

Samenvatting van de productkenmerken

1 NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml, steriel concentraat

2 KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een injectieflacon met 5 ml concentraat bevat 4 mg zoledroninezuur, wat overeenkomt met 4,264 mg zoledroninezuur-monohydraat.

Eén ml concentraat bevat 0,8 mg zoledroninezuur, wat overeenkomt met 0,8529 mg zoledroninezuur-monohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3 FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie
Heldere en kleurloze oplossing.
pH-waarde van het onverdunde product: 6,0-6,6

4 KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml dient alleen te worden voorgeschreven en toegediend aan patiënten door professionele zorgverleners die ervaring hebben met de toediening van intraveneuze bisfosfonaten.

Patiënten die behandeld worden met Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml moeten de patiëntenbijsluiter en de patiëntenherinneringskaart ontvangen.

Dosering

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

Volwassenen en bejaarden

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

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

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

Behandeling van TIH

Volwassenen en bejaarden

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

Nierinsufficiëntie

TIH:

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

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

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

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

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

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

Na de start van de therapie moet serumcreatinine worden gemeten vóór elke dosis Zoledroninezuur Synthron 4 mg/5 ml en mag een behandeling niet worden ingesteld als de nierfunctie is verslechterd. In het klinische onderzoek wordt een verslechtering van de nierfunctie op de volgende manier gedefinieerd:

- voor patiënten met normale basislijn serumcreatinine ($<1,4$ mg/dl of <124 $\mu\text{mol/l}$), een stijging van 0,5 mg/dl of 44 $\mu\text{mol/l}$;
- voor patiënten met abnormale basislijn serumcreatinine ($>1,4$ mg/dl of >124 $\mu\text{mol/l}$), een stijging van 1,0 mg/dl of 88 $\mu\text{mol/l}$.

In de klinische studies werd de behandeling met Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml slechts hervat wanneer de creatininespiegel was teruggekeerd tot beneden 10 % boven de basislijn (zie rubriek 4.4). De behandeling met Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml moet worden hervat met dezelfde dosis als die gegeven vóór de onderbreking van de behandeling.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van zoledroninezuur bij kinderen in de leeftijd van 1 jaar tot 17 jaar is niet vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in de rubriek 5.1, maar er kan geen dosisaanbeveling worden gedaan.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml, verder verdund in 100 ml (zie rubriek 6.6) moet gegeven worden als een enkelvoudige intraveneuze infusie in niet minder dan 15 minuten.

Bij patiënten met milde tot matige nierinsufficiëntie worden gereduceerde Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml doseringen aanbevolen (zie rubriek “Dosering” hierboven en rubriek 4.4).

Instructies voor het klaarmaken van gereduceerde doses zoledroninezuur

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

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

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

Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml mag niet worden gemengd met calcium of met andere infusieoplossingen die divalente kationen bevatten zoals Ringer's oplossing en moet toegediend worden als een enkelvoudige intraveneuze oplossing via een afzonderlijke infusielijn.

Patiënten moeten goed gehydrateerd worden gehouden voor en na de toediening van Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor andere bisfosfonaten of voor één van de hulpstoffen vermeld in rubriek 6.1.
- Het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.6)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Algemeen

Patiënten dienen te worden geëvalueerd alvorens Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml wordt toegediend om te verzekeren dat zij een voldoende hoeveelheid lichaamsvocht hebben.

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

Standaard aan hypercalciëmie gerelateerde metabole parameters, zoals serumspiegels van calcium, fosfaat en magnesium dienen zorgvuldig te worden gecontroleerd na aanvang van de therapie met

zoledroninezuur. Indien hypocalciëmie, hypofosfatemie of hypomagnesiëmie optreedt, kan een kortdurende aanvullende behandeling noodzakelijk zijn. Onbehandelde hypercalciëmie-patiënten vertonen over het algemeen een bepaalde mate van nierinsufficiëntie, en daarom dient te worden overwogen de nierfunctie zorgvuldig te volgen.

Patiënten die behandeld worden met Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml mogen niet gelijktijdig worden behandeld met een ander geneesmiddel dat zoledroninezuur bevat of enig ander bisfosfonaat omdat de gecombineerde effecten van deze middelen niet bekend zijn.

Nierinsufficiëntie

Patiënten met TIH en met tekenen van verslechtering van de nierfunctie dienen op de gepaste wijze geëvalueerd te worden, in overweging nemend of de mogelijke voordelen van een behandeling met Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml opwegen tegen de mogelijke risico's.

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

Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml is in verband gebracht met meldingen van renale disfunctie. Factoren die de kans op verslechtering van de nierfunctie kunnen verhogen, omvatten dehydratie, vooraf bestaande nierinsufficiëntie, veelvoudige cycli van zoledroninezuur en andere bisfosfonaten, alsook het gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen. Hoewel het risico wordt verkleind door een dosis van 4 mg zoledroninezuur toe te dienen over een periode van 15 minuten, kan verslechtering van de nierfunctie toch optreden. Verslechtering van de nierfunctie, progressie tot nierfalen en dialyse zijn gerapporteerd bij patiënten na de initiële dosis of een enkelvoudige dosis van 4 mg zoledroninezuur. Verhoging van serumcreatinine treden ook op bij sommige patiënten met chronische toediening van Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml in doses aanbevolen voor de preventie van botcomplicaties, hoewel minder frequent.

De serumcreatininespiegels van patiënten moeten worden onderzocht vóór elke dosis Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml. Bij de start van de behandeling van patiënten met botmetastasen met milde tot matige nierinsufficiëntie, worden lagere doses zoledroninezuur aanbevolen. Bij patiënten die tekenen vertonen van verslechterde nierfunctie gedurende de behandeling, mag Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml niet meer worden toegediend. Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml mag enkel worden hervat wanneer serumcreatinine terugkeert tot beneden 10 % boven de basislijn. De behandeling met Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml moet worden hervat met dezelfde dosis als die gegeven vóór de onderbreking van de behandeling.

Met het oog op de mogelijke impact van zoledroninezuur op de nierfunctie, het ontbreken van klinische veiligheidsgegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (in klinisch onderzoek gedefinieerd als serumcreatinine ≥ 400 $\mu\text{mol/l}$ of $\geq 4,5$ mg/dl voor patiënten met TIH en ≥ 265 $\mu\text{mol/l}$ of $\geq 3,0$ mg/dl voor patiënten met kanker respectievelijk botmetastasen) bij aanvang en slechts beperkte farmacokinetische gegevens bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie bij aanvang (creatinineklaring < 30 ml/min), is het gebruik van Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie niet aanbevolen.

Leverinsufficiëntie

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

Osteonecrose

Osteonecrose van het kaakbeen

Osteonecrose van het kaakbeen (ONJ) werd soms gerapporteerd in klinische studies bij patiënten die met Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml behandeld worden. Postmarketing ervaring en de literatuur suggereren een hogere frequentie van ONJ-rapporten op basis van het type tumor (gevorderde

borstkanker, multipel myeloom). Een studie toonde aan dat ONJ hoger was bij myelomapatiënten in vergelijking met andere kankers (zie rubriek 5.1).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet uitgesteld worden bij patiënten met ongenezen open wonden aan het weke weefsel in de mond, met uitzondering van medische noodsituaties.

Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde en een individuele risicobatenanalyse worden aanbevolen voordat de behandeling met bisfosfonaten wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren

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

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

Alle patiënten moeten aangemoedigd worden gedurende de behandeling met Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml een goede mondhygiëne aan te houden, routinematige gebitscontroles te ondergaan, en onmiddellijk alle orale symptomen te melden zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of wondvocht. Tijdens de behandeling mogen invasieve tandheelkundige ingrepen enkel na zorgvuldige overweging uitgevoerd worden en dienen vermeden te worden kort voor of na de toediening van zoledroninezuur. Bij patiënten die osteonecrose van het kaakbeen ontwikkelen tijdens een therapie met bisfosfonaten, kan een tandheelkundige ingreep de toestand verergeren. Voor patiënten bij wie een tandheelkundige ingreep vereist is, zijn er geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van het kaakbeen vermindert.

Het behandelingschema voor patiënten die osteonecrose van het kaakbeen ontwikkelen, moet opgezet worden in nauwe samenwerking tussen de behandelend arts en een tandarts of mondchirurg die ervaren is in de behandeling van osteonecrose van het kaakbeen.

Tijdelijke onderbreking van de behandeling met zoledroninezuur moet overwogen worden totdat de aandoening is verbeterd en bijdragende risicofactoren verminderd zijn waar mogelijk.

Osteonecrose van andere anatomische plaatsen

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samengang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroiden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van

osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder chronische oorinfecties optreden.

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

Pijn van het skeletspierstelsel

Tijdens post-marketing ervaring zijn ernstige en soms invaliderende bot-, gewrichts-, en/of spierpijn gerapporteerd bij patiënten die zoledroninezuur kregen toegediend. Deze meldingen waren echter

weinig frequent. De tijd tot het eerste optreden van symptomen varieerde van één dag tot verschillende maanden na het starten van de behandeling. Bij de meeste patiënten trad verlichting van de symptomen op na het stopzetten van de behandeling. Bij een deelgroep traden de symptomen opnieuw op wanneer zoledroninezuur of een ander bisfosfonaat opnieuw werd toegediend.

Atypische femurfracturen

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

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

Hypocalciëmie

Hypocalciëmie is gemeld bij patiënten behandeld met zoledroninezuur. Hartritmestoornissen en neurologische bijwerkingen (zoals convulsies, hypo-esthesie en tetanie) zijn gemeld als gevolg van gevallen van ernstige hypocalciëmie. Gevallen van ernstige hypocalciëmie waarbij ziekenhuisopname vereist was zijn gemeld. In sommige gevallen kan de hypocalciëmie levensbedreigend zijn (zie rubriek 4.8). Voorzichtigheid wordt aangeraden wanneer Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml gelijktijdig toegediend wordt met geneesmiddelen die hypocalciëmie veroorzaken, aangezien ze een synergistisch effect kunnen vertonen, resulterend in een ernstige hypocalciëmie (zie rubriek 4.5). Serum calcium moet worden bepaald en hypocalciëmie moet worden gecorrigeerd vóór het starten van de behandeling met Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml. Patiënten moeten voldoende calcium en vitamine D supplementen krijgen.

Hulpstof met bekend effect:

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon (5 ml) en is dus feitelijk natrium-vrij. Indien echter een gewone zoutoplossing (0,9% w/v natriumchloride-oplossing) gebruikt wordt voor de verdunning van zoledroninezuur voorafgaand aan de toediening, zal de dosis toegediend natrium hoger zijn.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

In klinische studies werd Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml gelijktijdig toegediend met veel gebruikte anti-kankermiddelen, diuretica, antibiotica en analgetica, zonder dat klinisch zichtbare interacties voorkwamen. Zoledroninezuur vertoont geen merkbare binding aan plasma-eiwitten en remt humane P450 enzymen niet *in vitro* (zie rubriek 5.2), maar er zijn geen formele klinische interactiestudies uitgevoerd.

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

Voorzichtigheid is geboden wanneer Zoledroninezuur Synthron 4 mg/5 ml samen met andere potentieel nefrotoxische geneesmiddelen wordt gebruikt. Eveneens zou aandacht moeten worden besteed aan de mogelijkheid van het ontwikkelen van een hypomagnesiëmie tijdens de behandeling.

Bij patiënten met multipel myeloom kan het risico op renale disfunctie toenemen wanneer Zoledroninezuur Synthron 4 mg/5 ml wordt gebruikt in combinatie met thalidomide.

Voorzichtigheid is geboden als Zoledroninezuur Synthron 4 mg /5 ml wordt toegediend met anti-angiogene geneesmiddelen aangezien een toename van de incidentie van ONJ is waargenomen bij patiënten die gelijktijdig werden behandeld met deze geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van zoledroninezuur bij zwangere vrouwen. Uit voortplantingsstudies bij dieren met zoledroninezuur is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Zoledroninezuur Synthron 4 mg/5 ml dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd om niet zwanger te worden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of zoledroninezuur wordt uitgescheiden in moedermelk. Zoledroninezuur Synthron 4 mg/5 ml is gecontra-indiceerd bij vrouwen die borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

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

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

Bijwerkingen zoals duizeligheid en slaperigheid kunnen een invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen. Daarom is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van Zoledroninezuur Synthron 4 mg/5 ml en het besturen van voertuigen en het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

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

De belangrijke geïdentificeerde risico's met Zoledroninezuur Synthron 4 mg/5 ml binnen de goedgekeurde indicaties zijn: nierfunctiestoornis, osteonecrose van de kaak, acutefasereactie, hypocalciëmie, atriumfibrillatie, anafylaxie, interstitiële longziekten. De frequentie van elk van deze geïdentificeerde risico's wordt weergegeven in Tabel 1.

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

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

Bijwerkingen worden gerangschikt naar frequentie, met de meest frequente eerst, en met de volgende definities: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$); soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$); zeer zelden ($< 1/10,000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Vaak: Anemie

Soms: Thrombocytopenie, leukopenie

Zelden: Pancytopenie

Immuunsysteemaandoeningen

Soms: Overgevoeligheidsreacties

Zelden: Angioneurotisch oedeem

Psychische stoornissen

Soms: Angst, slaapstoornissen

Zelden: Verwardheid

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: Hoofdpijn

Soms: Duizeligheid, paresthesie, dysgeusie, hypo-esthesie, hyperesthesie, beven, slaperigheid

Zeer zelden: Convulsies, hypo-esthesie en tetanie (secundair aan hypocalciëmie)

Oogaandoeningen

Vaak: Conjunctivitis

Soms: Troebel zicht, scleritis en orbitale ontsteking

Zelden: Uveïtis

Zeer zelden: Episcleritis

Hartaandoeningen

Soms: Hypertensie, hypotensie, atriumfibrillatie, hypotensie leidend tot syncope of circulatoire collaps

Zelden: Bradycardie, hartritmestoornissen (secundair aan hypocalciëmie)

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: Dyspnoe, hoest, bronchoconstrictie

Zelden: Interstitiële Longaandoening

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Misselijkheid, braken, verminderde eetlust

Soms: Diarree, constipatie, buikpijn, dyspepsie, stomatitis, droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Pruritus, rash (inclusief erythemateuze en maculaire rash), verhoogd zweten

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Botpijn, myalgie, artralgie, algemene pijn

Soms: Spierspasmen, osteonecrose van de kaak

Zeer zelden: Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfonaatklasse) en van andere anatomische plaatsen met inbegrip van de femur en de heup.

Nier- en urinewegaandoeningen

Vaak: Nierinsufficiëntie

Soms: Acuut nierfalen, hematurie, proteïnurie

Zelden: Verworven Fanconi-syndroom

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: Koorts, griepachtig syndroom (inclusief vermoeidheid, spierstijfheid, malaise en flushing)

Soms: Asthenie, perifere oedeem, reacties ter hoogte van de injectieplaats (inclusief pijn, irritatie, zwelling, verharding), pijn in de borststreek, gewichtstoename, anafylactische reactie/shock, netelroos

Zelden: Artritis en gezichtszwelling als een symptoom van de acutefasereactie

Onderzoeken

Zeer vaak: Hypofosfatemie

Vaak: Verhoogd creatinine en ureum in het bloed, hypocalciëmie

Soms: Hypomagnesiëmie, hypokaliëmie

Zelden: Hyperkaliëmie, hypernatriëmie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Nierfunctiestoornis

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

Osteonecrose van de kaak

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

Atriumfibrillatie

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

Acutefasereactie

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

Atypische femurfracturen

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

Hypocalciëmie-gerelateerde bijwerkingen

Hypocalciëmie is een belangrijk geïdentificeerd risico van zoledroninezuur in de goedgekeurde indicaties. Op basis van de evaluatie van zowel gevallen in klinische studies als postmarketinggevallen is er voldoende bewijsmateriaal om een verband tussen de behandeling met zoledroninezuur, het gerapporteerde voorkomen van hypocalciëmie en de secundaire ontwikkeling van hartritimestoornissen te ondersteunen. Verder is er bewijs voor een verband tussen hypocalciëmie en secundaire neurologische verschijnselen die werden gemeld in deze gevallen, met inbegrip van convulsies, hypo-esthesie en tetanie (zie rubriek 4.4)

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

De klinische ervaring met acute overdosering van Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml is beperkt. Er is melding gedaan van onbedoelde toediening van doses tot 48 mg zoledroninezuur. Patiënten die hogere doses dan aanbevolen (zie rubriek 4.2) toegediend hebben gekregen, dienen zorgvuldig geobserveerd te worden, aangezien verslechtering van de nierfunctie (waaronder nierfalen) en afwijkingen van serumelektrolyten (waaronder calcium, fosfor en magnesium) zijn waargenomen. In het geval van hypocalciëmie moeten, indien klinisch geïndiceerd, infusen met calciumgluconaat worden toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

gemineraliseerd bot, maar het precieze moleculaire mechanisme dat leidt tot de remming van de osteoclastische activiteit is nog niet duidelijk. In langetermijn dierproeven remt zoledroninezuur de botresorptie zonder de vorming, mineralisatie of mechanische eigenschappen van het bot negatief te beïnvloeden.

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

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

- *In vitro*: Inhibitie van de osteoblastische proliferatie, directe cytostatische en pro-apoptotische activiteit op tumorcellen, synergetisch cytostatisch effect met andere anti-kankergeneesmiddelen, anti-adhesie/invasie-activiteit.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

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

In een tweede studie, met betrekking tot andere solide tumoren dan borst- of prostaatkanker, verminderde zoledroninezuur 4 mg op significante wijze het aantal patiënten met een SRE, vertraagde het de mediane tijd tot het eerste SRE met >2 maanden, en verminderde het het morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties. “Multiple event”-analyse toonde een risicoreductie van 30,7 % aan voor het ontwikkelen van SRE's in de groep behandeld met zoledroninezuur 4 mg vergeleken met placebo. Resultaten met betrekking tot de doeltreffendheid zijn samengevat in Tabel 3.

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

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

Mediane tijd tot SRE (dagen)	488	321	NB	NB	NB	640
p-waarde	0,009		0,020		0,055	
Morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties	0,77	1.47	0,20	0,45	0,42	0.89
p-waarde	0,005		0,023		0,060	
Risicoreductie van lijden aan "multiple events"*** (%)	36	-	NVT	NVT	NVT	NVT
p-value	0,002		NVT		NVT	

* Inclusief vertebrale en niet-vertebrale fracturen

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

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

Tabel 3: Resultaten van de doeltreffendheid (andere solide tumoren dan borst- of prostaatanker)

	Alle SRE's (+TIH)		Fracturen*		Radiotherapie van het bot	
	zoledroninezuur 4 mg	Placebo	zoledroninezuur 4 mg	Placebo	zoledroninezuur 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Gedeelte van patiënten met SRE's (%)	39	48	16	22	29	34
p-waarde	0,039		0,064		0,173	
Mediane tijd tot SRE (dagen)	236	155	NB	NB	424	307
p-waarde	0,009		0,020		0,079	
Morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties rate	1,74	2,71	0,39	0,63	1,24	1,89
p-value	0,012		0,066		0,099	
Risicoreductie van lijden aan "multiple events"*** (%)	30,7	-	NVT	NVT	NVT	NVT
p-waarde	0,003		NVT		NVT	

* Inclusief vertebrale en niet-vertebrale fracturen

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

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

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

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

	Alle SRE's (+TIH)		Fracturen*		Radiotherapie van het bot	
	zoledroninezuur 4 mg	Pam 90 mg	zoledroninezuur 4 mg	Pam 90 mg	zoledroninezuur 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Gedeelte van patiënten met SRE's (%)	48	52	37	39	19	24
p-waarde	0,198		0,653		0,037	
Mediane tijd tot SRE (dagen)	376	356	NR	714	NR	NR
p-waarde	0,151		0,672		0,026	
Morbiditeitscijfer m.b.t. botcomplicaties	1,04	1,39	0,53	0,60	0,47	0,71
p-value	0,084		0,614		0,015	
Risicoreductie van lijden aan "multiple events"*** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
p-waarde	0,030		NA		NA	

* Inclusief vertebrale en niet-vertebrale fracturen

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

NB = Niet Bereikt

NVT = Niet Van Toepassing

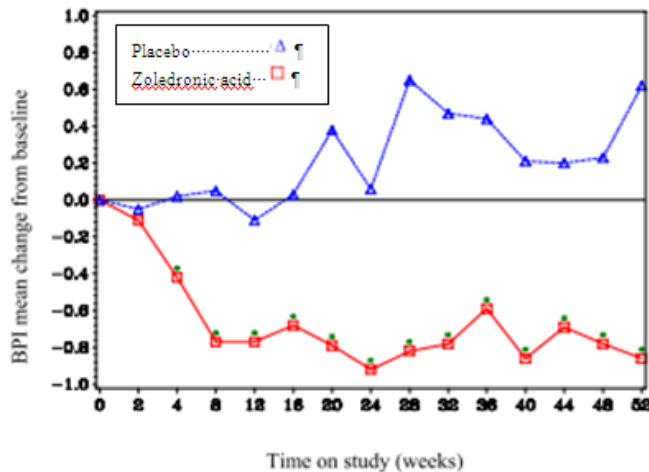
Zoledroninezuur 4 mg is eveneens onderzocht in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebo-gecontroleerd onderzoek bij 228 patiënten met gedocumenteerde botmetastasen als gevolg van borstkanker, om het effect van 4 mg zoledroninezuur op de botcomplicatie (SRE) rate ratio te evalueren, berekend als het totale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

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

In de met zoledroninezuur behandelde groep werd een statistisch significante verbetering in pijnscores (door gebruik te maken van de "Brief Pain Inventory", BPI) waargenomen na 4 weken en bij ieder volgend tijdstip gedurende de studie, wanneer dit met placebo werd vergeleken (Afbeelding 1). De

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

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



CZOL446EUS122/SWOG studie

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

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

Klinische studieresultaten in de behandeling van TIH

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

Om de effecten van 4 mg zoledroninezuur versus pamidronaat 90 mg te evalueren werden de resultaten van twee belangrijke, in verscheidene centra uitgevoerde studies bij patiënten met TIH gecombineerd in een vooraf geplande analyse. Er was een snellere normalisatie van de gecorrigeerde serumcalciumspiegel op dag 4 voor 8 mg zoledroninezuur en op dag 7 voor 4 mg en 8 mg zoledroninezuur. De volgende responspercentages werden waargenomen:

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

	Dag 4	Dag 7	Dag 10
Zoledroninezuur 4 mg (N=86)	45,3% (p=0.104)	82,6% (p=0.005)*	88,4%
Zoledroninezuur 8 mg (N=90)	55,6% (p=0.021)*	83,3% (p=0.010)*	86,7%
Pamidronaat 90 mg (N=99)	33,3%	63,6%	69,7%

*p-waarden vergeleken met pamidronaat.

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

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

Het primaire eindpunt van de studie was de procentuele verandering ten opzichte van de uitgangswaarde van de minerale botdichtheid (BMD) van de lumbale wervelkolom na 12 maanden behandeling. Het geschatte effect van de behandeling op de BMD was vergelijkbaar, maar de opzet van de studie was niet voldoende robuust om niet-inferieure werkzaamheid aan te tonen voor zoledroninezuur. Er was in het bijzonder geen duidelijk bewijs van werkzaamheid betreffende de incidentie van breuken of pijn. Breuken van de lange beenderen in de onderste ledematen werden als bijwerking gemeld bij ongeveer 24 % (femur) en 14 % (tibia) van de met zoledroninezuur behandelde patiënten versus 12 % en 5 % van de met pamidronaat behandelde patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta, onafhankelijk van het type van de aandoening en het oorzakelijke verband. De totale incidentie van breuken was echter vergelijkbaar voor de patiënten behandeld met zoledroninezuur of met pamidronaat: 43 % (32/74) versus 41 % (31/76). De interpretatie van het risico op breuken is niet

eenduidig omdat bij patiënten met ernstige osteogenesis imperfecta breuken vaak voorkomen als gevolg van het ziekteproces.

Het soort bijwerkingen dat in deze populatie werd waargenomen was vergelijkbaar met de bijwerkingen die eerder waren waargenomen bij volwassenen met gevorderde maligniteiten waarbij het bot aangetast is (zie rubriek 4.8). De bijwerkingen, gerangschikt naar frequentie, zijn weergegeven in Tabel 6. De volgende algemeen overeengekomen classificatie wordt gebruikt: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), soms ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), zeer zelden ($< 1/10,000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: hoofdpijn

Hartaandoeningen

Vaak: Tachycardie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Vaak: Nasofaryngitis

Maagdarmstelselaandoeningen

Zeer vaak: Braken, misselijkheid

Vaak: Buikpijn

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Vaak: Pijn in de ledematen, artralgie, skeletspierpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Zeer vaak: Pyrexie, vermoeidheid

Vaak: Acutefasereactie, pijn

Onderzoeken

Zeer vaak: Hypocalciëmie

Vaak: Hypofosfatemie

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

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Na starten van het zoledroninezuurinfuus steeg de plasmaconcentratie van zoledroninezuur snel, een piek bereikend aan het einde van de infuusperiode, gevolgd door een snelle daling tot <10 % van de piek na 4 uur en <1 % van de piek na 24 uur, gevolgd door een verlengde periode van zeer lage concentraties die 0,1 % van de piek niet overschrijden en dit tot vóór het tweede infuus van zoledroninezuur op dag 28.

Intraveneus toegediend zoledroninezuur wordt via een trifasisch proces geëlimineerd: een snel bifasisch verdwijnen uit de systemische circulatie met halfwaardetijden van $t_{1/2\alpha}$ 0,24 en $t_{1/2\beta}$ 1,87 uur, gevolgd door een lange eliminatiefase met een terminale halfwaardetijd van $t_{1/2\gamma}$ 146 uur. Er trad geen accumulatie van zoledroninezuur in het plasma op na herhaalde toediening van doses elke 28 dagen. Zoledroninezuur wordt niet gemetaboliseerd en wordt onveranderd via de nieren uitgescheiden. Gedurende de eerste 24 uur wordt 39 ± 16 % van de toegediende dosis teruggevonden in de urine, terwijl het restant voornamelijk aan het botweefsel is gebonden. Uit het botweefsel wordt het zeer langzaam terug in de systemische circulatie afgegeven en vindt eliminatie plaats via de nier. De totale lichaamsklaring bedraagt $5,04 \pm 2,5$ l/uur, onafhankelijk van de dosis en niet beïnvloed door geslacht, leeftijd, ras en lichaamsgewicht. Verhogen van de infusietijd van 5 naar 15 minuten veroorzaakte een daling van 30 % van de zoledroninezuurconcentratie bij het einde van de infusie, maar had geen invloed op de oppervlakte onder de plasmaconcentratie versus tijd curve.

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

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

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

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

Speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

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

Sub-chronische en chronische toxiciteit

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

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

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

Reproductietoxiciteit

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

Mutageniciteit en carcinogeen potentieel

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

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mannitol (E421)
Natriumcitraatdihydraat (E331)
Natriumhydroxide (E524) voor pH-aanpassing
Zoutzuur (E507) voor pH-aanpassing
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Om mogelijke onverenigbaarheden te vermijden, moet de bereide oplossing van Zoledroninezuur Synthon 4 mg/5 ml verdund worden met een 0,9 % g/v natriumchloride- of met een 5 % g/v glucose-oplossing.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6.

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

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Flacon: type 1 kleurloze glazen injectieflacon met fluorpolymeer-omhulde bromobutyl rubberen stop en een aluminium dop met flip-top component.

Zoledroninezuur 4 mg / 5 ml concentraat voor oplossing voor infusie wordt geleverd in verpakkingen met 1, 4, 5 of 10 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

Gezondheidszorgmedewerkers wordt aangeraden om ongebruikt zoledroninezuur niet via het afvalwater weg te gooien.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nederland

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

RVG 109522

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 januari 2013

Datum van hernieuwing van de vergunning: 10 mei 2017

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.4 en 5.1: 6 juli 2022.