

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wieħed fih 5 ml konċentrat li fih 4 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

Millilitru 1 tal-konċentrat fih 0.8 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili).

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

- Prevenzjoni ta' problemi skelettriċi (ksur patoloġiku, kompressjoni tas-sinġla, radjazzjoni jew kirurgija fl-għadam, jew zieda fil-livell tal-kalċju fid-demm ikkawżat minn tumur) f'pazjenti adulti b'kanċer avanzat li jnvolvi l-għadam.
- Kura ta' pazjenti adulti b'zieda fil-livell tal-kalċju fid-demm kawża ta' tumuri (TIH).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Zoledronic acid Actavis għandu jkun preskritt u jingħata biss lill-pazjenti minn professjonisti tas-saħħa li għandhom esperjenza fl-għoti ta' bisfosfonati ġol-vini. Pazjenti ikkurati b'Zoledronic acid Actavis għandhom jingħataw l-fuljett ta' tagħrif u l-kartuna biex tfakkar lill-pazjent.

Pożoloġija

Prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti b'kanċer avanzat li qed jnvolvi l-għadam

Adulti u persuni anzjani

Id-doża rakkomandata għall-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti b'kanċer avanzat li jnvolvi l-għadam hija ta' 4 mg zoledronic acid kull 3 jew 4 ġimgħat.

Il-pazjenti għandhom jingħataw ukoll supplement mill-ħalq ta' 500 mg kalċju u 400 IU vitamina D kuljum.

Id-deċiżjoni li l-pazjenti b'metastasi tal-għadam għall-prevenzjoni ta' episodji relatati mal-għadam jiġu kkurati għandha tikkunsidra l-bidu tal-effett tal-kura fi 2-3 xhur.

Kura ta' TIH

Adulti u persuni anzjani

Id-doża rakkomandata għall-kura ta' zieda fil-livell tal-kalċju fid-demm (livell ta' kalċjufis-serum korrett għall-albumina ≥ 12.0 mg/dl jew 3.0 mmol/l) hija doża singola ta' 4 mg zoledronic acid.

Indeboliment tal-kliwi

TIH:

Il-kura b'Zoledronic acid Actavis f'pazjenti TIH li għandhom ukoll indeboliment sever tal-kliewi għandha titqies biss wara li jiġu evalwati r-riskji u l-benefiċċji tal-kura. Fl-istudji kliniċi, pazjenti li kellhom kreatinina fis-serum ta' >400 micromol/l jew >4.5 mg/dl kienu esklużi. M'hemmx bżonn tibdil fid-doża f'pazjenti b'TIH li għandhom kreatinina fis-serum <400 micromol/l jew <4.5 mg/dl (ara sezzjoni 4.4).

Prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti b'kanċer avanzat li jinvolvi l-għadam:

Meta tkun ser tibda l-kura b'Zoledronic acid Actavis f'pazjenti b'maeloma multipla jew ġrieħi ta' metastasi fl-għadam minn tumuri solidi, il-kreatinina fis-serum u t-tneħħija tal-kreatinina (CLcr) għandhom jiġu ddeterminati. CLcr tiġi kkalkulata mill-kreatinina fis-serum bil-formula Cockcroft-Gault. Zoledronic acid Actavis mhux irrakkomandat għall-pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-kliewi qabel tibda t-terapija, li għal din il-popolazzjoni hi meqjusa bħala CLcr <30 ml/min. Fi provi kliniċi b'Zoledronic acid Actavis, pazjenti b'kreatinina fis-serum ta' >265 micromol/l jew >3.0 mg/dl kienu esklużi.

F'pazjenti b'metastasi ta' l-għadam li jkollhom indeboliment tal-kliewi hafif għal moderat qabel tibda t-terapija, li għal din il-popolazzjoni titqies bħala CLcr 30-60 ml/min, id-doża ta' Zoledronic acid Actavis li ġejja hi rrakkomandata (ara wkoll sezzjoni 4.4):

Tneħħija tal-kreatinina mal-linja bażi (ml/min)	Doża ta' Zoledronic acid Actavis rrakkomandata*
>60	4.0 mg zoledronic acid
50–60	3.5 mg* zoledronic acid
40–49	3.3 mg* zoledronic acid
30–39	3.0 mg* zoledronic acid

* Id-doži ġew ikkalkulati billi qieset mira ta' AUC ta' 0.66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Id-doži mnaqqsa għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi huma mistennija li jiksbu l-istess AUC bhal dawk li jidhru f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 75 ml/min.

Wara li tibda t-terapija, il-kreatinina fis-serum għandha titkejjel qabel kull doża ta' Zoledronic acid Actavis u l-kura għandha titwaqqaf jekk il-funzjoni renali tkun marret għall-agħar. Fil-provi kliniċi d-deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi giet iddefinita hekk:

- Għall-pazjenti b'linja bażi normali ta' kreatinina fis-serum (<1.4 mg/dl jew <124 micromol/l), zieda ta' 0.5 mg/dl jew 44 micromol/l;
- Għall-pazjenti b'linja bażi anormali ta' kreatinina (>1.4 mg/dl jew >124 micromol/l), zieda ta' 1.0 mg/dl jew 88 micromol/l.

Fi studji kliniċi, il-kura b'Zoledronic acid Actavis reġgħet inbdiet biss meta l-livell ta' kreatinina kien reġa ġie lura għal 10% tal-valur tal-linja bażi (ara sezzjoni 4.4). Il-kura b'Zoledronic acid Actavis għandha terġa' tibda bl-istess doża li kienet qed tingħata qabel ma twaqqfet il-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' zoledronic acid fit-tfal minn età ta' sena sa 17-il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, dilwita aktar f' 100 ml (ara sezzjoni 6.6), għandha tingħata bħala infużjoni wahda għal ġol-vini f'mhux inqas minn 15-il minuta.

F'pazjenti b'indeboliment renali hafif sa moderat, huma rrakkomandati doži mnaqqsa ta' Zoledronic acid Actavis (ara sezzjoni "Pożoloġija" hawn fuq u sezzjoni 4.4).

Istruzzjonijiet biex tipprepara doži mnaqqsa ta' Zoledronic acid Actavis

Igħbed volum xieraq tal-koncentrat meħtieġ kif imiss:

- 4.4 ml għal doża ta' 3.5 mg
- 4.1 ml għal doża ta' 3.3 mg
- 3.8 ml għal doża ta' 3.0 mg

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. L-ammont miġbud tal-konċentrat għandu jiġi dilwit f' 100 ml ta' soluzzjoni sterili ta' 0.9% w/v sodium chloride jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose. Id-doża għandha tingħata bħala infużjoni waħda ġol vina fuq mhux anqas minn 15-il minuta.

Il-konċentrat ta' Zoledronic acid Actavis m'għandux jithallat mal-calcium jew ma' soluzzjoni oħra għall-infużjoni li fiha kazzjoni divalenti bħas-soluzzjoni *lactated* ta' Ringer, u għandu jingħata bħala soluzzjoni waħda minn ġol-vini f'linja ta' infużjoni separata.

Il-pazjenti għandhom jinżammu idratati sew kemm qabel kif ukoll wara l-ġhoti ta' Zoledronic acid Actavis.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal bisfosfonati oħra jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Il-pazjenti għandhom jiġu eżaminati qabel ma jingħatalhom Zoledronic acid Actavis biex ikun aċċertat li jkunu idratati b' mod xieraq.

Għandha tiġi evitata l-idratazzjoni eċċessiva f' pazjenti li għandhom riskju ta' insuffiċjenza kardijaka.

Wara li tinbeda l-kura b' Zoledronic acid Actavis, il-parametri metaboliċi standard li għandhom x'jaqsmu ma' żieda fil-livell tal-kalċju fid-dem, per eżempju, livelli fis-serum ta' kalċju, fosfat u manjesju għandhom jinżammu taħt osservazzjoni bir-reqqa. Jekk il-livelli tal-kalċju, fosfat, jew manjesju fid-dem jinżlu, għandu mnejn ikun hemm bżonn li tingħata terapija b' supplementi għal żmien qasir. Pazjenti li jkollhom livelli għoljin fid-dem li ma jkunux ikkurati ġeneralment ikollhom xi grad ta' indeboliment tal-funzjoni renali, għaldaqstant monitoraġġ b' attenzjoni tal-funzjoni renali għandu jitqies.

Prodotti oħra li fihom zoledronic acid bħala sustanzi attivi huma disponibbli għall-indikazzjonijiet osteoporozji u trattament tal-marda tal- Paget ta' l-ghadam. Pazjenti li qed jiġu kkurati b' Zoledronic acid Actavis ma għandhomx jiġu ttrattati bi prodotti bħal dawn jew kwalunkwe bisphosphonate ieħor fl-istess hin, peress li l-effetti flimkien ta' dawn l-aġenti mhumiex magħrufa.

Insuffiċjenza renali

Pazjenti b'TIH u li jkollhom deterjorazzjoni fil-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu eżaminati b' mod xieraq sabiex jitqies jekk il-benefiċċju li titkompla l-kura b' Zoledronic acid Actavis jegħlibx ir-riskju li jista' jkun hemm.

Id-deċiżjoni li jiġu kkurati pazjenti b' metastasi fl-ghadam biex tilqgħalhom kontra problemi skelettriċi għandha wkoll tikkunsidra l-fatt li l-kura tiegħu minn 2–3 xhur sabiex tibda tagħmel effett.

Zoledronic acid Actavis, użat bħalma hu indikat f' sezzjonijiet 4.1 u 4.2, ġieli ġie assoċjat ma' rapporti ta' disfunzjoni renali. Fatturi li jistgħu jżidu l-potenzjal li l-funzjoni tal-kliwi tmur għall-aġħar jinkludu deidratazzjoni, indeboliment tal-kliwi li jkun hemm minn qabel, ħafna ċikli ta' zoledronic acid u bisfosfonati oħrajn kif ukoll l-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jkunu nefrotossiċi. Filwaqt li jitnaqqas ir-riskju b' doża ta' 4 mg zoledronic acid li tingħata fuq medda ta' 15-il minuta, xorta waħda

l-funzjoni tal-kliewi tista' tmur għall-agħar. Kienu rrapportati każijiet fejn il-kliewi marru għall-agħar, avvanz għal insuffiċjenza renali u dijaliżi kienu rrapportati f'pazjenti wara l-ewwel doża jew doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid. Żidiet tal-kreatinina fis-serum isehhu wkoll f'xi pazjenti li jinghataw zoledronic acid fit-tul f' doži li huma rakkomandati għall-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi, għalkemm b'mod anqas frekwenti.

Il-pazjenti jrid ikollhom il-livelli ta' kreatinina fis-serum evalwati qabel kull doża ta' Zoledronic acid Actavis. Malli tinbeda l-kura f'pazjenti b'metastasi tal-għadam li jkollhom indeboliment tal-kliewi hafif għal moderat, doži aktar baxxi ta' zoledronic acid huma rakkomandati. F'pazjenti li jkollhom sinjali li juru li l-kliewi sejrjn għall-agħar waqt il-kura, Zoledronic acid Actavis għandu jitwaqqaf. Zoledronic acid Actavis jista' jerga jinghata meta l-kreatinina fis-serum terġa lura għal 10% tal-linja bażi. Il-kura b'Zoledronic acid Actavis għandha titkompla bl-istess doża bhal dik mogħtija qabel it-twaqqif tal-kura.

Minhabba l-impatt potenzjali ta' zoledronic acid fuq il-funzjoni tal-kliewi, u minhabba nuqqas ta' tagħrif kliniku dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (iddefinit fi provi kliniċi bhala livell ta' kreatinina fis-serum ta' ≥ 400 micromol/l jew ≥ 4.5 mg/dl għal pazjenti b' TIH u ≥ 265 micromol/l jew ≥ 3.0 mg/dl għal pazjenti b' kanċer u metastasi fl-għadam, rispettivament) fil-linja bażi u minhabba t-tagħrif farmakokinetiku limitat f'pazjenti li fil-linja bażi għandhom indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina < 30 ml/min), l-użu ta' Zoledronic acid Actavis f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi mhux irrakkomandat.

Insuffiċjenza epatika

Billi hemm tagħrif kliniku limitat dwar pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-fwied, ma jistgħux isiru rakkomandazzjonijiet speċifiċi f'dan il-grupp ta' pazjenti.

Osteonekrozi

Osteonekrozi tax-xedaq

Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) kienet irrappurtata mhux komuni fi provi kliniċi f'pazjenti li qed jirċievu zoledronic acid. L-esperjenza miksuba wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq u l-letteratura jissuġġerixxu frekwenza akbar ta' rapporti ta' ONJ abbażi tat-tip ta' tumur (kanċer avvanzat tas-sider, mijeloma multipla). Studju wera li ONJ kienet iktar komuni f'pazjenti b'mijeloma meta mqabbel ma' tipi oħrajn ta' kanċers (ara sezzjoni 5.1).

Il-bidu tal-kura jew ta' kors ġdid ta' trattament għandu jiġi ttardjat f'pazjenti b'leżjonijiet tat-tessut artab fil-halq li ma fiqix u li għandhom miftuħa, ħlif f'sitwazzjonijiet ta' emergenza medika. Għandhom jiġu eżaminati s-snien u jiġu kkunsidrati proċeduri xierqa qabel ma tibda l-kura b'bisfosfonati f'pazjenti li jkollhom ukoll fatturi ta' riskju.

Il-fatturi ta' riskju li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati meta jiġi evalwat ir-riskju ta' individwu li jiżviluppa ONJ:

- Potenza tal-bisfosfonat (riskju oghla għal komposti potenti hafna), mnejn jinghata (riskju oghla għal għoti parenterali) u doża kumulattiva ta' bisfosfonat.
- Kanċer, kundizzjonijiet diġà eżistenti li jaffettwaw lill-pazjent (e.ż. anemija, mard tal-koagulazzjoni, infezzjoni), it-tippjip.
- Terapiji konkomitanti: kimoterapija, inibituri tal-anġjoġenesi (ara sezzjoni 4.5), radjoterapija fl-għonq u r-ras, kortikosteroidi.
- Storja ta' mard dentali, iġjene orali dgħajfa, mard perijodontali, proċeduri dentali invażivi (e.ż. qluġ tas-snien) u dentaturi li ma jehlux tajjeb.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegġa jzommu iġjene orali tajba, jzommu rutina ta' appuntamenti għand id-dentist/a, u għandhom jirrapportaw minnufih kwalunkwe sintomi orali bhall mobbiltà dentali, uġiġh jew nefha, jew feriti li ma jfiqix jew nixxija matul il-kura b'Zoledronic acid Actavis. Meta jkun qad jinghataw il-kura, proċeduri invażivi tas-snien għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa u għandu jiġi evitat li dawn il-proċeduri jitwettqu qrib hafna l-għoti ta' zoledronic acid. Għall-pazjenti li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq waqt terapija b'bisfosfonati,

proċeduri ta' kirurgija fis-snien jistgħu jaggravaw il-kundizzjoni. Għall-pazjenti li jkollhom bżonn proċeduri fis-snien, m'hemmx tagħrif li jindika jekk il-waqfien tal-kura b'bisfosfonati inaqqsax ir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq.

Il-pjan ta' ġestjoni għall-pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandha tiġi stabbilita b'kollaborazzjoni mill-qrib bejn il-tabib li jkun qed jitratta lill-pazjent u dentist jew kirurgu tal-ħalq b'kompetenza fil-ONJ. Interruzzjoni temporanja tat-trattament b'zoledronic acid għandu jiġi ikkunsidrat sakemm il-kundizzjoni ttrissolvi u fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu jitnaqqsu fejn possibbli.

Osteonekrozi ta' siti anatomiċi oħra

Osteonekrozi tal-kanal awditorju estern ġie rrapportat b' bisfosfonati, assoċjat prinċipalment ma' terapija fit-tul. Fatturi possibbli ta' riskju għall osteonekrozi tal-kanal awditorju estern tinkludi l-użu steroidi u kimoterapija u / jew fatturi lokali ta' riskju bħal infezzjoni jew trawma. Il-possibbiltà ta' osteonekrozi tal-kanal awditorju estern għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li qed jirċievu bisfosfonati li jipprezentaw is-sintomi fil-widna inkluż infezzjonijiet kroniċi fil-widnejn.

Barra dan, kien hemm rapporti sporadiċi ta' osteonekrozi ta' siti oħra, inklużi l-ġenbejn u l-wirk, irrapportati l-aktar f'pazjenti adulti bil-kanċer ittrattati b'zoledronic acid.

Uġiġh muskoluskelettriku

Mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, uġiġh sever u kultant li jnaqqas il-ħila tal-movimenti fl-għadam, ġogi u/jew muskoli kien irrapportati f'pazjenti li jkunu qed jieħdu zoledronic acid. Madanakollu dawn ir-rapporti ma kinux frekwenti. Iz-żmien li ħadu s-sintomi biex jidhru kien iwarja bejn jum wieħed għal ħafna xhur wara li tkun bdiet il-kura. Il-parti l-kbira tal-pazjenti strahu mis-sintomi wara li waqqfu l-kura. Parti minnhom reġġu ħarġulhom is-sintomi meta reġġu nġhataw zoledronic acid jew bisfosfonat ieħor.

Ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

Ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-għadma tal-wirk kien irrapportat bit-terapija tal-bisfosfonat, l-aktar f'pazjenti li kienu qed jirċievu kura għal tul ta' żmien għall-osteoporozzi. Dan il-ksur transversali jew qasir u mmejjejl jista' jseħħ matul l-għadma kollha tal-wirk minn eżatt taħt il-*lesser trochanter* sa eżatt fuq is-*supracondylar flare*. Dan il-ksur iseħħ wara xi daqqa ħafifa jew mingħajr ma jkun hemm l-ebda impatt u xi pazjenti jkollhom uġiġh 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 ġimġhat 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-bisfosfonat li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. Kien irrapportat ukoll li dan il-ksur ma jfiegħx sew. F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bil-bisfosfonat sakemm il-pazjent issirlu evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali tal-benefiċċju u r-riskju.

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

Ipokalcimija

Ipokalcimija kienet irrapportata f'pazjenti kkurati b'zoledronic acid. Arritmiji tal-qalb u avvenimenti newroloġiċi avversi (inkluż konvulzjonijiet, ipoestesijau tetanja) ġew irrapportati kawża ta' każijiet ta' ipokalcimija qawwija. Ġew irrapportati każijiet ta' ipokalcimija qawwija li ħtieġu li l-pazjent jiddaħħal l-isptar. F'xi waqtiet, l-ipokalcimija tista' tkun ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8). Hija rakkomandata li tkun kawtel meta zoledronic acid jingħata ma' prodotti mediċinali maġhrufa li jikkawżaw ipokalcimija, peress li jista' jkollhom effett sinerġistiku li jirriżulta f' ipokalcimija severa (ara sezzjoni 4.5). Kalċju fis-serum għandhu jitkejjel u ipokalcimija għandha tiġi korretta qabel ma tinbeda t-terapija b'zoledronic acid. Il-pazjenti għandhom jiġu supplimentati b'mod adegwat bil-calcium u vitamina D.

Eccipjent(i)

Sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Fi studji kliniċi, zoledronic acid, użat b'halma hu indikat f' sezzjonijiet 4.1 u 4.2, ngħata flimkien ma' mediċini li jintużaw ta' spiss kontra l-kanċer, diuretici, antibijotiċi u analgeziċi, mingħajr ma kien hemm interazzjonijiet li kienu klinikament evidenti. Ma jidherx li zoledronic acid jeħel b'xi mod apprezzabbli mal-proteini fil-plażma u mhuwiex impeditur tal-enzima umana P450 *in vitro* (ara sezzjoni 5.2), biss ma sarux studji kliniċi formali dwar l-effett ta' mediċini jew ta' affarijiet ohra fuq l-effett farmaċewtiku tal-prodott.

Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti bisfosfonati ma' aminoglikosidi, calcitonin jew diuretici loop, minħabba li dawn jista' jkollhom effett addittiv, li jirriżulta f'livell baxx ta' kalċju fis-serum għal perijodi itwal milli jkun hemm b'zonn (ara sezzjoni 4.4).

Wiehed għandu joqgħod attent meta Zoledronic acid Actavis jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali ohra li jistgħu jikkawżaw tossiċità tal-kliewi. Wiehed għandu joqgħod attent ukoll għall-possibbiltà li l-livelli ta' manjesju fid-demmi jaqgħu matul il-kura.

F'pazjenti b'maeloma multipla, ir-riskju ta' disfunzjoni tal-kliewi jista' jiżjed meta Zoledronic acid Actavis jintuża flimkien ma' thalidomide.

Hija rrikmandata l-kawtela meta Zoledronic acid jingħata ma' prodotti mediċinali antianġiogeniċi minħabba li kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' ONJ f'pazjenti kkurati b'dawn il-prodotti mediċinali fl-istess waqt.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' zoledronic acid waqt it-tqala. Studji fl-animali fuq is-sistema riproduttiva b'zoledronic acid urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Zoledronic acid Actavis m'għandux jintuża waqt it-tqala. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li johorġu tqal.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk zoledronic acid johroġx mal-ħalib tas-sider tal-mara. Zoledronic acid Actavis huwa kontra-indikat f'nisa li qed ireddgħu (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Zoledronic acid ġie evalwat fil-firien għall-possibbiltà ta' effetti mhux mixtieqa fuq il-fertilità tal-ġenerazzjoni parentali u ta' F1. Dan irriżulta f'effetti farmakoloġiċi esaġerati meqjusin li huma relatati mal-inibizzjoni tal-kompost tal-metabolizzazzjoni tal-calcium tal-iskelettu, li tirriżulta f'ipokalċimja ta' dawk li jkunu waslu biex iwelldu, effett tal-klassi tal-bisfosfonati, distoċja u waqfien qabel iż-żmien tal-istudju. B'hekk dawn ir-riżultati pprekludew id-determinazzjoni ta' effett definittiv ta' zoledronic acid fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Reazzjonijiet avversi, b'hal sturdament u hedla ta' nġhas, jista' jkollhom influwenza fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni. Għaldaqstant wiehed għandu joqgħod attent meta juża Zoledronic acid Actavis waqt li qed isuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi żmien tlett ijiem wara l-ġhoti ta' zoledronic acid, użat b'halma hu indikat f' sezzjonijiet 4.1 u 4.2, ġiet irrappurtata spiss reazzjoni ta' fażi akuta, b'sintomi li jinkludu uġiġh fl-ġhadam, deni, għeja, artralġja, mijalġja, tertir u artrite b'nefha sussegwenti fil-ġogi; dawn is-sintomi normalment jgħaddu fi ftit ġranet (ara d-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula).

Dawn li ġejjin huma r-riskji identifikati importanti b'Zoledronic acid Actavis fl-indikazzjonijiet approvati:

Indeboliment tal-funzjoni renali, osteonekrozi tax-xedaq, reazzjoni ta' fażi akuta, ipokalcimja, fibrillazzjoni tal-atrija, anafilassi, marda tal-interstizzju tal-pulmun. Il-frekwenzi għal kull wiehed minn dawn ir-riskji identifikati huma murija fit-Tabella 1.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, elenkati f' Tabella 1, ingabru f' daqqa mill-istudji kliniċi u minn rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq wara kura li fil-parti l-kbira kienet kronika b'zoledronic acid 4 mg zoledronic acid:

Tabella 1

Ir-reazzjonijiet avversi qegħdin imqassmin taħt it-titlu tal-frekwenza, l-aktar frekwenti l-ewwel, bil-konvenzjoni: 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).

<i>Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika</i>	
Komuni:	Anemija
Mhux komuni:	Tromboċitopenija, lewkopenja
Rari:	Panċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	
Mhux komuni:	Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva
Rari:	Edima anġjonewrotika
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	
Mhux komuni:	Ansjetà, disturbi tal-irqad
Rari:	Konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	
Komuni:	Uġiġh ta' ras
Mhux komuni:	Sturdament, parasteżija, disgewżja, ipoesteżija, iperesteżija, tregħid, ħedla ta' ngħas
Rari ħafna:	Konvulzjonijiet, ipoestesija u tetanja (kawża ta' ipokalcimija)
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>	
Komuni:	Kongunktivite
Mhux komuni:	Vista mċajpra, skleritie u infjammazzjoni orbitali
Rari:	Uveite
Rari ħafna:	Episklerite
<i>Disturbi fil-qalb</i>	
Mhux komuni:	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa, fibrillazzjoni atrijali, pressjoni baxxa li twassal għal sinkope jew kollass ċirkolatorju
Rari:	Bradikardija, aritmija tal-qalb (kawża ta' ipokalcimija)
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	

Mhux komuni: Rari:	Qtugh ta' nifs, soghla, għafis tal-bronki Mard tal-pulmun interstizjali
<i>Disturbi gastro-intestinali</i> Komuni: Mhux komuni:	Tqalligh, rimettar, nuqqas ta' aptit Dijarea, stitikezza, uġigh addominali, dispepsja, stomatite, ħalq xott
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i> Mhux komuni:	Ħakk, raxx, (inklużi raxx bi ħmura u dak makulari), żieda fl-għaraq
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i> Komuni: Mhux komuni: Rari ħafna:	Uġigh fl-għadam, mijalgja, artralġja, uġigh mal-ġisem kollu Spazmi fil-muskoli, osteonekrozi tax-xedaq Osteonekrozi tax-kanal awditorju estern (reazzjoni avversa relatata mal-klassi tal-bisfosfonati) u ta' siti anatomici oħra inklużi l-wirk u l-ġenbejn
<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i> Komuni: Mhux komuni: Rari:	Indeboliment renali Insuffiċjenza renali, ħematurja, proteinurja Sindromu ta' Fanconi mhux ereditarja
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i> Komuni: Mhux komuni: Rari:	Deni, sindrome li tixbah l-influwenza (inklużi għejja, tertir, thossok marid u ssir ruxxan) Astinja, edima periferali, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (inklużi uġigh, irritazzjoni, nefħa, ebusija), uġigh fis-sider, u żieda fil-piż, reazzjoni anafilattika/xokk anafilattiku, urtikarja Artrite u nefħa fil-ġoġi bħala sintomu ta' reazzjoni ta' fażi akuta
<i>Investigazzjonijiet</i> Komuni ħafna: Komuni: Mhux komuni: Rari:	Tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demmm Żieda fil-livelli tal-kreatinina u l-urea fid-demmm, u tnaqqis fil-livell tal-kalċju Tnaqqis fil-livelli ta' manjesju u potassju fid-demmm Żieda fil-livelli ta' potassju u sodju fid-demmm

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Indeboliment tal-funzjoni renali

Zoledronic acid Actavis, użat bħalma hu indikat f' sezzjonijiet 4.1 u 4.2, ġie assoċjat ma' rapporti ta' nuqqas ta' funzjoni renali. F' analiżi miġbura ta' taġħrif ta' sigurtà minn provi ta' reġistrazzjoni ta' zoledronic acid għall-prevenzjoni ta' avvenimenti relatati skelettriċi f' pazjenti b'tumuri malinni avanzat li jinvolvu l-għadam, il-frekwenza tal-avvenimenti avversi ta' indeboliment renali suspettati li jkunu relatati ma' zoledronic acid (reazzjonijiet avversi) kienet kif ġej: maeloma multipla (3.2%), kanċer tal-prostata (3.1%), kanċer tas-sider (4.3%), tumuri tal-pulmun u tumuri solidi oħra (3.2%). Il-fatturi li jistgħu jżidu l-potenzjal għad-deterjorament fil-funzjoni renali jinkludu d-deidrazzjoni, indeboliment renali diġà eżistenti, ċikli multipli ta' Zoledronic acid Actavis jew ta' bisfosfonati oħrajn, kif ukoll l-użu konkomitanti ta' mediċini nefrotossici jew l-użu ta' ħin iqsar ta' infużjoni minn dak attwalment irrakkomandat. Id-deterjorament renali, il-progressjoni għall-insuffiċjenza renali u d-dijalizi ġew irrappurtati f' pazjenti wara d-doża tal-bidu jew wara doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi tax-xedaq

Każijiet ta' osteonekrozi tax-xedaq kienu rappurtati, l-aktar f' pazjenti bil-kanċer ikkurati bi prodotti mediċinali li jinibixxu r-risorbiment tal-ġhadam, bħal zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4). Hafna minn dawn il-pazjenti kienu qed jirċievu ukoll kimoterapija u kortikosteroidi u kellhom sinjali ta' infezzjoni lokali inkluż osteomielitis. Il-parti l-kbira tar-rapporti jirreferu għall-pazjenti wara li kellhom qluġh ta' snien jew operazzjonijiet ohra fis-snien.

Fibrillazzjoni tal-atrija

Fi prova waħda kkontrollata, *double-blind* u magħmula b'mod każwali fuq 3 snien li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' 5 mg ta' acidu zoledroniku darba fis-sena mqabbel ma' placebo fil-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża (PMO), l-inċidenza globali ta' fibrillazzjoni tal-atrija kienet ta' 2.5% (96 minn 3,862) u 1.9% (75 minn 3,852) f' pazjenti li kienu qegħdin jingħataw 5 mg ta' zoledronic acid u placebo, rispettivament. Ir-rata ta' avvenimenti avversi serji ta' fibrillazzjoni tal-atrija kienet ta' 1.3% (51 minn 3,862) u 0.6% (22 minn 3,852) f' pazjenti li kienu qegħdin jingħataw 5 mg ta' zoledronic acid u placebo, rispettivament. L-iżbilanċ osservat f'din il-prova ma ġiex osservat fi provi oħrajn b'zoledronic acid, inklużi dawk b'zoledronic acid 4 mg kull 3-4 ġimgħat f' pazjenti tal-onkoloġija. Il-mekkanizmu wara ż-żieda fl-inċidenza ta' fibrillazzjoni tal-atrija f'din l-unika prova klinika m'hux magħruf.

Reazzjoni ta' fażi akuta

Din ir-reazzjoni avversa kontra l-mediċina tikkonsisti f'sensiela ta' sintomi li jinkludu deni, mijalġja, uġiġh ta' ras, uġiġh fl-estremijiet, nawżja, rimettar, dijarea, altralġja u artrite b'nefha sussegwenti fil-ġogi. Iż-żmien ta' meta tibda huwa ≤ 3 ijiem wara l-infużjoni ta' zoledronic acid (użat bħalma hu indikat f' sezzjonijiet 4.1 u 4.2), u r-reazzjoni hija wkoll magħrufa bit-termini ta' sintomi "li jixbhu l-influwenza" jew "ta' wara d-doża".

Ksur atipiku tal-femur

Mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq dawn il-ġrajjet kienu rappurtati (frekwenza rari): ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-ġhadma tal-wirk (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisfosfonat).

ADRs marbutin ma' ipokalcimija

L-ipokalcimija hija riskju identifikat importanti b'zoledronic acid fl-indikazzjonijiet approvati. Abbażi tal-analiżi mill-ġdid kemm tal-każijiet minn provi kliniċi kif ukoll ta' wara t-tqegħid fis-suq, hemm xhieda biżżejjed li ssostni rabta bejn it-terapija b'zoledronic acid, l-avveniment irrappurtat ta' ipokalcimija, u l-iżvilupp sekondarju ta' aritmija tal-qalb. Barra min hekk, hemm xhieda biżżejjed li ssostni rabta bejn ipokalcimija u avvenimenti newroloġiċi sekondarji rappurtati f'dawn il-każijiet li jinkludu: konvulzjonijiet, ipoestesija u tetanja (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati 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

L-esperjenza klinika b'doża eċċessiva akuta ta' zoledronic acid hija limitata. L-ġhoti ta' doži sa 48 mg ta' zoledronic acid bi żball ġew irrappurtati. Pazjenti li ngħataw doži oġhla minn dawk rakkommandati (ara sezzjoni 4.2) għandhom jiġu mgħassa bir-reqqa peress li dehru indeboliment tal-funzjoni renali (inkluża insuffiċjenza renali) u anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum (inklużi kalċju, fosfru u manjesju). F'każ li jkun hemm tnaqqis fil-livell tal-kalċju fid-demm għandhom jingħataw infużjonijiet ta' calcium gluconate hekk kif ikun klinikament indikat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għall-kura ta' mard tal-għadam, bisfosfonati, Kodiċi ATC: M05BA08

Zoledronic acid jagħmel parti mill-klassi ta' bisfosfonati u jaħdem l-aktar fuq l-għadam. Huwa impeditur tar-risorbiment tal-għadam minn osteoklasts.

Il-mod selettiv ta' kif jaħdmu l-bisfosfonati fuq l-għadam ġej mill-affinità qawwija li għandhom għall-għadam mineralizzat, iżda l-mekkaniżmu preċiż fuq livell molekulari li jwassal għall-impediment tal-attività tal-osteoklasts għadu mhux magħruf għal kollox. Fi studji fuq annimali li damu għaddejin għal tul ta' żmien urew li zoledronic acid jimpedixxi r-risorbiment tal-għadam mingħajr ma jaffettwa hażin il-formazzjoni, il-mineralizzazzjoni jew il-propjetajiet mekkaniċi tal-għadam.

Barra li hu impeditur tar-risorbiment tal-għadam, zoledronic acid għandu wkoll diversi effetti kontra t-tumuri li jistgħu jikkontribwixxu lejn l-effikaċja tiegħu fil-kura ta' metastasi fl-għadam. Studji ta' qabel l-użu kliniku wrew dawn il-kwalitajiet li ġejjin:

- *In vivo*: Impediment tar-risorbiment tal-għadam minn osteoklasts, biex b'hekk ibiddu l-mikro-ambjent tal-mudullun u allura titnaqqaslu l-hila li jkattar iċ-ċelluli tat-tumur, għandu effett kontra t-tkattir mill-ġdid tal-provvista ta' demm lit-tumur u effett kontra l-uġiġh.
- *In vitro*: Iwaqqaf it-tkattir ta' osteoblasts, għandu effett dirett kontra t-tkattir taċ-ċelluli tat-tumur u wkoll effett pro-apoptotiku fuq iċ-ċelluli tat-tumur, jaħdem b'mod sinergistiku ma' mediċini oħrajn kontra l-kanċer biex jagħmel effett li jfixkel it-tkattir taċ-ċelluli tat-tumur, kif ukoll għandu attività kontra l-adeżjoni/l-invażjoni.

Riżultati ta' provi kliniċi dwar il-prevenzjoni ta' problemi skelettrali f'pazjenti li għandhom kanċer avanzat li jinvolvi l-għadam

L-ewwel studju randomizzat, *double-blind* u kkontrollat bi placebo qabbel zoledronic acid 4 mg ma' placebo fil-prevenzjoni ta' effetti skelettriċi (SRE) f'pazjenti b'kanċer tal-prostata. Zoledronic acid 4 mg naqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' pazjenti li hassew mill-inqas effett skelettriku (SRE) wiehed, tawwal iż-żmien medju għall-ewwel SRE b' > 5 xhur, u naqqas l-inċidenza annwali ta' dawn l-effetti bħala rata għal kull pazjent – rata ta' morbożità skelettrika. Analizi ta' hafna avvenimenti f'daqqa wrew tnaqqis ta' 36% fir-riskju li wiehed jiżviluppa SRE fil-grupp fuq zoledronic acid 4 mg, meta mqabbel ma' pazjenti fuq placebo. Pazjenti fuq kura b'zoledronic acid 4 mg rrappurtaw inqas zieda fl-uġiġh minn dawk li kienu fuq placebo, u d-differenza kienet sinifikanti fit-3, 9, 21 u 24 xhar. Pazjenti fuq zoledronic acid 4 mg sofrew anqas ksur patoloġiku. L-effetti tal-kura kienu inqas f'pazjenti li kellhom leżjonijiet blastiċi. Riżultati li juru l-effikaċja f'dawn il-pazjenti jinsabu f'Tabella 2.

Fi studju ieħor li inkluda tumuri solidi oħra barra dawk tas-sider jew tal-prostata, urew li zoledronic acid 4 mg naqqas b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom SRE, tawwal iż-żmien medju għall-ewwel SRE b' $>$ xahrejn, u naqqas ir-rata ta' morbożità skelettrika. Analizi ta' hafna avvenimenti f'daqqa wrew tnaqqis ta' 30.7% tar-riskju li wiehed jiżviluppa SRE għal dawk fuq kura b'zoledronic acid 4 mg, meta mqabbla ma' pazjenti fuq placebo. Riżultati dwar l-effikaċja jinsabu f'Tabella 3.

Tabella 2: Riżultati li juru l-effikaċja (pazjenti b'kanċer tal-prostata li qed jieħdu kura b'ormoni)

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-għadam bir-radjazzjoni</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporzjon ta' pazjenti b'SREs (%)	38	49	17	25	26	33

Valur-p	0.028		0.052		0.119	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	488	321	MM	MM	MM	640
Valur-p	0.009		0.020		0.055	
Rata ta' morbożità skelettrika	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
Valur-p	0.005		0.023		0.060	
Tnaqqis ta' riskju li wiehed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa ** (%)	36	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.002		MA		MA	

* Jinkludi ksur fl-għadam tas-sinsla tad-dahar u wkoll ksur bandaohra

** Jiġbor l-avvenimenti skelettriċi kollha, kemm in-numru totali kif ukoll il-hin sa ma seħħ kull avveniment tul il-prova

MM Mhux Milhuq

MA Mhux Applikabbli

Tabella 3: Riżultati li juru l-effikaċja (pazjenti b'tumuri solidi oħra barra dawk tas-sider u tal-prostata)

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-għadam bir-radjazzjoni</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo	Zoledronic acid 4 mg	Placebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporzjon ta' pazjenti b'SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Valur-p	0.039		0.064		0.173	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	236	155	MM	MM	424	307
Valur-p	0.009		0.020		0.079	
Rata ta' morbożità skelettrika	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
Valur-p	0.012		0.066		0.099	
Tnaqqis ta' riskju li wiehed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa** (%)	30.7	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.003		MA		MA	

* Jinkludi ksur fl-għadam tas-sinsla tad-dahar u dawk bandaohra

** Jiġbor l-avvenimenti skelettriċi kollha, kemm in-numru totali kif ukoll il-hin sa ma seħħ kull avveniment tul il-prova

MM Mhux Milhuq

MA Mhux Applikabbli

Fit-tielet prova randomizzata u *double-blind* tal-fażi III, 4 mg ta' zoledronic acid jew 90 mg ta' pamidronate, mogħtija kull 3 sa 4 gimghat ġew imqabbla f'pazjenti b'maeloma multipla jew kanċer tas-sider li kellhom mill-inqas leżjoni waħda fl-għadam. Ir-riżultati wrew li 4 mg zoledronic acid kellu effikaċja komparabbli ma' 90 mg pamidronate fil-prevenzjoni ta' SREs. Analiżi ta' ħafna avvenimenti f'daqqa wrew tnaqqis sinifikanti ta' 16% tar-riskju f'pazjenti fuq kura b'zoledronic acid, meta mqabbla ma' pazjenti fuq pamidronate. Riżultati li juru l-effikaċja f'dawn il-pazjenti jinsabu f'Tabella 4.

Tabella 4: Riżultati li juru l-effikaċja (pazjenti b'kanċer fis-sider jew b'maeloma multipla)

	Kwalunkwe SRE (+TIH)		Ksur*		Terapija tal-ghadam bir-radjazzjoni	
	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporzjon ta' pazjenti b' SREs (%)	48	52	37	39	19	24
Valur-p	0.198		0.653		0.037	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	376	356	MM	714	MM	MM
Valur-p	0.151		0.672		0.026	
Rata ta' morbożità skelettrika	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
Valur-p	0.084		0.614		0.015	
Tnaqqis ta' riskju li wieħed jiżviluppa ħafna avvenimenti f' daqqa ** (%)	16	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.030		MA		MA	

* Jinkludi ksur fl-ghadam tas-sinsla tad-dahar kif ukoll bandaohra

** Jagħti kont għall-avvenimenti skelettrali kollha, kemm in-numru totali kif ukoll il-hin sa ma sehħ kull avveniment tul il-prova

MM Mhux Milħuq

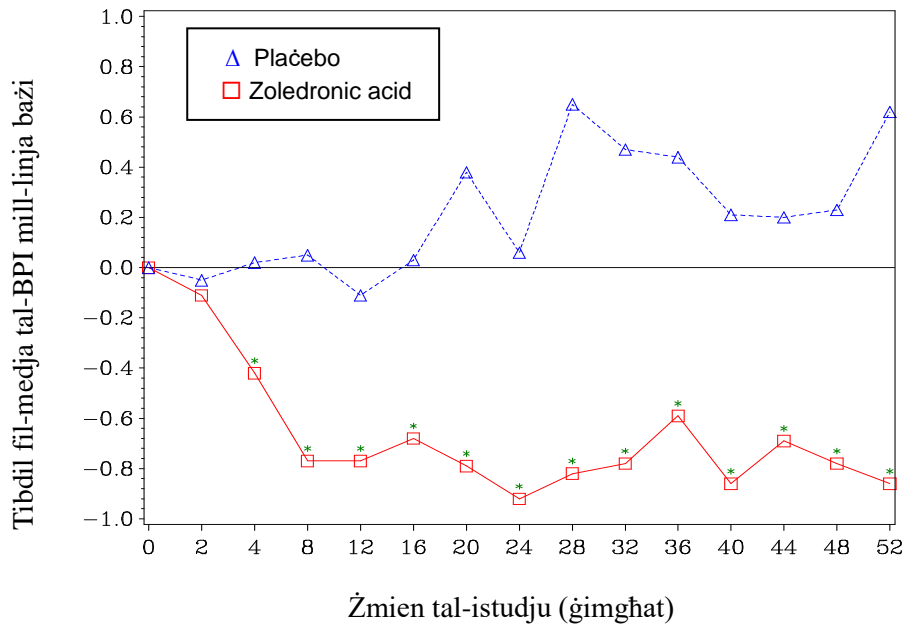
MA Mhux Applikabbli

Zoledronic acid 4 mg kien studjat ukoll fi prova *double-blind*, randomizzata, ikkontrollata bi placebo f' 228 pazjent b' metastasi tal-ghadam iddokumentata minn kanċer tas-sider sabiex ikun evalwat l-effett ta' 4 mg ta' zoledronic acid fuq ir-rata tal-proporzjon tal-każijiet relatati ma' l-ghadam (SRE), ikkalkulat bhala n-numru totali ta' każijiet ta' SRE (bl-esklużjoni ta' iperkalcimja u rranġata għall-qabel il-ksur), diviż mat-totali tal-perijodu ta' riskju. Il-pazjenti jirċievu jew 4 mg zoledronic acid jew placebo kull erba' ġimgħat għal sena. Il-pazjenti kienu mqassmin l-istess fil-grupp ikkurat b'zoledronic acid u dak bi placebo.

Ir-rata ta' SRE (każijiet/sena persuna) kienet 0.628 għal zoledronic acid u ta' 1.096 għall-placebo. Il-proporzjon ta' pazjenti b' almenu SRE wieħed (bl-esklużjoni ta' iperkalcimija) kienet ta' 29.8% fil-grupp ikkurat b' zoledronic acid kontra 49.6% fil-grupp tal-placebo ($p=0.003$). Iż-żmien medjan sabiex beda l-ewwel SRE ma ntlahaqx fil-fergħa kkurata b'zoledronic acid meta ntemm l-istudju u kien imtawwal b' mod sinifikanti meta mqabbel mal-placebo ($p=0.007$). Zoledronic acid 4 mg naqqas ir-riskju ta' SRE's b' 41% f' analiżi ta' ħafna avveniment (proporzjon tar-riskju=0.59, $p=0.019$) meta mqabbel mal-placebo.

Fil-grupp ikkurat b' zoledronic acid, titjib statistikament sinifikanti fil-puntegġi tal-uġiġħ (permezz tal-*Brief Pain Inventory*, BPI) deher mar-4 ġimgħat u ma' kull punt sussegwenti waqt l-istudju, meta mqabbel mal-placebo (Figura 1). Il-puntegġ tal-uġiġħ għal zoledronic acid kien taħt il-linja bażi b' mod konsistenti u tnaqqis fil-uġiġħ kellu tendenza li jġib miegħu tnaqqis fil-puntegġ ta' anaġelziċi.

Figura 1: Medja tal-bidliet mill-linja baži fil-punteggi BPI. Differenzi statistikament sinifikanti huma mmarkati (* $p < 0.05$) għat-tqabbil bejn kura u oħra. (4 mg zoledronic acid kontra placebo)



Studju CZOL446EUS122/SWOG

L-oġġettiv primarju ta' dan l-istudju ta' osservazzjoni kien li tiġi stmata l-inċidenza kumulattiva ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ, *osteonecrosis of the jaw*) wara 3 snin f'pazjenti bil-kanċer b' metastasi fl-ghadam li jkunu qed jingħataw zoledronic acid. Inghatat terapija li tinibixxi l-osteoklasts, terapija oħra kontra l-kanċer, u kura tas-sniien skont kif indikat klinikament sabiex jirrapreżentaw bl-aħjar mod il-kura akkademika u dik ibbażata fil-komunita'. Saret rakkomandazzjoni għal eżami tas-sniien fil-linja baži imma dan ma kienx mandatorju.

Fost it-3491 pazjent li seta' jiġi evalwat, kien hemm 87 każ ikkonfermat ta' dijanjosi ta' ONJ. L-inċidenza kumulattiva stmata b'mod globali ta' ONJ ikkonfermata wara 3 snin kienet ta' 2.8% (CI ta' 95%: 2.3-3.5%). Ir-rati kienu ta' 0.8% wara l-ewwel sena u 2.0% wara t-tieni sena. Ir-rati ta' ONJ ikkonfermata wara 3 snin kienu l-ogħla f'pazjenti b'majeloma (4.3%) u l-inqas f'pazjenti b'kanċer tas-sider (2.4%). Il-każijiet ta' ONJ ikkonfermata kienu oghla b' mod statistikament sinifikanti f'pazjenti b'majeloma multipla ($p=0.03$) meta mqabbel ma' kanċers oħrajn meħudin flimkien.

Risultati ta' provi kliniċi fil-kura ta' TIH

Studji kliniċi ta' zieda fil-livell tal-kalċju fid-demmi minhabba tumuri (TIH) urew li l-effett ta' zoledronic acid huwa kkaratterizzat minn tnaqqis ta' kalċju fis-serum u tnaqqis fl-eskrezzjoni urinarija ta' kalċju. Fi studji ta' Fażi I għat-tfittxija tad-doża li għandha tingħata f'pazjenti b'TIH ta' grad ħafif sa moderat, id-dożi effettivi li ġew ittestjati kienu fil-medda ta' madwar 1.2–2.5 mg.

Biex jiġu evalwati l-effetti ta' 4 mg zoledronic acid mqabbla ma' dawg ta' pamidronate 90 mg, ir-risultati ta' żewġ studji piviali multicentriċi f'pazjenti b'TIH ġew ikkombinati f'analizi ppjanata minn qabel. Il-livelli tal-kalċju fis-serum ikkoreġut, marru lura għan-normal b'pass aktar mgħaġġel fir-raba' jum b'zoledronic acid 8 mg u fis-seba' jum b'zoledronic acid 4 mg u 8 mg. Ir-rati ta' rispons li ġejjin ġew osservati:

Tabella 5: Proporzjon ta' pazjenti li rrispondew kompletament għall-kura skond il-ġurnata fl-istudji kkombinati ta' TIH

	4 Ġurnata	7 Ġurnata	10 Ġurnata
Zoledronic acid 4 mg (N=86)	45.3% (p=0.104)	82.6% (p=0.005)*	88.4% (p=0.002)*
Zoledronic acid 8 mg (N=90)	55.6% (p=0.021)*	83.3% (p=0.010)*	86.7% (p=0.015)*
Pamidronate 90 mg (N=99)	33.3%	63.6%	69.7%
*Valur-p mqabbel ma' pamidronate			

Iż-żmien medjan li ha l-livell tal-kalċju fid-demm biex mar lura għan-normal kien 4 ijiem. Iż-żmien medjan biex jerga' joghla (il-livell tal-kalċju fis-serum ikkoreġut għall-albumina reġa' tela' għal- ≥ 2.9 mmol/l) kien ta' 30 sa 40 ġurnata għall-pazjenti fuq kura b' zoledronic acid kontra s-17-il ġurnata f' pazjenti li kienu fuq pamidronate 90 mg (valuri-p: 0.001 għal 4 mg u 0.007 għal 8 mg zoledronic acid). Ma kienx hemm differenzi statistikament rilevanti bejn iż-żewġ doži ta' zoledronic acid.

Fi provi kliniċi, 69 pazjent li rkadew jew ma kellhomx effett bl-ewwel kura (b' zoledronic acid 4 mg, 8 mg jew pamidronate 90 mg), reġġu ngħataw 8 mg zoledronic acid. Ir-rata ta' rispons f' dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 52%. Billi daww il-pazjenti reġġu ngħataw kura b' doża ta' 8 mg biss, m'hemm tagħrif biex ikun jista' jitqabbel mar-rispons għad-doża ta' 4 mg zoledronic acid.

Fi provi kliniċi fuq pazjenti b' zieda fil-livell tal-kalċju fid-demm minhabba tumuri (TIH), il-profil ta' sigurtà fost it-tliet gruppi ttrattati (zoledronic acid 4 mg u zoledronic acid 8 mg u pamidronate) kien tal-istess mil-lat ta' tipi u severità.

Popolazzjoni pedjatrika

Riżultati ta' prova klinika fil-kura ta' osteoġenesi imperfecta severa f' pazjenti pedjatriċi mill-età ta' sena sa 17-il sena

L-effetti ta' zoledronic acid mogħti għol-vina fil-kura ta' pazjenti pedjatriċi (mill-età ta' sena sa 17-il sena) b' osteoġenesi imperfecta severa (tipi I, III u IV) tqabblu ma' pamidronate mogħti għol-vina fi studju wiehed internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, *open label* b' 74 u 76 pazjent f' kull grupp ta' kura, rispettivament. Il-perjodu ta' żmien ta' kura tal-istudju kien ta' 12-il xahar u qabel dan kien hemm perjodu ta' testijiet ta' sħarriġ li dam minn 4 sa 9 ġimgħat u li matulu s-supplimenti tal-kalċju u l-vitamina D ittiehdu għal mill-anqas ġimgħatejn. Fil-programm kliniku pazjenti li l-età tagħhom kienet minn sena sa <3 snin irċivew 0.025 mg/kg zoledronic acid (sad-doża waħda massima ta' 0.35 mg) kull 3 xhur u pazjenti li l-età tagħhom kienet minn 3 snin sa 17-il sena rċivew 0.05 mg/kg zoledronic acid (sad-doża waħda massima ta' 0.83 mg) kull 3 xhur. Studju ta' estensjoni sar sabiex tiġi eżaminata s-sigurtà fil-kliewi u ġenerali fuq perjodu twil ta' żmien b' għoti ta' zoledronic acid darba jew darbtejn fis-sena fuq perjodu estiż ta' 12-il xahar ieħor ta' kura fi tfal li kienu temmew sena ta' kura b' zoledronic acid jew b' pamidronate fl-istudju prinċipali.

Il-punt aħhari ewlieni tal-istudju kien il-perċentwal ta' bidla mil-linja bażi fid-densità minerali tal-għadam (BMD) fil-parti lumbari tas-sinsla wara 12-il xahar ta' kura. L-istima tal-effetti tal-kura fuq il-BMD kienu jixxiebhu, iżda t-tifsil tal-prova ma kienx b' saħħtu biżżejjed biex jistabbilixxi l-fatt li l-effikaċja ta' zoledronic acid ma kinitx inferjuri. B' mod partikolari ma kien hemm l-ebda evidenza ċara ta' effikaċja fuq l-inċidenza ta' ksur jew fuq l-uġiġh. Każijiet avversi ta' ksur fl-għadam twil tar-rigiel kienu rrapportati f' madwar 24% (femur) u 14% (tibia) ta' pazjenti li kellhom osteoġenesi imperfecta severa kkurati b' zoledronic acid kontra 12% u 5% ta' pazjenti kkurati b' pamidronate, kienet x' kienet it-tip tal-marda u l-kawża tagħha iżda l-inċidenza globali ta' ksur kienet kumparabbli mal-pazjenti kkurati b' zoledronic acid u pamidronate: 43% (32/74) kontra 41% (31/76). L-interpretazzjoni tar-riskju ta' ksur hija mfixkla mill-fatt li l-ksur huwa każ komuni f' pazjenti b' osteoġenesi imperfecta severa bħala parti mill-proċess tal-marda.

It-tipi ta' reazzjonijiet avversi osservati f' din il-popolazzjoni kienu jixbhu daww li deħru qabel fl-adulti b' tumuri avanzati li jinvolvu l-għadam (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet avversi kklassifikati taħt it-titli ta' frekwenza, huma elenkati f' Tabella 6. Ġiet użata l-klassifika konvenzjonali li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), 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 hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax titiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi osservati f' pazjenti pedjatriċi b' osteoġenesi imperfecta severa¹

Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni:	Uġiġh ta' ras
Disturbi fil-qalb	Komuni:	Takikardija
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Komuni:	Nasofaringite
Disturbi gastro-intestinali	Komuni ħafna: Komuni:	Rimettar, tqalligh Uġiġh fl-addome
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni:	Uġiġh fl-idejn u s-saqajn, artralġja, uġiġh muskuluskelettriku
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ħafna: Komuni:	Deni, għeja Reazzjoni ta' faži akuta, uġiġh
Investigazzjonijiet	Komuni ħafna: Komuni:	Ipokalċimija Ipofofosfatimija

¹ Reazzjonijiet avversi li seħħew bi frekwenzi <5% kienu stmati b' mod mediku u ntwera li dawn il-kazijiet kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit tajjeb ta' zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8).

F' pazjenti pedjatriċi b' osteoġenesi imperfecta severa, zoledronic acid jidher li huwa assoċjat ma' riskji li jispikkaw l-aktar bħala reazzjonijiet tal-faži akuta, ipoklaċimija u takikardija mingħajr spjegazzjoni, meta mqabbel ma' pamidronate, iżda din id-differenza naqset wara infużjonijiet sussegwenti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih zoledronic acid f' kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament tat-tumur li jindotta iperkalċemija u prevenzjoni ta' avvenimenti relatati skelettriċi f' pazjenti b'tumuri malinni avanzati li jinvolvu l-għadam (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Infużjonijiet ta' darba jew multipli fuq medda ta' 5- minuti u 15-il minuta, u f' doži ta' 2,4,8, u 16 mg ta' zoledronic acid f' 64 pazjent b' metastasi fl-għadam, taw tagħrif farmakokinetiku hekk kif ġej, u li nstab li ma kinux jiddependu fuq id-doża.

Wara li nbdiel l-infużjoni ta' zoledronic acid, il-konċentrazzjoni ta' zoledronic acid fil-plażma telgħet malajr ħafna u laħqet l-ogħla livelli ma' tmiem l-infużjoni u minn hemm 'il quddiem naqset malajr għal < 10% tal-ogħla livelli wara 4 sigħat u <1% tal-ogħla livell wara 24 siegħa, u wara dan kien hemm perijodu twil fejn il-konċentrazzjoni kienet baxxa ħafna, mhux aktar minn 0.1% tal-ogħla livell sa ma kienet tmiss it-tieni infużjoni ta' zoledronic acid fit-28 jum.

Zoledronic acid mogħti ġol-vina jiġi eliminat mill-ġisem bi proċess li fih tliet fażijiet: proċess mgħaġġel b'zewġ fażijiet li jneħħi l-mediċina miċ-ċirkolazzjoni sistemika, b'*half-lives* ta' $t_{1/2\alpha}$ 0.24 u $t_{1/2\beta}$ 1.87 sigħat, segwit minn faži ta' eliminazzjoni twila b'*half-life* ta' eliminazzjoni terminali ta' $t_{1/2\gamma}$ 146 sigħat. Ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni ta' zoledronic acid fil-plażma wara doži multipli mogħtija kull 28 ġurnata. Zoledronic acid ma jiġix immetabolizzat u jiġi eliminat fi stat mhux mibdul mill-kliewi. Fl-ewwel 24 siegħa, $39 \pm 16\%$ tad-doża mogħtija tiġi rkuprata fl-awrina, filwaqt li l-bqijja tkun fil-parti l-kbira marbuta mat-tessut tal-għadam. Mit-tessut tal-għadam jiġhalla jmur lura bil-mod ħafna għal goċ-ċirkolazzjoni sistemika u minn hemm jiġi eliminat mill-kliewi. It-tneħħija totali mill-ġisem hija ta' 5.04 ± 2.5 l/h, indipendenti mid-doża, u mhix affettwata minn sess, età, razza u piż tal-ġisem. Żieda fil-hin tal-infużjoni minn 5 għal 15-il minuta, ikkawżat tnaqqis ta' 30% fil-

koncentrazzjoni ta' zoledronic acid fi tmiem l-infuzjoni, iżda ma kellha l-ebda effett fuq l-erja taħt il-kurva ta' koncentrazzjoni fil-plażma kontra l-hin.

Bhal ma jiġri fil-każ ta' bisfosfonati oħrajn, il-varjabbiltà minn pazjent għal ieħor f'parametri farmakokinetiċi għal zoledronic acid kienet għolja.

M'hemm l-ebda tagħrif farmakokinetiku għal pazjenti li għandhom zieda fil-livell tal-kalcju fid-demm jew li għandhom insufficjenza tal-fwied. Zoledronic acid ma jimpedixx l-enzimi tal-bniedem P450 *in vitro*, ma jurix bijotrasformazzjoni, u fi studji li saru fuq annimali, <3% tad-doża mogħtija nstabat fl-ippurgar li jissuggerixxi li l-funzjoni tal-fwied fit li xejn għandha rwol rilevanti fil-farmakokinetiċi ta' zoledronic acid.

It-tneħħija mill-kliewi ta' zoledronic acid giet ikkorrelatata mat-tneħħija ta' kreatinina bi tneħħija mill-kliewi li tirrappreżenta $75 \pm 33\%$ tat-tneħħija tal-kreatinina, li wriet medja ta' 84 ± 29 ml/min (minn 22 sa 143 ml/min) fl-64 pazjent bil-kanċer li kienu studjati. Analizi tal-popolazzjoni wriet li għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 20 ml/min (indeboliment sever tal-kliewi), jew 50 ml/min (indeboliment moderat), it-tneħħija ta' zoledronic acid li jikkorrispondi kien imbassar li jkun ta' 37% jew 72%, rispettivament meta mqabbla ma' pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 84 ml/min. Hemm biss tagħrif farmakokinetiku limitat f'pazjenti b'insufficjenza severa tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min).

Fi studju *in vitro*, zoledronic acid ma wera affinità baxxa għall-komponenti ċellulari tad-demm uman, bil-demm medja għal proporzjon tal-koncentrazzjoni fil-plażma ta' 0.59 fil-medda ta' konċentrazzjoni ta' 30 ng/ml sa 5000 ng/ml. Il-proteina fil-plażma huwa baxx, bl-frazzjoni mhux marbuta li jvarjaw minn 60% sa 2 ng/ml sa 77% fuq 2000 ng/ml ta' zoledronic acid.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi

Data farmakokinetika limitata fi tfal b'osteogenesi imperfecta severa tissuggerixxi li l-farmakokinetika ta' zoledronic acid fit-tfal mill-età ta' bejn it-3 snin u s-17-il sena tixbah lil dik fl-adulti f'livell ta' doża jixxiebah f'mg/kg. L-età, il-piż tal-ġisem, is-sess u t-tneħħija tal-kreatinina jidhru li m'għandhom l-ebda effett fuq l-esponiment sistemiku ta' zoledronic acid.

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

Tossiċità akuta

L-ogħla doża waħidha ġol-vini li ma wasslitx għall-mewt kienet ta' 10 mg/kg piż tal-ġisem fil-ġrieden, u ta' 0.6 mg/kg fil-firien.

Tossiċità sottokronika u kronika

Zoledronic acid kien ittollerat tajjeb meta ġie mogħti permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda fil-firien u ġol-vini fil-klieb f'doži mhux aktar minn 0.02 mg/kg kuljum għal erba' ġimghat. Kienu tollerati tajjeb ukoll doži ta' 0.001 mg/kg/jum mogħtija taħt il-ġilda fil-firien u ta' 0.005 mg/kg ġol-vini fil-klieb darba kull 2–3 jiem sa 52 ġimgha.

Studji b'doži ripetuti wrew ta' spiss li kien hemm zieda fl-ammont ta' sponġoża primarja fil-metafizi tal-għadam twil f'annimali li jkunu għadhom qed jiżviluppaw u għal kważi d-doži kollha, sejba li tirrifletti li din is-sustanza għandha effett farmakoloġiku li timpedixxi r-risorbiment.

Fi studji fl-annimali fuq tul ta' żmien b'doži parentali ripetuti, il-margini tas-sigurtà relattivi ma' l-effetti fil-kliewi kienu żgħar imma l-livelli kumulattivi ta' mingħajr avvenimenti avversi (NOAELs) fi studji b'doża waħda (1.6 mg/kg) u studji b'doži multipli meħudin sa xahar (0.06–0.6 mg/kg/jum) ma indikawx effetti fil-kliewi f'doži ekwivalenti għal jew oghla mill-ogħla doži terapewtiċi intenzjonati għall-bniedem. L-għotja ripetuta tal-medicina fuq żmien itwal b'doži li laħqu l-ogħla doża terapewtika ta' zoledronic acid intenzjonata għall-bniedem ikkawżat effetti tossikoloġiċi f'organi oħrajn, inkluż fis-sistema gastro-intestinali, fil-fwied, fil-milsa u fil-pulmun, u fil-postijiet minn fejn ikunu ngħataw l-injezzjoniet ġol-vini.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Zoledronic acid kellu effetti teratoġeniċi meta ġie mogħti taħt il-ġilda fil-far b'dozi ta' ≥ 0.2 mg/kg. Ghalkemm ma kienx hemm teratoġeniċità u tossiċità tal-fetu fil-fniek, ġew osservati effetti tossiċi fl-omm. Uġiġh tal-hlas deher bl-aktar doża baxxa (0.01 mg/kg piż tal-ġisem) ittestjat fil-far.

Potenzjal mutagenetiku u riskju ta' kanċer

Zoledronic acid ma kienx mutagenetiku f'testijiet għall-mutageniċità, filwaqt li testijiet għall-karċinoġeniċità ma indikawx li għandu riskju ta' kanċer.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Sodium citrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Biex wiehed jevita inkompatibbiltajiet potenzjali, il-konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni ta' Zoledronic acid Actavis 4mg/5ml għandu jiġi ddilwit b'sodium chloride 0.9% w/v jew soluzzjoni ta' glucose 5% w/v.

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' soluzzjonijiet oħra li jkun fihom il-kalcju jew ma' soluzzjonijiet oħra li jingħataw minn ġol-vina bħal soluzzjoni *lactated* Ringer u għandu jingħata bħala soluzzjoni waħda minn ġol-vina f'linja ta' infużjoni separata.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Wara d-dilwizzjoni: L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ġiet murija għal 24 siegħa f' 2°C - 8°C u f' 25 ° C wara li jithallat ma' 100 ml ta' 0.9% w/v soluzzjoni ta sodium chloride jew 100 ml 5% w/v glucose. Minn aspekk mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għal infużjoni għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien ta' kemm idum maħżuna hu u jintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma jintuża huma fir-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment m'għandux ikun itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C – 8°C. Jekk tkun mkessha is-soluzzjoni għandha tithallha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali. Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna ta' Zoledronic acid Actavis wara d-dilwizzjoni, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

5ml konċentrat go kunjett magħmula minn cycloolefine copolymer ċar u bla kulur b'tapp tal-lasktu ta' bromobutyl miksi b'fluoropolymer, u b'tapp ta' l-aluminium b'komponent flip-off tal-plastik.

Qisien tal-pakketti: 1, 4 jew 10 kunjetti.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Qabel ma tiġi mogħtija, 5 ml konċentrat minn kunjett wiehed għandu jiġi ddilwit b'100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni mingħajr kalċju (0.9% w/v soluzzjoni ta' sodium chloride jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose).

Informazzjoni addizzjonali dwar l-immaniġġar ta' Zoledronic acid Actavis, inkluż gwida dwar il-preparazzjoni ta' doži mnaqqsa hija pprovduta fis-sezzjoni 4.2.

Waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni, għandhom jiġu segwiti tekniki asettici. Għal użu ta' darba biss.

Għandha tintuża soluzzjoni ċara ħielsa mill-fрак u minn telf tal-kulur.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma rakkomandati li ma jarmux Zoledronic acid Actavis mhux użata fis-sistema domestika tad-dranagġ.

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 78
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/12/759/001
EU/1/12/759/002
EU/1/12/759/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 20 ta' April 2012
Data tal-aħhar tiġdid: 09 ta' Dicembru 2016

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

MM/YYYY

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

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. 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

Actavis Italy S.p.A
Via Pasteur, 10
20014 Nerviano (MI)
Italy

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 (PSURs)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandu jippreżenta PSURs għal dan il-prodott f'konformità mar-rekwiżiti mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

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

Jekk id-dati tal-preżentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu ppreżentati fl-istess hin.

Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

Il-MAH għandu jiżgura li tiġi implimentat kartuna li tfakkar lill-pazjent dwar osteonekrozi tax-xedaq.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA GHALL-KUNJETTI

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid

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

Kunjett wiehed fih 4 mg zoledronic acid (bħal monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kunjett wiehed b'5 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Erba' kunjetti b'5 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Għaxar kunjetti b'5 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

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 jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

Żmien kemm idum tajjeb wara d-dilwizzjoni: Ara l-fuljett

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Iceland

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

EU/1/12/759/001	kunnett 1
EU/1/12/759/002	4 kunjetti
EU/1/12/759/003	10 kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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.>

<Mhux applikabbli.>

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

<PC {numru}
SN {numru}
NN {numru}>

<Mhux applikabbli.>

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Iddilwa qabel l-użu

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

4mg/5ml

6. OHRAJN

[Logo tal-Actavis]

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Zoledronic acid Actavis 4 mg/5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni zoledronic acid

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill- ispiżjar 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 mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhu Zoledronic acid Actavis u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Zoledronic acid Actavis hija zoledronic acid li jagħmel parti minn grupp ta' sustanzi li jissejhu bisfosfonati. Zoledronic acid jahdem billi jehel mal-għadam u jnaqqas ir-rata ta' tibdil tal-għadam. Huwa jintuża:

- **Għall-prevenzjoni ta' kumplikazzjonijiet tal-għadam**, eż. ksur, f'pazjenti adulti b'metastasi tal-għadam (firxa tal-kancer minn sit primarju għall-għadam).
- **Biex ibaxxi l-livell tal-kalċju** fid-demm f'pazjenti adulti fejn il-livell huwa għoli wisq kawża tal-preżenza ta' tumur. It-tumuri jistgħu jgħaġġlu r-rata normali ta' tibdil tal-għadam b'tali mod li jżidded il-calcium li jinheles mill-għadam. Din il-kundizzjoni hija magħrufa bħala iperkalcimija kkaġunata minn tumuri (TIH).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic acid Actavis

Segwi bil-galbu l-istruzzjonijiet kollha li tak it-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm qabel ma inti tibda l-kura b'Zoledronic acid Actavis u se jiċċekkja r-rispons tiegħek għall-kura b'mod regolari kull tant żmien.

M'għandekx tinghata Zoledronic acid Actavis

- jekk inti allergiku għal zoledronic acid, xi bisfosfonat (il-grupp ta' sustanzi li Zoledronic acid Actavis jagħmel parti minnu) ieħor, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Zoledronic acid Actavis:

- jekk għandek jew qatt kellek **problema fil-kliewi**.
- jekk għandek jew qatt kellek **uġigh, nefha jew tneimm** tax-xedaq, thoss sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq jew tibda tiċċaqlaq xi sinna. Jista' jkun il-każ li it-tabib tiegħek jirrakkomandalek li tagħmel eżaminazzjoni tas-snien qabel tibda it-trattament b'Zoledronic acid Actavis.
- jekk inti qed tieħu **kura fis-snien** jew se jkollok tagħmel operazzjoni fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi kkurat/a b'Zoledronic acid Actavis u informa lit-tabib tiegħek rigward il-kura dentali.

Waqt li tkun qed tiġi ikkurat b'Zoledronic acid Actavis, inti għandek iżżomm l-iġjene orali tajba (inkluż li taħsel snienek regolari) u jkollok rutina ta' appuntamenti rutina dentali.

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek u dentist immedjament jekk ikollok xi problemi bil-ħalq tiegħek jew snien bħal snien mahlul, uġiġh jew nefha, jew feriti li ma jkunux qed ifiqu jew tnixxija, minħabba li dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni msejha osteonekrozi tax-xedaq.

Pazjenti li jkunu għaddejjin bil-kimoterapija u/jew radjuterapija, li jkunu qed jieħdu sterojdi, li huma għaddejjin minn kirurġija dentali, li ma jirċevux kura dentali frekwenti u ta' rutina, li għandhom mard tal-ħanek, li jpejpu, jew li qabel kienu ikkurati bil-bisfosfonat (użat għall-kura jew prevenzjoni tad-disturbi fl-għadam) jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq.

Tnaqqis fil-livelli tal-kalċju fid-demem (ipokalcimija), li xi drabi jwassal għal bugħawwiġijiet fil-muskoli, ġilda xotta, sensazzjoni ta' ħruq, kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'zoledronic acid. Taħbit irregolari tal-qalb (aritmija tal-qalb), aċċessjonijiet, spażmu u ġbid tal-muskoli għal għarrieda (tetanja) kienu rrapportati kawża ta' ipokalcimija qawwija. F'xi waqteit l-ipokalcimija tista' tkun ta' theddida għall-ħajja. Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk għandek pre-eżistenti ipokalcimija, għandu jiġi kkoreġut qabel tinbeda l-ewwel doża ta' Zoledronic acid Actavis. Inti ser tingħata supplimenti tal-kalċju u vitamina D adegwati.

Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar

Zoledronic acid Actavis jista' jingħata lill-persuni li għandhom 65 sena jew aktar. M'hemm l-ebda evidenza li tissuggerixxi li għandhom jittieħdu xi prekawzjonijiet oħra.

Tfal u adolexxenti

Zoledronic acid Actavis mhux rakkomandat għall-użu fl-adolexxenti u tfal taħt l-età ta' 18-il sena.

Mediċini oħra u Zoledronic acid Actavis

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tieħu wkoll:

- Aminoglikosidi (mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet severi), calcitonin (tip ta' mediċina użata biex tikkura l-osteoporozzi wara l-menopawsa u iperkalcemija), diuretici loop (tip ta' mediċina biex tikkura pressjoni għolja tad-demem jew edema) jew mediċini oħra li jbaxxu kalċju, minħabba li meta jingħataw flimkien ma' bisfosfonati jistgħu jniżżlu l-livell tal-kalċjufid-demem għal wieħed baxx wisq.
- Thalidomide (mediċina użata għall-kura ta' ċerti tipi ta' kanċer tad-demem li jinvolvu l-għadam) jew xi mediċini oħra li jistgħu jagħmlulek ħsara fil-kliewi.
- Mediċini oħra li jkollhom zoledronic acid li jintużaw biex tikkura l-osteoporozzi u mard ieħor mhux kanċer tal-għadam, jew kwalunkwe bisfosfonat ieħor, minħabba li l-effetti kkombinati ta' dawn il-mediċini meħudin flimkien ma' Zoledronic acid Actavis mhumiex magħrufin.
- Mediċini anti-angiogenici (użati għall-kura tal-kanċer), peress li l-kombinazzjoni ta' dawn ma' zoledronic acid għet assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ).

Tqala u treddiġh

M'għandekx tingħata Zoledronic acid Actavis jekk ħriġt tqila. Avża lit-tabib tiegħek jekk ħriġt tqila, jew taħseb li tista' tkun ħriġt tqila.

M'għandekx tingħata Zoledronic acid Actavis jekk qed tredda'.

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu xi mediċina waqt it-tqala jew meta tkun qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kien hemm każijiet rari ħafna ta' hedla u nġhas bl-użu ta' Zoledronic acid Actavis. Għalhekk għandek toqgħod attent meta tkun qed issuq, thaddem magni jew tagħmel xi attivitajiet oħra li jeħtieġu attenzjoni sħiħa.

Zoledronic acid Actavis fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri essenzjalment 'hielsa mis-sodium'.

3. Kif jintuża Zoledronic acid Actavis

- Zoledronic acid Actavis għandu jingħata biss minn professjonisti fil-kura tas-saħħa mharrġa fl-ghoti ta' bisfosfonati ġol-vini, jiġifieri minn vina.
- It-tabib tiegħek se jirrakkomandalek biex qabel kull darba li tingħata l-kura inti tixrob biżżejjed ilma sabiex tilqa' kontra d-deidratazzjoni.
- Segwi sew l-istruzzjonijiet l-oħra kollha li jingħatawlek mit-tabib, mill-ispizjar jew mill-infermier tiegħek.

Kemm jingħata Zoledronic acid Actavis

- Id-doża waħda tas-soltu mogħtija hija ta' 4 mg.
- Jekk għandek problema tal-kliewi, it-tabib tiegħek ser jagħtik doża aktar baxxa skond il-gravità tal-problema fil-kliewi.

Kemm spiss jingħata Zoledronic acid Actavis

- Jekk qed tingħata l-kura għall-prevenzjoni ta' kumplikazzjonijiet fl-ghadam minhabba l-metastasi fl-ghadam, inti tingħata infużjoni waħda ta' Zoledronic acid Actavis kull tlieta sa erba' ġimgħat.
- Jekk qed tingħata l-kura sabiex jitnaqqas l-ammont ta' calcium fid-demm tiegħek, normalment tingħata biss infużjoni waħda ta' Zoledronic acid Actavis.

Kif jingħata Zoledronic acid Actavis

- Zoledronic acid Actavis jingħata bħala dripp (infużjoni) ġo vina li mill-anqas għandu jdum 15-minuta u għandu jingħata bħala soluzzjoni waħda minn ġol-vina f'linja ta' infużjoni separata.

Dawk il-pazjenti li l-livelli tal-kalċju fid-demm għandhom mhumiex għoljin wisq għandhom jingħataw ukoll supplimenti tal-kalċju u vitamina D biex jittiehdu kuljum.

Jekk tingħata Zoledronic acid Actavis aktar milli suppost

Jekk ingħatajt dozi aktar għoljin minn dawk irrakkomandati għandek tinzamm taħt osservazzjoni b'attenzjoni mit-tabib tiegħek. Dan għaliex tista' tiżviluppa anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum (eż. livelli anormali ta' kalċju, fosfru u manjesju) u/jew bidliet fil-funzjoni tal-kliewi, inkluża insuffiċjenza severa tal-kliewi. Jekk il-livell tal-kalċju tiegħek jaqa' baxx wisq, jista' jkollok bżonn tingħata suppliment tal-kalċju permezz ta' infużjoni.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Dawk l-effetti l-aktar komuni ta' spiss ikunu ħfief u probabbli jegħbu wara żmien qasir.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih rigward kwalunkwe effett sekondarju fost dawn li ġejjin:

Komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10):

- Indeboliment sever tal-kliewi (li normalment jiġi stabbilit mit-tabib tiegħek permezz ta' ċerti testijiet speċifiċi tad-demm).
- Livell baxx ta' kalċju fid-demm.

Mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100):

- Uġiġħ fil-halq, fis-sniien u/jew fix-xedaq, nefha jew selhiet fil-halq li ma jfiq, jew tisfija tax-xedaq, tnemnin jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew iċ-ċaqliq ta' xi sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-ghadam fix-xedaq (osteonekrozi). Kellem lit-tabib jew lid-dentist

tiegħek minnufih jekk thoss sintomi bħal dawn waqt li tkun qed tiġi ikkurat b'Zoledronic acid Actavis jew wara li tiegħaf mill-kura.

- Ritmu irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni tal-atrja) deher f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw zoledronic acid għall-osteoporozzi ta' wara l-menopawża. Fil-preżent għadu m' huwiex magħruf jekk zoledronic acid jikkawżawx dan ir-ritmu irregolari tal-qalb iżda għandek tirrapporta lit-tabib tiegħek jekk thoss sintomi bħal dawn wara li tkun ingħatajt zoledronic acid.
- Reazzjonijiet avversi severi: qtugħ ta' nifs, nefha l-aktar fil-wieċ u l-grizmejn.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 1,000 ruħ):

- Bħala konsegwenza ta' valuri baxxi ta' kalċju: taħbit tal-qalb irregolari (aritmija kardijaka; sekondarju lill ipokalcimija).
- Disturb fill-funzjoni tal-kliewi, msejjaħ sindrome ta. Fanconi (normalment tiġi determinata mit-tabib tiegħek permezz ta' ċerti testijiet tal-awrina) .

Rari hafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000):

- Bħala konsegwenza ta' valuri baxxi tal-kalċju: taħbit irregolari tal-qalb (aritmija tal-qalb; kawża ta' ipokalcimija), aċċessjonijiet, titrix u tetanja (kawża ta' ipokalcimija).
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk għandek uġiġ fil-widnejn, tnixxija mill-widna, u / jew infezzjoni fil-widnejn. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam ta' ġol widna.
- B' mod rari hafna osteonekrozi kienet osservata li sseħħ ukoll f'għadam ieħor minbarra x-xedaq, speċjalment fil-ġenbejn jew fil-koxxa. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi bħal bidu għid jew aggravar ta' wegħhat, uġiġ jew ebusija waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Zoledronic acid Actavis jew wara li twaqqaf it-trattament.

Avża lit-tabib tiegħek dwar xi wahda minn dawn l-effetti sekondarji mill-aktar fis possibli:

Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- Livell baxx ta' fosfat fid-demem.

Komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10):

- Uġiġ ta' ras u sindrome bħal tal-influenza b'deni, gheja, debbulizza, nghan, tkexkix ta' bard u uġiġ fl-għadam, fil-ġogi u/jew fil-muskoli. F'hafna każijiet ma jkunx hemm bżonn kura speċifika għal dawn is-sintomi għax jitolqu fi żmien qasir (wara ftit sigħat jew granet).
- Reazzjonijiet gastrointestinali bħal dardir u remettar kif ukoll nuqqas ta' aptit.
- Kongunktivite.
- Livell baxx ta' ċelluli homor tad-demem (anemija).

Mhux komuni (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 100):

- Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pressjoni baxxa.
- Uġiġ fis-sider.
- Reazzjonijiet fil-ġilda (ħmura u nefha) fis-sit tal-infuzjoni, raxx, ħakk.
- Pressjoni għolja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ansjetà, disturb fl-irqad, disturb fit-togħma, tregħid, tingiż jew titrix fl-idejn jew fis-saqajn, dijarea, stitikezza, uġiġ addominali, ħalq xott.
- Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem u ta' plejtlits tad-demem.
- Livell baxx ta' manjesju u potassju fid-demem. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan u se jieħu kwalunkwe miżuri meħtieġa.
- Żieda fil-piż.
- Żieda fl-għaraq.
- Nghan.
- Vista mċajpra, hrug ta' dmugh fl-għajnejn, sensittività tal-għajn għad-dawl.
- Kesha f'daqqa b'ħass ħażin, dgħjufija jew kollass.
- Diffikultà fit-tehid tan-nifs bi tharhir jew sogħla.
- Urtikarja.

Rari (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Qalb thabbat bil-mod.
- Konfużjoni.
- B'mod rari jista' jseħħ ksur mhux tas-soltu tal-għadam tal-koxxa b'mod partikolari f'pazjenti li jkunu qed jieħdu kura għall-osteoporozzi għal tul ta' żmien. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk thoss uġiġh, dgħufija jew skumdità fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa minhabba li dan jista' jkun sinjal bikri li jista' jkun hemm ksur fl-għadma tal-koxxa.
- Mard tal-pulmun interstizjali (infjammazzjoni tat-tessut madwar il-boroż tal-arja tal-pulmuni).
- Sintomi jixbħu lill-influwenza inkluż artrite u nefha fil-ġogi.
- Ħmura u/jew nefha fl-għajn li tkun bl-uġiġh.

Rari hafna (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10,000):

- Ħass ħazin minhabba pressjoni baxxa.
- Uġiġh qawwi fl-għadam, fil-ġogi u/jew fil-muskoli, li xi kultant jikkawża diżabilità.

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 Zoledronic acid Actavis

It-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek jafu kif għandhom jaħżnu Zoledronic acid Actavis kif suppost.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zoledronic acid Actavis

- Is-sustanza attiva ta' Zoledronic acid Actavis hi zoledronic acid. Kunjett wiehed fih 4 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: mannitol, sodium citrate, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Zoledronic acid Actavis u l-kontenut tal-pakkett

Zoledronic acid Actavis jiġi bħala konċentrat ċar u bla kulur għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili) f'kunjett tal-plastik. Kunjett wiehed fih 5ml ta' soluzzjoni. Zoledronic acid Actavis jiġi f'pakketti ta' 1, 4 jew 10 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għalskop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 78
220 Hafnarfjörður
Iceland

Manifattur

Actavis Italy S.p.A.
Via Pasteur 10
20014 Nerviano (MI)
Italy

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

België/Belgique/Belgien

Actavis Group PTC ehf.
Ísland/Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

България

АКТАВИС ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

Actavis Group PTC ehf.
Island
Tel: +354 5503300

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Aurovitas Spain, S.A.U.
Tel: +34 916308645

France

Actavis Group PTC ehf.
Islande
Tél: +354 5503300

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: + 385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 19630330

Ísland

Actavis Group PTC ehf.
Sími: +354 5503300

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Actavis Group PTC ehf.
Islande/Island
Tél/Tel: +354 5503300

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Actavis Ltd.
Tel: +356 21693533

Nederland

Actavis Group PTC ehf.
Ísland
Tel: +354 5503300

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Actavis Group PTC ehf.
Islândia
Tel: +354 5503300

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Actavis Group PTC ehf.
Islanda
Tel: +354 5503300

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom

Actavis UK Limited
Tel: +44 1271385257

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>

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professionisti tal-kura tas-saħħa biss:**Kif tipprepara u tagħti Zoledronic acid Actavis**

- Biex tipprepara soluzzjoni għall-infużjoni li jkun fiha 4 mg ta' Zoledronic acid Actavis, erga' ddilwixxi l-koncentrat ta' Zoledronic acid Actavis (5 ml) ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni hielsa mill-kalċju jew minn soluzzjonijiet li jkun fihom *divalent cations* oħrajn. Jekk tkun meħtieġa doża aktar baxxa ta' Zoledronic acid Actavis, l-ewwel iġbed il-volum xieraq kif jidher hawn taħt u imbagħad erga' židilha 100 ml soluzzjoni għall-infużjoni. Biex wieħed jevita inkompatibbiltajiet, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tiġi ddilwita b' 0.9% w/v sodium chloride jew b'5% w/v soluzzjoni ta' glucose.

Thallatx il-koncentrat ta' Zoledronic acid Actavis ma' soluzzjonijiet li jkun fihom il-kalċju, jew soluzzjonijiet li jkun fihom *divalent cations* oħrajn bħalma hi s-soluzzjoni *lactated Ringer*.

Istruzzjonijiet biex tipprepara d-doži meħtieġa ta' Zoledronic acid Actavis:

Iġbed il-volum meħtieġ tal-koncentrat likwidu, kif ġej:

- 4.4 ml għal doża ta' 3.5 mg
 - 4.1 ml għal doża ta' 3.3 mg
 - 3.8 ml għal doża ta' 3.0 mg
- Biex tintuża darba biss. Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema. Għandha tintuża soluzzjoni ċara biss mingħajr frak u tibdil fil-kulur. Wieħed għandu jsegwi t-teknici asettici waqt it-thejjija tal-infużjoni.
 - Żmien kemm idum tajjeb il-prodott wara li jiġi dilwit: Stabilita' kimika u fiżika waqt l-użu ġiet muriġa għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C u 25°C wara li jithallat ma' 100ml ta' 0.9% w/v soluzzjoni ta' sodium chloride jew 100ml 5% w/v glucose. Minn aspekk mikrobijoloġiku, is-soluzzjoni għal-infużjoni għandha tintuża minnufih wara li jiġi dilwit. Jekk ma tintużax mill-ewwel, iż-żmien ta' kemm idum maħżuna hi u tintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma fir-responsabbiltà ta' min qed jużaha u normalment m'għandux ikun itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C - 8°C. Jekk is-soluzzjoni tkun mkessħa, għandha tithallha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata.

- Is-soluzzjoni ta' zoledronic acid tingħata ta' darba bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 15-il minuta, f'pajp separat għall-infużjoni. L-istat ta' idratazzjoni tal-pazjenti għandu jiġi assessjat qabel u wara li tingħata Zoledronic acid Actavis, sabiex wiehed ikun ċert li l-pazjenti jkunu idratati kif jixraq.
- Billi m'hemmx tagħrif fuq il-kompatibbiltà ta' Zoledronic acid Actavis ma' sustanzi oħrajn li jingħataw ġol-vini, Zoledronic acid Actavis m'għandha qatt titħallat ma' mediċini/sustanzi oħrajn u dejjem għandha tingħata minn go pajp għall-infużjoni separat.

Kif taħzen Zoledronic acid Actavis

- Żomm Zoledronic acid Actavis fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
 - Tużax Zoledronic acid Actavis wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq il-kunjett u l-kaxxa wara EXP.
 - Dal prodott mediċinali m'għandux bżonn hażna speċjali.
- Għal kondizzjonijiet ta' hażna ta' Zoledronic acid Actavis wara d-dilwizzjoni, ara “Żmien kemm idum tajjeb il-prodott wara d-dilwizzjoni”.