

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Flixkun wiehed b' 100 ml ta' soluzzjoni fih 4 mg ta' zoledronic acid (bħala monohydrate).

1 ml ta' soluzzjoni fih 0.04 mg ta' zoledronic acid (bħala monohydrate).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni

Soluzzjoni ċara u mingħajr kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

- Prevenzjoni ta' każijiet skelettriċi relatati (ksur patoloġiku, kompressjoni tas-sinla, radjazzjoni jew operazzjoni fl-għadam, jew iperkalcemija kkawżata minn tumur) f' pazjenti adulti b' tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam.
- Kura ta' pazjenti adulti b' iperkalcemija kkawżata minn tumur (TIH).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Zoledronic acid medac għandu jiġi preskritt u jingħata biss lil pazjenti minn professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-ghoti ta' bisfosfonati ġol-vini. Pazjenti kkurati b' Zoledronic acid medac għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-kard li tfakkar lill-pazjent.

Pożoloġija

Prevenzjoni ta' avvenimenti skelettriċi relatati f' pazjenti b' tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam.

Persuni adulti u anzjani

Id-doża rakkomandata għall-prevenzjoni ta' avvenimenti skelettriċi relatati f' pazjenti b' tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam hi ta' 4 mg ta' zoledronic acid kull 3 sa 4 ġimgħat.

Il-pazjenti għandhom jingħataw ukoll supplement mill-halq tal-calcium ta' 500 mg u 400 IU ta' vitamina D kuljum.

Id-deċiżjoni li tikkura pazjenti b' metastasi tal-għadam għall-prevenzjoni ta' każijiet skelettriċi relatati għandha tikkunsidra l-fatt li l-bidu tal-effett tal-kura hu ta' 2-3 xhur.

Kura ta' TIH

Persuni adulti u anzjani

Id-doża rakkomandata għall-kura ta' iperkalcemija (livell ta' calcium fis-serum ikkoreġut għall-albumina ≥ 12.0 mg/dl jew 3.0 mmol/l) hi doża wahda ta' 4 mg ta' zoledronic acid.

Indeboliment tal-kliewi

TIH:

Il-kura b'Zoledronic acid medac f'pazjenti b'TIH li jkollhom ukoll indeboliment sever tal-kliewi għandha tiġi kkunsidrata biss wara li jiġu evalwati r-riskji u l-benefiċċji tal-kura. Fl-istudji kliniċi, pazjenti li kellhom livell ta' kreatinina fis-serum ta' > 400 µmol/l jew > 4.5 mg/dl ġew esklużi. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'TIH li għandhom livell ta' kreatinina fis-serum ta' < 400 µmol/l jew < 4.5 mg/dl (ara sezzjoni 4.4).

Prevenzjoni ta' kazijiet skelettriċi relatati f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-għadam:

Meta tkun ser tibda l-kura b'zoledronic acid f'pazjenti b'majeloma multipla jew leżjonijiet ta' metastasi fl-għadam minn tumuri solidi, il-kreatinina fis-serum u t-tnehhija tal-kreatinina (CLcr) għandhom jiġu ddeterminati. CLcr tiġi kkalkulata mill-kreatinina fis-serum billi tuża l-formula ta' Cockcroft-Gault. Zoledronic acid mhuwiex rakkomandat għall-pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-kliewi qabel tinbeda t-terapija, li għal din il-popolazzjoni hi definita bħala CLcr < 30 ml/min. Fi provi kliniċi, pazjenti bi kreatinina fis-serum ta' > 265 µmol/l jew > 3.0 mg/dl ġew esklużi.

Għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi (definita bħala CLcr > 60 ml/min), zoledronic acid 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni tista' tingħata direttament mingħajr preparazzjoni addizzjonali. F'pazjenti b'metastasi tal-għadam li jkollhom indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi qabel tinbeda t-terapija, li għal din il-popolazzjoni hi definita bħala CLcr 30-60 ml/min, id-doża li ġejja ta' zoledronic acid hi rakkomandata (ara wkoll sezzjoni 4.4):

Tnehhija tal-kreatinina fil-linja bażi (ml/min)	Doża rakkomandata ta' Zoledronic acid*
> 60	4.0 mg
50 – 60	3.5 mg*
40 – 49	3.3 mg*
30 – 39	3.0 mg*

*Id-dozi ġew ikkalkulati billi ġiet preżunta mira ta' AUC ta' 0.66 (mg•hr/l) (CLcr=75 ml/min). Id-dozi mnaqqsa għal pazjenti b'indeboliment tal-kliewi huma mistennija li jiksbu l-istess AUC bħal dak li ġie osservat f'pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' 75 ml/min.

Wara li tinbeda t-terapija, il-kreatinina fis-serum għandha titkejjel qabel kull doża ta' zoledronic acid u l-kura għandha titwaqqaf jekk il-funzjoni tal-kliewi tkun marret għall-aġġar. Fil-provi kliniċi, id-deterjorament tal-funzjoni tal-kliewi ġie definit kif ġej:

- Għal pazjenti bi kreatinina fis-serum fil-linja bażi normali (< 1.4 mg/dl jew < 124 µmol/l), zieda ta' 0.5 mg/dl jew 44 µmol/l;
- Għal pazjenti bi kreatinina fis-serum fil-linja bażi anormali (> 1.4 mg/dl jew > 124 µmol/l), zieda ta' 0.1 mg/dl jew 88 µmol/l.

Fl-istudji kliniċi, il-kura b'zoledronic acid tkomplet biss meta l-livell ta' kreatinina rritorna għal livell ta' 10 % tal-valur fil-linja bażi (ara sezzjoni 4.4). Il-kura b'Zoledronic acid għandha titkompli fl-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 għadhom ma ġewx determinati s'issa. *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 medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni għandu jingħata bħala infuzjoni waħda ġol-vini f'mhux inqas minn 15-il minuta.

F'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi, definita bħala CLcr > 60 ml/min, zoledronic acid 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni m'għandux jiġi dilwit b'mod addizzjonali.

Hu rakkomandat li pazjenti b'indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi, jinghataw dozi mnaqqsa ta' Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni (ara sezzjoni "Pożologija" hawn fuq u sezzjoni 4.4).

Biex tipprepara dozi mnaqqsa għal pazjenti b'CLcr ≤ 60 ml/min fil-linja bażi, irreferi għal Tabella 1 hawn taht. Nehhi l-volum ta' Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni indikat mill-flixxun u ssostitwih b' volum ugwali ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) soluzzjoni għall-injezzjoni sterili, jew soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 5% glucose.

Tabella 1: Preparazzjoni ta' dozi mnaqqsa ta' Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni

Tnehhija tal-kreatinina fil-linja bażi (ml/min)	Nehhi il-ammont li ġej ta' Zoledronic acid medac soluzzjoni għall-infuzjoni (ml)	Issostitwixxi bil-volum li ġej ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) sterili, jew 5% glucose soluzzjoni għall-injezzjoni (ml)	Doża aġġustata (mg ta' zoledronic acid f' 100 ml)
50-60	12.0	12.0	3.5
40-49	18.0	18.0	3.3
30-39	25.0	25.0	3.0

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni ma jridx jithallat ma' soluzzjoni għall-infuzjoni oħrajn u għandu jinghata bhala soluzzjoni waħda ġol-vini f' pajp ta' infuzjoni separat.

Il-pazjenti għandhom jinżammu idratati tajjeb kemm qabel kif ukoll wara l-ghoti ta' zoledronic acid.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

Il-pazjenti għandhom jiġu evalwati qabel l-ghoti ta' zoledronic acid biex jiġi aċċertat li jkunu idratati b'mod adegwat.

Għandha tiġi evitata idratazzjoni eċċessiva f' pazjenti f' riskju ta' insuffiċjenza kardijaka.

Il-parametri metabolici standard relatati ma' iperkalcemija, bħal livelli fis-serum ta' kalċju, fosfat u manjesju, għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa wara li tinbeda t-terapija b'zoledronic acid. Jekk isehhu iperkalcemija, ipofosfatemija, jew ipomanjesemija, jista' jkun hemm bżonn li ta' terapija supplementali għal żmien qasir. Pazjenti b' iperkalcemija li ma jkunux ikkurati, ġeneralment ikollhom xi grad ta' indeboliment tal-funzjoni tal-kliewi, u għalhekk għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ bir-reqqa tal-funzjoni tal-kliewi.

Prodotti mediċinali oħrajn li fihom zoledronic acid bhala sustanzi attivi huma disponibbli għal indikazzjonijiet ta' osteoporozzi u l-kura tal-marda tal-Paget tal-ghadam. Pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati b' Zoledronic acid medac m'għandhomx jiġu kkurati bi prodotti mediċinali bħal dawn fl-istess hin jew bi kwalunkwe bisfosfonat ieħor, għax l-effetti kombinati ta' dawn is-sustanzi mhumiex magħrufa.

Insuffiċjenza tal-kliewi

Pazjenti b'TIH u b'evidenza ta' deterjorament fil-funzjoni tal-kliewi għandhom jiġu eżaminati kif suppost u għandu jiġi kkunsidrat jekk il-benefiċċju potenzjali tal-kura b'zoledronic acid jegħlibx ir-riskju possibbli.

Id-deċiżjoni li tikkura pazjenti b' metastasi tal-għadam għall-prevenzjoni ta' avvenimenti skelettriċi relatati għandha tikkunsidra l-fatt li l-bidu tal-effett tal-kura hu ta' 2-3 xhur.

Zoledronic acid ġie assoċjat ma' rapporti ta' disfunzjoni tal-kliewi. Fatturi li jistgħu jżidu l-potenzjal għal deterjorament fil-funzjoni tal-kliewi jinkludu deidratazzjoni, indeboliment tal-kliewi li kien jeżisti minn qabel, ċikli multipli ta' zoledronic acid medac u bisfosfonati oħrajn, kif ukoll l-użu ta' prodotti mediċini nefrotossici oħrajn. Filwaqt li r-riskju jitnaqqas b'doża ta' 4 mg ta' zoledronic acid mogħtija f'perjodu ta' 15-il minuta, id-deterjorament fil-funzjoni tal-kliewi xorta jista' jsehh. Deterjorament tal-kliewi, progressjoni għal insuffiċjenza tal-kliewi u dijalisi ġew irrappurtati f'pazjenti wara d-doża inizjali jew doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid. Żidiet tal-kreatinina fis-serum isehhu wkoll f'xi pazjenti b'għoti kroniku ta' zoledronic acid fit-tul fid-dozi rakkomandati għall-prevenzjoni ta' avvenimenti skelettriċi relatati, għalkemm b'mod inqas frekwenti.

Il-pazjenti għandu jkollhom il-livelli tal-kreatinina fis-serum evalwati qabel kull doża ta' zoledronic acid. Malli tinbeda l-kura f'pazjenti b' metastasi tal-għadam li jkollhom indeboliment hafif sa moderat tal-kliewi, doži aktar baxxi ta' Zoledronic acid huma rakkomandati. F'pazjenti li juru evidenza ta' deterjorament tal-kliewi waqt il-kura, zoledronic acid għandu jitwaqqaf. Zoledronic acid għandu jitkompla biss meta l-kreatinina fis-serum terġa' lura għal livell ta' 10% fil-linja bażi. Il-kura b'Zoledronic acid medac għandha titkompla fl-istess doża li kienet qed tingħata qabel ma twaqqfet il-kura.

Minhabba l-impatt potenzjali ta' zoledronic acid fuq il-funzjoni tal-kliewi, in-nuqqas ta' *data* klinika dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (fil-provi kliniċi definiti bħala livell ta' kreatinina fis-serum ta' $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ jew $\geq 4.5 \text{ mg/dl}$ għal pazjenti b'TIH u $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ jew $\geq 3.0 \text{ mg/dl}$ għal pazjenti b'kanċer u metastasi tal-għadam, rispettivament) fil-linja bażi, u minhabba *data* farmakokinetika limitata f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi fil-linja bażi (tnehhija tal-kreatinina ta' $< 30 \text{ ml/min}$), l-użu ta' Zoledronic acid medac mhuwix rakkomandat f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi.

Insuffiċjenza tal-fwied

Billi hemm *data* klinika limitata dwar pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-fwied, l-ebda rakkomandazzjonijiet speċifiċi ma jistgħu jingħataw għal dan il-grupp ta' pazjenti.

Osteonekrozi

Osteonekrosi tax-xedaq

Osteonekrosi tax-xedaq (ONJ) ġiet irrappurtata b'mod mhux komuni fil-provi kliniċi u f'ambitu ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti, li jkunu qed jirċievu zoledronic acid. Skont l-esperjenza miksuba wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq kif ukoll studji xjentifiċi ppubblikati, jidher li żdiedet il-frekwenza ta' rapporti ta' ONJ abbażi tat-tip ta' tumor (kanċer avanzat tas-sider, myeloma multipla). Studju wera li ONJ kienet iktar komuni fost pazjenti b'myeloma meta mqabbel ma' tipi oħrajn ta' kansers (ara sezzjoni 5.1).

Il-bidu tal-kura jew ta' kors ġdid ta' kura għandu jiġi ttardjat f'pazjenti b'leżjonijiet miftuħin ta' tessut artab fil-halq li jkunu għandhom ma fiq, hliet f'sitwazzjonijiet ta' emerġenza medika. Eżami dentali b'dentistrija preventiva adattata u evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju huma rakkomandati qabel il-kura b'bisfosfonati f'pazjenti b'fatturi ta' riskju fl-istess hin.

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 jingħata (riskju oghla għal għoti parenterali) u doża kumulattiva ta' bisfosfonat.

- Kanċer, kundizzjonijiet komorbidi (eż. anemija, koagulopatiji, infezzjoni), tipjip.
- Terapiji fl-istess hin: kimoterapija, inibituri tal-aġġoġenesi (ara sezzjoni 4.5), radjoterapija fl-għonq u fir-ras, kortikosteroidi.
- Storja ta' mard dentali, iġjene orali dgħajfa, mard perijodontali, proċeduri dentali invażivi (eż. qlugh ta' snien) u dentaturi li ma jehlux tajjeb.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu inkoraġġiti biex iżommu iġjene orali tajba, imorru għal check-ups dentali ta' rutina, u jirrapportaw immedjatament kwalunkwe sintomi orali bħal mobilità dentali, uġiġh jew nefha, jew jekk il-feriti fil-halq ma jfiqux jew jekk ikun hemm xi tnixxija matul il-kura b'Zoledronic acid medac. Meta jkunu qed jingħataw il-kura, proċeduri dentali invażivi għandhom jitwettqu biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa, u m'għandhomx isiru fil-qrib ta' fejn ikun ingħata zoledronic acid.

Għal pazjenti li jiżviluppaw osteonekrosi tax-xedaq waqt li jkunu fuq terapija bi bisfosfonati, operazzjoni dentali tista' tigrava l-kundizzjoni. Għal pazjenti li jkollhom bżonn proċeduri dentali, m'hemmx *data* disponibbli li tissuggerixxi jekk it-twaqqif tal-kura bi bisfosfonat inaqqas ir-riskju ta' osteonekrosi tax-xedaq.

Il-pjan ta' mmaniġġjar għal pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jitfassal b'kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib kuranti u dentist jew kirurgu orali b'esperjenza f'ONJ.

L-interruzzjoni temporanja tal-kura b'zoledronic acid għandha tiġi kkunsidrata sakemm il-kundizzjoni tffieg u l-fatturi ta' riskju li jikkontribwixxu jittaffew fejn ikun possibbli.

Osteonekrosi ta' siti anatomiċi oħra

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

Barra dan, kien hemm rapporti sporadiċi ta' osteonekrosi ta' siti oħra, inkluzi l-ġenbejn u l-wirk, irrapportati l-aktar f'pazjenti adulti bil-kanċer ittrattati b'Zoledronic acid medac.

Uġiġh muskoluskelettriku

Mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, uġiġh sever fl-għadam, ġogi u/jew muskoli li xi kultant li jikkawża inkapaċità f'dak li jkun, ġie rrapportat f'pazjenti li kienu qed jieħdu bisfosfonati, li jinkludu zoledronic acid. Madankollu dawn ir-rapporti ma kinux frekwenti. Iż-żmien tal-bidu tas-sintomi varja minn jum wiehed sa diversi xhur wara li nbdiet il-kura. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti kellhom solliev tas-sintomi wara li waqqfu l-kura. Sottosett kellu rikorrenza tas-sintomi meta kien iċċalingjat mill-ġdid zoledronic acid jew bi bisfosfonat ieħor.

Ksur atipiku fil-qasba tas-sieq

Ksur atipiku subtrokanteriku u dijafiseali fil-qasba tas-sieq ġie rrapportat b'terapija bi bisfosfonat, primarjament f'pazjenti li kienu qed jirċievu kura fit-tul għal osteoporozzi. Dan il-ksur transversali jew angolat u qasir jista' jseħh fi kwalunkwe post fil-qasba tas-sieq minn kemm kemm taht il-lesser trochanter sa ftit 'il fuq mis-supracondylar flare. Dan il-ksur seħh wara li ma kien hemm l-ebda trawma jew trawma minima, u xi pazjenti kellhom uġiġh fil-koxxa jew fil-groin, li ta' spiss kien assoċjat ma' karatteristiċi tal-immagna ta' ksur minhabba tensjoni, minn ġimġhat sa xhur qabel il-pazjent kellu ksur shiħ fil-qasba tas-sieq. Il-ksur ta' spiss ikun bilaterali; għalhekk il-qasba tas-sieq kontralaterali għandha tiġi eżaminata f'pazjenti kkurati bi bisfosfonat li jkollhom ksur fix-xaft tal-qasba tas-sieq. Fejqan batut ta' dan il-ksur ġie rrapportat ukoll. It-twaqqif tat-terapija bi bisfosfonat f'pazjenti li huma ssuspettati li għandhom ksur atipiku fil-qasba tas-sieq għandu jiġi kkunsidrat sakemm issir evalwazzjoni tal-pazjent, abbażi tal-evalwazzjoni individwali dwar il-benefiċċju/riskju.

Matul il-kura bi bisfosfonat, il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex jirrapportaw kwalunkwe wġiġh fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fil-groin u kwalunkwe pazjent li jkollu dawn is-sintomi għandu jiġi evalwat għal ksar mhux komplut fil-qasba tas-sieq.

Ipokalċimija

Ipokalċimija kienet irrappurtata f'pazjenti kkurati b' zoledronic acid. Arritmiji tal-qalb u avvenimenti newroloġiċi avversi (inkluż konvulzjonijiet, ipoestesija u tetanja) ġew irrappurtati kawża ta' każijiet ta' ipokalċimija qawwija. Ġew irrappurtati każijiet ta' ipokalċimija qawwija li htieġu li l-pazjent jiddaħhal l-isptar. F'xi waqtiet, l-ipokalċimija tista' tkun ta' theddida għall-hajja (ara sezzjoni 4.8). Hija rakkomandata attenzjoni meta zoledronic acid jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw ipokalċimija, għax jista' jkollhom effett sinerġistiku li jwassal għal ipokalċimija severa (ara sezzjoni 4.5). Il-kalċju fis-serum għandu jitkejjel u ipokalċimija għandha tiġi kkorreġuta qabel ma tinbeda terapija b'zoledronic acid. Il-pazjenti għandhom jingħataw supplimenti adegwati ta' kalċju u vitamina D.

Sodium

Zoledronic acid medac fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

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

Fi studji kliniċi, zoledronic acid medac ingħata fl-istess hin ma' mediċini li jintużaw b'mod komuni kontra l-kanċer, diuretiki, antibijotiċi u analġeżiċi, mingħajr ma sehhew interazzjonijiet kliniċi apparenti. Zoledronic acid ma juri l-ebda twaħħil apprezzabli mal-proteini fil-plażma u ma jinibixxi enzimi umani P450 *in vitro* (ara sezzjoni 5.2), iżda ma twettaq l-ebda studju kliniku formali ta' interazzjoni.

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

Wiehed għandu joqgħod attent meta zoledronic acid jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jkunu nefrotossiċi. Wiehed għandu joqgħod attent ukoll għall-possibbiltà li tiżviluppa ipomanjesemija matul il-kura.

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

Hija rrikmandata l-kawtela meta zoledronic acid jingħata ma' prodotti mediċinali antiangiogeniċi minhabba 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

Hemm *data* limitata dwar l-użu ta' zoledronic acid f'nisa tqal. Studji f'annimali b'zoledronic acid urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Zoledronic acid m'għandux jingħata waqt it-tqala. Nisa li jistgħu johorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li johorġu tqal.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk zoledronic acid jiġix eliminat mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Zoledronic acid hu kontra-indikat waqt treddiġh (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Zoledronic acid għe evalwat fil-firien għal effetti avversi potenzjali fuq il-fertilità tal-ġenituri u ta' generazzjoni F1. Dan irriżulta f'effetti farmakoloġiċi esaġerati li huma kkunsidrati li huma relatati mal-inibizzjoni tal-kompost tal-metabolizzazzjoni tal-calcium fl-iskelettu, li tirriżulta f'ipokalcemija ta' firen li jkunu waslu biex iwelldu, effett tal-klassi tal-bisfosfonati, distoċija u waqfien bikri tal-istudju. B'hekk dawn ir-riżultati pprekludew li jiġi stabbilit effett definittiv ta' zoledronic acid fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Reazzjonijiet avversi, bħal sturdament u nġhas, jista' jkollhom influwenza fuq il-hila li ssuq jew thaddem magni, u għalhekk għandu jkun hemm kawtela bl-użu ta' zoledronic acid u s-sewqan u thaddim ta' magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi żmien tlett ijiem wara l-ghoti ta' zoledronic acid, giet irrappurtata b' mod reazzjoni ta' fażi akuta, b' sintomi li jinkludu wġiġh fl-għadam, deni, għeja, artralġja, mijalġja, tertir u artrite b'nefha sussegwenti fil-gogi; dawn is-sintomi normalment jgħaddu fi ftit granet (ara d-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula).

Dawn li ġejjin huma r-riskji identifikati importanti b' zoledronic acid fl-indikazzjonijiet approvati: Indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi, osteonekrosi tax-xedaq, reazzjoni ta' fażi akuta, ipokalcemija, fibrillazzjoni atrijali, anafilassi, marda tal-interstizju tal-pulmun. Il-frekwenzi għal kull wieħed minn dawn ir-riskji identifikati qed jintwerew f' Tabella 2.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin, elenkati f' Tabella 2, ġew akkumulati minn studji kliniċi u minn rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq wara kura li fil-parti l-kbira kienet kronika b'4 mg zoledronic acid:

Tabella 2

Ir-reazzjonijiet avversi huma kklasifikati taht intestaturi ta' frekwenza, bl-iktar frekwenti l-ewwel, bl-użu tal-konvenzjoni 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 tittiehed stima mid-data disponibbli).

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
Komuni:	Anemija
Mhux komuni:	Tromboċitopenija, lewkoċitopenija
Rari:	Panċitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
Mhux komuni:	Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva
Rari:	Edema anġjonewrotika
Disturbi psikjatriċi	
Mhux komuni:	Ansjetà, disturbi tal-irqad
Rari:	Konfuzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni:	Uġiġh ta' ras
Mhux komuni:	Sturdament, parastesija, disgewżja, ipoestesija, iperestesija, roghda, nġhas
Rari hafna:	Konvulżjonijiet, ipoestesija u tetanja (kawża ta' ipokalcimija)
Disturbi fl-għajnejn	
Komuni:	Konġuntivite

Mhux komuni:	Vista mċajpra, sklerite u infjammazzjoni orbitali
Rari:	Uveite
Rari ħafna	Episklerite
Disturbi fil-qalb	
Mhux komuni:	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa, fibrillazzjoni atrijali, pressjoni baxxa li twassal għal sinkope jew kollass ċirkolatorju
Rari:	Bradikardija, aritmija tal-qalb (kawża ta' ipokalċimija)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Mhux komuni:	Qtuġh ta' nifs, sogħla, restrizzjoni tal-bronki
Rari:	Mard tal-pulmun interstizjali
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni:	Tqallih, rimettar, telf ta' aptit
Mhux komuni:	Dijarea, stitikezza, uġiġh addominali, dispepsja, stomatite, ħalq xott
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
Mhux komuni:	Ħakk, raxx, (li jinkludi raxx eritematuż u makulari), zieda fl-ġharaq
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Uġiġh fl-ġhadam, mijalġja, artralġja, uġiġh ġeneralizzat
Mhux komuni:	Spazmi fil-muskoli, osteonekrosi tax-xedaq
Rari ħafna:	Osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġh (reazzjoni avversa għall-klassi bifosfonati) u ta' siti anatomiċi oħra inklużi l-wirk u l-ġenbejn
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	
Komuni:	Indeboliment tal-kliwi
Mhux komuni:	Insuffiċjenza akuta tal-kliwi, ematurja, proteinurija
Rari	Sindrome Fanconi Akkwizita
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni:	Deni, sindromu li jixbah l-influwenza (li jinkludi għeja, tertir, telqa u fwawar)
Mhux komuni:	Astenja, edema periferali, reazzjonijiet fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludu wġiġh, irritazzjoni, nefha, ebusija), uġiġh fis-sider, zieda fil-piż, reazzjoni anafilattika/xokk anafilattiku, urtikarja
Rari:	Artrite u nefha fil-ġogi bħala sintomu ta' reazzjoni ta' fażi akuta
Investigazzjonijiet	
Komuni ħafna:	Ipfosfatemija
Komuni:	Zieda fil-livell tal-kreatinina u urea fid-demm, ipokalċemija
Mhux komuni:	Ipomanjesemija, ipokalemija
Rari:	Iperkalemija, ipernatremija

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi

Zoledronic acid ġie assoċjat ma' rapporti ta' disfunzjoni tal-kliwi. F'analizi miġbura tad-*data* dwar is-sigurtà minn provi ta' registrazzjoni ta' zoledronic acid għall-prevenzjoni ta' kazijiet skeletriċi

relatati f'pazjenti b'tumuri malinni avanzati li jinvolvu l-ghadam, il-frekwenza ta' kazijiet avversi ta' indeboliment tal-kliewi li kienu ssuspettati li huma 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 oħrajn (3.2 %). Il-fatturi li jistghu jzidu l-potenzjal għad-deterjorament fil-funzjoni tal-kliewi jinkludu deidratazzjoni, indeboliment renali li kien jeżisti minn qabel, ċikli multipli ta' zoledronic acid jew ta' bisfosfonati oħrajn, kif ukoll l-użu fl-istess hin ta' prodotti mediċinali nefrotossici jew l-użu ta' hin iqsar ta' infużjoni minn dak rakkomandat attwalment. Deterjorament tal-kliewi, progressjoni għal insuffiċjenza tal-kliewi u dijalisi ġew irrappurtati f'pazjenti wara d-doża inizjali jew doża waħda ta' 4 mg ta' zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrosi tax-xedaq

Kazijiet ta' osteonekrosi tax-xedaq ġew irrappurtati, l-aktar f'pazjenti bil-kanċer ikkurati bi prodotti mediċinali li jinibixxu l-assorbiment mill-ġdid, bħal Zoledronic acid medac (ara sezzjoni 4.4). Ħafna minn dawn il-pazjenti kienu qed jirċievu wkoll kimoterapija u kortikosteroidi u kellhom sinjali ta' infezzjoni lokali, li tinkludi osteomajelite. Il-maġġoranza tar-rapporti jirreferu għal pazjenti bil-kanċer wara li kellhom qluġh ta' snien jew operazzjonijiet oħra fis-snien.

Fibrillazzjoni atrijali

Fi prova li damet 3 snin, li fiha l-parteciċipanti ntgħazlu b'mod każwali, ikkontrollata u double-blind, li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' zoledronic acid 5 mg darba fis-sena vs. plaċebo fil-kura ta' osteoporozzi ta' wara l-menopawza (PMO), l-inċidenza globali ta' fibrillazzjoni atrijali kienet ta' 2.5 % (96 minn 3,862) u 1.9 % (75 minn 3,852) f'pazjenti li kienu qed jirċievu 5 mg ta' zoledronic acid u plaċebo, rispettivament. Ir-rata ta' kazijiet avversi serji ta' fibrillazzjoni atrijali kienet ta' 1.3 % (51 minn 3,862) u 0.6 % (22 minn 3,852) f'pazjenti li kienu qed jirċievu zoledronic acid 5 mg u plaċebo, rispettivament. L-iżbilanċ osservat f'din il-prova ma ġiex osservat fi provi oħrajn b'zoledronic acid, li jinkludu dawk b'zoledronic acid 4 mg kull 3-4 ġimgħat f'pazjenti tal-onkoloġija. Il-mekkaniżmu wara ż-żieda fl-inċidenza ta' fibrillazzjoni atrijali f'din l-unika prova klinika mhuwix magħruf.

Reazzjoni ta' fażi akuta

Din ir-reazzjoni avversa tal-mediċina tikkonsisti f'diversi sintomi li jinkludu deni, mijalgja, uġiġh ta' ras, uġiġh fl-estremitàjiet, tqalligħ, rimettar, dijarea, altralġja u artrite b'nefha sussegwenti fil-ġogi. Iż-żmien meta bdew is-sintomi kien ta' ≤ 3 ijiem wara l-infużjoni ta' zoledronic acid, u r-reazzjoni hi wkoll magħrufa bl-użu tat-termini ta' sintomi "li jixbhu l-influwenza" jew "ta' wara d-doża".

Ksur atipiku fil-qasba tas-sieq

Waqt l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ir-reazzjonijiet li ġejjin ġew irrappurtati (frekwenza rari): Ksur atipiku subtrokanteriku u dijafiseali fil-qasba tas-sieq (reazzjoni avversa tal-klassi ta' bisfosfonat).

ADRs marbutin ma' ipokalċimija

L-ipokalċimija hija riskju identifikat importanti b' zoledronic acid fl-indikazzjonijiet approvati. Abbażi tal-analiżi mill-ġdid kemm tal-kazijiet 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' ipokalċimija, u l-iżvilupp sekondarju ta' aritmija tal-qalb. Barra min hekk, hemm xhieda biżżejjed li ssostni rabta bejn ipokalċimija u avvenimenti newroloġiċi sekondarji rrappurtati f'dawn il-kazijiet li jinkludu: konvulżjonijiet, ipoestesija u tetanja (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati 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 immiżzla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza klinika b'doża eċċessiva akuta ta' zoledronic acid hi limitata. L-ġhoti ta' doži sa 48 mg ta' zoledronic acid bi żball ġew irrappurtati. Pazjenti li rċievew doži oġhla minn daww rakkommandati (ara sezzjoni 4.2) għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa, biili ġew osservati indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi (inkluża insuffiċjenza tal-kliwi) u anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum (li jinkludu kalċju, fosfru u manjesju). F'każ ta' ipokalcemija, infużjonijiet ta' calcium gluconate għandhom jingħataw hekk kif ikun indikat klinikament.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għall-kura tal-mard tal-ġhadam, bisfosfonat.
Kodiċi ATC: M05BA08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zoledronic acid jappartjeni għall-klassi ta' bisfosfonati u jaħdem l-aktar fuq l-ġhadam. Hu impeditur tal-assorbiment mill-ġdid tal-ġhadam osteoklastiku.

L-azzjoni selettiva ta' bisfosfonati fuq l-ġhadam hi bbażata fuq l-affinità għolja tagħhom għal ġhadam mineralizzat, iżda l-mekkaniżmu molekulari preċiż li jwassal għall-inibizzjoni tal-attività osteoklastika għadu mhux ċar. Fi studji fit-tul fuq l-animali, zoledronic acid jimpedixxi l-assorbiment mill-ġdid tal-ġhadam mingħajr ma jaffettwa b'mod avvers il-formazzjoni, il-mineralizzazzjoni jew il-proprjetajiet mekkaniċi tal-ġhadam.

Barra li hu impeditur potenti tal-assorbiment mill-ġdid tal-ġhadam, zoledronic acid għandu wkoll diversi proprjetajiet kontra t-tumuri li jistgħu jikkontribwixxu għall-effikaċja globali tiegħu fil-kura ta' mard metastatiku tal-ġhadam. Il-proprjetajiet li ġejjin intwerew fl-istudji ta' qabel l-użu kliniku:

- *In vivo*: Inibizzjoni tal-assorbiment mill-ġdid ta' ġhadam osteoklastiku, li jibdel il-mikroambjent tal-mudullun, u b'hekk ikun inqas possibbli li jikkawża tkabbir ta' ċelluli tat-tumur, attività antiangiogenika u attività kontra l-uġiġħ.
- *In vitro*: Inibizzjoni tal-proliferazzjoni ta' osteoblasts u attività diretta ċitostatika u proapoptotika fuq ċelluli tat-tumur, effett ċitostatiku u sinerġistiku ma' prodotti mediċinali oħrajn kontra l-kanċer, u attività kontra l-adeżjoni/invażjoni.

Effikaċja klinika u sigurtà

Riżultati ta' provi kliniċi fil-prevenzjoni ta' każijiet skelettriċi relatati f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ġhadam

L-ewwel studju li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, double blind u kkontrollat bi placebo, qabbel zoledronic acid 4 mg ma' placebo għall-prevenzjoni ta' każijiet skelettriċi relatati (SRE) f'pazjenti b'kanċer fil-prostata. Zoledronic acid 4 mg naqqas b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' pazjenti li kellhom mill-inqas każ wiehed t'effett relatat mal-iskelettriku (SRE), tawwal iż-żmien medjan għall-ewwel SRE b' > 5 xhur, u naqqas l-inċidenza annwali tal-każijiet għal kull pazjent – rata ta' morbożità skeletrika. Analizi ta' każijiet multipli wriet tnaqqis ta' 36% fir-riskju li wiehed jiżviluppa SRE fil-grupp ta' zoledronic acid 4 mg meta mqabbel mal-placebo. Pazjenti li kienu qed jirċievu zoledronic acid 4 mg irrappurtaw inqas żieda fl-uġiġħ minn daww li kienu qed jirċievu placebo, u d-differenza laħqet livell sinifikanti fit-3, 9, 21 u 24 xahar. Inqas pazjenti fuq zoledronic acid 4 mg sofrew ksur patoloġiku. L-effetti tal-kura kienu inqas evidenti f'pazjenti li kellhom leżjonijiet blastiċi. Ir-riżultati tal-effikaċja huma pprovduti f'Tabella 3.

Fit-tieni studju li inkluda tumuri solidi li ma kinux kanċer tas-sider jew tal-prostata, zoledronic acid 4 mg naqqas b'mod sinifikanti l-proporzjon ta' pazjenti b'SRE, ittardja ż-żmien medjan għall-ewwel SRE b' $>$ xahrejn, u naqqas ir-rata ta' morbożità skeletrika. Analizi ta' każijiet multipli wriet tnaqqis

ta' 30.7 % fir-riskju li wiehed jizviluppa SRE fil-grupp ta' zoledronic acid 4 mg meta mqabbel mal-plaċebo. Ir-rizultati tal-effikaċja huma pprovduti f' Tabella 4.

Tabella 3: Rizultati tal-effikaċja (pazjenti b'kanċer tal-prostata li kienu qed jirċievu terapija ormonali)

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal għadam bir-radjazzjoni</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	Zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	Zoledronic acid 4 mg	Plaċebo
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	
Medjan ta' żmien għal SRE (jiem)	488	321	NR	NR	NR	640
valur p	0.009		0.020		0.055	
Rata ta' morbożità skeletrika	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
valur p	0.005		0.023		0.060	
Tnaqqis fir-riskju li wiehed ibati minn każijiet multipli** (%)	36	-	NA	NA	NA	NA
valur p	0.002		NA		NA	

* Jinkludi ksur fl-għadam tas-sinsla tad-dahar u mhux fis-sinsla

** Jinkludi l-każijiet skeletriċi kollha, in-numru totali kif ukoll iż-żmien sa kull każ matul il-prova

NR Ma ntlahaqx

NA Mhux applikabbli

Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja (tumuri solidi li ma kinux kanċer tas-sider jew tal-prostata)

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal għadam bir-radjazzjoni</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	Zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	Zoledronic acid 4 mg	Plaċebo
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	
Medjan ta' żmien għal SRE (jiem)	236	155	NR	NR	424	307
valur p	0.009		0.020		0.079	
Rata ta' morbożità skeletrika	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
valur p	0.012		0.066		0.099	
Tnaqqis fir-riskju li wiehed ibati minn każijiet multipli** (%)	30.7	-	NA	NA	NA	NA
valur p	0.003		NA		NA	

* Jinkludi ksur fl-għadam tas-sinsla tad-dahar u mhux fis-sinsla

** Jinkludi l-każijiet skeletriċi kollha, in-numru totali kif ukoll iż-żmien sa kull każ matul il-prova

NR Ma ntlahaqx

NA Mhux applikabbli

Fit-tielet prova ta' fazi III li fiha l-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, double-blind, zoledronic acid 4 mg jew 90 mg pamidronate, mogħtija kull 3 sa 4 gimghat, ġew ipparagunati f'pazjenti b'majeloma multipla jew kanċer tas-sider li kellhom mill-inqas lezjoni waħda fl-għadam. Ir-riżultati wrew li zoledronic acid 4 mg wera effikaċja komparabbli ma' 90 mg pamidronate fil-prevenzjoni ta' SREs. L-analizi ta' każijiet multipli żvelat tnaqqis sinifikanti ta' 16 % fir-riskju f'pazjenti kkurati b'zoledronic acid 4 mg meta mqabbla ma' pazjenti fuq li kienu qed jirċievu pamidronate. Ir-riżultati tal-effikaċja huma pprovduti f'Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati tal-effikaċja (pazjenti b'kanċer fis-sider u b'majeloma multipla)

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal għadam bir-radjazzjoni</u>	
	Zoledronic acid 4 mg	Pamidronate 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pamidronate 90 mg	Zoledronic acid 4 mg	Pamidronate 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	
Medjan ta' żmien għal SRE (jiem)	376	356	NR	714	NR	NR
valur p	0.151		0.672		0.026	
Rata ta' morbożità skeletrika	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
valur p	0.084		0.614		0.015	
Tnaqqis fir-riskju li wiehed ibati minn każijiet multipli** (%)	16	-	NA	NA	NA	NA
valur p	0.030		NA		NA	

* Jinkludi ksur fl-għadam tas-sinla tad-dahar u mhux fis-sinla

** Jinkludi l-każijiet skeletriċi kollha, in-numru totali kif ukoll iż-żmien sa kull każ matul il-prova

NR Ma ntlahaqx

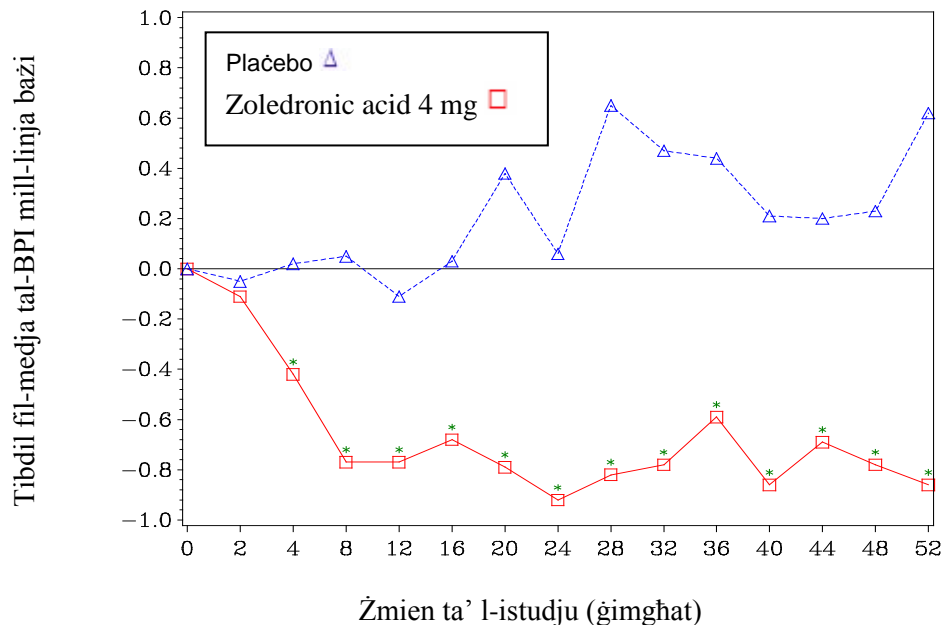
NA Mhux applikabbli

Zoledronic acid 4 mg ġie studjat ukoll fi prova double-blind, li fiha l-partecipanti ntgħazlu b'mod każwali, ikkontrollata bi placebo, f'228 pazjent b'metastasi tal-għadam dokumentata minn kanċer tas-sider biex jiġi evalwat l-effett ta' 4 mg zoledronic acid fuq il-proporzjon tar-rata ta' każijiet relatati skeletriċi (SRE), ikkalkulat bħala n-numru totali ta' każijiet ta' SRE (bl-eskluzjoni ta' iperkalċemija u agġustat għal ksur fil-passat), u diviż bil-perjodu tar-riskju totali. Il-pazjenti rċievew jew 4 mg zoledronic acid jew placebo kull erba' gimghat għal sena. Il-pazjenti tqassmu b'mod ugħwali bejn il-gruppi li ġew ikkurati b'zoledronic acid u bi placebo.

Ir-rata ta' SRE (każijiet kull persuna fis-sena) kienet ta' 0.628 għal zoledronic acid u 1.096 għall-placebo. Il-proporzjon ta' pazjenti b'mill-inqas SRE wiehed (bl-eskluzjoni ta' iperkalċemija) kien ta' 29.8 % fil-grupp ikkurat b'zoledronic acid kontra 49.6 % fil-grupp tal-placebo (p=0.003). Iż-żmien medjan għall-bidu tal-ewwel SRE ma ntlahaqx fil-parti tal-istudju fejn il-partecipanti ġew ikkurati b'zoledronic acid fit-tmiem tal-istudju, u kien imtawwal b'mod sinifikanti meta mqabbel mal-placebo (p=0.007). Zoledronic acid 4 mg naqqas ir-riskju ta' SREs b'41 % f'analizi ta' każijiet multipli (proporzjon tar-riskju=0.59, p=0.019) meta mqabbel mal-placebo.

Fil-grupp ikkurat b'zoledronic acid, ġie osservat tiġib statistikament sinifikanti fil-punteġġi tal-uġiġh (bl-użu tal-Brief Pain Inventory, BPI) wara 4 ġimghat u f'kull punt sussegwenti taż-żmien waqt l-istudju, meta mqabbel mal-placebo (Figura 1). Il-punteġġ tal-uġiġh għal zoledronic acid kien taht il-linja bażi b'mod konsistenti u t-tnaqqis fl-uġiġh kien akkompanjat minn tendenza għal tnaqqis fil-punteġġ ta' analġesiċi.

Figura 1: Tibdil medju mil-linja bażi fil-punteġġi BPI. Differenzi statistikament sinifikanti huma mmarkati (* $p < 0.05$) għal paragon bejn kura u oħra (4 mg zoledronic acid kontra placebo)



Studju CZOL446EUS122/SWOG

L-objettiv primarju ta' dan l-istudju msejjes fuq l-osservazzjoni kien li tingħata stima tal-inċidenza kumulattiva ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) wara 3 snin f'pazjenti bil-kanċer b'metastasi fl-għadam li jkunu qed jingħataw zoledronic acid. Inġhatat terapija li tinibixxi l-osteoklasts, terapija oħra kontra l-kanċer, u kura tas-sniien skont kif indikat klinikament sabiex jirrapprezentaw bl-aħjar mod il-kura akkademika u dik ibbażata fil-komunita'. Saret rakkomandazzjoni għal eżami tas-sniien fil-linja bażi imma dan ma kienx mandatorju.

Fost it-3491 pazjent li seta' jiġi evalwat, kien hemm 87 każ ikkonfermati ta' dijanjosi ta' ONJ. Linċidenza kumulattiva stmata b'mod shiħ ta' ONJ ikkonfermati wara 3 snin kienet ta' 2.8% (95% CI: 2.3-3.5%). Ir-rati kienu 0.8% fl-1 sena u 2.0% fit-2 sena. Ir-rati tat-3 sena kkonfermaw li ONJ kienet loġhla f'pazjenti b'myeloma (4.3%) u l-inqas f'pazjenti b'kanċer tas-sider (2.4%). Il-każijiet ta' ONJ ikkonfermati kienu oġhla b' mod statistikament sinifikanti f'pazjenti b'myeloma multipla ($p=0.03$) meta mqabbel ma' kanċers oħrajn meħudin flimkien.

Riżultati tal-provi kliniċi fil-kura ta' TIH

Studji kliniċi dwar iperkalcemija kkaġunata minn tumur (TIH) urew li l-effett ta' zoledronic acid hu kkaratterizzat minn tnaqqis fit-tneħhija ta' kalċju fis-serum u calcium urinarju. Fi studji ta' Fazi I dwar is-sejbien tad-doża f'pazjenti b'iperkalcemija minn ħafifa sa moderata kkaġunata minn tumur (TIH), id-doži effettivi li ġew ittestjati kienu fil-medda ta' madwar 1.2 – 2.5 mg.

Biex jiġu evalwati l-effetti ta' 4 mg zoledronic acid kontra pamidronate 90 mg, ir-riżultati ta' żewġ studji multicentriċi importanti ħafna f'pazjenti b'TIH, ġew ikkombinati f'analizi ippanjata minn qabel. Kien hemm normalizzazzjoni iktar mghaġġla ta' calcium fis-serum ikkoreġut f'jum 4 għal 8 mg zoledronic acid u f'jum 7 għal 4 mg u 8 mg zoledronic acid. Ir-rati ta' rispons li ġejjin ġew osservati:

Tabella 6: Proporzjon ta' pazjenti li rrispondew b'mod shiħ skont il-jum fl-istudji kkombinati dwar TIH

	Jum 4	Jum 7	Jum 10
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%

*valuri p imqabbla ma' pamidronate

Iż-żmien medjan għal normokalcemija kien ta' 4 ijiem. Iż-żmien medjan għal rikaduta (zieda mill-ġdid ta' calcium fis-serum ikkoreġut għall-albumina ta' ≥ 2.9 mmol/l) kien ta' 30 sa 40 jum għal pazjenti kkurati b' zoledronic acid kontra 17-il jum għal daww ikkurati b' 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 dożi ta' zoledronic acid.

Fil-provi kliniċi, 69 pazjent li rkadew jew li kienu refrattarji għall-kura inizjali (zoledronic acid 4 mg, 8 mg jew pamidronate 90 mg), reġgħu ġew ikkurati b' 8 mg zoledronic acid. Ir-rata ta' rispons f' dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 52%. Billi daww il-pazjenti reġgħu ġew ikkurati bid-doża ta' 8 mg biss, m'hemmx *data* disponibbli li tippermetti paragun mad-doża ta' 4 mg zoledronic acid.

Fi provi kliniċi li twettqu fuq pazjenti b' iperkalcemija kkawżata minn tumur (TIH), il-profil ta' sigurtà globali fost it-tliet gruppi kollha tal-kura (zoledronic acid 4 u 8 mg u pamidronate 90 mg) kien simili fir-rigward ta' tipi u severità.

Popolazzjoni pedjatrika

Riżultati tal-provi kliniċi fil-kura ta' osteoġenesi imperfecta severa f' pazjenti pedjatriċi ta' età minn sena sa 17-il sena

L-effetti ta' zoledronic acid mogħti ġol-vina fil-kura ta' pazjenti pedjatriċi (li kellhom minn sena sa 17-il sena) b' osteoġenesi imperfecta severa (tipi I, III u IV), ġew iġparagunati ma' pamidronate mogħti ġol-vina fi studju wiehed internazzjonali, multicentriku, li fih il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali, 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 ma sar kien hemm perjodu ta' testijiet ta' screening li dam minn 4 sa 9 ġimghat, li matulu vitamina D u supplimenti ta' calcium elementali ttiehdu għal mill-inqas ġimagħtejn. Fil-programm kliniku pazjenti li kellhom minn sena sa < 3 irċivew 0.025 mg/kg ta' zoledronic acid (sa doża waħda massima ta' 0.35 mg) kull 3 xhur, u pazjenti li kellhom minn 3 sa 17-il sena rċivew 0.05 mg/kg ta' zoledronic acid (sa doża waħda massima ta' 0.83 mg) kull 3 xhur. Twettaq studju ta' estensjoni biex tiġi eżaminata s-sigurtà ġenerali fit-tul tal-kliewi tal-ġhoti ta' zoledronic acid darba jew darbtejn fis-sena fuq il-perjodu estiż ta' kura ta' 12-il xahar fi tfal li kienu temmew sena ta' kura jew b' zoledronic acid jew b' pamidronate fl-istudju prinċipali.

Il-punt aħhari primarju tal-istudju kien il-perċentwali ta' bidla mil-linja bażi fid-densità minerali tal-ġhadam tas-sinla tad-dahar (BMD) wara 12-il xahar ta' kura. L-effetti stmati tal-kura fuq il-BMD kienu simili, iżda l-ippjanar tal-prova ma kienx b' saħħtu biżżejjed biex jistabbilixxi effikaċja mhux inferjuri għal zoledronic. B' mod partikulari ma kien hemm l-ebda evidenza ċara ta' effikaċja dwar l-inċidenza ta' ksur jew dwar l-uġiġħ. Każijiet avversi ta' ksur fl-ġhadam it-twil tar-riglejn ġew irrappurtati f' madwar 24 % (wirk) u 14 % (qasba tas-sieq) ta' pazjenti kkurati b' zoledronic acid kontra 12 % u 5 % ta' pazjenti kkurati b' pamidronate li kellhom osteoġenesi imperfecta severa, kien x' kien it-tip tal-marda u l-kawżalità, iżda l-inċidenza globali ta' ksur kienet komparabbli għall-pazjenti kkurati b' zoledronic acid u pamidronate: 43 % (32/74) kontra 41 % (31/76). L-interpretazzjoni tar-riskju ta' ksur hi mfixkla mill-fatt li l-ksur hu każ komuni f' pazjenti b' osteoġenesi imperfecta severa bhala parti mill-proċess tal-marda.

It-tip ta' reazzjonijiet avversi osservati f'din il-popolazzjoni kienu simili għal dawk li dehru qabel f'adulti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ghadam (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet avversi kklasifikati taht intestaturi ta' frekwenza, huma pprezentati f'Tabella 7. Qed tintuża l-klassifikazzjoni 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 tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 7: Reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfetta severa¹

Disturbi fis-sistema nervuża	
Komuni:	Ugħigh ta' ras
Disturbi fil-qalb	
Komuni:	Takikardija
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
Komuni:	Nazofaringite
Disturbi gastro-intestinali	
Komuni hafna:	Rimettar, tqalligh
Komuni:	Ugħigh addominali
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	
Komuni:	Ugħigh fl-estremittajiet, artralġja, ugħigh muskoluskeletriku
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
Komuni hafna:	Deni, gheja
Komuni:	Reazzjoni ta' fażi akuta, ugħigh
Investigazzjonijiet	
Komuni hafna:	Ipokalċemija
Komuni:	Ipfosfatemija

¹ Reazzjonijiet avversi li sehew bi frekwenzi ta' $< 5\%$ ġew evalwati b'mod mediku u ntweru li dawn il-każijiet kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit tajjeb ta' zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfecta severa, zoledronic acid jidher li hu assoċjat ma' riskji iktar prominenti għal reazzjoni ta' fażi akuta, ipokalċemija u takikardija mhux spjegata, meta mqabbel ma' pamidronate, iżda din id-differenza naqset wara infużjonijiet sussegwenti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-rizultati tal-istudji bil-prodott ta' referenza li fih zoledronic acid f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' iperkalċemija kkawżata minn tumor u l-prevenzjoni ta' każijiet skelettriċi relatati f'pazjenti b'tumuri malinni avvanzati li jinvolvu l-ghadam (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Infużjonijiet wahidhom jew multipli ta' 2, 4, 8 u 16 mg ta' zoledronic acid li ngħataw fuq medda ta' 5 minuti u 15-il minuta f'64 pazjent b'metastasi tal-ghadam, taw id-*data* farmakokinetika li ġejja, li nstab li kienet indipendenti mid-doża.

Distribuzzjoni

Wara li nbdiet l-infużjoni ta' zoledronic acid, il-koncentrazzjonijiet ta' zoledronic acid fil-plażma żdiedu malajr hafna, u laħqu l-massimu tagħhom fit-tmim tal-perjodu tal-infużjoni, segwit minn tnaqqis mgħaġel għal $< 10\%$ tal-livell massimu wara 4 sigħat u $< 1\%$ tal-livell massimu wara 24 siegħa, b'perjodu mtawwal sussegwenti fejn il-koncentrazzjonijiet kienu baxxi hafna li ma jaqbzux 0.1% tal-livell massimu qabel it-tieni infużjoni ta' zoledronic acid f'jum 28.

Eliminazzjoni

Zoledronic acid mogħti ġol-vina jiġi eliminat mill-ġisem minn proċess trifażiku: l-ghibien mgħaġġel bifażiku miċ-ċirkolazzjoni sistemika, b'half-lives ta' $t_{1/2\alpha}$ 0.24 u $t_{1/2\beta}$ 1.87 sigħat, segwit minn fażi twila 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 jum. Zoledronic acid ma jiġix immetabolizzat u jiġi eliminat mhux mibdul mill-kliwi. Fl-ewwel 24 siegħa, 39 ± 16 % tad-doża mogħtija tiġi rkuprata fl-awrina, filwaqt li l-bqija tkun fil-biċċa l-kbira tagħha mwahħla mat-tessut tal-ġhadam. Mit-tessut tal-ġhadam tintreha lura bil-mod hafna fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u titneħħa mill-kliwi. It-tneħħija totali mill-ġisem hi ta' 5.04 ± 2.5 l/siegħa, hi indipendenti mid-doża, u ma tiġix affettwata mis-sess tal-persuna, età, razza u piż tal-ġisem. Iż-żieda fil-hin tal-infużjoni minn 5 għal 15-il minuta, ikkawżat tnaqqis ta' 30 % fil-konċentrazzjoni ta' zoledronic acid fit-tmiem tal-infużjoni, iżda ma kellha l-ebda effett fuq l-erja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fil-plażma kontra l-hin.

Il-varjabilità bejn il-pazjenti fil-parametri farmakokinetiċi għal zoledronic acid kienet għolja, kif ġie osservat bi bisfosfonati oħrajn.

Fi studju *in vitro*, zoledronic acid wera affinità baxxa għall-komponenti ċellulari tad-demman uman, bi proporzjon ta' konċentrazzjoni medja ta' demm għal plazma ta' 0.59 f'firxa ta' konċentrazzjonijiet ta' 30 ng/ml sa 5,000 ng/ml. L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa baxx, bi proporzjon mhux marbut li jvarja minn 60% f'2 ng/ml sa 77% b'2,000 ng/ml ta' zoledronic acid.

Popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-fwied

M'hemmx *data* farmakokinetika dwar zoledronic acid għal pazjenti b'iperkalċemija jew f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-fwied. Zoledronic acid ma jimpedixxi l-enzimi P450 umani *in vitro*, ma juri l-ebda bijotrasformazzjoni, u fi studji fuq l-animali, < 3% tad-doża mogħtija giet irkuprata fl-ippurġar, u dan jissuġġerixxi li m'hemm l-ebda rwol rilevanti tal-funzjoni tal-fwied fil-farmakokinetika ta' zoledronic acid.

Indeboliment tal-kliwi

It-tneħħija ta' zoledronic acid mill-kliwi giet korrelata mat-tneħħija tal-kreatinina, bit-tneħħija mill-kliwi li tirrappreżenta 75 ± 33 % tat-tneħħija tal-kreatinina, li wriet medja ta' 84 ± 29 ml/min (medda ta' 22 sa 143 ml/min) fl-64 pazjent bil-kanċer li ġew studjati. Analizi tal-popolazzjoni wriet li għal pazjent bi tneħħija tal-kreatinina ta' 20 ml/min (indeboliment sever tal-kliwi), jew 50 ml/min (indeboliment moderat), it-tneħħija korrispondenti mbassa ta' zoledronic acid tkun ta' 37% jew 72%, rispettivament, ta' dik ta' pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 84 ml/min. Hemm biss *data* farmakokinetika limitata disponibbli f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min).

Pazjenti pedjatriċi

Data farmakokinetika limitata fi tfal b'osteogenesi imperfecta severa tissuggerixxi li l-farmakokinetika ta' zoledronic acid fi tfal li għandhom minn 3 sa 17-il sena hi simili għal dik fl-adulti f'livell simili ta' doża f' mg/kg. L-età, il-piż tal-ġisem, is-sess tal-persuna 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 mhux letali li nġhatat wahidha ġol-vini 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 nghata taht il-ġilda fil-firien u ġol-vini fil-klieb f' dozi sa 0.02 mg/kg kuljum għal erba' ġimgħat. L-ġhoti ta' 0.001 mg/kg/kuljum taht il-ġilda fil-firien u ta' 0.005 mg/kg ġol-vini darba kull 2–3 jiem fil-klieb għal sa 52 ġimgħa, ġie ttollerat tajjeb ukoll.

L-iktar riżultat frekwenti fi studji dwar dozi ripetuti kien jikkonsisti f' zieda ta' spongiosa primarja fil-metafisi tal-ġhadam twil f' annimali li jkunu għadhom qed jikbru fi kwazi d-dozi kollha, riżultat li rrifletta l-attività kontra l-assorbiment mill-ġdid farmakoloġiku tal-kompost.

Il-margini tas-sigurtà fir-rigward ta' effetti fuq il-kliwi kienu żgħar fl-istudji fit-tul dwar dozi ripetuti parenterali fl-annimali, imma l-livelli kumulattivi ta' mingħajr każijiet avversi (NOAELs) fi studji b' doża wahda (1.6 mg/kg) u studji b' dozi multipli li nghataw għal sa xahar (0.06 – 0.6 mg/kg/kuljum) ma indikawx l-ebda effetti fil-kliwi f' dozi ekwivalenti għal, jew oghla mill-ogħla doża terapewtika intenzjonata għall-bniedem. L-ġhoti ripetut fuq żmien itwal b' dozi li laħqu l-ogħla doża terapewtika ta' zoledronic acid intenzjonata għall-bniedem, iproduċa effetti tossikoloġiċi f' organi oħrajn, inkluż fil-passaġġ gastrointestinali, fil-fwied, fil-milsa u fil-pulmun, u f' siti minn fejn tingħata l-injezzjoni ġol-vini.

Tossiċità riproduttiva

Zoledronic acid kien teratoġeniku fil-firien meta nghata f' dozi taht il-ġilda ta' ≥ 0.2 mg/kg. Ghalkemm ma ġiet osservata l-ebda teratoġeniċità u fetotossiċità fil-fniek, instabet tossiċità materna. Ġiet osservata distoċija fl-iktar doża baxxa (0.01 mg/kg piż tal-ġisem) ittestja fil-firien.

Potenzjal mutagenetiku u riskju ta' kanċer

Zoledronic acid ma kienx mutagenetiku fit-testijiet li twettqu għall-mutageniċità, u l-ittestjar għall-karċinoġeniċità ma pprova l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Sodium citrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġi f' kuntatt ma' xi soluzzjonijiet oħra li jkun fihom il-kalċju u ma għandux jithallat jew jingħata minn ġol-vina ma' xi prodott mediċinali ieħor fl-istess linja ta' infużjoni.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Flixkun mhux miftuħ: tliet snin.

Wara li jinfetah għall-ewwel darba: L-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal 4 sigħat f' temperatura ta' 2 – 8°C u 25°C.

L-istabbiltà kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal fliexken tal-ħġieġ, pajpijiet tal-infużjoni u boroż tal-infużjoni tal-polyethylene, polyvinylchloride u polypropylene (mimlija għal-lest b' sodium chloride 9 mg/ml (0.9 %) soluzzjoni għall-injezzjoni jew 5 % w/v soluzzjoni ta' glucose) għal 96 siegħa f' temperatura ta' 2-8°C u 25°C.

Wara li jinfetah għall-ewwel darba u d-dilwizzjoni: Minn aspett mikrobijoloġiku, il-prodott mediċinali għandu jintuza immedjatement. Jekk ma jintuza immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunux itwal minn

24 siegħa f' temperatura ta' 2°C sa 8°C, ħlief jekk id-dilwizzjoni ma tkunx saret f' kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u vverifikati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Tagħmlux fil-friza.

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 tal-ħġieġ ta' tip I, b'tapp tal-lastku tal-fluoropolymer miksi bil-halobutyl, u sigill tat-tip flip-off tal-aluminju.

Kull kunjett fih 100 mL ta' soluzzjoni

Zoledronic acid medac hu fornut b'ħala pakketti li jkun fihom 1 flixxun jew b'ħala pakketti multipli li jkun fihom 4 kaxxi tal-kartun, li kull waħda jkun fiha flixxun 1. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Informazzjoni addizzjonali dwar l-immaniġġar ta' Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni, li tinkludi gwida dwar il-preparazzjoni ta' dozi mnaqqsa bl-użu tal-flixxun lest biex jintuza ta' Zoledronic acid medac, hi pprovduta f' sezzjoni 4.2.

Tekniki asettiċi jridu jiġu segwiti waqt il-preparazzjoni tal-infuzjoni. Biex jintuza darba biss.

Għandha tintuza soluzzjoni ċara ħielsa mill-frak u minn telf tal-kulur.

Hu rakkomandat li l-professjonisti tal-kura tas-saħħa ma jarmux Zoledronic acid medac mhux użat fis-sistema domestika tad-dranagġ.

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

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

medac
Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 3 ta' Awwissu 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' April 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNEX II

- A. MANIFATTURI 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. MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

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).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla 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)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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 tiġi implimentata kard li tfakkar lill-pazjent dwar l-osteonekrosi fix-xedaq.

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHAL FLIXKUN 1

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni

zoledronic acid

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

Flixkun wiehed fih 4 mg ta' zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium citrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Flixkun 1 ta' 100 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jintuża darba biss.

Aqra l-fuljett ta' taghrif 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

JIS:

Aqra l-fuljett għaż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinfetaħ għall-ewwel darba.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET 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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/779/004

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.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA (MINGHAJR IL-KAXXA BLU)

KARTUNA GHAL FLIXKUN 1 BHALA PARTI MINN PAKKETT MULTIPLU LI JINKLUDI 4 FLIEXKEN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni

zoledronic acid

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

Flixkun wiehed fih 4 mg ta' zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium citrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Flixkun 1 ta' 100 mL. Komponent ta' pakkett multiplu. Ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jintuża darba biss.

Aqra l-fuljett fil-pakkett 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

JIS:

Aqra l-fuljett għaż-żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali wara li jinfetħ għall-ewwel darba.

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET 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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/779/005

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.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni

zoledronic acid

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

Flixkun wiehed fih 4 mg ta' zoledronic acid (bħala monohydrate).

Millilitru wiehed ta' konċentrat fih 0.04 mg ta' zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium citrate, 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 fil-pakkett 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:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET 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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/779/004
EU/1/12/779/005

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

TIKKETTA FUQ IL-PAKKETTI MULTIPLI B'4 FLIEXKEN IMGEŻWRIN F'FOJL TRASPARENTI (LI TINKLUDI L-KAXXA BLU)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid

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

Flixxun wiehed fih 4 mg ta' zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol, sodium citrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Pakkett multiplu: 4 x 1 flixxun ta' 100 mL

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett fil-pakkett 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

JIS:

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZJONIJIET 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

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

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

EU/1/12/779/005

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

Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni

zoledronic acid

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

- Zomm 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 mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Zoledronic acid medac u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Zoledronic acid medac hi zoledronic acid, li jappartjeni għal grupp ta' sustanzi li jissejhu bisfosfonati. Zoledronic acid jahdem billi jehel mal-għadam u jnaqqas ir-rata ta' tibdil tal-għadam. 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 ikun għoli wisq minhabba l-preżenza ta' tumur. It-tumuri jistgħu jżidu r-rata normali ta' tibdil fl-għadam b'tali mod li jżied il-calcium li johroġ mill-għadam. Din il-kundizzjoni hi magħrufa bhala iperkalcemija kkawżata minn tumur (TIH).

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

Segwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet kollha li jkun tak it-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demm qabel ma tibda l-kura b'Zoledronic acid medac u se jiċċekkja r-rispons tiegħek għall-kura f'intervalli regolari.

M'għandekx tinghata Zoledronic acid medac

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Zoledronic acid medac, jekk inti

- għandek jew kellek **problema fil-kliewi**.
- għandek jew kellek **uġiġh, nefha jew tmewwit** fix-xedaq, thoss sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq jew tibda tiċċaqlaq xi sinna. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda eżami tas-sniien qabel ma tibda l-kura b'Zoledronic acid medac.

- tkun qed issirlek **kura fis-snien** jew ikun se jkollok tagħmel operazzjoni fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li qed tiġi kkurat b'Zoledronic acid medac u informa lit-tabib tiegħek dwar il-kura tas-snien tiegħek.

Waqt li tkun qed tiġi kkurat b'Zoledronic acid medac, għandek iżzomm iġjene tajba tas-snien (li tinkludi li taħsel snienek b'mod regolari) u tmur għal check-ups ta' rutina tas-snien.

Ikkuntattja lit-tabib jew lid-dentist tiegħek immedjatament jekk ikollok kwalunkwe problemi f'halqek jew fi snienek, bħal sinna titharrek, uġiġh jew nefha, feriti fil-halq li ma jfiqqux jew tnixxi, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kundizzjoni msejha osteonekrosi tax-xedaq.

Pazjenti li jkunu qed jirċievu kimoterapija u/jew radjoterapija, li jkunu qed jieħdu l-isterojdi, li tkun qed issirihom operazzjoni tas-snien, jew li ma jirċivux kura ta' rutina tas-snien, li għandhom mard fix-xedaq, li jpejpu, jew li fil-passat ikunu ġew ikkurati b'bisfosfonat (jintuża biex jikkura jew jipprevjeni disturbji fl-għadam), jista' jkollhom riskju ogħla li jizviluppaw osteonekrosi tax-xedaq.

Tnaqqis fil-livelli tal-kalċju fid-demm (ipokalcimija), li xi drabi jwassal għal bughawwiġijiet fil-muskoli, ġilda xotta, sensazzjoni ta' hruq, kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b' zoledronic acid. Tahbit irregolari tal-qalb (arritmija tal-qalb), aċċessjonijiet, spażmu u għid tal-muskoli għal għarrieda (tetanja) kienu rrapportati kawża ta' ipokalcimija qawwiya. F'xi waqteit l-ipokalcimija tista' tkun ta' theddida għall-hajja. Jekk xi wahda minn dawn tapplika għalik, kellem lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk għandek ipokalcimija eżistenti minn qabel, din għandha tiġi kkoreġuta qabel tibda l-ewwel doża ta' Zoledronic acid medac. Inti se tinghata supplimenti adegwati ta' kalċju u vitamina D.

Pazjenti li għandhom 65 sena jew iżjed

Zoledronic acid medac jista' jinghata lil nies li għandhom 65 sena jew iżjed. M'hemm l-ebda evidenza li tissuġġerixxi li prekawzjonijiet addizzjonali huma meħtieġa.

Tfal u adolexxenti

Zoledronic acid medac mhux rakkomandat għall-użu fi tfal jew adolexxenti li għandhom taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Zoledronic acid medac

- Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra. Huwa partikularment importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu wkoll:
- Aminoglikosidi (mediċini li jintużaw għal kura ta' infezzjonijiet severi), calcitonin (tip ta' mediċina użata biex tikkura l-osteoporozzi wara l-menopawsa u iperkalcimija), diuretici loop (tip ta' mediċina biex tikkura pressjoni għolja jew edima) jew mediċini oħra li jibaxxu l-kalċju, għax il-kombinazzjoni ta' dawn ma' bisfosfonati tista' tikkawża li l-livell tal-kalċju fid-demm jibaxxa żżejjed.
- Thalidomide (mediċina li tintuża għal kura ta' ċertu tip ta' kancer fid-demm li jinvolvi l-għadam) jew kwalunkwe mediċini oħrajn li jistgħu jagħmlu ħsara lill-kliewi tiegħek.
- Mediċini oħrajn li fihom ukoll zoledronic acid u li jintużaw għal kura ta' osteoporozzi u mard iehor mhux kanċeruz tal-għadam, jew kwalunkwe bisfosfonat iehor, għax l-effetti kombinati ta' dawn il-mediċini meħuda flimkien ma' Zoledronic acid medac mhumix magħrufa.
- Mediċini antiangjogenici (li jintużaw għal kura tal-kancer), għax il-kombinazzjoni ta' dawn ma' zoledronic acid għet assoċjata ma' żieda fir-riskju ta' osteonekrosi tax-xedaq (*osteonecrosis of the jaw*, ONJ).

Tqala u treddiġh

M'għandekx tinghata Zoledronic acid medac jekk inti tqila. Għid lit-tabib tiegħek jekk inti tqila jew jekk taħseb li inti tqila.

M'għandekx tinghata Zoledronic acid medac jekk tkun qed tredda'.

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Kien hemm kazijiet rari hafna ta' hedla u nghas bl-użu ta' zoledronic acid medac. Ghalhekk għandek toqgħod attent meta tkun qed issuq, thaddem magni jew tagħmel xi attivitajiet ohra li jeħtieġu attenzjoni sħiħa.

Zoledronic acid medac fih is-sodium

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

3. Kif jintuża Zoledronic acid medac

- Zoledronic acid medac għandu jingħata biss minn professjonisti fil-kura tas-saħħa mharrġa fl-għoti ta' bisfosfonatis minn ġol-vini.
- It-tabib tiegħek se jirrakkomandalek biex tixrob biżżejjed ilma qabel kull kura biex tgħin halli ma thallix li sseħħ id-deidratazzjoni.
- Segwi sew l-istruzzjonijiet l-oħrajn kollha li jingħatawlek mit-tabib, mill-ispizjar jew mill-infermier tiegħek.

Kemm jingħata Zoledronic acid medac

- Id-doża waħda tas-soltu mogħtija hi ta' 4 mg.
- Jekk għandek problema tal-kliewi, it-tabib tiegħek se jagħtik doża iktar baxxa skont is-severità tal-problema fil-kliewi.

Kemm ta' spiss jingħata Zoledronic acid medac

- Jekk qed tiġi kkurat għall-prevenzjoni ta' kumplikazzjonijiet fl-għadam minħabba metastasi tal-għadam, inti se tingħata infużjoni waħda ta' Zoledronic acid medac kull tlieta sa erba' ġimgħat.
- Jekk qed tiġi kkurat biex jitnaqqas l-ammont ta' calcium fid-demm tiegħek, normalment se tingħata infużjoni waħda biss ta' Zoledronic acid medac.

Kif jingħata Zoledronic acid medac

- Zoledronic acid medac jingħata bħala dripp (infużjoni) ġo vina li għandha tieħu mill-inqas 15-il minuta u għandha tingħata bħala soluzzjoni waħda minn ġol-vina f'linja separata tal-infużjoni.

Pazjenti li l-livelli ta' calcium fid-demm tagħhom mhumiex għoljin wisq se jingħataw ukoll riċetta għal suppliment ta' calcium u vitamina D biex jittieħdu kuljum.

Jekk tingħata Zoledronic acid medac aktar milli suppost

Jekk tkun irċivejt dozi oghla minn dawg rakkomandati, għandek tiġi mmonitorjat bir-reqqa mit-tabib tiegħek. Dan għaliex tista' tiżviluppa anormalitajiet ta' elettroliti fis-serum (eż. livelli anormali ta' kalċju, fosfru u manjesju) u/jew tibdil fil-funzjoni tal-kliewi, li jinkludu insuffiċjenza severa tal-kliewi. Jekk il-livell tal-kalċju tiegħek jinżel hafna, jista' jkollok bżonn tingħata supplement tal-kalċju permezz ta' infużjoni.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull mediċina ohra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-iktar l-effetti komuni normalment ikunu ħfief u probabbilment jgħibu wara żmien qasir.

Għid it-tabib tiegħek dwar kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji sekondarji immedjament:

Komuni: tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10

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

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

- Uġiġħ fil-halq, fis-snien u/jew fix-xedaq, nefha jew feriti fil-halq jew fix-xedaq li ma jfiqux, tnixxija, tmewwit jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew ikollok xi sinna tiċċaqlaq. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-ġhadam fix-xedaq (osteonekrosi). Għid lit-tabib jew lid-dentist tiegħek immedjatement jekk ikollok dawn is-sintomi waqt li tkun qed tiġi kkurat b'Zoledronic acid medac jew wara li twaqqaf il-kura.
- Ritmu irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni atrijali) ġiet osservata f' pazjenti li kienu qed jirċievu zoledronic acid għall-osteoporosi ta' wara l-menopawsa. Bħalissa għadu mhux ċar jekk zoledronic acid jikkawżawx dan ir-ritmu irregolari tal-qalb, iżda għandek tirrappurtah lit-tabib tiegħek jekk thoss dawn is-sintomi wara li tkun irċivejt zoledronic acid.
- Reazzjoni allergika severa: qtugħ ta' nifs, nefha l-aktar fil-wiċċ u fil-grizmejn.

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

- Bħala konsegwenza ta' valuri baxxi tal-kalċju: tahbit irregolari tal-qalb (arritmija tal-qalb; kawża ta' ipokalċimija)
- Disturb tal-funzjoni tal-kliewi msejjaħ sindrome Fanconi (normalment se jkun iddeterminat 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: aċċessjonijiet, titrix u tetanja (kawża ta' ipokalċimija).
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġħ fil-widna, tnixxija mill-widna, u/jew infezzjoni fil-widna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-ġhadam fil-widna.
- B'mod rari hafna osteonekrozi kienet osservata li sseħħ ukoll f' ġhadam iehor minbarra x-xedaq, speċjalment fil-ġenbejn jew fil-koxxa. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi bħal bidu ġdid jew aggravar ta' wegħhat, uġiġħ jew ebusija waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Zoledronic acid medac jew wara li twaqqaf it-trattament.

Għid it-tabib tiegħek dwar kwalunkwe mill-effetti sekondarji kemm jista' jkun malajr:**Komuni hafna: tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10**

- Livell baxx ta' fosfat fid-demmm.

Komuni: tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 10

- Uġiġħ ta' ras u sindromu bħal tal-influenza li jikkonsisti minn deni, gheja, dgħufija, ngħas, tertir ta' bard u wġiġħ fl-ġhadam, fil-ġogi u/jew fil-muskoli. F'hafna każijiet m'hemmx bżonn ta' kura speċifika u s-sintomi jgħibu wara ftit żmien (wara ftit sigħat jew ġranet).
- Reazzjonijiet gastrointestinali bħal dardir u rimettar kif ukoll nuqqas ta' aptit.
- Konguntivite.
- Livell baxx ta' ċelluli homor tad-demmm (anemija).

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

- Reazzjonijiet minhabba sensitività eċċessiva.
- Pressjoni tad-demmm baxxa
- Uġiġħ fis-sider.
- Reazzjonijiet fil-ġilda (ħmura u nefha) fis-sit tal-infuzjoni, raxx, ħakk.
- Pressjoni għolja, qtugħ ta' nifs, sturdament, disturbi fl-irqad, disturbi fit-togħma, tregħid, tnemnim jew tmewwit fl-idejn jew fis-saqajn, dijarea, uġiġħ addominali, halq xott.

- Ghadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm u plejtlits tad-demmm.
- Livell baxx ta' manjesju u potassju fid-demmm. It-tabib tieghek se jimmonitorja dan u jieħu kwalunkwe miżuri meħtieġa.
- Żieda fil-piż.
- Żieda fl-gharaq.
- Ngħas.
- Vista mċajpra, hrug ta' dmugh fl-ghajnejn, sensitività tal-ghajnejn għad-dawl.
- Kesha f' daqqa u jhossok hażin, dgħufija jew kollass.
- Diffikultà biex tieħu n-nifs bi tharhir jew sogħla.
- Urtikarja.

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

- Tahbit bil-mod tal-qalb.
- Konfużjoni.
- Ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa jista' jseħħ b' mod rari, b' mod partikulari f' pazjenti li jkun qed jieħdu kura għall-osteoporosi għal tul ta' żmien. Ikkuntattja it-tabib tieghek jekk ikollok uġiġħ, dgħufija jew skonfort f' koxxtok, fil-ġenbejn jew fil-groin għax dan jista' jkun indikazzjoni bikrija ta' ksur possibbli tal-għadma tal-koxxa.
- Mard tal-pulmun interstizjali (infjammazzjoni tat-tessut madwar il-boroż tal-arja tal-pulmuni).
- Sintomi jixbħu lill-influenza inkluż artrite u nefha fil-ġogi.
- Ħmura u/jew nefha fl-ghajn li tkun bl-uġiġħ

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

- Ħass hażin minhabba pressjoni baxxa.
- Uġiġħ sever fl-ghadam, 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 tieghek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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 medac

It-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tieghek jafu kif għandhom jaħznu Zoledronic acid medac kif suppost (ara sezzjoni 6).

Wara li jinfetħ għall-ewwel darba, Zoledronic acid medac soluzzjoni għall-infużjoni għandha preferibbilment tintuża minnufih. Jekk is-soluzzjoni ma tintużax minnufih, din għandha tinħażen fi friġġ f' temperatura ta' 2°C – 8°C.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zoledronic acid medac

- Is-sustanza attiva hi zoledronic acid. Flixxun wiehed fih 4 mg ta' zoledronic acid
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma: mannitol, sodium citrate, ilma għall-injezzjonijiet.

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

Zoledronic acid medac hu fornut bħala soluzzjoni għall-infużjoni fi flixxun tal-ħġieġ (ta' tip I), ta' 100 ml, bla kulur, b'tappijiet tal-lastku (halobutyl, miksi bil-fluoropolymer) u sigill tat-tip flip-off tal-aluminju. Kull flixxun fih 100 ml ta' soluzzjoni.

Zoledronic acid medac hu fornut bhala pakketti li jkun fihom flixkun 1 jew bhala pakketti multipli li jkun fihom 4 pakketti, li kull wiehed ikun fih 1 flixkun.
Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u l-Manifattur
medac

Gesellschaft für klinische
Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Il-Ġermanja

Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' XX/SSSS.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

It-taghrif li jmiss qed jinghata biss għall-professionisti tal-kura tas-sahha biss:

Kif tipprepara u tagħti Zoledronic acid medac

- Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni fih 4 mg ta' zoledronic acid f' 100 ml ta' soluzzjoni għall-infuzjoni għal użu immedjat f' pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi.
- Biex jintuza darba biss. Kwalunkwe soluzzjoni mhux uzata għandha tintrema. Għandha tintuza biss soluzzjoni li tkun ċara, bla frak u bla telf ta' kulur. Tekniki asettici jridu jiġu segwiti waqt il-preparazzjoni tal-infuzjoni.
- Mill-aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infuzjoni għandha tintuza immedjatament, wara li tinfetaħ għall-ewwel darba. Jekk ma jintuza immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f' temperatura ta' 2°C – 8°C, hlief jekk id-dilwizzjoni ma tkunx saret f' kundizzjonijiet asettici kkontrollati u vverifikati. Is-soluzzjoni mkessha fil-frigġ imbagħad għandha tiġi ekwilibrata għat-temperatura tal-kamra qabel ma tinghata.
- Is-soluzzjoni li jkun fiha zoledronic acid m'għandhiex tiġi dilwita b' mod addizzjonali jew tithallat ma' soluzzjonijiet oħrajn għall-infuzjoni. Tinghata bhala infuzjoni wahda ġol-vini fuq medda ta' 15-il minuta f' linja separata tal-infuzjoni. L-istat ta' idratazzjoni tal-pazjenti għandu jiġi evalwat qabel u wara li jinghata Zoledronic acid medac, sabiex wiehed ikun ċert li jkunu idratati kif suppost.
- Zoledronic acid medac 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni jista' jintuza immedjatament mingħajr preparazzjoni addizzjonali għal pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. F' pazjenti b'indeboliment tal-kliewi minn ħafif sa moderat, dozi mnaqqsqa għandhom jiġu ppreparati skont l-istruzzjonijiet hawn taht.

Biex tipprepara dozi mnaqqsqa għal pazjenti b' $CL_{cr} \leq 60$ ml/min fil-linja bażi, irreferi għal Tabella 1 hawn taht. Nehhi l-volum ta' Zoledronic acid medac soluzzjoni indikat mill-flixkun u ssostitwih b' volum ugwali ta' soluzzjoni għall-injezzjoni sterili ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, jew 5% glucose soluzzjoni għall-injezzjoni.

Thallatx zoledronic acid medac ma' soluzzjonijiet li fihom il-kalcju jew divalent cation ieħor

bħal soluzzjoni lactated ta' Ringer.

Tabella 1: Preparazzjoni ta' dozi mnaqqsa ta' soluzzjoni għall-infuzjoni ta' 4 mg/100 ml Zoledronic acid medac

Tneħħija tal-kreatinina fil-linja baži (ml/min)	Nehhi il-ammont li ġej ta' Zoledronic acid medac soluzzjoni għall-infuzjoni (ml)	Issostitwixxi bil-volum li ġej ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) sterili, jew 5% glucose soluzzjoni għall-injezzjoni (ml)	Doża aġġustata (mg ta' zoledronic acid f'100 ml)
50-60	12.0	12.0	3.5
40-49	18.0	18.0	3.3
30-39	25.0	25.0	3.0

*Id-dozi ġew ikkalkulati billi ġiet preżunta mira ta' AUC ta' 0.66 (mg•hr/l) ($CL_{cr}=75$ ml/min). Id-dozi mnaqqsa għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi huma mistennija li jiksbu l-istess AUC bħal dak li ġie osservat f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 75 ml/min.

- Studji li saru dwar fliexken tal-ħġieg u diversi tipi ta' boroż tal-infuzjoni u pajpijiet tal-infuzjoni magħmula minn polyvinylchloride, polyethylene u polypropylene (mimlija għal-lest b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose), ma wrew l-ebda inkompatibilità ma' zoledronic acid.
- Billi m'hemmx *data* disponibbli dwar il-kompatibilità ta' Zoledronic acid medac ma' sustanzi oħrajn li jingħataw ġol-vini, Zoledronic acid medac m'għandux jithallat ma' mediċini/sustanzi oħrajn u għandu dejjem jingħata minn ġo pajp separat tal-infuzjoni.

Kif taħžen Zoledronic acid medac

- Żomm Zoledronic acid medac fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax Zoledronic acid medac wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun u l-kartuna wara JIS.
- Is-soluzzjoni għall-infuzjoni ppreparata lesta ta' Zoledronic acid medac għandha preferibbilment tintuża immedjatament. Jekk is-soluzzjoni ma tintużax immedjatament, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u għandha titpoġġa fi friġġ f'temperatura ta' 2°C – 8°C.
- Il-ħin totali bejn id-dilwizzjoni, ħażna fi friġġ u t-tmiem tal-ġhoti tal-infuzjoni m'għandux jaqbez 96 siegħa.
- Tagħmlux fil-friza.