

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aclasta 5 mg oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke fles met 100 ml oplossing bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

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

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose

- bij postmenopauzale vrouwen
- bij mannen

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

Behandeling van osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroïde therapie

- bij postmenopauzale vrouwen
- bij mannen

met een verhoogd risico op fracturen.

Behandeling van de botziekte van Paget bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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 Aclasta, 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 Aclasta voor de individuele patiënt, met name na 5 jaar gebruik of langer.

Bij patiënten met een recente, laagenergetische heupfractuur wordt aanbevolen de Aclasta-infusie twee of meer weken na de operatie van de heupfractuur te geven (zie rubriek 5.1).

Voor de behandeling van de ziekte van Paget, dient Aclasta 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 Aclasta.

Herbehandeling van de ziekte van Paget: Na initiële behandeling van de ziekte van Paget met Aclasta wordt een verlengde periode van remissie waargenomen bij patiënten die een respons vertonen. Herbehandeling bestaat uit een aanvullende intraveneuze infusie van 5 mg Aclasta 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).

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

Het wordt aanbevolen toereikend calcium en vitamine D in te nemen in combinatie met Aclasta toediening. 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 Aclasta gegarandeerd is (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een recente, laagenergetische heupfractuur, wordt vóór de eerste Aclasta-infusie een oplaaddosis van 50.000 tot 125.000 IE vitamine D, oraal of intramusculair, aanbevolen.

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

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

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk (zie rubriek 5.2).

Bejaarde patiënten (\geq 65 jaar)

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

Pediatrische patiënten

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

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

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

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzaam bestanddeel, voor één van de bisfosfonaten of voor één van de hulpstoffen.
- Patiënten met hypocalciëmie (zie rubriek 4.4).
- Ernstige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring < 35 ml/min (zie rubriek 4.4).
- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van Aclasta bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 35 ml/min) is gecontra-indiceerd wegens een verhoogd risico op nierfalen in deze populatie.

Nierinsufficiëntie is waargenomen na toediening van Aclasta (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 Aclasta 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 bepaald vóór elke Aclastadosering.
- Tijdelijke stijging van serumcreatinine kan groter zijn bij patiënten met een onderliggende verminderde nierfunctie.
- Controle van serumcreatinine dient overwogen te worden bij risicopatiënten.
- Aclasta 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 Aclasta.
- Een enkele dosis Aclasta mag niet hoger zijn dan 5 mg en de duur van de infusie moet ten minste 15 minuten zijn (zie rubriek 4.2).

Een reeds bestaande hypocalciëmie moet behandeld worden door toereikende inname van calcium en vitamine D vóór het starten van een behandeling met Aclasta (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 Aclasta (zie rubriek 4.8).

Een toereikende inname van calcium en vitamine D wordt aanbevolen in combinatie met de toediening van Aclasta. 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 Aclasta 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 Aclasta 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 Aclasta (zie rubriek 4.8).

Aclasta bevat hetzelfde werkzaam bestanddeel als Zometa (zoledroninezuur), gebruikt voor oncologische indicaties. Patiënten die met Zometa behandeld worden, mogen niet met Aclasta worden behandeld.

Osteonecrose van het kaakbeen

Osteonecrose van het kaakbeen werd voornamelijk gemeld bij patiënten met kanker die behandelingsschema's kregen met onder andere bisfosfonaten, inclusief zoledroninezuur. Veel van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden. Het merendeel van de gemelde gevallen werd in verband gebracht met tandheelkundige ingrepen, waaronder tandextracties. Velen vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis. Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet worden overwogen alvorens een behandeling met bisfosfonaten in te stellen bij patiënten met bijkomende risicofactoren (bijv. kanker, chemotherapie, corticosteroiden, gebrekkige mondhygiëne). Gedurende de behandeling moeten deze patiënten indien mogelijk invasieve tandheelkundige ingrepen vermijden. Bij patiënten die osteonecrose van het kaakbeen ontwikkelen tijdens een therapie met bisfosfonaten, kan een tandheelkundige ingreep de toestand verergeren. Voor patiënten bij wie tandheelkundige ingrepen vereist zijn, zijn er geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van het kaakbeen vermindert. Het klinisch oordeel van de behandelend arts zal het behandelingsschema van elke patiënt bepalen op basis van een individuele baten/risico beoordeling.

Atypische femurfracturen

Bij behandeling met bisfosfonaten zijn atypische 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.

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 Aclasta wordt toegediend samen met geneesmiddelen die een grote invloed kunnen hebben op de nierfunctie (bijv. aminoglycosiden of diuretica die dehydratie kunnen veroorzaken) (zie rubriek 4.4).

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

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

Vruchtbare vrouwen

Aclasta wordt niet aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Vruchtbaarheid

Bij ratten werden potentiële negatieve effecten van zoledroninezuur op de vruchtbaarheid van de parentale en F1 generatie bestudeerd. Dit resulteerde in meer uitgesproken farmacologische effecten welke worden beschouwd als gerelateerd aan de remming van calciummobilisatie uit het skelet door het bestanddeel, wat resulteerde in hypocalciëmie rondom de bevalling, een klasse-effect van bisfosfonaten, een abnormale bevalling en vroegtijdig beëindigen van de studie. Het vaststellen van een definitief effect van Aclasta 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, alhoewel er geen studies met Aclasta uitgevoerd zijn naar dit effect.

4.8 Bijwerkingen

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

De incidentie van bijwerkingen, die optreden binnen de eerste drie dagen na toediening van Aclasta, kan indien nodig verlaagd worden door verstrekking van paracetamol of ibuprofen kort na toediening van Aclasta (zie rubriek 4.2).

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 Aclasta en placebo. Het percentage boezemfibrilleren gemeld als ernstige bijwerking was verhoogd bij patiënten op Aclasta (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 Aclasta (2,6%) en placebo (2,1%). De gepoolde incidentie van boezemfibrilleren gemeld als ernstige bijwerking was 1,3% voor Aclasta en 0,8% voor placebo.

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

Tabel 1

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

	<i>Soms</i>	Nekpijn, stijfheid van skeletspieren, zwelling van gewrichten, spierspasmen, schouderpijn, musculoskeletale pijn op de borst, pijn van skeletspieren, stijve gewrichten, arthritis, spierzwakte
	<i>Zelden</i>	Atypische subtrochantere en femurschachtfracturen† (bijwerking van bisfosfonaatklasse)
	<i>Niet bekend**</i>	Osteonecrose van het kaakbeen (zie rubrieken 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Soms</i>	Verhoogd serumcreatinine, pollakisurie, proteinuria
	<i>Niet bekend**</i>	Nierinsufficiëntie. Zeldzame gevallen van nierfalen waarvoor dialyse nodig is en zeldzame gevallen met dodelijke afloop werden gerapporteerd bij patiënten met een reeds bestaande nierfunctiestoornis of andere risicofactoren zoals gevorderde leeftijd, gelijktijdige nefrotoxische geneesmiddelen, gelijktijdige diuretische behandeling of dehydratie tijdens de post-infusieperiode (zie rubrieken 4.4 en 4.8 Klasse-effecten)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak</i>	Koorts
	<i>Vaak</i>	Griepachtige symptomen, rillingen, vermoeidheid, asthenie, pijn, malaise, reactie op plaats van injectie
	<i>Soms</i>	Perifeer oedeem, dorst, acute fase reactie, niet-cardiale pijn op de borst
	<i>Niet bekend**</i>	Dehydratie als gevolg van post-dosis symptomen zoals koorts, braken en diarree
Onderzoeken	<i>Vaak</i>	Verhoogd C-reactief eiwit
	<i>Soms</i>	Verlaagd calcium in bloed

Gezien bij patiënten die gelijktijdig glucocorticosteroiden gebruiken.

* Vaak bij de ziekte van Paget.

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

† Waargenomen bij postmarketing ervaringen

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 Aclasta- en de placebogroep gedurende drie jaar. Er werd een voorbijgaande verhoging in serumcreatinine waargenomen binnen 10 dagen bij 1,8% van de met Aclasta 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 Aclasta. 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 Aclasta behandelde patiënten in een grote klinische studie, in vergelijking met 21% van de met Aclasta 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 Aclasta toediening (zie rubriek 4.2).

Lokale reacties

In een grote klinische studie werden lokale reacties, zoals roodheid, zwelling en/of pijn waargenomen (0,7%) na toediening van zoledroninezuur.

Osteonecrose van het kaakbeen

Gevalen van osteonecrose (hoofdzakelijk van het kaakbeen) werden soms gemeld, voornamelijk bij patiënten met kanker behandeld met bisfosfonaten, waaronder zoledroninezuur. Vele van deze patiënten vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis, en het merendeel van deze gevallen heeft betrekking op patiënten met kanker na een tandextractie of andere tandheelkundige operaties. Osteonecrose van het kaakbeen heeft verschillende goed gedocumenteerde risicofactoren, waaronder een diagnose van kanker, gelijktijdige behandelingen (bijv. chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden) en co-morbide omstandigheden (bijv. anemie, coagulopathieën, infectie, reeds aanwezige tandheelkundige aandoeningen). Hoewel de causaliteit niet is bepaald, is het verstandig om tandheelkundige ingrepen te vermijden aangezien daardoor het herstel kan worden vertraagd (zie rubriek 4.4). In een grote klinische studie met 7.736 patiënten werd osteonecrose van het kaakbeen waargenomen bij één patiënt behandeld met Aclasta en bij één patiënt die placebo gebruikte. Beide patiënten herstelden.

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

Klinische werkzaamheid bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose [PFT]

De werkzaamheid en veiligheid van Aclasta 5 mg eenmaal per jaar gedurende 3 opeenvolgende jaren werden aangetoond bij postmenopauzale vrouwen (7.736 vrouwen tussen 65-89 jaar) met ofwel: een femurhals botmineraaldichtheid (BMD) met een T-score $\leq -1,5$ en tenminste twee milde of één matige bestaande wervelfractuur(en); of een femurhals BMD T-score $\leq -2,5$ met of zonder bewijs van bestaande wervelfractuur(en). 85% van de patiënten was bisfosfonaat-naïef. Vrouwen die geëvalueerd werden voor de incidentie van wervelfracturen kregen geen gelijktijdige osteoporosebehandeling, wat wel toegestaan was voor vrouwen die bijdroegen tot de evaluaties van heupfracturen en alle klinische fracturen. Gelijktijdige osteoporosebehandeling omvatte: calcitonine, 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

Aclasta 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	Aclasta (%)	Placebo (%)	Absolute reductie in fractuurincidentie % (BI)	Relatieve reductie in fractuurincidentie % (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 Aclasta 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

Aclasta 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 Aclasta 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	Aclasta (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)

Aclasta verhoogde significant de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom, heup en distale radius, ten opzichte van behandeling met placebo op alle tijdstippen (6, 12, 24 en 36 maanden). Behandeling met Aclasta 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 Aclasta (N=82) of placebo (N=70). Histomorfometrische analyse toonde een reductie van 63% in bot 'turnover'. In patiënten behandeld met Aclasta 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 Aclasta. Microcomputed tomografie (μCT) analyse toonde een verhoogd trabeculair botvolume en behoud van de trabeculaire botarchitectuur aan bij patiënten behandeld met Aclasta in vergelijking met placebo.

Markers van botombouw

Botspecifiek alkalische fosfatase (BSAP), serum N-terminaal propeptide van type I collageen (PINP) 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 Aclasta verlaagde na 12 maanden significant BSAP met 30% ten opzichte van de uitgangswaarde, wat aanhield tot 28% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. PINP was significant gereduceerd met 61% onder de uitgangswaarden na 12 maanden en dit hield aan tot 52% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. B-CTx was significant gereduceerd met 61% onder de uitgangswaarden na 12 maanden en dit 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 Aclastagroep toonde ongeveer 2,5 mm minder lengteverlies vergeleken met placebo (95% CI: 1,6 mm, 3,5 mm) [$p < 0,0001$].

Dagen van invaliditeit

Aclasta 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 $p < 0,01$).

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

De incidentie van klinische fracturen, inclusief wervel-, niet-wervel- en heupfracturen werd geëvalueerd bij 2.127 mannen en vrouwen tussen 50-95 jaar (gemiddelde leeftijd 74,5 jaar) met een recente (binnen 90 dagen) laag-energetische heupfractuur, die gedurende gemiddeld 2 jaar op studiemedicatie werden gevolgd. Ongeveer 42% van de patiënten had een femurhals BMD T-score lager dan -2.5 en ongeveer 45% van de patiënten had een femurhals BMD T-score hoger dan -2.5. Aclasta 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	Aclasta (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 Aclasta 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 Aclasta (34 [3,2%]) en placebo (29 [2,7%]).

Effect op botmineraaldichtheid (BMD)

Behandeling met Aclasta verhoogde in de HORIZON-RFT studie op alle tijdstippen significant de BMD van de totale heup en femurhals, in vergelijking tot behandeling met placebo op alle tijdstippen.

Behandeling met Aclasta 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 Aclasta, 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 Aclasta versus 8,7% voor placebo.

In een andere studie bij mannen (studie CZOL446M2308) was een jaarlijkse Aclasta-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 Aclasta 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 (\leq 3 maanden versus > 3 maanden). De studieduur was 1 jaar. Patiënten werden gerandomiseerd naar enerzijds Aclasta 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 glucocorticosteroïde 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 Aclasta behandelde groep in vergelijking met risedronaat (alle $p < 0,03$). In de subpopulatie van patiënten die glucocorticosteroiden gedurende meer dan 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie hadden gekregen, verhoogde Aclasta de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom met 4,06% versus 2,71% voor risedronaat (gemiddeld verschil 1,36% ; $p < 0,001$). In de subpopulatie van patiënten die glucocorticosteroiden gedurende 3 maanden of minder voorafgaand aan de randomisatie hadden gekregen, verhoogde Aclasta de BMD ter hoogte van de lumbale wervelkolom met 2,60% versus 0,64% voor risedronaat (gemiddeld verschil: 1,96% ; $p < 0,001$). De studie was niet gepowered om een reductie in klinische fracturen aan te tonen, vergeleken met risedronaat. De incidentie van fracturen was 8 voor patiënten behandeld met Aclasta versus 7 voor patiënten behandeld met risedronaat ($p = 0,8055$).

Klinische werkzaamheid bij de behandeling van de botziekte van Paget

Aclasta 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 Aclasta 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 Aclasta 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 Aclasta behandelde patiënten en de 115 met risedronaat 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 Aclasta en later een relaps van de ziekte doormaakten gedurende de verlengde follow-upperiode, werden herbehandeld met Aclasta 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.

Het Europese Geneesmiddelen Bureau heeft besloten af te zien van de verplichting om de resultaten in te dienen van onderzoek met Aclasta in alle subgroepen van pediatrie 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.

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.

Intraveneus toegediend zoledroninezuur wordt geëlimineerd via een trifasisch proces: snel bifasisch verdwijnen uit de systemische circulatie met halfwaardetijden van $t_{1/2\alpha}$ 0,24 en $t_{1/2\beta}$ 1,87 uur, gevolgd door een lange eliminatiefase met een terminale halfwaardetijd van $t_{1/2\gamma}$ 146 uur. Er was geen accumulatie van het werkzaam bestanddeel in plasma na meervoudige doses die elke 28 dagen gegeven werden. De vroege dispositiefasen (α en β , met $t_{1/2}$ waarden zoals hierboven vermeld) vertegenwoordigen waarschijnlijk de snelle opname in het bot en excretie via de nieren.

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

Er werden geen interactiestudies met andere geneesmiddelen uitgevoerd. Aangezien zoledroninezuur niet wordt gemetaboliseerd in mensen en het bestanddeel weinig of geen capaciteit blijkt te hebben als directwerkende en/of irreversibele metabolisme-afhankelijke inhibitor van P450 enzymen, is het onwaarschijnlijk dat zoledroninezuur de metabole klaring zal reduceren van bestanddelen die via cytochroom P450 enzymsystemen worden gemetaboliseerd. Zoledroninezuur wordt niet in hoge mate gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 43-55% gebonden) en de binding is onafhankelijk van de concentratie. Daarom is het onwaarschijnlijk dat interacties optreden die voortkomen uit de verdringing van sterk eiwitgebonden geneesmiddelen.

Bijzondere populaties (zie rubriek 4.2)

Nierinsufficiëntie

De renale klaring van zoledroninezuur was gecorreleerd aan de creatinineklaring, de renale klaring maakt $75 \pm 33\%$ uit van de creatinineklaring, welke gemiddeld 84 ± 29 ml/min (interval 22 tot 143 ml/min) was in de 64 bestudeerde patiënten. Kleine waargenomen verhogingen in de $AUC_{(0-24u)}$ van ongeveer 30% tot 40% bij milde tot matige nierinsufficiëntie, in vergelijking met een patiënt met een normale nierfunctie, en de afwezigheid van accumulatie van het geneesmiddel bij meervoudige doses, onafhankelijk van de nierfunctie, suggereren dat dosisaanpassingen van zoledroninezuur niet nodig zijn bij milde ($Cl_{cr}=50-80$ ml/min) en matige nierinsufficiëntie met een creatinineklaring vanaf 35 ml/min. Het gebruik van Aclasta bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring < 35 ml/min) is gecontra-indiceerd

wegens een verhoogd risico op nierfalen in deze populatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

De hoogste niet-letale eenmalige intraveneuze dosis was 10 mg/kg lichaamsgewicht in muizen en 0,6 mg/kg in ratten. In de eenmalige dosis infusiestudies bij honden, werd 1,0 mg/kg (6 keer de aanbevolen therapeutische blootstelling bij de mens, op basis van de AUC), toegediend over 15 minuten goed verdragen, zonder renale effecten.

Sub-chronische en chronische toxiciteit

In de intraveneuze infusiestudies werd de renale verdraagbaarheid van zoledroninezuur vastgesteld in ratten, waarbij ze zes keer in totaal 0,6 mg/kg als een 15-minuten durende infusie met intervallen van 3 dagen kregen toegediend (voor een cumulatieve dosis die overeenkomt met AUC waarden die ongeveer 6 keer de blootstelling in de mens zijn). Vijf infusies gedurende 15 minuten van 0,25 mg/kg en toegediend met intervallen van 2–3 weken (een cumulatieve dosis die overeenkomt met 7 keer de therapeutische blootstelling bij de mens) werd goed verdragen bij honden. In de intraveneuze bolus studies verminderden de doses die goed werden verdragen met toenemende studieduur: 0,2 en 0,02 mg/kg/dag werd goed verdragen gedurende 4 weken door respectievelijk ratten en honden maar enkel 0,01 mg/kg en 0,005 mg/kg door respectievelijk ratten en honden wanneer gegeven gedurende 52 weken.

Herhaalde toediening op langere termijn en aan cumulatieve blootstellingen die op voldoende wijze de maximale geplande blootstelling bij de mens overschrijden, produceerden toxicologische effecten in andere organen, waaronder het 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 $\geq 0,2$ mg/kg en manifesteerde zich door uiterlijke, viscerale en skelet malformaties. Dystokie werd waargenomen bij de laagste dosis (0,01 mg/kg lichaamsgewicht) getest bij ratten. In konijnen werden geen teratogene of embryonale/foetale effecten waargenomen, hoewel toxiciteit in het moederdier was gesteld op 0,1 mg/kg vanwege afgenomen serumcalciumwaarden.

Mutageniciteit en carcinogeen potentieel

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

mannitol
natriumcitraat
water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet in contact komen met calcium-bevattende oplossingen. Aclasta 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. Zie rubriek 6.3 voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening.

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 afklikbare component.

Aclasta 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.

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

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

Novartis Europharm Limited
Wimblehurst Road
Horsham
West Sussex RH12 5AB
Verenigd Koninkrijk

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

EU/1/05/308/001

EU/1/05/308/002

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2005

Datum van de laatste hernieuwing van de vergunning: 15 april 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

20 april 2012

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau <http://www.ema.europa.eu>