1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml, oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke fles met 100 ml oplossing voor infusie bevat 5 mg zoledroninezuur.

Elke ml van de oplossing bevat 0,05 mg watervrij zoledroninezuur, wat overeenkomt met 0,0533 mg zoledroninezuur-monohydraat.

Hulpstof met bekend effect:
Dit geneesmiddel bevat 0,306 mmol (7,04 mg) natrium per dosis.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere en kleurloze oplossing (isotonisch, pH tussen 6,0-7,0).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose
- bij postmenopauzale vrouwen
- bij volwassen mannen

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

Behandeling van osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroïde therapie
- bij postmenopauzale vrouwen
- bij volwassen mannen

met een verhoogd risico op fracturen.

Behandeling van de botziekte van Paget bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

<u>Dosering</u>
Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór de toediening van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml. Dit is vooral belangrijk voor ouderen (≥ 65 jaar) en voor patiënten die een diuretische behandeling krijgen.

Het wordt aanbevolen toereikend calcium en vitamine D in te nemen in combinatie met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml toediening.

Osteoporose
Voor de behandeling van postmenopauzale osteoporose, osteoporose bij mannen en de behandeling van osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroïde therapie, 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 Sandoz 5 mg/100 ml-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 Sandoz 5 mg/100 ml-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 Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml. Bovendien wordt het voor patiënten met de ziekte van Paget sterk aanbevolen dat een toereikend calciumsupplement, overeenkomend met minstens tweemaal per dag 500 mg elementaire calcium, gedurende minstens de eerste 10 dagen na de toediening van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml gegarandeerd is (zie rubriek 4.4).

Herbehandeling van de ziekte van Paget: Na initiële behandeling van de ziekte van Paget met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml mag niet gebruikt worden bij patiënten met een creatinineklaring <35 ml/min (zie rubriek 4.3 en 4.4).
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk bij patiënten met een creatinineklaring ≥ 35 ml/min.

Patiënten met leverinsufficiëntie
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Ouderen (≥ 65 jaar)
Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk aangezien de biologische beschikbaarheid, distributie en eliminatie gelijk waren bij oudere en jongere patiënten.

Pediatrische patiënten

Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 5 jaar. De momentele beschikbare gegevens voor kinderen van 5 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening
Intraveneus gebruik.
Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml wordt langzaam 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 Sandoz 5 mg/100 ml.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van de bisfosfonaten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten met hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).
- Ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring <35 ml/mmin (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctie
Het gebruik van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml is gecontra-indiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 35 ml/min) vanwege een verhoogd risico op nierfalen bij deze popoulatie.

Nierinsufficiëntie is waargenomen na toediening van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml (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 Sandoz 5 mg/100 ml toediening. Nierinsufficiëntie werd waargenomen bij patiënten na een éénmalige toediening. Zeldzame gevallen van nierfalen waarvoor dialyse nodig was of met een dodelijke afloop zijn voorgekomen bij patiënten met onderliggende nierinsufficiëntie of met één van de hierbovengenoemde 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 berekend gebaseerd op het huidige lichaamsgewicht met behulp van de Cockcroft-Gault-formule vóór elke Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml dosering.
- Tijdelijke stijging van serumcreatinine kan groter zijn bij patiënten met een onderliggende verminderde nierfunctie.
- Controle van serumcreatinine dient overwogen te worden bij risicopatiënten.
- Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml.
- Een enkele dosis Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml (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 Sandoz 5 mg/100 ml (zie rubriek 4.8).

Een toereikende inname van calcium en vitamine D wordt aanbevolen in combinatie met de toediening van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml. Bovendien wordt het voor patiënten met de ziekte van Paget sterk aanbevolen dat een adequaat calciumsupplement, overeenkomend met minstens tweemaal per dag 500 mg elementaire calcium, gedurende minstens de eerste 10 dagen na de toediening van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 serumcreatinineconcentratie vóór infusie van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml (zie rubriek 4.8).

<u>Osteonecrose van het kaakbeen (ONJ)</u>
Osteonecrose van het kaakbeen werd gemeld in de postmarketingsetting bij patiënten die met zoledroninezuur voor osteoporose behandeld worden (zie rubriek 4.8).

De start van de behandeling of een nieuwe kuur moet uitgesteld worden bij patiënten met ongenezen open wonden aan het weke weefsel in de mond. Een tandheelkundig onderzoek met preventieve tandheelkunde en een individuele risico-baten-analyse worden aanbevolen voordat de behandeling met zoledroninezuur wordt gestart bij patiënten met bijkomende risicofactoren.

De volgende factoren moeten in overweging genomen worden bij evaluatie van het risico dat een patiënt loopt op osteonecrose van het kaakbeen:

- Sterkte van het geneesmiddel dat botresorptie remt (hoger risico voor zeer krachtige middelen), toedieningsweg (hoger risico voor parenterale toediening) en cumulatieve dosis van botresorptietherapie.
- Kanker, comorbiditeiten (bijv. bloedarmoede, stollingsstoornissen, infectie), roken.
- Gelijktijdige behandelingen: corticosteroïden, chemotherapie, angiogeneseremmers, radiotherapie aan hoofd en nek.
- Slechte mondhygiëne, periodontale ziekte, slecht passende gebitsprotheses, voorgeschiedenis van tandziekte, invasieve tandheelkundige ingrepen, bijv. tandextracties.

Alle patiënten moeten aangemoedigd worden gedurende de behandeling met zoledroninezuur een goede mondhygiëne aan te houden, routinematige gebitscontroles te ondergaan, en onmiddellijk alle orale symptomen te melden zoals loszittende tanden, pijn of zwelling, het niet genezen van zweren of wondvocht. Tijdens de behandeling moet voorzichtigheid worden betracht bij het uitvoeren van invasieve tandheelkundige ingrepen en dienen deze vermeden te worden kort voor of na de behandeling met zoledroninezuur.

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

Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang
Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang is gemeld bij gebruik van bisfosfonaten, vooral in samenhang met langdurige behandeling. Mogelijke risicofactoren voor osteonecrose van de uitwendige gehoorgang zijn onder andere gebruik van steroïden en chemotherapie en/of lokale risicofactoren zoals infectie of trauma. Er dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van osteonecrose van de uitwendige gehoorgang bij patiënten die bisfosfonaten toegediend krijgen en bij wie oorsymptomen waaronder chronische oorinfecties optreden.

Atypische femurfracturen
Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische subtrochantere en femurschachtfracturen gemeld, met name bij patiënten die langdurig wegens osteoporose behandeld worden. Deze transversale of korte schuine fracturen kunnen langs het hele femur optreden vanaf direct onder de trochanter minor tot vlak boven de supracondylaire rand. Deze fracturen treden op na minimaal of geen trauma. Sommige patiënten ervaren pijn in de dij of lies, weken tot maanden voor het optreden van een volledige femorale fractuur, vaak samen met kenmerken van stressfracturen bij beeldvormend onderzoek. De fracturen zijn in veel gevallen bilateraal. Daarom moet het contralaterale femur worden onderzocht bij patiënten die met bisfosfonaten worden behandeld en een femurschachtfractuur hebben opgelopen. Ook is slechte genezing van deze fracturen gemeld. Op basis van een individuele inschatting van de voor- en nadelen moet worden overwogen om de 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
De incidentie van post-dosis symptomen die optreden binnen de eerste drie dagen na toediening van zoledroninezuur kan gereduceerd worden door de toediening van paracetamol of ibuprofen kort na de toediening van zoledroninezuur.
Andere geneesmiddelen die zoledroninezuur als werkzame stof bevatten, zijn beschikbaar voor oncologische indicaties. Patiënten die met zoledroninezuur behandeld worden, mogen niet gelijktijdig met dergelijke geneesmiddelen of een ander bisfosfonaat worden behandeld, omdat het effect van het gecombineerd gebruik van deze middelen niet bekend is.

Hulpstoffen met een bekend effect
Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis (injectieflacon van 100 ml), dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er werden geen interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Zoledroninezuur wordt niet systemisch gemetaboliseerd en heeft 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 Sandoz 5 mg/100 ml 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

Vrouwen die zwanger kunnen worden
Zoledroninezuur wordt niet aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

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.

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 Sandoz 5 mg/100 ml 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

Bijwerkingen, zoals duizeligheid, kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen beïnvloeden.

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: pyrexie (17,1%), myalgie (7,8%), influenza-achtige ziekte (6,7%), artralgie (4,8%) en hoofdpijn (5,1%). De incidentie van deze bijwerkingen nam aanmerkelijk af bij volgende jaarlijkse

Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml doses. De meeste van deze bijwerkingen treden op binnen de eerste drie dagen na toediening van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml. 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.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm
De bijwerkingen in Tabel 1 zijn gerangschikt volgens de MedDRA systeem orgaan klasse en naar frequentiegroep. De frequentiegroepen zijn gedefinieerd volgens de volgende conventie: zeer vaak (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 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

	Zeer vaak	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Zeer zelden**	**Niet bekend****
Infecties en parasitaire aandoeningen			Influenza, nasofaryngitis			
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen			Anemie			
Immuunsysteem-aandoeningen						Overgevoeligheidsreacties waaronder zeldzame gevallen van bronchoconstrictie, urticaria en angioedeem en zeer zeldzame gevallen van anafylactische reactie/shock
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hypocalciëmie *	Verminderde eetlust	Hypofosfatemie		
Psychische stoornissen			Insomnia			
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn, duizeligheid	Lethargie, paresthesie, slaperigheid, tremor, syncope, dysgeusia			
Oogaandoeningen		Oculaire hyperaemia	Conjunctivitis, oogpijn	Uveïtis, episcleritis,		Scleritis en paroftalmie

				iritis		
Evenwichts-orgaan- en ooraandoeningen			Vertigo			
Hartaandoeningen		Atrium-fibrilleren	Palpitaties			
Bloedvat-aandoeningen			Hypertensie, flushes			Hypotensie (sommige patiënten hadden onderliggende risicofactoren)
Ademhalings-stelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen			Hoesten, dyspneu			
Maagdarmstelsel-aandoeningen		Misselijkheid, braken, diarree	Dyspepsie, hoge buikpijn, buikpijn, gastro-oesofageale refluxziekte, obstipatie, droge mond, oesofagitis, tandpijn, gastritis#			
Huid- en onderhuid-aandoeningen			Rash, hyperhydrosis, pruritus, erythema			

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie, artralgie, botpijn, rugpijn, pijn in extremi-teiten	Nekpijn, stijfheid van skeletspie-ren, zwelling van gewrichten, spier-spasmen, musculo-skeletale pijn op de borst, pijn van skeletspie-ren, stijve gewrichten, arthritis, spierzwakte	Atypi-sche subtro-chante-re en femur-schacht-fractu-ren† (bijwer-king van bisfos-fonaat-klasse)	Osteonecro se van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de bisfosfo-naatklasse)	Osteonecrose van het kaakbeen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
Nier- en urineweg-aandoeningen			Verhoogd serum-creatinine, pollakisurie ,proteinuria			Nier-insufficiëntie. Zeldzame gevallen van nierfalen waarvoor dialyse nodig is en zeldzame gevallen met dodelijke afloop werden gerapporteerd bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoor-nis of andere risicofactoren zoals gevorderde leeftijd, gelijktijdige nefrotoxische geneesmiddelen, gelijktijdige diuretische behandeling of dehydratie tijdens de post-infusie-periode (zie rubrieken 4.4 en

						4.8 Klasse-effecten)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Pyre-xie	Influenza-achtige ziekte, rillingen, vermoeid-heid, asthenie, pijn, malaise, reactie op plaats van injectie	Perifeer oedeem, dorst, acute fase reactie, niet-cardiale pijn op de borst			Dehydratie als gevolg van post-dosis symptomen zoals pyrexie, braken en diarree
Onderzoeken		Verhoogd C-reactief eiwit	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

Boezemfibrillatie
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.

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 Sandoz 5 mg/100 ml- en de placebogroep gedurende drie jaar. Er werd een voorbijgaande verhoging in

serumcreatinine waargenomen binnen 10 dagen bij 1,8% van de met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml. 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 Sandoz 5 mg/100 ml behandelde patiënten in een grote klinische studie, in vergelijking met 21% van de met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml behandelde patiënten in de studies betreffende de ziekte van Paget. De frequentie van hypocalciëmie was veel lager na opeenvolgende infusies.

Alle patiënten kregen toereikende vitamine D- en calciumsuppletie, in de postmenopauzale osteoporose studie, 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 Sandoz 5 mg/100 ml 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
Gevallen van osteonecrose van het kaakbeen werden gemeld, voornamelijk bij patiënten met kanker behandeld met geneesmiddelen die botresorptie remmen, waaronder zoledroninezuur (zie rubriek 4.4). In een grote klinische studie met 7.736 patiënten werd osteonecrose van het kaakbeen waargenomen bij één patiënt behandeld met zoledroninezuur en bij één patiënt die placebo gebruikte. Gevallen van osteonecrose van het kaakbeen werden gemeld in de postmarketingsetting voor zoledroninezuur.

<u>Melding van vermoedelijke bijwerkingen</u>
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 enzyme 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 Sandoz 5 mg/100 ml 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 ≤-1,5 en tenminste twee milde of één matige bestaande wervelfractu(u)r(en); of een femurhals BMD T-score ≤-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, raloxifen, tamoxifen, hormonale substitutietherapie, tibolon; maar sloot andere bisfosfonaten uit. Alle vrouwen kregen dagelijks 1.000 tot 1.500 mg elementaire calcium en 400 tot 1.200 IE vitamine D supplementen.

Effect op morfometrische wervelfracturen
Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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	Relatieve reductie in fractuurincidentie

			% (BI)	% (BI)
Tenminste één nieuwe wervelfractuur (0-1 jaar)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Tenminste één nieuwe wervelfractuur (0-2 jaar)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Tenminste 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 Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml (N=3.875) voorval graad (%)	Placebo (N=3.861) voorval graad (%)	Absolute reductie in fractuur voorval graad % (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 (1,5; 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 thorax en klinische lumbale wervelfracturen				

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)

Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml verhoogde significant de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom, heup en distale radius, ten opzichte van behandeling met placebo op alle tijdspunten (6, 12, 24 en 36 maanden). Behandeling met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 ileaca 1 jaar na de derde jaarlijkse dosis bij 152 postmenopauzale patiënten met osteoporose behandeld met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml (N=82) of placebo (N=70). Histomorfometrische analyse toonde een reductie van 63% in bot 'turnover'. In patiënten behandeld met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml werd geen osteomalacie, beenmergfibrose of 'woven bone' vorming waargenomen. Tetracycline label werd waargenomen in alle behalve één van de 82 biopten verkregen uit patiënten behandeld met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml. Microcomputed tomografie (μCT) analyse toonde een verhoogd trabeculair botvolume en behoud van de trabeculaire botarchitectuur aan bij patiënten behandeld met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml in vergelijking met placebo.

Markers van botombouw
Botspecifiek alkalische fosfatase (BSAP), serum N-terminaal propeptide van type I collageen (P1NP) en serum beta-C-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 Sandoz 5 mg/100 ml 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 aanhield tot 55% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. Gedurende deze volledige periode bleven de markers van botombouw binnen het gebied van de 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 Sandoz 5 mg/100 mlgroep toonde ongeveer 2,5 mm minder lengteverlies vergeleken met placebo (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [p<0,0001].

Dagen van invaliditeit
Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml verminderde significant het gemiddeld 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 gemiddeld 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).

<u>Klinische werkzaamheid van de osteoporosebehandeling bij patiënten met een verhoogd risico op fracturen na een recente heupfractuur (RFT)</u>
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 gevolgd werden gedurende gemiddeld 2 jaar studiebehandeling. 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 Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml (34 [3,2%]) en placebo (29 [2,7%]).

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)
Behandeling met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml verhoogde in de HORIZON-RFT studie op alle tijdspunten significant de BMD van de totale heup en femurhals, in vergelijking tot behandeling met placebo op alle tijdspunten. Behandeling met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 Sandoz 5 mg/100 ml, 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 Sandoz 5 mg/100 ml versus 8,7% voor placebo.

In een andere studie bij mannen (studie CZOL446M2308) was een jaarlijkse Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml-infusie non-inferior aan een wekelijkse toediening van alendronate wat betreft het percentage verandering in lumbaal wervelkolom BMD na 24 maanden ten opzichte van de baseline.

Klinische werkzaamheid op osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroïde therapie

De werkzaamheid en veiligheid van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml bij de behandeling en preventie van osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroïde therapie werden bestudeerd in een gerandomiseerde, multicenter, dubbelblinde, gestratificeerde, actief-gecontroleerde studie met 833 mannen en vrouwen tussen 18 en 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 Sandoz 5 mg/100 ml 5 mg eenmalige infusie of anderzijds naar oraal risedronaat 5 mg per dag, gedurende één jaar. Alle deelnemers kregen per dag 1.000 mg elementaire 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 lumbale wervelkolom BMD na 12 maanden ten opzichte van baseline in respectievelijk de behandeling en preventie subpopulaties. Bij de meerderheid van de patiënten werd de glucocorticosteroïd therapie 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 Sandoz 5 mg/100 ml behandelde groep in vergelijking met risedronaat (alle p<0,03). In de subpopulatie van patiënten die glucocorticosteroïden gedurende meer dan 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie hadden gekregen, verhoogde Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 glucocorticosteroïden gedurende 3 maanden of minder voorafgaand aan de randomisatie hadden gekregen, verhoogde Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml de BMD ter hoogte van de lumbale verwelkolom 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 Sandoz 5 mg/100 ml versus 7 voor patiënten behandeld met risedronaat (p=0,8055).

Klinische werkzaamheid bij de behandeling van de botziekte van Paget

Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml werd bestudeerd bij mannelijke en vrouwelijke patiënten ouder dan 30 jaar met hoofdzakelijk een milde tot matige botziekte van Paget (mediane serum alkalische fosfatase waarden 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 Sandoz 5 mg/100 ml respons van 96% (169/176) en een serum alkalische fosfatase (SAP) normalisatie van 89% (156/176), 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 Sandoz 5 mg/100 ml 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 zolendroninezuur behandelde patiënten en de 115 met risedonaat behandelde patiënten die deelnamen in de 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 zolendroninezuur en later een relaps van de ziekte doormaakten gedurende de verlengde follow-upperiode, werden herbehandeld met zolendroninezuur 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. Botbiopsie resultaten 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.

<u>Pediatrische patiënten</u>

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

Zoledroninezuurinfusie resulteerde in een toename van het kleinstekwadratenmethode (“least square”, LS) gemiddeld verschil van de lumbale wervelkolom BMD Z-score van 0,41 in maand 12 ten opzichte van de uitgangswaarde in vergelijking met placebo (95% BI: 0,02; 0,81; respectievelijk 18 en 16 patiënten). Er werd geen effect op de lumbale wervelkolom BMD Z-score waargenomen na 6 maanden van behandeling. In maand 12, werd een statistisch significante ($p<0,05$) verlaging in drie

markers van botombouw (P1NP, BSAP, NTX) waargenomen in de zoledroninezuurgroep in vergelijking met de placebogroep. Na 6 en 12 maanden werd geen statistisch significant verschil in het botmineraalgehalte van het gehele lichaam waargenomen tussen patiënten behandeld met zoledroninezuur of placebo. Er is geen duidelijk bewijs van een verband tussen veranderingen in BMD en preventie van fracturen bij kinderen met groeiende skeletten.

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

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

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

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

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml 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 meer 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 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 t½_ 0,24 en t½β 1,87 uur, gevolgd door een lange eliminatiefase met een terminale halfwaardetijd van t½_ 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 t½ 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 ± 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 ± 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)
Nierinsufficientie
De renale klaring van zoledroninezuur was gecorreleerd aan de creatinineklaring, de renale klaring maakt 75 ± 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 (Clcr=50–80 ml/min) en matige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring vanaf 35 ml/min. Het gebruik van Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml is gecontraindiceerd bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie vanwege een verhoogd risico op nierfalen bij deze popoulatie.

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 maagdarmkanaal en de lever, en op de plaats van intraveneuze toediening. De klinische relevantie van deze bevindingen is onbekend. De meest frequente bevindingen in de herhaalde dosis studies bestonden 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 ≥ 0,2 mg/kg en manifesteerde zich door uiterlijke, viscerale en skelet malformaties. Dystokie werd waargenomen bij de laagste dosis (0,01 mg/kg lichaamsgewicht) getest bij ratten. 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 (E421)
Natriumcitraat (E331)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet in contact komen met calcium-bevattende oplossingen. Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml mag niet gemengd of intraveneus toegediend worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende fles: 3 jaar

Na opening: 24 uur bij 2°C - 8°C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk gebruikt worden. Indien het niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de bewaartijd van de bereide oplossing en de omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

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

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

100 ml oplossing in een transparante plastic fles (cycloolefine polymeer) met een fluoro-polymeer omhulde bromobutyl rubberen stop en een aluminium/polypropyleen dop met een gele afklikbare component.

Zoledroninezuur Sandoz 5 mg/100 ml wordt geleverd in eenheidverpakking met één fles of in meervoudige verpakkingen met 5 verpakkingen die elk 1 fles bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend voor éénmalig gebruik.
Enkel een heldere oplossing, vrij van deeltjes en verkleuring mag gebruikt worden.

Indien bewaard in de koelkast, moet de oplossing op kamertemperatuur gebracht worden alvorens toe te dienen. Aseptische technieken moeten gevolgd worden tijdens de bereiding van de infusie.

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

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

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

RVG 109551

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 juli 2012
Datum van laatste verlenging: 16 mei 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2, 5.1 en 6.3: 8 oktober 2020.
Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de opmaak: 3 juni 2021.