

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## **1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Aclasta 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni

## **2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA**

Kull flixxun b'100 ml ta' soluzzjoni fih 5 mg zoledronic acid anhydrous (bħala monoidrat).

Kull ml ta' soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## **3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA**

Soluzzjoni għall-infużjoni

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

## **4. TAGHRIF KLINIKU**

### **4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi**

Għall-kura ta' osteoporozzi

- f'nisa wara l-menopawża
- f'irġiel adulti

li jkollhom riskju akbar ta' ksur, inklużi dawk li reċentement kellhom ksur tal-ġenbejn bi trawma żgħira.

Kura tal-osteoporozzi assoċjata ma' kura sistemika bi glukokortikojdi għal perjodu twil ta' żmien

- f'nisa wara l-menopawża
- f'irġiel adulti

li għandhom riskju oġġla ta' ksur.

Għall-kura tal-marda ta' Paget tal-ġhadam fl-adulti.

### **4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata**

#### Pożoloġija

Il-pazjenti għandhom ikunu idratati kif jixraq qabel jingħataw Aclasta. Dan huwa importanti b'mod partikolari fl-anzjani ( $\geq 65$  sena) u f'pazjenti li qed jingħataw terapija diuretika.

Huwa rakkomandat li meta tingħata Aclasta, magħha jingħataw ukoll ammonti xierqa ta' kalċju u vitamina D.

#### Osteoporozzi

Għall-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża, tal-osteoporozzi fl-irġiel u għall-kura tal-osteoporozzi assoċjata ma' kura sistemika bi glukokortikojdi għal perjodu twil ta' żmien, id-doża rakkomandata hija infużjoni waħda minn ġol-vini ta' 5 mg Aclasta li tingħata darba f'sena.

L-aħjar tul ta' żmien ta' kura b'bisphosphonate għall-osteoporozzi għadu ma ġiex stabbilit. Il-bżonn ta' kontinwazzjoni tal-kura għandu jiġi stmat mill-ġdid kull tant żmien skont il-benefiċċji u r-riskji li jista' jkollu Aclasta fuq bażi tal-pazjenti individwali, b'mod partikolari wara 5 snin jew aktar li jkun ilha tintuża l-kura.

F'pazjenti bi ksur fil-ġenbejn bi trawma żgħira, huwa rrakkomandat li l-infużjoni ta' Aclasta tingħata mill-inqas ġimagħtejn wara li jissewwa l-ksur fil-ġenbejn (ara sezzjoni 5.1). F'pazjenti bi ksur fil-ġenbejn bi trawma żgħira, hija rrakkomandata doża ta' tagħbija ta' 50,000 sa 125,000 IU vitamina D mogħtija mill-ħalq jew permezz ta' injezzjoni għal ġol-muskolu qabel ma tingħata l-ewwel infużjoni ta' Aclasta.

#### Il-marda ta' Paget

Għall-kura tal-marda ta' Paget, Aclasta għandha tinkiteb biss minn tobbja li għandhom l-esperjenza fil-kura tal-marda ta' Paget tal-għadam. Id-doża rrakkomandata hija ta' infużjoni waħda fil-vini ta' 5 mg Aclasta. F'pazjenti li jsofru mill-marda ta' Paget, huwa rrakkomandat ħafna li jkun żgurat li jittiehed suppliment ta' kalċju li jikkorrispondi għal mill-anqas 500 mg kalċju bħala element, darbtejn kuljum għal mill-anqas 10 ijiem wara li tingħata Aclasta (ara sezzjoni 4.4).

Kura mill-ġdid tal-marda ta' Paget: Wara l-kura tal-bidu b'Aclasta fil-marda ta' Paget, jidher perjodu twil mingħajr il-marda f'pazjenti li jkollhom rispons. Trattament mill-ġdid jikkonsisti f'infużjoni oħra minn ġol-vina ta' 5 mg Aclasta wara intervall ta' sena jew aktar minn meta nbeda t-trattament f'pazjenti li kellhom rikaduta. Teżisti informazzjoni limitata dwar trattament mill-ġdid tal-marda ta' Paget (ara sezzjoni 5.1).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Pazjenti b'indeboliment renali*

Aclasta hija kontraindikata f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina  $< 35$  ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina  $\geq 35$  ml/min.

##### *Pazjenti b'indeboliment tal-fwied*

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

##### *Anzjani ( $\geq 65$ sena)*

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża peress li l-bijodisponibilità, id-distribuzzjoni u l-eliminazzjoni kienu simili f'pazjenti anzjani u f'pazjenti iżgħar.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Aclasta m'għandux jintuża fit-tfal u l-adolexxenti taħt it-18-il sena. M'hemmx l-ebda data disponibbli għal tfal taħt il-5 snin. Data disponibbli bħalissa għal tfal minn 5 snin sa 17-il sena hija deskritta fis-sezzjoni 5.1.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Aclasta tingħata bil-mod minn pajp tal-infużjoni ventat u b'rata tal-infużjoni fissa. Il-ħin tal-infużjoni m'għandux ikun inqas minn 15-il minuta. Għal aktar tagħrif dwar l-infużjoni ta' Aclasta, ara sezzjoni 6.6.

Pazjenti kkurati b'Aclasta għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-biljett biex ifakkar lill-pazjenti.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal kwalunkwe biphosphonates jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti f' ipokalcimija (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment renali sever bi tneħħija tal-kreatinina < 35 ml/min (ara sezzjoni 4.4).
- Tqala u t-treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Il-funzjoni tal-kliewi

L-użu ta' Aclasta f' pazjenti b' indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 35 ml/min) huwa kontraindikant minhabba riskju akbar ta' insuffiċjenza renali f' din il-popolazzjoni.

Gie osservat indeboliment renali wara li nġhatat Aclasta (ara sezzjoni 4.8), speċjalment f' pazjenti li diġà kellhom disfunzjoni renali u riskji oħra li jinkludu età avvanzata, prodotti mediċinali konkomitanti nefrotossici, terapija djuretika konkomitanti (ara sezzjoni 4.5), jew deidrazzjoni li sseħh wara l-ġhoti ta' Aclasta. Kien hemm indeboliment renali f' pazjenti wara li ħadu doża waħda. Insuffiċjenza renali li tkun teħtieġ dijaliżi jew li jkollha riżultat fatali rarament seħhet f' pazjenti li jkollhom indeboliment renali jew xi wiehed mill-fatturi ta' riskju msemmija hawn fuq.

Il-prekawzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati sabiex jiminimizzaw ir-riskju ta' reazzjonijiet renali avversi:

- It-tneħħija tal-kreatinina għandha titkejjel skont il-piż attwali tal-ġisem billi tintuża l-formula Cockcroft-Gault qabel kull doża ta' Aclasta.
- Iż-żieda temporanja fil-kreatinina tas-serum tista' tkun akbar f' pazjenti li jkollhom indeboliment fil-funzjoni renali.
- Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-kreatinina tas-serum f' pazjenti li jkunu f' riskju.
- Aclasta għandha tintuża b' kawtela meta tintuża b' mod konkomitanti ma' prodotti mediċinali oħra li jistgħu jkollhom impatt fuq il-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.5).
- Pazjenti, speċjalment dawk anzjani u dawk li jkunu qed jirċievu terapija djuretika, għandhom jiġu idratati kif xieraq qabel ma jingħataw Aclasta.
- Doża singola ta' Aclasta m'għandhiex tkun ikbar minn 5 mg u t-tul tal-infużjoni għandu jkun ta' mill-inqas 15-il minuta (ara sezzjoni 4.2).

#### Ipokalcimija

Pazjenti li jkollhom ipokalcimija minn qabel, għandhom ikunu kkurati b' ammonti xierqa ta' kalċju u vitamina D qabel ma tinbeda t-terapija b' Aclasta (ara sezzjoni 4.3). Disturbi oħrajn fil-metaboliżmu tal-minerali għandhom ikunu kkurati wkoll b' mod effettiv (eż. tnaqqis fir-riserva tal-paratirojde, malassorbiment tal-kalċju mill-imsaren). It-tobba għandhom iqiesu l-monitoraġġ kliniku għal dawn il-pazjenti.

Tibdil sinifikanti fl-għadam huwa karatteristika tal-marda ta' Paget tal-għadam. Minhabba li zoledronic acid jibda jaħdem malajr fuq dan it-tibdil tal-għadam, ipokalcimija tal-mument, kultant sintomatika, tista' tiżviluppa u normalment tkun fl-aqwa tagħha fl-ewwel 10 ijiem wara infużjoni b' Aclasta (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rakkomandat li meta tinghata Aclasta, magħha jinghataw ukoll ammonti xierqa ta' kalċju u vitamina D. Minbarra hekk, f'pazjenti li jsofru mill-marda ta' Paget, huwa rakkomandat ħafna li jkun żgurat li jittiehed suppliment ta' kalċju li jikkorrispondi għal mill-anqas 500 mg kalċju bhala element, darbtejn kuljum għal mill-anqas 10 ijiem wara li tinghata Aclasta (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi ta' ipokalcimija u jkunu segwiti klinikament kif jixraq waqt il-perjodu ta' riskju. Huwa rakkomandat li f'pazjenti li jsofru mill-marda ta' Paget, jitkejjel il-kalċju fis-serum qabel l-infuzjoni ta' Aclasta.

Ugħigh sever u kultant dgħufija fl-għadam, il-ġogi u/jew il-muskoli kien irrappurtat b'mod mhux frekwenti f'pazjenti fuq bisphosphonates, inkluż zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8).

### Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ)

Kienet irrapportata ONJ f'kuntest wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li jinghataw Aclasta (zoledronic acid) għall-osteoporozzi (ara sezzjoni 4.8).

Il-bidu tat-trattament jew ta' kors ġdid ta' trattament għandu jiġi ttardjat f'pazjenti b'leżjonijiet miftuħa u mhux imfejqa ta' tessut artab fil-ħalq. Huwa rakkomandat li ssir eżaminazzjoni dentali b'dentistrija preventiva u stima tal-benefiċċju/riskju individwali qabel jibda jinghata trattament b'Aclasta f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju konkomitanti.

Dawn li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati fl-evalwazzjoni tar-riskju ta' pazjent li jiżviluppa ONJ:

- Il-potenza tal-prodott mediċinali li jinibixxi risorbiment tal-għadam (riskju oghla għal komposti potenti ħafna), ir-rotta tal-amministrazzjoni (riskju oghla għal amministrazzjoni parenteli) u d-doża kumulattiva tat-terapija ta' risorbiment tal-għadam.
- Kanċer, kundizzjonijiet li fl-istess waqt idgħajfu lill-pazjent (eż. anemija, mard tal-koagulazzjoni, infezzjoni), it-tipjip.
- It-terapiji konkomitanti: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-aġġoġenesi, radjoterapija għar-ras u għall-għonq.
- Nuqqas ta' iġjene fil-ħalq, mard perijodontali, dentaturi mwahħlin ħazin, storja ta' mard dentali, proċeduri dentali invażivi, eż. qluġħ ta' snien.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegġa jzommu iġjene tajba fil-ħalq, jagħmlu check-ups dentali regolari u jirrapportaw minnufih kwalunkwe sintomi fil-ħalq bħal ċaqliq ta' snien, ugħigh jew nefha, nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija waqt it-trattament b'zoledronic acid. Matul it-trattament, il-proċeduri dentali invażivi għandhom jitwettqu b'attenzjoni u għandu jiġi evitat li dawn jitwettqu qrib ħafna ta' trattament b'zoledronic acid.

Il-pjan ta' ġestjoni għall-pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jitwaqqaf f'kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib kuranti u dentist jew kirurgu tal-ħalq b'għarfien espert fl-ONJ. Għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni temporanja tat-trattament b'zoledronic acid sakemm tiġi riżolta l-kundizzjoni u l-fatturi li jikkontribwixxu għar-riskji għandhom jitnaqqsu kull fejn possibbli.

### Osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ

Ġiet irrapportata osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ bil-bifosfonati, prinċipalment assoċjata ma' terapija fit-tul. Il-fatturi ta' riskju possibbli għal osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ jinkludu l-użu ta' steroidi u kimoterapija u/jew fatturi ta' riskju lokali bħal infezzjoni jew trawma. Il-possibbiltà ta' osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qegħdin jirċievu bifosfonati li jkollhom sintomi fil-widnejn inklużi infezzjonijiet kroniċi tal-widna.

## Ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

Ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-għadma tal-wirk kien irrappurtat bit-terapija tal-bisphosphonate, l-aktar f'pazjenti li kienu qed jirċievu kura għal tul ta' żmien għall-osteoporozzi. Dan il-ksur transversali jew qasir u mmejjet jista' jsehh matul l-għadma kollha tal-wirk minn eżatt taht il-*lesser trochanter* sa eżatt fuq is-*supracondylar flare*. Dan il-ksur iseħh wara xi daqqa ħafifa jew mingħajr ma jkun hemm l-ebda impatt u xi pazjenti jkollhom ugiġh fil-koxxa jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq, li ħafna drabi jkun assoċjat ma' karatteristiċi ta' ksur minn stress f'immagini, minn ġimghat sa xhur qabel ma l-pazjent ikollu ksur totali tal-għadma tal-wirk. Spiss il-ksur ikun fuq iż-żewġ naħat; għaldaqstant il-wirk oppost għandu jiġi eżaminat f'pazjenti kkurati bil-bisphosphonate li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. Kien irrappurtat ukoll li dan il-ksur ma jfiegħ sew. F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bil-bisphosphonate sakemm il-pazjent issirli evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju.

Waqt kura bil-bisphosphonate l-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jirrappurtaw kwalunkwe ugiġh fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa u kull pazjent li jkollu sintomi bħal dawn għandha ssirli evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-għadma tal-wirk.

## Ġenerali

L-inċidenza ta' sintomi wara l-ġhota tad-doża li jseħhu fi żmien l-ewwel tliet jjiem wara li jinghata Aclasta tista' titnaqqas bl-ġhota ta' paracetamol jew ibuprofen ftit żmien wara li jinghata Aclasta.

Prodotti oħra li fihom zoledronic acid bħala sustanza attiva huma disponibbli għal indikazzjonijiet onkoloġiċi. Pazjenti li qed jiġu kkurati b'Aclasta m'għandhomx jiġu kkurati bi prodotti bħal dawn jew b'xi bisphosphonate ieħor fl-istess waqt, għaliex l-effetti kombinati ta' dawn is-sustanzi mhumieq magħrufa.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 100 ml Aclasta, jiġifieri huwa essenzjalment "bla sodium".

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra. Zoledronic acid ma jkunx immetabolizzat b'mod sistemiku u ma jeffettwax l-enzimi tal-bniedem cytochrome P450 *in vitro* (ara sezzjoni 5.2). Zoledronic acid ma jingħaqadx bil-qawwa mal-proteini tal-plażma (madwar 43-55% jingħaqad) u għaldaqstant nuqqas ta' qbil li jirriżulta minn qluġh ta' prodotti mediċinali li jkunu marbutin mal-proteini mhuwiew probabbli.

Zoledronic acid jiġi eliminat permezz tal-eskrezzjoni renali. Għandha tinghata attenzjoni meta zoledronic acid jinghata ma' prodotti mediċinali li jista' jkollhom impatt sinifikanti fuq il-funzjoni renali (eż. aminoglycosides jew diuretici li jikkawżaw deidrazzjoni) (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'indeboliment renali, tista' tiżdied l-espożizzjoni sistemika għal prodotti mediċinali konkomitanti li jiġu primarjament imneħħija mill-kliewi.

## **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

### Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Aclasta mhuxwix rakkomandat f'nisa li jista' jkollhom it-tfal.

### Tqala

Aclasta hu kontraindikata matul it-tqala (ara sezzjoni 4.3). M'hemm tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' zoledronic acid waqt it-tqala. Studji fuq bhejjem b'zoledronic acid urew effetti tossikoloġiċi fis-sistema riproduttiva inklużi malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali fuq in-nies mhuxwix magħruf.

### Treddigh

Aclasta hu kontraindikata matul it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Mhux magħruf jekk zoledronic acid jidher mal-ħalib tal-mara.

### Fertilità

Zoledronic acid ġie evalwat fil-ġrieden għal effetti avversi potenzjali fuq il-fertilità tal-ġenerazzjoni tal-ġenituri u dik F1. Dan irriżulta f'effetti farmakoloġiċi esagerati kkunsidrati bħala relatati mal-inibizzjoni tat-taħlita tal-mobilizzazzjoni skeletrika tal-kalċju, li rriżultat f'ipokalċimija fiż-żmien tat-twelid, effet tal-klassi ta' bisphosphonates, dystocia u terminazzjoni bikrija tal-istudju. Dawn irriżultati żammu milli jkun jista' jiġi ddeterminat effett definittiv ta' Aclasta fuq il-fertilità fil-bnedmin.

## **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Reazzjonijiet avversi, bħal sturdament, jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq u thaddem magni.

## **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

### Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-perċentwali globali tal-pazjenti li hassew reazzjonijiet avversi kienu 44.7%, 16.7% u 10.2% wara l-ewwel, it-tieni u t-tielet infużjoni rispettivament. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi individwali wara l-ewwel infużjoni kienu: deni (17.1%), majalġja (7.8%), mard li jixbaħ lill-influenza (6.7%), artralġja (4.8%) u uġiġħ ta' ras (5.1%). L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet naqset b'mod sostanzjali mad-dożi sussegwenti annwali ta' Aclasta. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet jseħħu fl-ewwel tlett ijiem wara li tingħata Aclasta. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu ħfief għal moderati u għaddew fi żmien tlett ijiem minn meta jkun beda l-każ. Il-perċentwali tal-pazjenti li hassew reazzjonijiet avversi kienet aktar baxxa fi studju iżgħar (19.5%, 10.4%, 10.7% wara l-ewwel, it-tieni u t-tielet infużjoni, rispettivament), fejn intużat profilassi kontra r-reazzjonijiet avversi.

## Lista ttabulata bir-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 1 huma mniżżla skont is-sistema MedDRA ta' klassifikazzjoni tal-organi u tal-kategorija ta' frekwenza. Kategoriji tal-frekwenza huma ddefiniti bl-użu tal-konvenzjoni li jmiss: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ); rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitniżżlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitniżżlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

**Tabella 1**

<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	<i>Mhux komuni</i>	Influenza, nażofaringite
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	<i>Mhux komuni</i>	Anemija
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	<i>Mhux magħruf**</i>	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu każijiet rari ta' spażmu fil-bronki, urtikarja u angjoedima, u każijiet rari ħafna ta' reazzjoni anafilattika/xokk
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	<i>Komuni</i> <i>Mhux komuni</i> <i>Rari</i>	Ipokalcimija* Tnaqqis fl-aptit Ipfosfatimja
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	<i>Mhux komuni</i>	Nuqqas ta' rqaq
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	<i>Komuni</i> <i>Mhux komuni</i>	Ugħigh ta' ras, sturdament Theddil, parasteżija, ngħas, tregħid, sinkope, disgewżja
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	<i>Komuni</i> <i>Mhux komuni</i> <i>Rari</i> <i>Mhux magħrufa**</i>	Iperemija okulari Kongjunktivite, ugħigh fl-għajnejn Uveite, episklerite, irite Sklerite u infjammazzjoni madwar l-għajn
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	<i>Mhux komuni</i>	Vertigo
<i>Disturbi fil-qalb</i>	<i>Komuni</i> <i>Mhux komuni</i>	Fibrillazzjoni atrijali Palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	<i>Mhux komuni</i> <i>Mhux magħrufa**</i>	Pressjoni fid-demem għolja, fwawar Pressjoni baxxa (uħud mill-pazjenti diġà kellhom xi fatturi ta' riskju)
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	<i>Mhux komuni</i>	Sogħla, dispnea
<i>Disturbi gastrointestinali</i>	<i>Komuni</i> <i>Mhux komuni</i>	Dardir, rimettar, dijarea Dispepsja, ugħigh fin-naħa ta' fuq tal-addome, ugħigh fl-addome, mard ta' rifluss gastroesofaġali, stitikezza, ħalq xott, esofaġite, ugħigh tas-sniien, gastrite <sup>#</sup>
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i>	<i>Mhux komuni</i>	Raxx, għaraq eċċessiv, ħakk, eritema



<b><i>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i></b>	<i>Komuni</i>	Majalġja, artralġja, uġiġh fl-ġhadam, uġiġh fid-dahar, uġiġh fit-truf
	<i>Mhux komuni</i>	Uġiġh fl-ġhonq, ebusija muskoluskeletrika, nefha fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, uġiġh muskoluskelettriku fis-sider, uġiġh muskoluskelettriku, ebusija fil-ġogi, artrite, dgħjufija tal-muskoli
	<i>Rari</i>	Ksur <i>subtrochanteric</i> u <i>diaphyseal</i> mhux tipiku tal-ġhadma tal-wirk† (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonate)
	<i>Rari hafna</i>	Osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġh (reazzjoni avversa għall-klassi bifosfonati)
	<i>Mhux magħrufa**</i>	Osteonekrozi tax-xedaq (ara l-effetti skont il-klassi f' sezzjonijiet 4.4 u 4.8)
<b><i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i></b>	<i>Mhux komuni</i>	Żieda fil-kreatinina tad-demmm, pollakijurja, proteinurja
	<i>Mhux magħrufa**</i>	Indeboliment renali. Ġew irrappurtati każijiet rari ta' insuffiċjenza renali li teħtieġ dijaliżi u każijiet rari li kellhom riżultat fatali f' pazjenti li diġà jkollhom disfunzjoni tal-kliewi jew xi fatturi ohra ta' riskju fosthom l-età avvanzata, prodotti mediċinali nefrotossiki konkomitanti, terapija djuretika konkomitanti jew deidrazzjoni fil-perjodu ta' wara l-infużjoni (ara l-effetti skont il-klassi f' sezzjonijiet 4.4 u 4.8)
<b><i>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i></b>	<i>Komuni hafna</i>	Deni
	<i>Komuni</i>	Mard li jixbaħ lill-influwenza, tirziħ, għeja, astenja, uġiġh, sensazzjoni ta' nuqqas ta' saħħa, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni
	<i>Mhux komuni</i>	Edema periferali, għatx, reazzjoni tal-faži akuta, uġiġh fis-sider mhux ġej mill-qalb
	<i>Mhux magħrufa**</i>	Deidrazzjoni li seħħet sekondarjament ma' sintomi ta' wara d-doża bħal deni, remettar u dijarrea
<b><i>Investigazzjonijiet</i></b>	<i>Komuni</i>	Żieda fil-proteina reattiva C
	<i>Mhux komuni</i>	Tnaqqis tal-kalcju fid-demmm

# Osservata f' pazjenti li jiehdu glukokortikosteroidi konkomitanti.

\* Komuni fil-marda ta' Paget biss.

\*\* Fuq bażi ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Mhuwiex possibbli li ssir stima tal-frekwenza mill-informazzjoni disponibbli.

† Identifikati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

### Fibrillazzjoni tal-atrifu

Fil-istudju HORIZON – Prova Pivotali dwar il-Ksur [PFT - *Pivotal Fracture Trial*] (ara sezzjoni 5.1), l-inċidenza globali ta' fibrillazzjoni atrijali kienet 2.5% (96 minn 3,862) u 1.9% (75 minn 3,852) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Aclasta u placebo, rispettivament. Ir-rata ta' każijiet avversi serji ta' fibrillazzjoni atrijali żdiedet f'pazjenti li kienu qed jirċievu Aclasta (1.3%) (51 minn 3,862) meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (0.6%) (22 minn 3,852). Mhux magħruf il-mekkaniżmu taż-żieda fil-fibrillazzjoni atrijali. Fil-provi dwar l-osteoporozzi (PFT, HORIZON – Prova dwar il-ksur Rikorrenti [RFT - *Recurrent Fracture Trial*]) l-inċidenza tal-każijiet ta' fibrillazzjoni fl-atrifu miġbura flimkien kienu jaqblu bejn Aclasta (2.6%) u l-placebo (2.1%). Għall-każijiet serji ta' fibrillazzjoni fl-atrifu miġbura flimkien il-każijiet kienu 1.3% għal Aclasta u 0.8% għal placebo.

### Effetti skont il-klassi

#### *Indeboliment renali*

Zoledronic acid kien assoċjat ma' indeboliment renali li kienet manifestata bħala tħażzin fil-funzjoni renali (jiġifieri żieda tal-kreatinina fis-serum) u f'każijiet rari indeboliment renali akuta. Disfunzjoni renali kienet osservata wara li ngħata zoledronic acid, l-aktar f'pazjenti li kellhom disfunzjoni tal-kliwi minn qabel jew li kellhom xi fatturi ta' riskji oħrajn (eż. età avvanzata, pazjenti tal-onkoloġija fuq kimoterapija, l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess waqt, terapija djuretika konkomitanti, deidrazzjoni severa), li l-parti l-kbira tagħhom irċievew doża ta' 4 mg kull 3-4 ġimgħat, iżda dehret f'pazjenti wara doża waħda.

Fi provi kliniċi dwar l-osteoporozzi, il-bidla fit-tneħħija tal-kreatinina (imkejla kull sena qabel ma tingħata d-doża) u l-inċidenza ta' insuffiċjenza u indeboliment renali setgħu jitqabblu kemm fil-gruppi ta' kura fuq Aclasta kif ukoll daww fuq placebo matul it-tliet snin. Kien hemm żieda momentanja tal-kreatinina fis-serum fi żmien 10 ijiem f'1.8% tal-pazjenti kkurati b'Aclasta kontra 0.8% tal-pazjenti kkurati bi placebo.

#### *Ipokalcimija*

Fi provi kliniċi dwar l-osteoporozzi, madwar 0.2% tal-pazjenti kellhom tnaqqis notevoli fil-livelli tal-kalċju fis-serum (anqas minn 1.87 mmol/l) wara li ngħataw Aclasta. Ma kienu dehru l-ebda każijiet ta' sintomi ta' ipokalcimija.

Fil-provi dwar il-marda ta' Paget, ipokalcimija b'sintomi dehret f'madwar 1% tal-pazjenti, u għaddiet f'kollha kemm huma.

Minn stima tal-laboratorju, livelli ta' kalċju taħt il-livelli tal-medda ta' referenza normali mingħajr sintomi għal mument (anqas minn 2.10 mmol/l) seħhew f'2.3% tal-pazjenti kkurati b'Aclasta fi prova klinika kbira meta mqabbla ma' 21% tal-pazjenti kkurati b'Aclasta fil-provi bil-marda ta' Paget. Il-frekwenza ta' ipokalcimija kienet aktar baxxa wara l-infuzjonijiet ta' wara.

Il-pazjenti kollha rċievew supplimenti xierqa ta' vitamina D u kalċju fil-prova dwar l-osteoporozzi wara l-menopawża, fil-prevenzjoni tal-ksur kliniku wara prova dwar il-ksur fil-ġenbejn, kif ukoll fil-provi dwar il-marda ta' Paget (ara wkoll sezzjoni 4.2). Fil-prova għall-prevenzjoni tal-ksur kliniku wara ksur riċenti fil-ġenbejn, il-livelli tal-vitamina D ma ġewx imkejla b'mod regolari iżda l-maġġoranza tal-pazjenti rċievew loading dose ta' vitamina D qabel ma ngħataw Aclasta (ara sezzjoni 4.2).

#### *Reazzjonijiet lokali*

Fi prova klinika kbira, reazzjonijiet lokali fis-sit mnejn ingħatat l-infuzjoni, bħal ħmura, nefha u/jew uġiġħ, kienu rrapportati (0.7%) wara l-għotja ta' zoledronic acid.

### *Osteonekrozi tax-xedaq*

Każijiet ta' osteonekrozi tax-xedaq kienu rrapportati, l-aktar f' pazjenti li jsofru minn kanċer ikkurat bi prodotti mediċinali li jinibixxu r-risorbiment tal-għadam, inkluż zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4). Fi prova klinika kbira, minn 7,736 pazjent, l-osteonekrozi tax-xedaq kienet irrapportata f' pazjent wieħed ikkurat b' Aclasta u f' pazjent wieħed ikkurat bi placebo. Kienu rrapportati każijiet ta' ONJ fil-kuntest ta' wara t-tqegħid fis-suq għal Aclasta.

### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

Esperjenza klinika b' doża eċċessiva akuta hija limitata. Pazjenti li jkunu ħadu dozi oġġa minn daww irakkomandati għandhom ikunu mmonitorati bir-reqqa. F'każ ta' doża eċċessiva li twassal għal ipokalcimija li tkun klinikament sinifikanti, din tista' titregġa' lura b' suppliment ta' kalċju orali u/jew infużjoni fil-vini ta' kalċju glukonat.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għall-kura tal-mard tal-għadam, bisphosphonates, Kodiċi ATC: M05BA08

### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zoledronic acid jaq' fil-klassi ta' bisphosphonates li fihom nitroġenu jaħdem l-aktar fuq l-għadam. Huwa inibitur tar-risorbiment tal-għadam medjat bl-osteoklasts.

### Effetti farmakodinamiċi

L-azzjoni selettiva tal-bisphosphonates fuq l-għadam hija bbażata fuq l-affinità kbira tagħhom għall-għadam mineralizzat.

Il-mira molekulari l-aktar importanti ta' zoledronic acid fl-osteoklast hija l-enzima farnesyl pyrophosphate synthase. Iż-żmien twil tal-azzjoni ta' zoledronic acid jista' jkun attribwit għall-affinità kbira li għandu biex jehel mas-sit attiv ta' farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase u l-affinità qawwija li għandu biex jehel mal-mineral tal-għadam.

Il-kura b' Aclasta tnaqqas b' mod mgħaġġel ir-rata ta' tibdil tal-għadam minn livelli għoljin ta' wara l-menopawża għall-inqas livell ta' markaturi ta' risorbiment li dehru fis-7 jum, u għal markaturi tal-formazzjoni li dehru fit-12-il ġimgħa. Minn hemm 'il quddiem il-markaturi tal-għadam stabilizzaw rwieħhom fil-medda ta' qabel il-menopawża. Ma kienx hemm tnaqqis progressiv fil-markaturi tat-tibdil tal-għadam b' dozi li ngħataw sena wara l-oħra.

## L-effikaċja klinika tal-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża (PFT)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Aclasta 5 mg darba fis-sena għal tliet snin konsekuttivi ntwerew f'nisa ta' wara l-menopawża (7,736 mara ta' etajiet bejn 65-89 sena) b'densità minerali tal-għadam tal-għonq femorali (BMD) bil-puntegġ-T  $\leq -1.5$  u almenu żewġ fratturi fl-irkiekel ħfief jew jekk ikun hemm frattura(i) tal-irkiekel waħda moderata; jew inkella BMD tal-għonq femorali bil-puntegġ-T  $\leq -2.5$  b'evidenza ta' frattura(i) fl-irkiekel jew mingħajrha. 85% tal-pazjenti qatt ma kienu ħadu kura b'bisphosphonate. In-nisa li kienu evalwati għall-inċidenza tal-fratturi tal-irkiekel ma rċevewx terapija għall-osteoprozi fl-istess hin, li kienet permessa għal nisa li kienu qed jikkontribwixxu għall-evalwar tal-ġenbejn u l-fratturi kliniċi kollha. Terapija għall-osteoporozzi fl-istess hin kienet tinkludi: calcitonin, raloxifene, tamoxifen, terapija tal-hormone replacement, tibolone; iżda kienet teskludi bisphosphonates oħrajn. In-nisa kollha rċevew minn 1,000 sa 1,500 mg kalċju bħala element u 400 sa 1,200 IU ta' vitamina D bħala supplement kuljum.

### L-effett fuq fratturi morfometriċi tal-irkiekel

Aclasta naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' wiehed jew aktar fratturi godda fl-irkiekel fuq perjodu ta' tliet snin u dan sa mill-ewwel sena li ttiehdet bħala timepoint (ara Tabella 2).

**Tabella 2 Sommarju tal-effikaċja fuq il-fratturi tal-irkiekel mat-12, 24 u 36 xahar**

Riżultat	Aclasta (%)	Plaċebo (%)	Tnaqqis assolut fl-inċidenza tal-fratturi % (CI)	Tnaqqis relattiv fl-inċidenza tal-fratturi % (CI)
Mill-anqas frattura waħda ġdida fl-irkiekel (0-sena)	1.5	3.7	2.2 (1.4, 3.1)	60 (43, 72)**
Mill-anqas frattura waħda ġdida fl-irkiekel (0-sentejn)	2.2	7.7	5.5 (4.4, 6.6)	71 (62, 78)**
Mill-anqas frattura waħda ġdida fl-irkiekel (0-3 snin)	3.3	10.9	7.6 (6.3, 9.0)	70 (62, 76)**
** p <0.0001				

Pazjenti kkurati b'Aclasta li għandhom 'il fuq minn 75 sena wrew tnaqqis ta' 60% fir-riskju għal fratturi fl-irkiekel meta mqabbla ma' pazjenti fuq plaċebo (p<0.0001).

### Effett fuq il-fratturi fil-ġenbejn

Aclasta wera effett b'mod konsistenti fuq 3 snin, li wassal għal tnaqqis ta' 41% fir-riskju ta' fratturi fil-ġenbejn (95% CI, 17% sa 58%). Ir-rata tal-każijiet tal-frattura tal-ġenbejn kienet 1.44% għall-pazjenti kkurati b'Aclasta meta mqabbla ma' 2.49% għall-pazjenti kkurati bi plaċebo. It-tnaqqis fir-riskju kien ta' 51% fil-pazjenti li ma ħadux bisphosphone u 42% fil-pazjenti li thallew jiehdu terapija konkomitanti għall-osteoporozzi.

### L-effett fuq il-fratturi kliniċi kollha

Il-fratturi kliniċi kollha kienu vverifikati fuq bażi ta' radjografiji u/jew evidenza klinika. Sommarju tar-riżultati qed jintwera f'Tabella 3.

**Tabella 3 Tqabbil bejn il-kuri tal-inċidenza ta' varjanti kliniċi ewlenin fuq 3 snin**

Riżultat	Aclasta (N=3,875) rata tal-każ (%)	Plaċebo (N=3,861) rata tal-każ (%)	Tnaqqis assolut fir- rata tal-każ ta' frattura % (CI)	Tnaqqis relattiv tar- riskju fl-inċidenza tal-frattura % (CI)
Kwalunkwe frattura klinika (1)	8.4	12.8	4.4 (3.0, 5.8)	33 (23, 42)**
Frattura klinika tal-irkiekel (2)	0.5	2.6	2.1 (1.5, 2.7)	77 (63, 86)**
Frattura mhux tal-irkiekel (1)	8.0	10.7	2.7 (1.4, 4.0)	25 (13, 36)*

\*valur-p <0.001, \*\*valur-p <0.0001  
(1) Esklużi fratturi tas-swaba' tal-idejn, tas-saqajn jew fratturi tal-wieċ  
(2) Inkluzi fratturi kliniċi toraċiċi u l-irkiekel lumbari.

### Effett fuq id-densità minerali tal-għadam (BMD)

Aclasta ziedet b'mod sinifikanti l-BMD fis-sinla lumbari, fil-ġenbejn u fid-distal radius meta mqabbel mal-kura bil-plaċebo fit-timepoints kollha (6, 12, 24 u 36 xhur). Il-kura b'Aclasta wasslet għal zieda ta' 6.7% fil-BMD fis-sinla lumbari, 6.0% tal-ġenb totali, 5.1% fl-għonq femorali, u 3.2% fid-distal radius fuq 3 snin meta mqabbla mal-plaċebo.

### Istoloġija tal-għadam

Bijopsiji tal-għadam inkisbu mill-iliac crest sena 1 wara t-tielet doża ta' kull sena f'152 pazjenta wara l-menopawża b'osteoporozzi kkurati b'Aclasta (N=82) jew plaċebo (N=70). Analizi istomorfofometrika wriet tnaqqis ta' 63% fit-tibdil tal-għadam. F'pazjenti kkurati b'Aclasta, ma nstabx li kien hemm osteomalacċja, fibrozi fil-mudullun jew formazzjoni ta' għadam mhux lamellat. Tikketta tat-tetracycline setgħet titkejjel fit-82 bijopsija hliet f'wahda li nkisbet minn pazjenti fuq Aclasta. Analizi tat-tomografija mikrokomputata ( $\mu$ CT) wriet zieda fil-volum trabekulari tal-għadam u priżervazzjoni tal-arkitettura trabekulari tal-għadam f'pazjenti kkurati b'Aclasta meta mqabbla ma' plaċebo.

### Markaturi tat-tibdil tal-għadam

Alkaline phosphatase speċifiku għall-għadam (BSAP), propeptajd N-terminali fis-serum tal-kollagen tat-tip I (PINP) u beta-C-telopeptajds (b-CTX) fis-serum kienu evalwati fis-sottosettijiet li kienu jvarjaw minn 517 sa 1,246 pazjent f'intervalli perjodiċi matul l-istudju. Kura b'5 mg fis-sena ta' Aclasta naqqset b'mod sinifikanti l-BSAP bi 30% meta mqabbel mal-linja bażi fit-12-il xahar li nżamm bi 28% taht il-livelli tal-linja bażi mas-36 xahar. PINP tnaqqas b'mod sinifikanti b'61% taht il-livelli tal-linja bażi mat-12-il xahar u nżamm b'52% taht il-livelli tal-linja bażi mas-36 xahar. B-CTX tnaqqas b'mod sinifikanti b'61% taht il-livelli tal-linja bażi mat-12-il xahar u nżamm b'55% taht il-livelli tal-linja bażi mas-36 xahar. Tul dan il-perjodu kollu l-markaturi tat-tibdil tal-għadam kienu fil-medda ta' qabel il-menopawża fl-aħħar ta' kull sena. Dozi rripetuti ma wasslux għal aktar tnaqqis tal-markaturi tat-tibdil tal-għadam.

### L-effett fuq it-tul

Fl-istudju dwar l-osteoporozzi li dam tliet snin it-tul tal-pożizzjoni wieqfa kien imkejjel kull sena bi stadjometru. Il-grupp fuq Aclasta wera madwar 2.5 mm anqas telf fit-tul meta mqabbel mal-plaċebo (95% CI: 1.6 mm, 3.5 mm) [p<0.0001].

### Jiem ta' dizabilità

Aclasta naqqas b'mod sinifikanti l-medja tal-jiem ta' attività limitata u l-jiem ta' serħan ġos-sodda minhabba uġiħ tad-dahar b' 17.9 jiem u 11.3 jiem rispettivament meta mqabbla mal-plaċebo u naqqas b'mod sinifikanti l-medja ta' ġranet ta' attività limitata u l-ġranet ta' serħan ġos-sodda minhabba fratturi b' 2.9 jiem u 0.5 jiem rispettivament meta mqabbla mal-plaċebo (kollha  $p < 0.01$ ).

### L-effikaċja klinika fil-kura tal-osteoporozì f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' ksur wara ksur riċenti fil-ġenbejn (RFT)

L-inċidenza tal-ksur kliniku, inkluż ksur tal-irkiekel, ksur mhux tal-irkiekel u ksur tal-ġenbejn, ġiet evalwata f' 2,127 raġel u mara b' etajiet ta' bejn 50 u 95 sena (età medja ta' 74.5 sena) bi ksur riċenti (fi żmien 90 ġurnata) fil-ġenbejn bi trawma żgħira li kienu segwiti għal perjodu medju ta' sentejn fuq il-kura tal-istudju (Aclasta). Madwar 42% tal-pazjenti kellhom punteġġ-T BMD għall-ġhonq tal-femori taħt -2.5 u madwar 45% tal-pazjenti kellhom punteġġ-T BMD għall-ġhonq tal-femori 'l fuq minn -2.5. Aclasta nġhatat darba fis-sena, sakemm mill-anqas 211-il pazjent fl-istudju kellhom fratturi kliniċi kkonfermati. Il-livelli tal-vitamina D ma ġewx imkejla b'mod regolari iżda nġhatat loading dose ta' vitamina D (50,000 sa 125,000 IU mill-ħalq jew permezz ta' għoti ġol-muskoli) lill-biċċa l-kbira tal-pazjenti ġimagħtejn qabel ma nġhataw l-infużjoni. Il-parteciċipanti kollha rċewew 1,000 sa 1,500 mg ta' kalcju bħala element flimkien ma' 800 sa 1,200 IU ta' suppliment ta' vitamina D kuljum. Ħamsa u disġin fil-mija tal-pazjenti rċewew l-infużjoni ġimagħtejn jew aktar wara li fieqet il-frattura u ż-żmien medju ta' meta nġhatat l-infużjoni kien madwar sitt ġimġhat wara li fieqet il-frattura. Il-varjabbli prinċipali tal-effikaċja kienet l-inċidenza ta' fratturi kliniċi tul il-perjodu tal-istudju.

### Effetti fuq kull ksur kliniku

Ir-rati tal-inċidenzi tal-varjabbli kliniċi tal-fratturi ewlenin qed jintwerew f' Tabella 4.

**Tabella 4 Tqabbil bejn kura u ohra tal-varjabbli kliniċi tal-fratturi ewlenin**

Riżultat	Aclasta (N=1,065) rata tal-każ (%)	Plaċebo (N=1,062) rata tal-każ (%)	Tnaqqis assolut fir- rata tal-każijiet ta' frattura % (CI)	Tnaqqis relattiv fir- riskju tal-inċidenzi ta' frattura % (CI)
Kwalunkwe frattura klinika (1)	8.6	13.9	5.3 (2.3, 8.3)	35 (16, 50)**
Frattura klinika tal-irkiekel (2)	1.7	3.8	2.1 (0.5, 3.7)	46 (8, 68)*
Frattura mhux tal-irkiekel (1)	7.6	10.7	3.1 (0.3, 5.9)	27 (2, 45)*

\*valur-p <0.05, \*\*valur-p <0.01  
(1) Esklużi fratturi fis-swaba' tal-idejn, saqajn u fratturi fil-wiċċ  
(2) Inklużi fratturi kliniċi fl-irkiekel fit-toraċi u dawk kliniċi fil-lumbari

L-istudju ma kienx imfassal sabiex jitkejlu d-differenzi sinifikanti bejn il-fratturi fil-ġenbejn, iżda kien hemm tendenza ta' tnaqqis fi fratturi ġodda tal-ġenbejn.

Il-mortalità mill-kawżi kollha kienet 10% (101 pazjent) fil-grupp li nġhata kura b' Aclasta meta mqabbel ma' 13% (141 pazjent) fil-grupp li ha l-plaċebo. Dan jikkorrispondi għal tnaqqis ta' 28% fir-riskju ta' mortalità mill-kawżi kollha ( $p=0.01$ ).

L-inċidenza ta' dewmien fil-fejġan ta' fratturi fil-ġenbejn kienet komparabbli bejn Aclasta (34 [3.2%]) u l-plaċebo (29 [2.7%]).

### L-effett fuq id-densità minerali tal-ġhadam (BMD)

Fl-istudju HORIZON-RFT, il-kura b' Aclasta ziedet b'mod sinifikanti l-BMD fil-ġenb totali u fl-ġhonq femorali meta mqabbel mal-kura bi plaċebo fil-punti kollha taż-żmien. Il-kura b' Aclasta rriżultat f'żieda fil-BMD ta' 5.4% fil-ġenb totali u ta' 4.3% fl-ġhonq femorali fuq perjodu ta' 24 xahar meta mqabbel mal-plaċebo.

### L-effikaċja klinika fl-irġiel

Fl-istudju HORIZON-RFT, 508 irġiel ġew *randomised* fl-istudju u 185 pazjent kellhom il-BMD tagħhom imkejje wara 24 xahar. Wara 24 xahar kienet osservata zieda sinifikanti simili ta' 3.6% fil-BMD tal-ġenb kollu għall-pazjenti kkurati b'Aclasta, meta mqabbel mal-effetti osservati f'nisa ta' wara l-menopawża fl-istudju HORIZON-PFT. L-istudju ma kienx potenzjat biex juri tnaqqis fil-fratturi kliniċi fl-irġiel; l-inċidenza ta' fratturi kliniċi f'irġiel ikkurati b'Aclasta kienet 7.5% kontra 8.7% għall-plaċebo.

Fi studju ieħor fuq l-irġiel (studju CZOL446M2308), infużjoni darba f'sena ta' Aclasta ma kinetx inferjuri għal alendronate kull ġimgħa għall-bidla medja fil-BMD tal-ispina lumbari wara 24 xahar meta mqabbel mal-linja bażi.

### Effikaċja klinika fl-osteoporozzi assoċjata ma' kura sistemika bi glukokortikojdi għal perjodu twil ta' żmien

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Aclasta fil-kura u l-prevenzjoni tal-osteoporozzi assoċjata mal-kura sistemika bi glukokortikojdi għal perjodu twil ta' żmien kienu stmati fi studju *randomised*, multiċentriku, *double-blind*, stratifikat, u kkontrollat b'mod attiv ta' 833 raġel u mara li għandhom bejn it-18 u l-85 sena (età medja għall-irġiel 56.4 snin; għan-nisa 53.5 snin) ikkurati b' > 7.5 mg/kuljum ta' prednisone mill-ħalq (jew ekwivalenti). Il-pazjenti ġew imqassma fi gruppi skont it-tul ta' żmien ta' użu ta' glukokortikojdi qabel *randomisation* ( $\leq 3$  xhur versus  $> 3$  xhur). It-tul ta' żmien tal-prova kien ta' sena. Pazjenti kienu *randomised* jew għal infużjoni waħda ta' 5 mg Aclasta jew għal 5 mg risedronate mill-ħalq kuljum għal sena. Il-parteciċipanti kollha rċevew 1,000 mg kalċju bħala element flimkien ma' zieda ta' bejn 400 u 1000 UI vitamina D kuljum. L-effikaċja kienet tidher jekk bħala konsegwenza ma kienx hemm tnaqqis fir-risedronate u dan skont il-bidla fil-percentwal tal-BMD tal-ispina lumbari fit-12-il xahar meta mqabbel mal-linja bażi fis-sottopopolazzjonijiet ta' kura u prevenzjoni, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti baqgħu jirċievu glukokortikojdi matul is-sena li damet il-prova.

### Effett fuq id-densità minerali tal-għadam (BMD)

Iż-żidiet fil-BMD kienu sinifikament oġhla fil-grupp ikkurat b'Aclasta fis-sinistra lumbari u fl-għonq tal-wirk fit-12-il xahar meta mqabbla ma' risedronate (kollha  $p < 0.03$ ). Fis-sottopopolazzjoni ta' pazjenti li rċevew glukokortikojdi għal aktar minn 3 xhur qabel *randomisation*, Aclasta zied il-BMD tas-sinistra lumbari b'4.06% versus 2.71% għal risedronate (differenza medja: 1.36%;  $p < 0.001$ ). Fis-sottopopolazzjoni ta' pazjenti li kienu rċevew glukokortikojdi għal 3 xhur jew inqas qabel *randomisation*, Aclasta zied il-BMD tas-sinistra lumbari b'2.60% versus 0.64% għal risedronate (differenza medja: 1.96%;  $p < 0.001$ ). L-istudju ma kienx mgħammar biex juri tnaqqis fil-ksur kliniku meta mqabbel ma' risedronate. L-inċidenza ta' ksur kienet 8 għal pazjenti kkurati b'Aclasta versus 7 għal pazjenti kkurati b'risedronate ( $p = 0.8055$ ).

### Effikaċja klinika fil-kura tal-Marda ta' Paget tal-għadam

Aclasta kienet studjata f'pazjenti rġiel u nisa ta' etajiet '1 fuq minn 30 sena li kellhom primarjament marda ta' Paget tal-għadam minn hafifa sa moderata (il-medja tal-livell ta' alkaline phosphatase fis-serum kienet 2.6-3.0 darbiet l-oġhla limitu tal-medda tar-referenza normali skont l-età fil-ħin li ddaħhlu għall-istudju) konfermata b'evidenza radjuġrafika.

L-effikaċja ta' infużjoni waħda ta' 5 mg zoledronic acid kontra d-dożi kuljum ta' 30 mg risedronate għal xahrejn intweriet f'żewġ provi komparattivi li damu 6 xhur. Wara 6 xhur. Aclasta wriet rati ta' rispons u ta' treġġiġh lura għan-normal tas-serum alkaline phosphatase (SAP) ta' 96% (169/176) u 89% (156/176) mqabbla ma' 74% (127/171) u 58% (99/171) għal risedronate (kollha kellhom  $p < 0.001$ ).

Fir-riżultati magħqudin flimkien, tnaqqis simili fis-severità tal-uġiġh u fil-punteġġi ta' interferenza tal-uġiġh meta mqabbel mal-linja bażi kien osservat fuq 6 xhur għal Aclasta u risedronate.

Pazjenti li kienu klassifikati ma' dawk li wrew rispons għat-terapija fl-aħħar tal-istudju ta' 6 xhur kienu eliġibbli li jidhlu għall-perjodu estiż ta' follow-up. Mill-153 pazjent ikkurati b' Aclasta u 115 pazjenti kkurati b' risedronate li ddaħhlu fl-istudju estiż ta' osservazzjoni, wara perjodu medju ta' 3.8 snin minn meta ngħataw id-dożaggi, il-proporzjon ta' pazjenti li temmu l-Perjodu Estiż ta' Osservazzjoni minhabba l-ħtieġa għal trattament mill-ġdid (gudizzju kliniku) kien oghla għal risedronate (48 pazjent, jew 41.7%) meta mqabbel ma' zoledronic acid (11-il pazjent, jew 7.2%). Il-ħin medju għat-terminazzjoni tal-Perjodu Estiż ta' Osservazzjoni minhabba l-ħtieġa għal trattament mill-ġdid ta' Paget mid-doża inizjali kien itwal għal zoledronic acid (7.7 snin) milli għal risedronate (5.1 snin).

Sitt pazjenti li kisbu rispons terapewtiku 6 xhur wara t-trattament b' Aclasta u li wara esperjenzaw rikaduta tal-marda waqt il-perjodu estiż ta' follow-up ingħataw kura mill-ġdid b' Aclasta wara żmien medju ta' 6.5 snin mit-trattament inizjali sal-kura mill-ġdid. Ħamsa mis-6 pazjenti kellhom SAP fil-medda normali fis-6 xhur (L-Aħħar Osservazzjoni Rrappurtata, LOCF).

L-istologija tal-għadam kienet eżaminata f'7 pazjenti bil-marda ta' Paget 6 xhur wara kura b' 5 mg zoledronic acid. Riżultati ta' bijopsiji tal-għadam urew għadam ta' kwalità normali mingħajr ebda ħjiel ta' indeboliment fir-rimudellar tal-għadam u ebda ħjiel ta' difetti tal-mineralizzazzjoni. Dawn ir-riżultati kienu konsistenti ma' evidenza b' marker bijokimiku ta' tibdil tal-għadam b' rata normali.

### Popolazzjoni pedjatra

Sar studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-plaċebo fost pazjenti pedjatriċi li kellhom bejn 5 snin u 17-il sena ttrattati bi glukokortikoidi li kellhom tnaqqis fid-densità minerali tal-għadam (punteġġ Z tal-BMD tas-sinla lumbari ta' -0.5 jew anqas) u ksur minn impatt jew fragilità baxxi. Il-popolazzjoni ta' pazjenti randomizzati f'dan l-istudju (popolazzjoni ITT) kienet tinkludi pazjenti b' bosta sottotipi ta' kundizzjonijiet rewmatiċi, mard infjammatorju tal-imsaren, jew distrofija muskulari ta' Duchenne. L-istudju thejja biex jinkludi 92 pazjent, madanakollu 34 pazjent biss issieħbu u kienu randomizzati biex jirċievu jew 0.05 mg/kg infużjoni ta' zoledronic acid fil-vina darbtejn fis-sena (massimu ta' 5 mg) jew plaċebo għal sena waħda. Il-pazjenti kollha kellhom bżonn jirċievu terapija bażilari b' vitamina D u kalċju.

L-infużjoni ta' zoledronic acid wasslet għal zieda fid-differenza medja tal-least square (LS) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari ta' 0.41 fit-12-il xhur relattiv għal-linja bażi mqabbel mal-plaċebo (95% CI: 0.02, 0.81; 18 u 16-il pazjent, rispettivament). Ma kien evidenti ebda effett fuq il-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari wara 6 xhur ta' trattament. Fit-12-il xhur, deher tnaqqis sinjifikanti statistikament ( $p < 0.05$ ) fi tliet markaturi ta' tibdil tal-għadam (P1NP, BSAP, NTX) fil-grupp mogħti zoledronic acid meta mqabbel mal-grupp mogħti l-plaċebo. Ma deherx differenzi sinjifikanti statistikament fil-kontenut shih ta' minerali fl-għadam tal-ġisem bejn pazjenti ttrattati b' zoledronic acid kontra dawk mogħtija l-plaċebo fis-6 jew it-12-il xhur. Ma hemmx evidenza ċara li tistabbilixxi rabta bejn it-tibdiliet fil-BMD u l-prevenzjoni ta' ksur fi tfal li għadhom qed ikabbru l-iskelettru tagħhom.

Ma deherx ksur vertebrali ġdid fil-grupp mogħti zoledronic acid meta mqabbel ma' żewġ episodji godda ta' ksur fil-grupp mogħti l-plaċebo.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati wara l-infużjoni ta' zoledronic acid kienu artralġja (28%), deni (22%), rimettar (22%), uġiġh ta' ras (22%), dardir (17%), mjalġja (17%), uġiġh (17%), dijarea (11%) u ipokalċemija (11%).



Kien hemm aktar pazjenti li rrapportaw episodji avversi serji fil-grupp mogħti z-zoledronic acid milli fil-grupp mogħti l-placebo (5 [27.8%] pazjenti kontra pazjent 1 [6.3%]).

Ma tistax tkun stabbilita data dwar is-sigurtà fit-tul minn dan l-istudju.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Aclasta f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-marda tal-ghadam ta' Paget, osteoporozzi fin-nisa ta' wara l-menopawża li jkunu f'riskju ogħla ta' ksur, osteoporozzi fl-irġiel f'riskju ogħla ta' ksur u fil-prevenzjoni ta' ksur kliniku wara ksur tal-ġenbejn fl-irġiel u fin-nisa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Infużjoni waħda jew multipla ta' 5 u 15-il minuta ta' 2, 4, 8 u 16 mg zoledronic acid f'64 pazjent taw it-tagħrif farmakokinetiku li ġej, li nstab li kien marbut mad-doża.

### Distribuzzjoni

Wara li tinbeda l-infużjoni b'zoledronic acid, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanza attiva jiżdiedu malajr, u jilhq u l-quċċata fl-aħħar tal-perjodu tal-infużjoni, segwit b'waqgħa mgħaġġla għal < 10% tal-quċċata wara 4 sigħat u < 1% tal-quċċata wara 24 siegħa, u wara jkun hemm perjodu twil ta' koncentrazzjonijiet baxxi hafna li ma jaqbzux iż-0.1% tal-livelli tal-quċċata.

### Eliminazzjoni

Zoledronic acid mogħti ġol-vina jiġi eliminat minn proċess ta' tliet fażijiet: l-għajbien mgħaġġel miċ-ċirkolazzjoni sistemika f'zewġ fażijiet, b'half-lives ta'  $t_{1/2\alpha}$  0.24 u  $t_{1/2\beta}$  1.87 sigħat, segwit b'fażi twila ta' eliminazzjoni b'half-life terminali ta' eliminazzjoni ta'  $t_{1/2\gamma}$  146 siegħa. Ma kienx hemm akkumulazzjoni tas-sustanza attiva fil-plażma wara doži multipli li nghataw kull 28 ġurnata. Il-fażijiet ta' dispożizzjoni bikrin ( $\alpha$  and  $\beta$ , bil-valuri  $t_{1/2}$  ta' hawn fuq) jistgħu jitqiesu li jirrapprezentaw it-teħid mgħaġġel fl-ghadam u t-tneħħija permezz tal-kliewi.

Zoledronic acid ma jiġix immetabolizzat u jiġi eskretat mingħajr ma jinbidel mill-kliewi. Fl-ewwel 24 siegħa,  $39 \pm 16\%$  tad-doża li tinghata tiġi rkuprata fl-awrina, filwaqt li jibqa' jkun fil-parti l-kbira mwahhal mat-tessuti tal-ghadam. Dan it-twahħil ġewwa l-ghadam huwa komuni għall-bisfosfonati kollha u huwa preżumibbilment konsegwenza tal-analogija strutturali mal-pirofosfati. Bhal ma jiġri ma' bisfosfonati oħra, iż-żmien ta' ritenzjoni ta' zoledronic acid fl-ghadam huwa wieħed twil hafna. Mit-tessuti tal-ghadam, bil-mod hafna jintreħa lura fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u jiġi eliminat minn ġol-kliewi. It-tneħħija totali mill-ġisem hija  $5.04 \pm 2.5$  l/h, indipendenti mid-doża, u mhux affettwat mis-sess, età, razza jew piż tal-ġisem. Il-varjazzjoni bejn l-individwi u fl-individwu u għat-tneħħija ta' zoledronic acid mill-plażma ntwera li kienet 36% u 34% rispettivament. Meta l-hin tal-infużjoni kien imtawwal minn 5 għall-15-il minuta, il-koncentrazzjoni ta' zoledronic acid naqset b'30% fl-aħħar tal-infużjoni, iżda ma kellha l-ebda effett fuq il-kurva tal-erja taħt il-koncentrazzjoni tal-plażma kontra l-hin.

### Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra b'zoledronic acid. Peress li zoledronic acid ma jiġix immetabolizzat mill-bnedmin u s-sustanza nstabt li kellha ftit jew l-ebda ħila bħala impeditur tal-enzimi P450 li jaħdem b'mod dirett u/jew b'mod irriversibbli dipendenti fuq il-metabolizmu, mhux probabbli li zoledronic acid jnaqqas it-tneħħija ta' sustanzi li jiġu mmetabolizzati permezz tas-sistemi ta' enzimi ta' cytochrome P450. Zoledronic acid ma jintrabatx bil-qawwa mal-proteini tal-plażma (madwar 43-55% jintrabat) u l-irbit huwa indipendenti mill-koncentrazzjoni. Għaldaqstant, nuqqas ta' qbil minhabba qluġh ta' prodotti mediċinali li jintrabtu hafna mal-proteini mhuwiex probabbli.

## Popolazzjonijiet speċjali (ara sezzjoni 4.2)

### Indeboliment renali

It-tneħħija renali ta' zoledronic acid kienet relatata mat-tneħħija tal-kreatinina, fejn it-tneħħija mill-kliwi kienet tirrappreżenta  $75 \pm 33\%$  tat-tneħħija tal-kreatinina, li wriet medja ta'  $84 \pm 29$  ml/min (medda minn 22 sa 143 ml/min) fl-64 pazjent li kien studjat. Żidiet żgħar fl-AUC<sub>(0-24hr)</sub>, b'madwar 30% sa 40% fl-indeboliment tal-kliwi ħafif għal moderat, imqabbel ma' pazjent b'funzjoni renali normali, u nuqqas ta' akkumulu tal-mediċina b'doži multipli irrispettivament mill-funzjoni renali, jissuġġerixxu li tibdil fid-doži ta' zoledronic acid f'pazjenti li għandhom indeboliment renali ħafif ( $Cl_{cr} = 50-80$  ml/min) u moderat sakemm it-tneħħija tal-kreatinina tinżel għal 35 ml/min mhux neċessarju. L-użu ta' Aclasta f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina  $< 35$  ml/min) huwa kontraindikata minhabba riskju akbar ta' insuffiċjenza renali f'din il-popolazzjoni.

## **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

### Tossiċità akuta

L-ogħla doża minn ġol-vina li ma kkawżatx il-mewt kienet ta' 10 mg/kg skont il-piż tal-ġisem fil-ġrieden u 0.6 mg/kg fil-firien. Fi studji b'doži mogħtija f'darba minn ġol-vina fil-klieb, 1.0 mg/kg (6 darbiet l-esponiment terapewtiku rrakkomandat fil-bniedem ibbażat fuq l-AUC) mogħtija fuq perjodu ta' 15-il minuta kienu ttollerati sew mingħajr effetti renali.

### Tossiċità sottokronika u kronika

Fi studji b'infużjoni fil-vini, l-ammont ta' zoledronic acid li jifilhu l-kliwi kienet stabbilita fil-firien meta kienu mogħtija 0.6 mg/kg bħala infużjonijiet ta' 15-il minuta b'intervalli ta' 3 ijiem, sitt darbiet b'kollox (għal doża kumulattiva li kienet tikkorrispondi għal-livelli tal-AUC ta' madwar 6 darbiet l-esponiment terapewtiku fil-bniedem), filwaqt li ħames infużjonijiet ta' 15-il minuta ta' 0.25 mg/kg mogħtija f'intervalli ta' bejn ġimagħtejn u 3 ġimghat (doża kumulattiva li kienet tikkorrispondi għal 7 darbiet l-esponiment terapewtiku fil-bniedem) kienu ttollerati sew fi klieb. Fi studji ta' bolus mogħti ġol-vina, id-doži li kienu ttollerati sew naqsu aktar ma twal l-istudju: 0.2 u 0.02 mg/kg kuljum kienu ttollerati sew għal 4 ġimghat f'firien u klieb, rispettivament iżda 0.01 mg/kg u 0.005 mg/kg biss f'firien u klieb, rispettivament, meta jingħata għal 52 ġimgha.

Meta ngħataw doži ripetuti għal tul ta' żmien li laħqu esponimenti kumulattivi li qabżu biżżejjed l-ogħla esponiment intiż għall-bniedem wasslu għal effetti tossikoloġiċi f'organi oħrajn, inklużi l-passaġġ gastrointestinali u l-fwied, u fil-post mnejn tingħata l-infużjoni ġol-vina. Ir-rilevanza klinika ta' dawn is-sejbiet mhix magħrufa. L-aktar sejba frekwenti fi studji b'doži ripetuti kienet żieda fi sponġoża primarja fil-metafisis tal-għadam twil f'animali li kienu qed jikbru kważi fid-doži kollha, sejba li rriflettiet l-attività farmakoloġika kontra r-risorbiment li għandha s-sustanza.

### Tossiċità tar-riproduzzjoni

Studji teratoloġiċi saru f'żewġ speċi, it-tnejn permezz ta' għotja taħt il-ġilda. Teratogeniċità dehret f'firien b'doži  $\geq 0.2$  mg/kg u harġet bħala malformazzjonijiet esterni, vixxerali u skelettriċi. Tbatija tal-hlas kienet osservata bl-aktar doża baxxa (0.01 mg/kg piż tal-ġisem) eżaminata fil-firien. Ma dehrux effetti teratoloġiċi jew fuq l-embriju/fetu fil-fniek, għalkemm tossiċità fl-omm kienet qawwija b'0.1 mg/kg minhabba livelli baxxi ta' kalċju fis-serum.

### Potenzjal ta' effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Zoledronic acid ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni fit-testijiet dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni li saru, u testijiet fuq ir-riskju ta' kanċer ma taw l-ebda ħjiel ta' potenzjal ta' riskju ta' kanċer.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol  
Sodium citrate  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithalla jiġi f'kuntatt ma' ebda soluzzjonijiet li fihom il-kalċju. Aclasta m'għandhiex tithallat jew tingħata minn ġol-vina ma' xi mediċini oħra.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

Flixxun mhux miftuħ: 3 snin

Wara li jinfetaħ: 24 siegħa f'2°C - 8°C

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma jintużax mill-ewwel, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment m'għandhomx jaqbżu l-24 siegħa f'2°C - 8°C.

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali. Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

Flixxun b'soluzzjoni ta' 100 ml tal-plastik trasparenti (polimeru cycloolefinic) magħluq b'tapp tal-gomma bromobutyl miksi b'flworopolimeru u għatu ta' aluminju/polypropylene b'komponent li tifthu b'saba.

Aclasta jinsab f'pakketti li fihom flixxun wieħed bħala pakkett wieħed, jew f'pakketti multipli li jkun fihom ħames pakketti, kull wieħed ikun fih flixxun wieħed.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor**

Biex jintuża darba biss.  
Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara li ma jkunx fiha frak u tibdil fil-lewn.

Jekk tkessaħha, ħalli s-soluzzjoni mkessaħha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tagħtiha. Proċeduri asettici għandhom jintużaw waqt li tkun qed tiġi ppreparata l-infuzjoni.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/308/001  
EU/1/05/308/002

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' April 2005  
Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Jannar 2015

**10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott medicinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-  
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD  
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD  
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Il-Ġermanja

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

### **• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

### **• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

### **• Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jiżgura li l-programm edukattiv imwettaq għall-indikazzjonijiet awtorizzati tal-kura ta' osteoporozzi fin-nisa wara l-menopawża u f'irġiel li għandhom riskju akbar ta' ksur, inkluż dawk li kellihom ksur tal-ġenbejn li ma johlqx ħsara kbira, u kura ta' osteoporozzi assoċjata ma' terapija sistemika bi glukokortikoidi għal perjodu twil ta' żmien f'nisa wara l-menopawża u f'irġiel li għandhom riskju akbar ta' ksur jiġi aġġornat. Il-programm edukattiv fih dawn li ġejjin:

- Materjal edukattiv għat-tobba
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għat-tobba għandu jkun fih dawn il-punti essenzjali li ġejjin:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Biljett biex ifakkar b'dawn il-messaġġi essenzjali:
  - Il-bżonn li jsir kalkolu tat-tneħħija tal-kreatinina skont il-piż attwali tal-ġisem billi tintuża l-formula Cockcroft-Gault qabel kull trattament b'Aclasta
  - Il-kontraindikazzjoni f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' < 35 ml/min
  - Il-kontraindikazzjoni f'nisa tqal u li qed iredgħu minhabba li jista' jkun teratoġeniku
  - Il-bżonn li tiżgura l-idratazzjoni xierqa tal-pazjent b'mod speċjali dawk li għandhom età avanzata u dawk mogħtija terapija dijuretika
  - Il-bżonn li l-infużjoni ta' Aclasta tingħata bilmod fuq perjodu ta' mhux anqas minn 15-il minuta
  - Il-frekwenza tad-doża li tingħata darba f'sena
  - Li ammonti xierqa ta' kalċju u vitamina D huma rrakkomandati li jittieħdu meta tingħata Aclasta
  - Il-bżonn ta' attività fiżika xierqa, li ma tpejjipx u dieta tajba għas-saħħa.
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent għandu jingħata u għandu jkun fih il-messaġġi essenzjali li ġejjin:

- Il-kontraindikazzjoni f'pazjenti bi problemi severi fil-kliewi
- Il-kontraindikazzjoni f'nisa tqal u li qed iredgħu
- Il-bżonn ta' suppliment xieraq ta' kalċju u vitamina D, attività fiżika xierqa, li ma tpejjipx u dieta tajba għas-saħħa
- Is-sinjali u s-sintomi essenzjali ta' reazzjonijiet avversi serji
- Meta għandek tfittex għajnuna mingħand persuni fil-qasam mediku

Barra minn hekk, għandhom jiġu inklużi d-dokumenti li ġejjin fil-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent:

- Fuljett ta' tagħrif
- Biljett biex ifakkar lill-pazjenti dwar l-osteonekrozi tax-xedaq

**ANNEX III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA  
KARTUNA (BIL-KAXXA ĊELESTI) GHALL-PAKKETT WIEHED**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Aclasta 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni  
zoledronic acid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull flixxun ta' 100 ml fih 5 mg zoledronic acid (bħala monoidrat).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-infużjoni

Flixxun 1 ta' 100 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Biex jintuża darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-vini

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Wara li jinfetħ: 24 siegħa f'2°C - 8°C.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/308/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT  
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Aclasta 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni  
zoledronic acid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Flixxun 1 fih 5 mg zoledronic acid (bħala monoidrat).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-infużjoni

100 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Biex jintuża darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-vini

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA  
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Wara li jinfetaħ: 24 siegħa f'2°C - 8°C.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/308/001	Pakkett b'wiehed
EU/1/05/308/002	Pakkett multiplu

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**

**KARTUNA GHALL-PAKKETT INTERMEDJU (MINGHAJR KAXXA BLU)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Aclasta 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni  
zoledronic acid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull flixxun ta' 100 ml fih 5 mg zoledronic acid (bħala monoidrat).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-infużjoni

Flixxun 1 ta' 100 ml  
Jagħmel parti minn pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ separatament.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Biex jintuża darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-vini

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Wara li jinfetħ: 24 siegħa f'2°C - 8°C.

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/308/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-KARTUNA TA' BARRA TAL-PAKKETT MULTIPLU (INKLUŻA L-KAXXA Ċ-ĊELESTI)**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Aclasta 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni  
zoledronic acid

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull flixxun ta' 100 ml fih 5 mg zoledronic acid (bħala monoidrat).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-infużjoni

Pakkett multiplu: 5 fliexken, kull flixxun ta' 100 ml.

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Biex jintuża darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-vini

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS  
Wara li jinfetħ: 24 siegħa f'2°C - 8°C.



**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/05/308/002

**13. NUMRU TAL-LOTT**

LOTT

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC:  
SN:  
NN:

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Aclasta 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni zoledronic acid

**Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti ghalik.**

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### **F'dan il-fuljett**

1. X'inhu Aclasta u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Aclasta
3. Kif jinghata Aclasta
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Aclasta
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### **1. X'inhu Aclasta u għalxiex jintuża**

Aclasta fiha s-sustanza attiva zoledronic acid. Tagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejju bisphosphonates u tintuża biex tikkura nisa ta' wara l-menopawża u rġiel adulti b'osteoporozzi jew osteoporozzi kkawżata minn kura b'kortikosteroidi użati biex jikkuraw infjammazzjoni, u l-marda ta' Paget tal-għadam fl-adulti.

#### **Osteoporozzi**

Osteoporozzi hija marda fejn l-għadam jirraqq u jiddgħajjef u hija komuni f'nisa wara l-menopawża, iżda tista' ssehh ukoll fl-irġiel. Fil-menopawża, l-ovarji tal-mara jieqfu jipproduċu l-ormon femminili estrogenu, li jgħin biex iżomm l-għadam b'saħħtu. Wara l-menopawża jsehh telf tal-għadam, l-għadam jiddgħajjef u jinqasam aktar malajr. L-osteoporozzi tista' tigrri wkoll fl-irġiel u fin-nisa minhabba l-użu ta' steroidi għal tul ta' żmien, li jista' jaffettwa s-saħħa tal-għadam. Ħafna pazjenti b'osteoporozzi ma jkollhomx sintomi iżda xorta jkollhom riskju li jaqsmu l-għadam għaliex l-osteoporozzi tkun dgħajfet l-għadam tagħhom. It-tnaqqis fil-livelli tal-ormoni tas-sess, l-aktar l-estrogeni maqluba mill-androgeni, ukoll għandhom sehem fit-tnaqqis iżjed gradwali tal-għadam osservat fl-irġiel. Kemm fin-nisa kif ukoll fl-irġiel, Aclasta ssaħħah l-għadam u għalhekk tagħmilhom anqas faċli li jinqasmu. Aclasta tintuża wkoll f'pazjenti li jkunu reċentement kisru ġenbejnhom fi trawma minuri bħal ma hija waqgħa u għalhekk ikunu f'riskju ta' xi ksur sussegwenti tal-għadam.

#### **Il-Marda ta' Paget tal-għadam**

Hija haġa normali li l-għadam jitnehħa u jinbidel b'materjal tal-għadam ġdid. Dan il-proċess jissejjah rimudellar. Fil-marda ta' Paget, il-bini mill-ġdid tal-għadam huwa mgħaġġel wisq u għadam ġdid jiffirma b'mod mhux ordinat, li jagħmlu aktar dgħajjef min-normali. Il-materjal tal-għadam li jiffirma jkun dgħajjef aktar min-normal. Jekk il-marda ma tkunx ikkurata, l-għadam jista' jisfigura ruħu u jibda jwegġa', u jista' jinqasam. Aclasta jaħdem billi jregġa' lura għan-normal il-proċess ta' rimudellar tal-għadam, jiżgura l-formazzjoni ta' għadam normali, b'hekk jagħti lura s-saħħa lill-għadam.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Aclasta

Segwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet kollha li jkun tak it-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel tingħata Aclasta.

### M'għandekx tingħata Aclasta:

- jekk inti allergiku għal zoledronic acid, bisphosphonates oħrajn jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek ipokalcimija (din tfisser li l-livelli ta' kalċju fid-demm tiegħek baxxi wisq).
- jekk għandek problemi severi fil-kliewi.
- jekk ħriġt tqila.
- jekk qed tredda'.

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tingħata Aclasta:

- jekk qed tingħata kura b'xi medicina oħra li fiha zoledronic acid, li huwa wkoll is-sustanza attiva ta' Aclasta (zoledronic acid jintuża f'pazjenti adulti b'ċerti tipi ta' kanċers biex jipprevjeni kumplikazzjonijiet fl-għadam jew biex inaqqas l-ammont ta' kalċju).
- jekk għandek problema fil-kliewi jew xi darba kellek problema fil-kliewi.
- jekk ma tistax tiegħu kalċju kuljum bħala supplement.
- jekk kellek xi glandoli tal-paratirojde f'għonqok imneħħija parzjalment jew għal kollox b'operazzjoni.
- jekk kellek xi partijiet mill-imsaren imneħħija.

Effett sekondarju msejjaħ osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) (ħsara tal-għadam fix-xedaq) kien irrapportat fil-kuntest ta' wara t-tqeghid fis-suq f'pazjenti li jingħataw kura b'Aclasta (zoledronic acid) għall-osteoporozzi. L-ONJ tista' titfaċċa wkoll wara li jitwaqqaf it-trattament.

Huwa importanti li tipprowa tipprevjeni l-ONJ milli tiżviluppa, minħabba li hija kundizzjoni li tikkawża ħafna uġiġh u li t-trattament għaliha tista' tkun diffiċli. Sabiex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa osteonekrozi tax-xedaq, hemm xi prekawzjonijiet li għandek tiegħu.

Qabel ma tingħata trattament b'Aclasta, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermiera tiegħek jekk

- ikollok xi problemi b'ħalqek jew snienek, bħal nuqqas ta' saħħa fis-snien, mard fil-ħanek jew jekk tkun qed tippjana li taqla' xi snien;
- ma tmurx għal kura dentali ta' rutina jew ilek żmien twil ma tmur għal check-up tas-snien;
- tpejjep (minħabba li dan jista' jżid ir-riskju ta' problemi fis-snien);
- preċedentement tkun ingħatajt trattament b'bisphosphonate (użat biex jikkura jew jipprevjeni disturbi fl-għadam);
- qed tiegħu medicini msejjaħ kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone)
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel eżaminazzjoni tas-snien qabel tibda trattament b'Aclasta.

Waqit it-trattament b'Aclasta, għandek iżzomm iġjene tajba fil-ħalq (inkluż billi taħsel snienek regolarment) u tagħmel check-ups tas-snien regolari. Jekk tilbes dentaturi, għandek tkun ċert li dawn jitwahħlu kif suppost. Jekk qed tiegħu trattament tas-snien jew wasalt biex tagħmel operazzjoni dentali (eż. qluġh ta' snien), għarrafa lit-tabib tiegħek dwar it-trattament tas-snien li qed tiegħu u għid lid-dentist tiegħek li qed tingħata trattament b'Aclasta. Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk tesprjenja problemi b'ħalqek jew bi snienek, bħal snien li jibdedw jinqalghu, uġiġh jew nefha, jew nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija, hekk kif dawn jistgħu jkunu sinjali ta' osteonekrozi tax-xedaq.

### **Test ta' monitoraġġ**

It-tabib tiegħek għandu jagħmel test tad-demem biex jiċċekkja kif qed jaħdmu l-kliewi (il-livell ta' kreatinina) qabel kull doża ta' Aclasta. Importanti li tixrob mill-inqas 2 tazzi fluwidu (bħal ilma), fi żmien ftit sghat qabel ma tiegħu Aclasta, kif indikat minn min qed jiddireġik.

### **Tfal u adolexxenti**

Aclasta mhux irrakkomandat għall-ebda persuna taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Aclasta**

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu, haġt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Huwa importanti għat-tabib tiegħek li jkun jaf bil-mediċini kollha li int tkun qed tiegħu, speċjalment jekk hux qed tiegħu xi mediċini li jistgħu jkunu ta' ħsara għall-kliewi tiegħek (eż aminoglikosidi) jew dijuretici ("water pills") li jistgħu jikkawżaw deidrazzjoni.

### **Tqala u treddiġh**

M'għandekx tingħata Aclasta jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.

Itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tiegħu din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Jekk thossok stordut/a waqt li tkun qed tiegħu Aclasta, issuqx u thaddimx magni sakemm thossok aħjar.

### **Aclasta fih sodium**

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett ta' 100 ml Aclasta, jiġifieri huwa essenzjalment "bla sodium".

## **3. Kif tingħata Aclasta**

Segwi sewwa l-istruzzjonijiet kollha li jagħtik it-tabib jew in-ners tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

### **Osteoporozzi**

Id-doża li s-soltu tingħata hija 5 mg, li tingħatalek bħala infużjoni waħda ġol-vina mit-tabib jew ners tiegħek. L-infużjoni tiegħu mill-anqas 15-il minuta.

F'każ li reċentement kellek ksur f'ġenbejk, huwa rrakkomandat li Aclasta jingħata ġimagħtejn jew aktar wara li tkun għamilt operazzjoni haġba ksur tal-ġenbejn.

Huwa importanti li tiegħu kalċju u vitamina D bħala suppliment (per eżempju pilloli) kif spjegat mit-tabib tiegħek.

Għall-osteoporozzi, Aclasta jaħdem għal sena. It-tabib tiegħek jgħarrfek meta għandek terġa' tmur għad-doża li jmiss.

### **Il-Marda ta' Paget**

Għall-kura tal-marda ta' Paget, Aclasta għandha tinkiteb biss minn toġba li għandhom esperjenza fil-kura tal-marda ta' Paget tal-għadam.

Id-doża li s-soltu tingħata hija 5 mg, li tingħatalek bħala infużjoni inizjali waħda ġol-vina mit-tabib jew min-ners tiegħek. L-infużjoni tiegħu mill-anqas 15-il minuta. Aclasta tista' taħdem għal aktar minn sena, u t-tabib tiegħek ser jgidlek jekk ikollokx bżonn kura oħra.

Jista' jkun li t-tabib tiegħek itik parir tiegħu kalċju jew supplimenti ta' vitamina D (eż. pilloli) għal mill-anqas l-ewwel għaxart ijiem wara li tkun ingħatajt Aclasta. Huwa importanti li ssegwi dan il-parir bir-reqqa sabiex il-kalċju fid-demm ma jaqax baxx wisq fil-perjodu ta' wara l-infuzjoni. It-tabib tiegħek ser jinfurmak dwar is-sintomi assoċjati ma' ipokalċimija.

#### **Aclasta ma' ikel u xorb**

Kun ċert li tixrob biżżejjed fluwidi (għall-inqas tazza jew tnejn) qabel u wara t-trattament b'Aclasta, kif indikat mit-tabib tiegħek. Dan jgħinek biex ma tixxuttax. Tista' tiekol normali dakinhar meta qed tingħata t-trattament b'Aclasta. Dan hu l-aktar importanti għall-pazjenti li jieħdu d-dijuretici ("pilloli tal-ilma") u għall-pazjenti anzjani (età ta' 65 sena jew aktar).

#### **Jekk qbiżt doża ta' Aclasta**

Agħmel kuntatt mat-tabib tiegħek jew l-isptar kemm jista' jkun malajr sabiex terġa' tagħmel l-appuntament mill-ġdid.

#### **Qabel twaqqaf it-terapija b'Aclasta**

Jekk qed tikkonsidra li twaqqaf il-kura b'Aclasta, jekk jogħġbok mur għall-appuntament tiegħek li jmiss u ddiskuti dan mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jagħtik parir u jiddeċiedi kemm għandek iddum tiġi kkurat b'Aclasta.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Effetti sekondarji relatati mal-ewwel infuzjoni huma komuni ħafna (isehħu f'aktar minn 30% tal-pazjenti) iżda huma anqas komuni fl-infuzjonijiet li jsiru wara. Il-parti l-kbira tal-effetti sekondarji, bħal deni u dehriet, uġiġh fil-muskoli jew ġogi, u uġiġh ta' ras, isehħu fl-ewwel tlett ijiem wara d-doża ta' Aclasta. Is-sintomi s-soltu jkunu ħfief jew moderati u jmorru fi żmien tlett ijiem. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek medicina ħafifa li ttaffi l-uġiġh bħal ibuprofen jew paracetamol biex tnaqqas dawn l-effetti sekondarji. Il-probabbilità li tħoss dawn l-effetti sekondarji tonqos bid-doži ta' Aclasta sussegwenti.

#### **Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu gravi**

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Ritmu tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni atrijali) dehret f'pazjenti mogħtija Aclasta għat-trattament ta' osteoporozzi postmenopawżali. S'issa mhuwiex ċar jekk Aclasta jikkawżax dan ir-ritmu tal-qalb irregolari imma għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza dawn is-sintomi wara li tingħata Aclasta.

#### **Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 100)**

Nefha, ħmura, uġiġh u ħakk fl-għajnejn jew għajnejn sensitivi għad-dawl.

#### **Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000)**

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh fil-widna, tnixxija mill-widna, u/jew infezzjoni fil-widna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam fil-widna.

### Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli)

Ugħigh fil-ħalq u/jew fix-xedaq, nefha jew infafet li ma jfiqix fil-ħalq jew fix-xedaq, ħanek imtarrax jew thossu tqil, xi sinna tibda tinqala'; dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadma tax-xedaq (osteonekrozi). Kellem lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi waqt li tkun qed tingħata trattament b'Aclasta jew wara li twaqqaf it-trattament.

Jista' jkun hemm disturbi fil-kliewi (eż. tonqos l-ammont ta' awrina li toħroġ). It-tabib tiegħek għandu jagħmel test tad-demmm biex jicċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek qabel kull doża ta' Aclasta. Importanti li tixrob mill-inqas 2 tazzi fluwidu (bħal ilma), fi żmien ftit sigħat qabel ma tiehu Aclasta, kif indikat minn min qed jiddireġik.

Jekk ikollok xi wieħed mill-effetti sekondarji ta' hawn fuq, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih.

### **Aclasta jista' wkoll jikkawża effetti sekondarji oħrajn**

#### Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

Deni.

#### Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Ugħigh ta' ras, sturdament, dardir, rimettar, dijarea, ugħigh fil-muskoli, ugħigh fl-għadam u/jew fil-ġogi, ugħigh fid-dahar, fid-dirghajn jew fir-riglejn, sintomi bħal tal-influwenza (eż. għeja, tkexkix ta' bard, ugħigh fil-ġogi u fil-muskoli) tkexkix ta' bard, thoss għeja u nuqqas ta' interess, dgħufija, ugħigh u thossok ma tiffahx, nefha u/jew ugħigh fil-post tal-infuzjoni.

F'pazjenti bil-marda ta' Paget kienu rrapportati sintomi minħabba li l-kalċju fid-demmm ikun baxx, bħal spażmi fil-muskoli, jew tneimm, jew sensazzjoni ta' tingiż l-aktar mad-dawra tal-ħalq.

#### Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

Influwenza, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor, telf ta' aptit, nuqqas ta' rqaq, xejra ta' ngħas li tista' tinkludi li tkun anqas ilvent u konxju ta' x'qed jġgri, sensazzjoni ta' tneimm jew titrix, għeja estrema, tregħid, tintilef minn sensik temporanjament, infezzjoni jew irritazzjoni jew infjammazzjoni fl-għajn bl-ugħigh u l-ħmura, thoss kollox idur bik, žieda fil-pressjoni fid-demmm, fwawar, sogħla, qtugħ ta' nifs, stonku mqalleb, ugħigh fl-addome, stitikezza, ħalq xott, ħruq ta' stonku, raxx fil-ġilda, għaraq żejjed, ħakk, ħmura fil-ġilda, ugħigh fl-għonq, ebusija fil-muskoli, fl-għadam u/jew fil-ġogi, nefha fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, ugħigh fl-ispalla, ugħigh fil-muskoli ta' sidrek jew fil-qafas ta' sidrek, infjammazzjoni fil-ġogi, dgħufija fil-muskoli, riżultati tat-testijiet tal-kliewi mhux normali, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti mhux normali, nefha tal-idejn, l-għekiesi jew is-saqajn, għatx, ugħigh tas-snien, tibdil fis-sens tat-toġhma.

#### Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

Jista' jkun hemm, għalkemm rari, ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa f'pazjenti fuq trattament fit-tul għall-osteoporozzi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza ugħigh, dgħufija jew skumdità fl-għadma tal-koxxa, fil-ġenbejn jew l-irraq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq minħabba li dan jista' jkun sinjal bikri li jista' jkun hemm ksur tal-għadma tal-koxxa. Livelli baxxi ta' phosphate fid-demmm.

### Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-dejta disponibbli)

Reazzjonijiet allergiċi severi li jinkludu sturdamenti u diffikultà fit-tehid tan-nifs, nefha l-iktir fuq il-wiċċ u l-grizmejn, inżul tal-pressjoni tad-demmm, deidrazzjoni li seħhet sekondarjament ma' sintomi ta' wara d-doża bħal deni, remettar u dijarrea.

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif taħzen Aclasta

It-tabib, l-ispizjar jew in-ners tieghek jafu kif jaħznu Aclasta b' mod xieraq.

- Żommu din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxun wara JIS.
- Il-flixxun mhux miftuħ m'għandux bżonn hażna speċjali.
- Wara li tiftaħ il-flixxun, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni b'mikrobi. Jekk ma jintużax mill-ewwel, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet tal-hażna huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura bejn 2°C – 8°C. Ħalli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tagħtiha.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Aclasta

- Is-sustanza attiva hi zoledronic acid. Kull flixxun b' 100 ml ta' soluzzjoni fih 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).  
Millilitru wiehed ta' soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

### Kif jidher Aclasta u l-kontenut tal-pakkett

Aclasta hija soluzzjoni ċara mingħajr kulur. Tiġi fi fliexken tal-plastik ta' 100 ml bħala soluzzjoni għall-infużjoni lesta biex tintuża. Tiġi f'pakketti li jkun fihom flixxun wiehed bħala pakkett b'wiehed jew f'pakketti multipli li jkun fihom ħames pakketti, kull wiehed ikun fih flixxun wiehed. Jista' jkun li mhux il-pakketti kollha jkunu għal skop kummerċjali.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
L-Irlanda

### Manifattur

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Il-Ġermanja



Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**France**

Sandoz  
Tél: +33 800 45 57 99

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Lietuva**

SIA „Novartis Baltics“ Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 111

**Norge**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Sandoz S.R.L.  
Tel: +40 21 40751 60

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Sverige**

Sandoz A/S  
Tel: +45 63 95 10 00

**Latvija**

SIA "Novartis Baltics"  
Tel: +371 67 887 070

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'****Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>

## **TAGHRIF GHALL-PROFESSJONIST DWAR IL-KURA TAS-SAHHA**

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa (ara sezzjoni 3):

### **Kif tipprepara u tagħti Aclasta**

- Is-soluzzjoni għall-infuzjoni ta' Aclasta 5 mg hija lesta għall-użu.

Biex tintuża darba biss. Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara li ma jkunx fiha fraq jew tibdil fil-kulur. Aclasta m'għandhiex tithallat jew tingħata minn ġol-vina ma' xi prodott mediċinali oħra u għandha tingħata minn pajp tal-infuzjoni ventat b'rata fissa. Il-ħin tal-infuzjoni m'għandux ikun anqas minn 15-il minuta. Aclasta m'għandhiex tithalla tiġi f'kuntatt ma' ebda soluzzjonijiet li fihom il-kalcju. Jekk tinzamm fil-frigġ, ħalli s-soluzzjoni mkessħa tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tingħata. Waqt il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għandhom jintużaw proċeduri aseptiċi. L-infuzjoni għandha ssir skont prattika medika standard.

### **Kif taħzen Aclasta**

- Żommu din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-flixxun wara JIS.
- Il-flixxun mhux miftuħ m'għandux bżonn ħażna speċjali.
- Wara li jinfetaħ il-flixxun, il-prodott għandu jintuża kollu mill-ewwel sabiex tevita kontaminazzjoni b'mikrobi. Jekk ma jintużax mill-ewwel, il-ħin tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma responsabbiltà ta' min jużah u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'2°C - 8°C. Ħalli s-soluzzjoni mkessħa tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tagħtiha.