zoledroninezuur Teva Generics mag niet in contact komen met andere calciumbevattende 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 Zoledroninezuur Teva Generics 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 fles.
- Voor de ongeopende fles zijn er geen speciale bewaarcondities.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C en 25°C, het geneesmiddel moet onmiddellijk gebruikt worden om microbiologische contaminatie te voorkomen. 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.

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie in zakken zoledroninzuur

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 veel 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 Zoledroninezuur Teva Generics 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 Zoledroninezuur Teva Generics en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Zoledroninezuur Teva Generics bevat de werkzame stof zoledroninezuur. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die bisfosfonaten genoemd worden en wordt gebruikt om postmenopauzale vrouwen en mannen met osteoporose of osteoporose veroorzaakt door behandeling met steroïden, en de botziekte van Paget te behandelen.

Osteoporose

Osteoporose is een ziekte waarbij de botten zwakker en brozer worden, wat vaak voorkomt bij vrouwen na de overgang, maar ook kan voorkomen bij mannen. Tijdens de overgang stoppen de eierstokken van de vrouw met het aanmaken van het vrouwelijke hormoon oestrogeen, dat helpt om de botten gezond te houden. Na de overgang treedt botverlies op, de botten worden brozer en breken makkelijker. Osteoporose kan ook bij mannen en vrouwen voorkomen ten gevolge van het langdurig gebruik van steroïden, wat een effect kan hebben op de sterkte van botten. Veel patiënten met osteoporose hebben geen ziekteverschijnselen maar lopen toch risico op botbreuken, omdat osteoporose hun botten brozer heeft gemaakt. Verlaagde concentratie van geslachtshormonen in het bloed, met name oestrogenen die omgezet worden uit androgenen, spelen ook een rol in het meer geleidelijk botverlies dat waargenomen wordt bij mannen. Zowel bij vrouwen als bij mannen versterkt dit middel het bot en zorgt ervoor dat het minder snel breekt.

Botziekte van Paget

Het is normaal dat oud bot verwijderd en vervangen wordt door nieuw bot. Dit proces noemt men remodellering. Bij de ziekte van Paget gebeurt de remodellering 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. Dit middel werkt door de remodellering 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 u geeft voordat de toediening van dit middel plaatsvindt.

Wanneer mag u dit middel NIET gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft hypocalciëmie (dit betekent dat de calciumwaarden in uw bloed te laag zijn).
- U heeft ernstige nierproblemen.
- U bent zwanger.
- U geeft borstvoeding.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u dit middel toegediend krijgt, informeer uw arts:

- als u behandeld wordt met andere bisfosfonaten, aangezien gecombineerde effecten van deze geneesmiddelen gelijktijdig ingenomen met dit middel onbekend zijn. Hieronder vallen o.a. Zometa of Aclasta (geneesmiddelen die ook zoledroninezuur bevatten en gebruikt worden voor de behandeling van dezelfde ziekte of osteoporose en andere niet-kanker ziektes van de botten).
- als u een nierprobleem heeft of heeft gehad.
- als u niet dagelijks calciumsupplementen kunt innemen.
- als bij u sommige of alle bijnierschlieren in uw hals operatief verwijderd zijn.
- als delen van uw darm verwijderd zijn.

Voordat u een behandeling krijgt met dit middel, vertel het uw arts als u pijn, zwelling of gevoelloosheid van uw tandvlees, kaak of beide heeft (of heeft gehad), of indien uw kaken zwaar aanvoelen, of indien u een tand heeft verloren.

Voordat u door een tandarts behandeld wordt of een gebitsoperatie ondergaat, vertel uw tandarts dan dat u behandeld wordt met dit middel.

Monitoring onderzoek

Uw arts dient een bloedonderzoek te doen om uw nierfunctie te controleren (creatininegehaltes) voorafgaand aan elke dosis van dit middel. Het is belangrijk dat u minstens twee glazen vloeistof (zoals water) drinkt, binnen een paar uur voor de toediening van dit middel, zoals aangegeven door uw zorgverlener.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Dit middel wordt niet aanbevolen voor personen onder de 18 jaar. Het gebruik van dit middel bij kinderen en jongeren is niet onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Zoledroninezuur Teva Generics 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, apotheker of verpleegkundige.

Het is met name 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 zwanger bent of borstvoeding geeft, denkt dat u zwanger bent of zwanger wenst te worden.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u een geneesmiddel gebruikt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt wanneer u dit middel neemt, rijdt dan niet of bedien geen machines totdat u zich beter voelt.

Zoledroninezuur Teva Generics bevat natrium

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

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, of verpleegkundige.

Osteoporose

De gebruikelijke dosering is 5 mg, toegediend door uw arts of verpleegkundige één keer per jaar als een infuus in een ader. De infusie zal ten minste 15 minuten duren.

Indien u recent uw heup heeft gebroken, dan wordt het aanbevolen dat dit middel twee of meer weken na uw heupoperatie wordt toegediend.

Het is belangrijk calcium en vitamine D-supplementen (bijv. tabletten) in te nemen, zoals voorgeschreven door uw arts.

Voor osteoporose werkt dit middel gedurende één jaar. Uw arts zal u laten weten wanneer u terug moet komen voor uw volgende dosis.

Ziekte 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. Dit middel 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 calcium en vitamine D-supplementen (bijv. tabletten) in te nemen gedurende ten minste de eerste 10 dagen nadat dit middel 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 van een te lage calciumconcentratie.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

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

Indien u erover denkt de behandeling met dit middel te stoppen, laat dan uw volgende afspraak doorgaan en bespreek dit dan met uw arts. Uw arts zal u raad geven en beslist hoe lang u met dit middel 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. In de meeste gevallen is geen specifieke behandeling vereist.

Bijwerkingen gerelateerd aan de eerste infusie komen zeer vaak voor (treden op bij meer dan 30% van de patiënten), maar 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 dit middel. De symptomen zijn gewoonlijk mild tot matig en verdwijnen binnen drie dagen. Uw arts kan u aanraden een milde pijnstiller te nemen zoals ibuprofen of paracetamol om deze bijwerkingen te verminderen. De kans dat deze bijwerkingen optreden neemt af bij volgende dit middel doses.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijn

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

Onregelmatig hartritme (boezemfibrilleren) werd opgemerkt bij patiënten die dit middel kregen ter behandeling van postmenopauzale osteoporose. Het is momenteel niet duidelijk of dit middel dit onregelmatig hartritme veroorzaakt, maar u moet dit uw arts melden als u dergelijke symptomen ervaart nadat u dit middel werd toegediend. Zwelling en/of pijn op de plaats van toediening kan optreden.

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

Huidreacties zoals roodheid.

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

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

Pijn in de mond, tanden en kaak, zwelling of zweren in de mond, gevoelloosheid of een gevoel van zwaarte in de kaak of het loskomen van een tand. Dit kunnen tekens zijn van botschade in het kaakbeen (osteonecrose). Vertel dit onmiddellijk aan uw tandarts als u dergelijke symptomen ervaart.

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

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

Dit middel kan ook andere bijwerkingen veroorzaken

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

Koorts.

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

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. Bij patiënten met de ziekte van Paget werden symptomen gemeld 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.

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

Griep, infecties van de bovenste luchtwegen, afgenomen aantal rode bloedcellen, verlies van eetlust, slapeloosheid, 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, opvliegers, 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 ribbenkas, gewrichtsontsteking, spierzwakte, afwijkende uitslagen nieronderzoek, abnormaal frequent urineren, zwelling van de handen, enkels of voeten, dorst, tandpijn, smaakstoornissen.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers)

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.

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 post-dosissymptomen 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 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.

Uw arts, apotheker of verpleegkundige weet hoe dit middel het beste bewaard kan worden.

- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden 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.
- Bewaren beneden 30°C.
- Na openen van de fles is chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C en 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te 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 tot 8°C. Laat de gekoelde oplossing op kamertemperatuur komen voor toediening.
- Gebruik dit geneesmiddel niet als u enige verkleuring of deeltjes in de oplossing bemerkt.
- Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en aanvullende informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is zoledroninezuur. Eén zak bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat). Elke ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

Hoe ziet Zoledroninezuur Teva Generics eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Zoledroninezuur Teva Generics is een heldere en kleurloze oplossing voor infusie. Het is beschikbaar in een polyolefin/styreen-ethyleen-butyleen (SEB) folie zak met een folie overzak. Het wordt geleverd in meervoudige verpakkingen met 5 of 10 zakken.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel worden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő

Hongarije

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

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:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium S.A.
Tél: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Magyarország

Teva Magyarország Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Malta

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

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti
filiaal
Tel: +372 661 080

Österreich

ratiopharm Arzenimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 214 235 910

France

Teva Santé
Tel: +33 1 55 91 7800

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Ísland

Teva UK Limited
Sími: +44 1323 501 111

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Italia

Suomi/Finland

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

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija
UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1323 501 111

Lietuva
UAB “Sicor Biotech”
Tel: +370 5 266 02 03

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

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

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De volgende informatie is alleen bestemd voor medisch personeel.

Hoe moet Zoledroninezuur Teva Generics in zakken bereid en toegediend worden?

- Zoledroninezuur Teva Generics 5 mg oplossing voor infusie in zakken is klaar voor gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Elke niet gebruikte oplossing moet weggegooid worden. Uitsluitend heldere oplossing, vrij van deeltjes en verkleuring mag gebruikt worden. Zoledroninezuur Teva Generics mag niet gemengd of intraveneus toegediend worden met andere geneesmiddelen en moet toegediend worden via een aparte infusielijn met beluchting met een constante infusiesnelheid. De infusietijd mag niet minder dan 15 minuten zijn. Zoledroninezuur Teva Generics mag niet in contact komen met andere calciumbevattende 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 Zoledroninezuur Teva Generics 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 zak.
- Bewaren beneden 30°C.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 tot 8°C en 25°C, het geneesmiddel moet onmiddellijk gebruikt worden om microbiologische contaminatie te voorkomen. 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.