

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

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 zoledroninezuur (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie

Heldere en kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van osteoporose

- bij postmenopauzale vrouwen
- bij 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

Dosering

Patiënten dienen voldoende gehydrateerd te zijn vóór de toediening van Aclasta. 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 behandeling met Aclasta.

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 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 minstens 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 Aclasta-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 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. Het wordt 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).

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).

Speciale populaties

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 ≥ 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

Aclasta mag niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor kinderen jonger dan 5 jaar. De momenteel beschikbare gegevens voor kinderen van 5 tot 17 jaar worden beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Aclasta wordt langzaam met een constante infusiesnelheid toegediend via een infusielijn met beluchting. De infusietijd mag niet minder dan 15 minuten zijn. Zie rubriek 6.6 voor informatie over de infusie van Aclasta.

Patiënten die behandeld worden met Aclasta moeten de patiëntenbijsluiters en de patiëntenherinneringskaart ontvangen.

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/min (zie rubriek 4.4).

- Zwangerschap en borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Nierfunctie

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. 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 hierboven genoemde risicofactoren.

De volgende voorzorgen dienen in acht genomen te worden om het risico op een nadelig effect op de nieren te minimaliseren:

- Creatinineklaring dient te worden berekend gebaseerd op het huidige lichaamsgewicht met behulp van de Cockcroft-Gault-formule 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).

Hypocalciëmie

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 zoledroninezuur (zie rubriek 4.8).

Osteonecrose van het kaakbeen

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

Osteonecrose van 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.

Acutefasereacties

Acutefasereacties (APR's) of post-dosis symptomen zoals koorts, myalgie, griepachtige symptomen, artralgie en hoofdpijn zijn waargenomen, waarvan de meeste binnen drie dagen na toediening van Aclasta optraden.

APR's kunnen soms ernstig of langdurig zijn. De incidentie van post-dosis symptomen kan worden verminderd door kort na toediening van Aclasta paracetamol of ibuprofen toe te dienen. Het is ook raadzaam om de behandeling uit te stellen als de patiënt klinisch onstabiel is als gevolg van een acute medische aandoening en een APR problematisch kan zijn (zie rubriek 4.8).

Algemeen

Andere geneesmiddelen die zoledroninezuur als werkzame stof bevatten, zijn beschikbaar voor oncologische indicaties. Patiënten die met Aclasta 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.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

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

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Aclasta wordt niet aanbevolen bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Zwangerschap

Aclasta 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

Aclasta 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 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.

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%), zie “acutefasereacties” hieronder.

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 ($\geq 1/10$); 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>	Overgevoelighedsreacties waaronder zeldzame gevallen van bronchospasme, urticaria en angio-oedeem en zeer zeldzame gevallen van anafylactische reactie/shock
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	<i>Vaak</i>	Hypocalciëmie*
	<i>Soms</i>	Verminderde eetlust
	<i>Zelden</i>	Hypofosfatemie
<i>Psychische stoornissen</i>	<i>Soms</i>	Insomnia
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	<i>Vaak</i>	Hoofdpijn, duizeligheid
	<i>Soms</i>	Lethargie, paresthesie, slaperigheid, tremor, syncope, dysgeusie
<i>Oogaandoeningen</i>	<i>Vaak</i>	Oculaire hyperemie
	<i>Soms</i>	Conjunctivitis, oogpijn
	<i>Zelden</i>	Uveïtis, episcleritis, iritis
	<i>Niet bekend**</i>	Scleritis en paroftalmie
<i>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</i>	<i>Soms</i>	Vertigo

Hartaandoeningen	<i>Vaak</i> <i>Soms</i>	Atriumfibrilleren Palpaties
Bloedvataandoeningen	<i>Soms</i> <i>Niet bekend**</i>	Hypertensie, flushes Hypotensie (sommige patiënten hadden onderliggende risicofactoren)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Soms</i>	Hoesten, dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Vaak</i> <i>Soms</i>	Misselijkheid, braken, diarree Dyspepsie, hoge buikpijn, buikpijn, gastro-oesofageale reflux ziekte, obstipatie, droge mond, oesofagitis, tandpijn, gastritis [#]
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Soms</i>	Rash, hyperhidrose, pruritus, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	<i>Vaak</i>	Myalgie, artralgie, botpijn, rugpijn, pijn in extremiteiten
	<i>Soms</i>	Nekpijn, stijfheid van skeletspieren, zwelling van gewrichten, spierspasmen, musculoskeletale pijn op de borst, pijn van skeletspieren, stijve gewrichten, artritis, spierzwakte
	<i>Zelden</i>	Atypische subtrochantere en femur-schachtfracturen† (bijwerking van bisfosfonaatklasse)
	<i>Zeer zelden</i>	Osteonecrose van de uitwendige gehoorgang (bijwerking van de 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, proteïnurie
	<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>	Pyrexie
	<i>Vaak</i>	Influenza-achtige ziekte, 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 acutefasereacties (post-dosis symptomen zoals pyrexie, braken en diarree)

<i>Onderzoeken</i>	<i>Vaak Soms</i>	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 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.

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 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 Aclasta en bij één patiënt die placebo gebruikte. Gevalen van osteonecrose van het kaakbeen werden gemeld in de postmarketingsetting voor Aclasta.

Acutefasereacties

Het totale percentage patiënten dat na toediening van Aclasta acutefasereacties of post-dosis symptomen (inclusief ernstige gevallen) rapporteerde, is als volgt (frequenties afgeleid van het onderzoek bij de behandeling van postmenopauzale osteoporose): koorts (18,1%), myalgie (9,4%), griepachtige symptomen (7,8%), artralgie (6,8%) en hoofdpijn (6,5%), waarvan de meeste binnen de eerste 3 dagen na toediening van Aclasta optraden. De meerderheid van deze bijwerkingen was mild tot matig van aard en verdwenen binnen 3 dagen na aanvang van de bijwerkingen. De incidentie van deze bijwerkingen nam af met de daaropvolgende jaarlijkse doses van Aclasta. Het percentage van patiënten dat bijwerkingen ondervond was lager in een kleiner onderzoek (19,5%; 10,4%; 10,7% respectievelijk na de eerste, tweede en derde infusie), waarbij preventie tegen bijwerkingen gebruikt werd (zie rubriek 4.4).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Werkingsmechanisme

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

Farmacodynamische effecten

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

Het voornaamste moleculaire aangrijpingspunt van zoledroninezuur in de osteoclast is het enzym

farnesylpyrofosfaatsynthase. De lange werkingsduur van zoledroninezuur is toe te schrijven aan de hoge bindingsaffiniteit voor de actieve zijde van farnesylpyrofosfaat (FPP) synthase en de hoge bindingsaffiniteit voor mineraal bot.

Een behandeling met Aclasta 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 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)
Ten minste één nieuwe wervelfractuur (0-1 jaar)	1,5	3,7	2,2 (1,4; 3,1)	60 (43, 72)**
Ten minste één nieuwe wervelfractuur (0-2 jaar)	2,2	7,7	5,5 (4,4; 6,6)	71 (62, 78)**
Ten minste één nieuwe wervelfractuur (0-3 jaar)	3,3	10,9	7,6 (6,3; 9,0)	70 (62, 76)**
** p<0,0001				

Met 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 geïncideerd 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>*p-waarde <0,001, **p-waarde <0,0001 (1) Met uitzondering van vinger-, teen- en aangezichtsbreuken (2) Inclusief klinische thorax en klinische lumbale wervelfracturen</p>				

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 (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 Aclasta verlaagde na 12 maanden significant BSAP met 30% ten opzichte van de uitgangswaarde, wat aanhield tot 28% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. P1NP was significant gereduceerd met 61% onder de uitgangswaarden na 12 maanden en dit hield aan tot 52% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. B-CTX was significant gereduceerd met 61% onder de uitgangswaarden na 12 maanden en dit hield aan tot 55% onder de uitgangswaarden na 36 maanden. Gedurende deze volledige periode bleven de markers van botombouw binnen het gebied van 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 gevolgd werden gedurende gemiddeld 2 jaar studiebehandeling (Aclasta). 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 ten minste 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-inferieur aan een wekelijkse toediening van alendronaat 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 (≤ 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 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 Aclasta 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 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 glucocorticosteroïden 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 geëvalueerd waren als responders aan het einde van de 6 maanden basisstudie, hadden de mogelijkheid aan een verlengde follow-up periode deel te nemen. Van de 153 met Aclasta

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 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.

Pediatrische patiënten

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 (ITT-populatie) 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 botopbouw (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).

In de 12-maanden open-label verlenging van de bovengenoemde hoofdstudie werden geen nieuwe klinische fracturen waargenomen. Twee patiënten, één in elk van de behandelingsgroepen van de hoofdstudie (zoledroninezuur-groep: 1/9, 11,1% en placebo groep: 1/14, 7,1%) hadden echter nieuwe

morfometrische wervelfracturen. Er waren geen nieuwe veiligheidsbevindingen.

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

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

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

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

Distributie

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

Eliminatie

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

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

Farmacokinetische/farmacodynamische relatie(s)

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

Bijzondere populaties (zie rubriek 4.2)

Nierinsufficiëntie

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

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 afklickbare component.

Aclasta wordt geleverd in eenheidverpakking met één fles of in meervoudige verpakkingen met vijf verpakkingen die elk één 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 Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

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/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 april 2005
Datum van laatste verlenging: 19 januari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

LEK Pharmaceuticals d.d.,
Verovškova ulica 57,
1526 Ljubljana,
Slovenië

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

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

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.
- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder moet garanderen dat het educatieve programma geïmplementeerd voor de toegekende indicaties van de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen en bij

mannen met een verhoogd risico op fractures, waaronder degenen met een recente, laagenergetische heupfractuur, en behandeling van osteoporose geassocieerd met langdurige systemische glucocorticosteroïde therapie bij postmenopauzale vrouwen en bij mannen met een verhoogd risico op fractures is aangepast. De volgende documenten opgenomen zijn in het patiënteninformatiepakket:

- Patiëntenbijsluiter
- Patiëntenherinneringskaart over osteonecrose van het kaakbeen

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
DOOS (MET BLUE BOX) VOOR EENHEIDSVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aclasta 5 mg oplossing voor infusie
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

1 fles van 100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na opening: 24 uur bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

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

EU/1/05/308/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
ETIKET VAN DE FLES

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aclasta 5 mg oplossing voor infusie
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

1 fles bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

100 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na opening: 24 uur bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

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

EU/1/05/308/001

Eénheidsverpakking

EU/1/05/308/002

Meervoudige verpakking

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

GEGEVENS DIE OP DE INTERMEDIAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS VOOR INTERMEDIAIRE VERPAKKING (ZONDER BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aclasta 5 mg oplossing voor infusie
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

1 fles van 100 ml
Onderdeel van een meervoudige verpakking. Mag niet afzonderlijk verkocht worden.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na opening: 24 uur bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

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

EU/1/05/308/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

GEGEVENS DIE OP DE OMDOOS VAN EEN MEERVOUDIGE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD (MET BLUE BOX)

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aclasta 5 mg oplossing voor infusie
zoledroninezuur

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

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

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Mannitol, natriumcitraat en water voor injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

Meervoudige verpakking: 5 flessen, elke fles met 100 ml.

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

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

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

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP
Na opening: 24 uur bij 2°C - 8°C.

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

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

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

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

EU/1/05/308/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Aclasta 5 mg oplossing voor infusie zoledroninezuur

Lees goed de hele bijsluiter voordat dit geneesmiddel aan u wordt toegediend want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Aclasta en waarvoor wordt dit middel toegediend?
2. Wanneer mag dit middel niet aan u toegediend worden of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Aclasta en waarvoor wordt dit middel toegediend?

Aclasta bevat het werkzaam bestanddeel zoledroninezuur. Het behoort tot een groep geneesmiddelen die bisfosfonaten genoemd wordt en wordt gebruikt voor het behandelen van postmenopauzale vrouwen en volwassen mannen met osteoporose of osteoporose veroorzaakt door corticosteroïden – gebruikt om ontstekingen te behandelen – en de botziekte van Paget bij volwassenen.

Osteoporose

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

Botziekte van Paget

Het is normaal dat oud bot verwijderd en vervangen wordt door nieuw bot. Dit proces noemt men remodellering. Bij de ziekte van Paget gebeurt de remodellering te snel en wordt nieuw bot op een verstoorde manier gevormd, waardoor het zwakker wordt dan normaal. Indien de ziekte niet behandeld wordt, kunnen de botten misvormd en pijnlijk worden, en bestaat de kans dat deze breken. Aclasta werkt door de remodellering weer normaal te maken, waardoor de vorming van normaal bot wordt bewerkstelligd en zo de sterkte van het bot herstelt.

2. Wanneer mag dit middel niet aan u toegediend worden of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Volg zorgvuldig alle instructies op die uw arts, apotheker of verpleegkundige u geeft voor de toediening van Aclasta.

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

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

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts voordat u dit middel toegediend krijgt:

- als u behandeld wordt met een geneesmiddel dat zoledroninezuur bevat, wat ook de werkzame stof is van Aclasta (zoledroninezuur wordt gebruikt bij volwassen patiënten met bepaalde vormen van kanker om botcomplicaties te voorkomen of de hoeveelheid calcium te verminderen).
- als u een nierprobleem heeft of heeft gehad.
- als u niet dagelijks calciumsupplementen kunt innemen.
- als bij u sommige of alle bijnieren in uw hals operatief verwijderd zijn.
- als delen van uw darm verwijderd zijn.

Een bijwerking genaamd osteonecrose van het kaakbeen (botschade in de kaak) werd gemeld bij patiënten die, na het op de markt brengen, met Aclasta (zoledroninezuur) behandeld werden voor osteoporose. Osteonecrose van het kaakbeen kan ook optreden na stopzetting van de behandeling.

Het is belangrijk om te proberen osteonecrose van het kaakbeen te vermijden aangezien het een pijnlijke aandoening is die moeilijk te behandelen kan zijn. Om het risico op het optreden hiervan te verminderen, zijn er enkele voorzorgen die u moet nemen.

Voordat u Aclasta krijgt, moet u uw arts, apotheker of verpleegkundige informeren als:

- u problemen heeft met uw mond of tanden, zoals een slechte mondgezondheid, ziekte van uw tandvlees of geplande tandextractie;
- u geen routinematige mondzorg krijgt of gedurende lange tijd geen gebitscontrole heeft gehad;
- u rookt (aangezien dit het risico op tandproblemen kan verhogen);
- u eerder behandeld werd met een bisfosfonaat (gebruikt om botaandoeningen te behandelen of voorkomen);
- u geneesmiddelen genaamd corticosteroïden inneemt (zoals prednisolon of dexamethason);
- u kanker heeft.

Uw arts kan u vragen een tandheelkundig onderzoek te ondergaan voordat u de behandeling met Aclasta begint.

Terwijl u behandeld wordt met Aclasta moet u een goede mondhygiëne aanhouden (waaronder regelmatig tanden poetsen) en moet uw gebit regelmatig worden gecontroleerd. Als u een kunstgebit draagt, moet u zeker zijn dat deze goed past. Als u onder tandheelkundige behandeling bent of gepland staat voor tandchirurgie (bijv. tanden trekken), moet u uw arts informeren over de tandheelkundige behandeling en uw tandarts vertellen dat u Aclasta krijgt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts en tandarts als u problemen ervaart met uw mond of tanden zoals losse tanden, pijn of zwelling, of het niet genezen van zweren of wondvocht, aangezien dit tekenen kunnen zijn van osteonecrose van het kaakbeen.

Monitoring onderzoek

Uw arts dient een bloedonderzoek te doen om uw nierfunctie te controleren (creatininegehaltenes) vóór elke dosis Aclasta. Het is belangrijk dat u minstens 2 glazen vloeistof (zoals water) drinkt, binnen een paar uur voor de toediening van Aclasta, zoals aangegeven door uw arts of verpleegkundige.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Aclasta wordt niet aanbevolen voor personen onder de 18 jaar.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Aclasta nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Het is belangrijk voor uw arts alle geneesmiddelen te kennen die u inneemt, in het bijzonder geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze schadelijk zijn voor uw nieren (bijv. aminoglycosiden) of diuretica (“plaspillen”) die dehydratatie kunnen veroorzaken.

Zwangerschap en borstvoeding

U mag geen Aclasta toegediend krijgen indien u zwanger bent of borstvoeding geeft, denkt dat u zwanger bent of zwanger wil worden.

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

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich duizelig voelt wanneer u Aclasta gebruikt, rijd dan niet of bedien geen machines totdat u zich beter voelt.

Aclasta bevat natrium

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

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Volg zorgvuldig alle instructies op die uw arts of verpleegkundige u gegeven heeft. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Osteoporose

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

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

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

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

Ziekte van Paget

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 gebruikelijke dosering is 5 mg, toegediend als één initiële infusie in een ader door uw arts of verpleegkundige. De infusie zal ten minste 15 minuten duren. Aclasta kan langer dan één jaar werkzaam zijn en uw arts zal u laten weten of u opnieuw moet worden behandeld.

Uw arts kan u adviseren calcium en vitamine D supplementen (bijvoorbeeld tabletten) in te nemen gedurende ten minste de eerste 10 dagen nadat Aclasta werd toegediend. Het is belangrijk dat u dit advies nauwkeurig opvolgt zodat de calciumconcentratie in uw bloed niet te laag wordt in de periode na de infusie. Uw arts zal u informeren over de symptomen die gepaard gaan met hypocalciëmie.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Zorg ervoor dat u voldoende drinkt (ten minste één of twee glazen) voor en na de behandeling met Aclasta, volgens de aanwijzingen van uw arts. Dit zal helpen om uitdroging te voorkomen. U mag normaal eten op de dag dat u met Aclasta wordt behandeld. Dit is met name belangrijk voor patiënten die diuretica (“plaspillen”) innemen en voor oudere patiënten (65 jaar of ouder).

Indien een dosis van Aclasta is vergeten

Neem zo snel mogelijk contact op met uw arts of ziekenhuis om een nieuwe afspraak te maken.

Voordat met de Aclasta-behandeling wordt gestopt

Indien u erover denkt met de Aclasta-behandeling te stoppen, laat dan uw volgende afspraak doorgaan en bespreek dit dan met uw arts. Uw arts zal u raad geven en beslist hoelang u met Aclasta moet worden behandeld.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Bijwerkingen gerelateerd aan de eerste infusie komen zeer vaak voor (treden op bij meer dan 30% van de patiënten) maar zij komen minder vaak voor na de daaropvolgende infusies. De meerderheid van de bijwerkingen, zoals koorts en rillingen, pijn in spieren en gewrichten, en hoofdpijn, treden op binnen de eerste drie dagen na de toediening van Aclasta. De symptomen zijn gewoonlijk mild tot matig en verdwijnen binnen drie dagen. Uw arts kan u aanraden een milde pijnstiller te nemen zoals ibuprofen of paracetamol om deze bijwerkingen te verminderen. De kans dat deze bijwerkingen optreden neemt af bij volgende Aclasta doses.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig zijnVaak (kan tot 1 op de 10 mensen treffen)

Onregelmatig hartritme (boezemfibrilleren) werd opgemerkt bij patiënten die Aclasta kregen ter behandeling van postmenopauzale osteoporose. Het is momenteel niet duidelijk of Aclasta dit onregelmatig hartritme veroorzaakt, maar u moet dit uw arts melden als u dergelijke symptomen ervaart na toediening van Aclasta.

Soms (kan tot 1 op de 100 mensen treffen)

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

Zeer zelden (kan tot 1 op de 10.000 mensen treffen)

Neem contact op met uw arts als u oorpijn, uitscheiding uit het oor en/of een oorinfectie hebt. Dit kunnen tekenen van botschade in het oor zijn.

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

Pijn in de mond en/of kaak, zwelling of niet genezende zweren in de mond of kaak, wondvocht, gevoelloosheid of een gevoel van zwaarte in de kaak of het loskomen van een tand: dit kunnen tekenen zijn van botschade in het kaakbeen (osteonecrose). Vertel het onmiddellijk aan uw arts en tandarts als u dergelijke symptomen ervaart wanneer u behandeld wordt met Aclasta of na stopzetting van de behandeling.

Nieraandoeningen (bijvoorbeeld verminderde hoeveelheid urine) kunnen optreden. Uw arts moet een bloedonderzoek doen om uw nierfunctie te testen voor elke dosis van Aclasta. Het is belangrijk dat u minstens 2 glazen vloeistof (zoals water) drinkt, binnen een paar uur voor de toediening van Aclasta, zoals aangegeven door uw arts of verpleegkundige.

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

Aclasta kan ook andere bijwerkingen veroorzaken

Zeer vaak (kan meer dan 1 op de 10 mensen treffen)

Koorts.

Vaak (kan tot 1 op de 10 mensen treffen)

Hoofdpijn, duizeligheid, misselijkheid, braken, diarree, spierpijn, pijn in de botten en/of gewrichten, pijn in de rug, armen of benen, griepachtige symptomen (bv. vermoeidheid, rillingen, gewrichts- en spierpijn), rillingen, gevoel van vermoeidheid en gebrek aan interesse, zwakte, pijn, zich onwel voelen, zwelling en/of pijn op de plaats van de infusie.

Bij patiënten met de ziekte van Paget werden symptomen gemeld als gevolg van een te laag calciumgehalte in het bloed, zoals spierkrampen of een verdoofd gevoel of een gevoel van tintelingen voornamelijk in de streek rond de mond.

Soms (kan tot 1 op de 100 mensen treffen)

Griep, infecties van de bovenste luchtwegen, afgenomen aantal rode bloedcellen, verlies van eetlust, slapeloosheid, slaperigheid waaronder verminderde alertheid en bewustzijn, tintelend gevoel of verdoofd gevoel, extreme vermoeidheid, trillen, tijdelijk bewustzijnsverlies, ooginfectie of irritatie of ontsteking met pijn en roodheid, gevoel van draaierigheid, verhoogde bloeddruk, opvliegers, hoesten, kortademigheid, lichte maagklachten, buikpijn, verstopping, droge mond, zuurbranden, huiduitslag, overmatig zweten, jeuk, rood worden van de huid, pijn in de nek, stijfheid in de spieren, botten en/of gewrichten, zwelling van de gewrichten, spierspasmen, schouderpijn, pijn in uw borstspieren en ribbenkas, gewrichtsontsteking, spierzwakte, afwijkende uitslagen nieronderzoek, abnormaal frequent urineren, zwelling van de handen, enkels of voeten, dorst, tandpijn, smaakstoornissen.

Zelden (kan tot 1 op de 1000 mensen treffen)

In zeldzame gevallen kan een ongebruikelijke botbreuk van het dijbeen optreden, met name bij patiënten die langdurig voor osteoporose behandeld worden. Neem contact op met uw arts als u last krijgt van pijn, zwakte of ongemak in uw dij, heup of lies. Dit kan een vroege aanwijzing zijn voor een mogelijke botbreuk van het dijbeen. Een laag fosfaatgehalte in het bloed.

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

Ernstige allergische reacties waaronder duizeligheid en moeilijk ademen, zwelling vooral van het gezicht en de keel, verlaagde bloeddruk, uitdroging als gevolg van acute reacties (post-dosissymptomen zoals koorts, braken en diarree).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

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

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en fles na EXP.
- Voor de ongeopende fles zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Na openen van de fles dient het product onmiddellijk te worden gebruikt om microbiële besmetting te voorkomen. Indien niet onmiddellijk gebruikt, 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. Laat de gekoelde oplossing op

kamertemperatuur komen voor toediening.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is zoledroninezuur. Elke fles met 100 ml oplossing bevat 5 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
Eén ml oplossing bevat 0,05 mg zoledroninezuur (als monohydraat).
- De andere stoffen in dit middel zijn mannitol, natriumcitraat en water voor injectie.

Hoe ziet Aclasta eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Aclasta is een heldere en kleurloze oplossing. Het is beschikbaar in plastic flessen van 100 ml als kant-en-klare oplossing voor infusie. Het wordt geleverd in verpakkingen met één fles als eenheidsverpakking of in meervoudige verpakkingen bestaande uit vijf verpakkingen, die elk één fles bevatten. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenië

Fabrikant

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

LEK Pharmaceuticals d.d.,
Verovškova ulica 57,
1526 Ljubljana,
Slovenië

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 211 964 000

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

INFORMATIE VOOR DE PROFESSIONELE ZORGVERLENER

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg (zie rubriek 3):

Hoe moet Aclasta bereid en toegediend worden?

- Aclasta 5 mg oplossing voor infusie is klaar voor gebruik.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik. Elke niet gebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Uitsluitend heldere oplossing, vrij van deeltjes en verkleuring mag gebruikt worden. Aclasta mag niet gemengd of intraveneus toegediend worden met andere geneesmiddelen en moet toegediend worden via een aparte infusielijn met beluchting met een constante infusiesnelheid. De infusietijd mag niet minder dan 15 minuten zijn. Aclasta mag niet in contact komen met andere calciumbevattende oplossingen. Indien in de koelkast bewaard, moet de oplossing op kamertemperatuur gebracht worden alvorens toe te dienen. Aseptische technieken moeten toegepast worden bij de voorbereiding van de infusie. De infusie moet gebeuren volgens de standaard geneeskundige praktijk.

Hoe moet Aclasta worden bewaard?

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en fles na EXP.
- Voor de ongeopende fles zijn er geen speciale bewaarcondities.
- Na openen van de fles moet het geneesmiddel onmiddellijk gebruikt worden om microbiologische contaminatie te voorkomen. Indien het geneesmiddel niet onmiddellijk gebruikt wordt, is de bewaartijd van de bereide oplossing en de omstandigheden vóór het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mag gewoonlijk niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C - 8 °C. Laat de oplossing, bewaard in de koelkast, op kamertemperatuur komen voor toediening.