

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

Millilitru wieħed 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

Soluzzjoni 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 jinvolve 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 Mylan għandu jkun preskritt u jingħata biss lill-pazjenti minn professjonisti tas-saħħa li għandhom esperjenza fl-għoti ta' bisfosfonati ġol-vini. Pazjenti kkurati b'Zoledronic acid Mylan għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-biljett biex ifakkar lill-pazjenti.

#### Pożoloġija

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

##### *Adulti u persuni anzjani*

Id-doża rakkomandata għall-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti b'kanċer avanzat li jinvolve 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' kalċju fis-serum korrett għall-albumina  $\geq 12.0$  mg/dl jew  $3.0$  mmol/l) hija doża singola ta' 4 mg zoledronic acid.

### *Indeboliment tal-kliewi*

#### *TIH:*

Il-kura b'Zoledronic acid Mylan 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 µmol/l jew > 4.5 mg/dl kienu esklużi. M'hemmx bżonn tibdil fid-doża f'pazjenti b'TIH li għandhom kreatinina fis-serum < 400 µmol/l jew < 4.5 mg/dl (ara sezzjoni 4.4).

#### *Prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti b'kanċer avanzat li jinvolti l-għadam:*

Meta tkun ser tibda l-kura b'zoledronic acid 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 mhux irrakkomandat għall-pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-kliewi qabel tibda t-terapija, li għal din il-popolazzjoni hi meqjusa bhala CLcr < 30 ml/min. Fi provi kliniċi b'zoledronic acid, pazjenti b'kreatinina fis-serum ta' > 265 µmol/l jew > 3.0 mg/dl kienu esklużi.

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

<b>Tneħħija tal-kreatinina mal-linja bażi (ml/min)</b>	<b>Doża ta' zoledronic acid rrakkomandata*</b>
> 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 tqieset 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 bhall 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 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 µmol/l), zieda ta' 0.5 mg/dl jew 44 µmol/l;
- Għall-pazjenti b'linja bażi anormali ta' kreatinina (> 1.4 mg/dl jew > 124 µmol/l), zieda ta' 1.0 mg/dl jew 88 µmol/l.

Fi studji kliniċi, il-kura b'zoledronic acid 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 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' 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 il-pożoloġija.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, iddilwit aktar f'100 ml (ara sezzjoni 6.6), għandu jingħata bhala 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 (ara s-sezzjoni "Pożoloġija" hawn fuq u s-sezzjoni 4.4).

### Istruzzjonijiet biex tipprepara doži mnaqqsa ta' Zoledronic acid Mylan

Igħbed volum xieraq tas-soluzzjoni rikostitwita (4 mg/5 ml) kif meħtiegħ:

- 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 ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6. L-ammont miġbud tas-soluzzjoni rikostitwita għandu jiġi dilwit f' 100 ml ta' soluzzjoni sterili għall-injezzjoni ta' 9mg/ml (0.9%) sodium chloride jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose. Id-doża għandha tingħata bħala infużjoni waħda għal 15-il minuta.

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

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

### **4.3. Kontraindikatazzjonijiet**

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal bisfosfonati oħra jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata f'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 biex ikun aċċertat li jkun 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, il-parametri metabolici standard li għandhom x'jaqsmu ma' zieda fil-livell tal-kalċju fid-demem, 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-demem jinżlu, għandu mnejn ikun hemm bżonn li tingħata terapija b'supplementi għal żmien qasir. Pazjenti li jkollhom livelli għoljin fid-demem li ma jkunux ikkurati ġeneralment ikollhom xi grad ta' indeboliment tal-funzjoni renali, għaldaqstant monitoraġġ b'attenzjoni tal-funzjoni renali għandu jitqies.

Zoledronic acid Mylan fih l-istess sustanza attiva li tinsab fi prodotti mediċinali għat-trattament għall-osteoporozzi u l-marda ta' Paget fl-għadam. Pazjenti li qed jiġu trattati b'Zoledronic acid Mylan m'għandhomx jiġu kkurati bi prodotti mediċinali bħal dawn jew bi kwalunkwe bifosfonat ieħor fl-istess waqt, minħabba li l-effetti kkombinati ta' dawn is-sustanzi mhuwiex magħruf.

#### 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 jegħlibx ir-riskju li jista' jkun hemm.

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

Zoledronic acid ġieli ġie assoċjat ma' rapporti ta' disfunzjoni renali. Fatturi li jistgħu jżidu l-potenzjal li l-funzjoni tal-kliwi tmur għall-agħar jinkludu deidratazzjoni, indeboliment tal-kliwi li jkun hemm minn qabel, hafna cikli ta' zoledronic acid u bisfosfonati oħrajn kif ukoll l-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jkunu nefrotossici. 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-aġġar. Kienu rrapportati kazijiet fejn il-kliewi marru għall-aġġar, 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 isehħu wkoll f'xi pazjenti li jingħataw 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 tal-kreatinina fis-serum evalwati qabel kull doża ta' zoledronic acid. Malli tinbeda l-kura f'pazjenti b'metastasi tal-għadam li jkollhom indeboliment tal-kliewi ħafif għal moderat, doži aktar baxxi ta' zoledronic acid huma rakkomandati. F'pazjenti li jkollhom sinjali li juru li l-kliewi sejrjn għall-aġġar waqt il-kura, zoledronic acid għandu jitwaqqaf. Zoledronic acid jista' jerga jingħata meta l-kreatinina fis-serum terġa lura għal 10% tal-linja bażi. Il-kura b'zoledronic acid għandha titkompla bl-istess doża bħal dik mogħtija qabel it-twaqqif tal-kura.

Minħabba l-impatt potenzjali ta' zoledronic acid fuq il-funzjoni tal-kliewi, u minħabba nuqqas ta' tagħrif kliniku dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (iddefinit fi provi kliniċi 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 fl-għadam, rispettivament) fil-linja bażi u minħabba t-tagħrif farmakokinetiku limitat f'pazjenti li fil-linja bażi għandhom indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina  $< 30 \text{ ml/min}$ ), l-użu ta' zoledronic acid 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 b'mod mhux komuni fi provi kliniċi f'pazjenti li kienu 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' tumur (kanċer avvanzat tas-sider, myeloma multipla). Studju wera li ONJ kienet iktar komuni fost pazjenti b'myeloma meta mqabbel ma' tipi oħrajn ta' kanċers (ara sezzjoni 5.1).

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

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 ħafna), mnejn jingħata (riskju oghla għal għoti parenterali) u doża kumulattiva ta' bisphosphonate.
- Kanċer, kundizzjonijiet li fl-istess waqt idgħajfu lill-pazjent (eż. anemija, mard tal-koagulazzjoni, infezzjoni), it-tipjip.
- It-terapiji konkomitanti: kimoterapija, inibituri tal-aġġoġenesi (ara sezzjoni 4.5), radjoterapija għar-ras u għall-għonq, kortikosteroidi.
- Storja ta' mard dentali, iġjene orali dgħajfa, mard perijodontali, proċeduri dentali invażivi (eż. qluġ ta' snien) u dentaturi li ma jehlux tajjeb

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegġa jzommu iġjene tajba fil-ħalq, jagħmlu check-ups dentali regolari u jirrapportaw minnufih kwalunkwe sintomi fil-ħalq bħal ċaqliq ta' snien, uġiġħ jew nefha, jew nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija waqt it-trattament b'Zoledronic acid Mylan. Matul it-trattament, il-proċeduri dentali invażivi għandhom jitwettqu biss wara konsiderazzjoni b'attenzjoni u għandu jiġi evitat li dawn jitwettqu qrib ħafna 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 jnaqqas ir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq.

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

#### Osteonekrozi ta' siti anatomici oħra

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

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

#### Uġiġħ muskoluskettriku

Mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, uġiġħ sever u kultant li jnaqqas il-ħila tal-movimenti fl-għadam, ġogi u/jew muskoli kien irrappurtati f'pazjenti li jkunu qed jieħdu zoledronic acid. Madanakollu dawn ir-rapporti ma kinux frekwenti. Iż-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 ngħataw zoledronic acid jew bisfosfonat ieħor.

#### Ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

Ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-għadma tal-wirk kien irrappurtat 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 uġiġħ fil-koxxa jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq, li ħafna drabi jkun assoċjat ma' karatteristiċi ta' ksur minn stress f'immaġini, 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 irrappurtat ukoll li dan il-ksur ma jfiegħ sew. F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bil-bisfosfonat sakemm il-pazjent issirli evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali tal-benefiċċju u r-riskju.

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

#### Ipokalċimija

Ipokalċimija kienet irrappurtata f'pazjenti kkurati b' Zoledronic acid Mylan. 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 ħtieġu li l-pazjent jiddaħħal l-isptar. F'xi waqtiet, l-ipokalċimija tista' tkun ta' theddida għall-ħajja (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

kkoreġuta qabel ma tinbeda terapija b'zoledronic acid . Il-pazjenti għandhom jingħataw supplimenti adegwati ta' kalċju u vitamina D.

#### Zoledronic acid Mylan fih sodium

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

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

Fi studji kliniċi, zoledronic acid ingħata flimkien ma' mediċini li jintużaw ta' spiss kontra l-kanċer, dijuretiċi, antibijotiċi u analġeziċi, mingħajr ma kien hemm interazzjonijiet li kienu klinikament evidenti. Ma jidherx li zoledronic acid jehel b'xi mod apprezzabli mal-proteini fil-plażma u mhuwiex impeditur tal-enzima umana 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 dijuretiċi loop, minhabba li dawn jista' jkollhom effett addittiv, li jirriżulta f'livell baxx ta' kalċju fis-serum għal perjodi itwal milli jkun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.4).

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

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

Hija rrikmandata l-kawtela meta Zoledronic acid Mylan jingħata ma' prodotti mediċinali antianġiogeniċi 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

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' zoledronic acid waqt it-tqala. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva b'zoledronic acid (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Zoledronic acid 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 jiġix eliminat mill halib tas-sider tal-bniedem. Zoledronic acid hu kontra-indikat waqt it-treddiġh (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 esagerati meqjusin li huma relatati mal-inibizzjoni tal-kompost tal-metabolizzazzjoni tal-kalċju tal-iskelettu, li tirriżulta f'ipokalċimija 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 definitiv ta' zoledronic acid fuq il-fertilità fil-bnedmin.

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

Reazzjonijiet mhux mixtieqa, bħal sturdament u hedla ta' ngħas, jista' jkollhom influwenza fuq il-hila li ssuq jew thaddem magni. Għaldaqstant wieħed għandu joqgħod attent meta juża Zoledronic acid Mylan waqt li qed issuq jew ihaddem magni.

#### 4.8. Effetti mhux mixtieqa

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi żmien tlett ijiem wara l-għoti ta' zoledronic acid, għet irrappurtata spiss reazzjoni ta' fażi akuta, b'sintomi li jinkludu uġiġh fl-għadam, deni, gheja, artralġja, mijalġja, tertir u artrite b'nefha sussegwenti fil-ġogi; dawn is-sintomi normalment jgħaddu fi ftit ġranet (ara d-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula).

Dawn li ġejjin huma r-riskji identifikati importanti b'zoledronic acid fl-indikazzjonijiet approvati: Indeboliment tal-funzjoni renali, osteonekrozi tax-xedaq, reazzjoni ta' fażi akuta, ipokalcimija, fibrillazzjoni tal-atrifa, anafilassi, marda tal-interstizju tal-pulmun. Il-frekwenzi għal kull wieħed minn dawn ir-riskji identifikati huma murija fit-Tabella 1.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

L-effetti 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:

#### **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 tittieħed stima mid-data disponibbli).



<b><i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i></b>	Komuni: Mhux komuni: Rari:	Anemija Tromboċitopenija, lewkopenija Panċitopenija
<b><i>Disturbi fis-sistema immuni</i></b>	Mhux komuni: Rari:	Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva Edima angjonewrotika
<b><i>Disturbi psikjatriċi</i></b>	Mhux komuni: Rari:	Ansjetà, disturbi tal-irqad Konfużjoni
<b><i>Disturbi fis-sistema nervuża</i></b>	Komuni: Mhux komuni:  Rari ħafna:	Ugħigħ ta' ras Sturdament, parasteżija, disgewżja, ipoesteżija, iperesteżija, tregħid, ħedla ta' ngħas Konvulżjonijiet, ipoestesija u tetanja (kawża ta' ipokalcimija)
<b><i>Disturbi fl-għajnejn</i></b>	Komuni: Mhux komuni:  Rari: Rari ħafna:	Kongunktivite Vista mċajpra, skleritie u infjammazzjoni orbitali Uveite Episklerite
<b><i>Disturbi fil-qalb</i></b>	Mhux komuni:  Rari:	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa, fibrillazzjoni atrijali, pressjoni baxxa li twassal għal sinkope jew kollass ċirkolatorju Bradikardija, aritmija tal-qalb (kawża ta' ipokalcimija)
<b><i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i></b>	Mhux komuni: Rari:	Qtuġħ ta' nifs, sogħla, għafis tal-bronki Mard tal-pulmun interstizzjali
<b><i>Disturbi gastro-intestinali</i></b>	Komuni: Mhux komuni:	Tqalligħ, rimettar, telf ta' aptit Dijarea, stitikezza, ugħigħ addominali, dispepsja, stomatite, ħalq xott
<b><i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda</i></b>	Mhux komuni:	Ħakk, raxx, (inklużi raxx bi ħmura u dak makulari), żieda fl-għaraq

<b><i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i></b>	
Komuni:	Ugħiġ fl-għadam, mijalġja, artralġja, ugħiġ mal-ġisem kollu
Mhux komuni:	Spazmi fil-muskoli, osteonekrozi tax-xedaq
Rari ħafna:	Osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ (reazzjoni avversa għall-klassi bifosfonati) u ta' siti anatomiċi oħra inklużi l-wirk u l-ġenbejn.
<b><i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i></b>	
Komuni:	Indeboliment renali
Mhux komuni:	Insuffiċjenza renali, ħematurja, proteinurja
Rari:	Sindrome Fanconi Akkwiziżta
<b><i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i></b>	
Komuni:	Deni, sindrome li tixbah l-influwenza (inklużi għeja, tertir, thossok marid u ssir ruxxan)
Mhux komuni:	Astenja, edima periferali, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (inklużi ugħiġ, irritazzjoni, nefha, ebusija), ugħiġ fis-sider, u žieda fil-piż, reazzjoni anafilattika/xokk anafilattiku, urtikarja
Rari:	Artrite u nefha fil-ġogi bħala sintomu ta' reazzjoni ta' fażi akuta
<b><i>Investigazzjonijiet</i></b>	
Komuni ħafna:	Tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demmm
Komuni:	Žieda fil-livelli tal-kreatinina u l-urea fid-demmm, u tnaqqis fil-livell tal-kalċju fid-demmm
Mhux komuni:	Tnaqqis fil-livell ta' manjesju u potassju fid-demmm
Rari:	Žieda fil-livelli ta' potassju u sodju fid-demmm

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Indeboliment tal-funzjoni renali*

Zoledronic acid ġie assoċjat ma' rapporti ta' nuqqas ta' funzjoni renali. F'gabra ta' diversi analizidwar is-sigurtà waqt il-provi ta' reġistrazzjoni ta' zoledronic acid għall-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti li għandhom kanċer avanzat li jinvolve l-għadam, il-frekwenza ta' episodji avversi ta' indeboliment tal-kliwi li jistgħu 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 oħrajn (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 jew ta' bisfosfonati oħrajn, kif ukoll l-użu konkomitanti ta' mediċini nefrotossiki 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 rrapportati, l-aktar f'pazjenti bil-kanċer ikkurati bi prodotti mediċinali li jinibixxu r-risorbiment tal-għadam, bħal zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4). Ħafna minn dawn il-pazjenti kienu qed jirċievu wkoll kimoterapija u kortikosteroidi u kellhom sinjali ta' infezzjoni lokali inkluż osteomielitis. Il-parti l-kbira tar-rapporti jirreferu għall-pazjenti wara li kellhom qluġ ta' snien jew operazzjonijiet oħra fis-snien.

#### *Fibrillazzjoni tal-atrija*

Fi prova waħda kkontrollata, *double-blind* u magħmula b'mod każwali fuq 3 snin li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' 5 mg ta' aċidu 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 qeghdin jinghataw 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 qeghdin jinghataw 5 mg ta' zoledronic acid u placebo, rispettivament. L-izbilanè osservat f'din il-prova ma giex osservat fi provi oħrajn b'zoledronic acid, inklużi daww b'4 mg ta' zoledronic acid kull 3-4 ġimgħat f'pazjenti tal-onkologija. Il-mekkaniżmu wara ż-żieda fl-inċidenza ta' fibrillazzjoni tal-atrija f'din l-unika prova klinika mhux magħruf.

#### Reazzjoni ta' fażi akuta

Din ir-reazzjoni avversa kontra l-medicina tikkonsisti f'sensiela ta' sintomi li jinkludu deni, mijalġja, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-estremitajiet, nawżja, rimettar, dijarea, altralġja u artrite b'nefha sussegwenti fil-ġogi. Iż-żmien ta' meta tibda huwa  $\leq 3$  ijiem wara l-infużjoni ta' zoledronic acid, u r-reazzjoni hija wkoll magħrufa bit-termini ta' sintomi "li jixbhu l-influenza" jew "ta' wara d-doża".

#### Ksur atipiku tal-femur

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

#### ADRs marbutin ma' ipokalċimija

L-ipokalċimija hija riskju identifikat importanti b' Zoledronic acid Mylan 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 Mylan, 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 rrapportati f'dawn il-każijiet li jinkludu: konvulżjonijiet, ipoestesija u tetanja (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

### **4.9. Doża eċċessiva**

L-esperjenza klinika b'doża eċċessiva akuta ta' zoledronic acid hija limitata. L-ġħoti ta' doži sa 48 mg ta' zoledronic acid bi żball ġew irrappurtati. Pazjenti li ngħataw doži oġħla minn daww irrakkommandati (ara sezzjoni 4.2) għandhom jiġu mgħassa bir-reqqa peress li deħru 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 jinghataw infużjonijiet ta' calcium gluconate hekk kif ikun klinikament indikat.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi**

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

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

Il-mod silettiv ta' kif jaħdmu l-bisfosfonati fuq l-ġhadam ġej mill-affinità qawwiya li għandhom għall-ġhadam mineralizzat, iżda l-mekkaniżmu preċiż fuq livell molekulari li jwassal għall-impediment tal-attività tal-osteoklasts għadu mhux magħruf għal kollox. Fi studji fuq animali li damu għaddejnin għal tul ta' żmien urew li zoledronic acid jimpedixxi r-risorbiment tal-ġhadam

mingħajr ma jaffettwa hażin il-formazzjoni, il-mineralizzazzjoni jew il-proprjetajiet 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 ibiddlu l-mikro-ambjent tal-mudullun u allura titnaqqaslu l-ħila li jkattar iċ-ċelluli tat-tumur, għandu effett kontra t-tkattir mill-ġdid tal-provvista ta' demm lit-tumur u effett kontra l-uġiġħ.
- *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 sinerġistiku ma' prodotti mediċinali 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 skelettriċi 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 bhala 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-uġiġħ 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 lezjonijiet 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	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	
Žmien 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-sinla tad-dahar u wkoll ksur banda oħra

\*\* Jiġbor l-avvenimenti skelettriċi kollha, kemm in-numru totali kif ukoll il-ħin 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 daww tas-sider u 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	
Žmien 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-sinla tad-dahar u daww banda oħra

\*\* Jiġbor l-avvenimenti skelettriċi kollha, kemm in-numru totali kif ukoll il-ħin 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. Analizi ta' hafna 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)**

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-għadam bir-radjazzjoni</u>	
	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 wiehed jiżviluppa hafna avvenimenti f'daqqa ** (%)	16	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.030		MA		MA	

\* Jinkludi ksur fl-għadam tas-sinla tad-dahar kif ukoll banda oħra

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

MM Mhux Milhūq

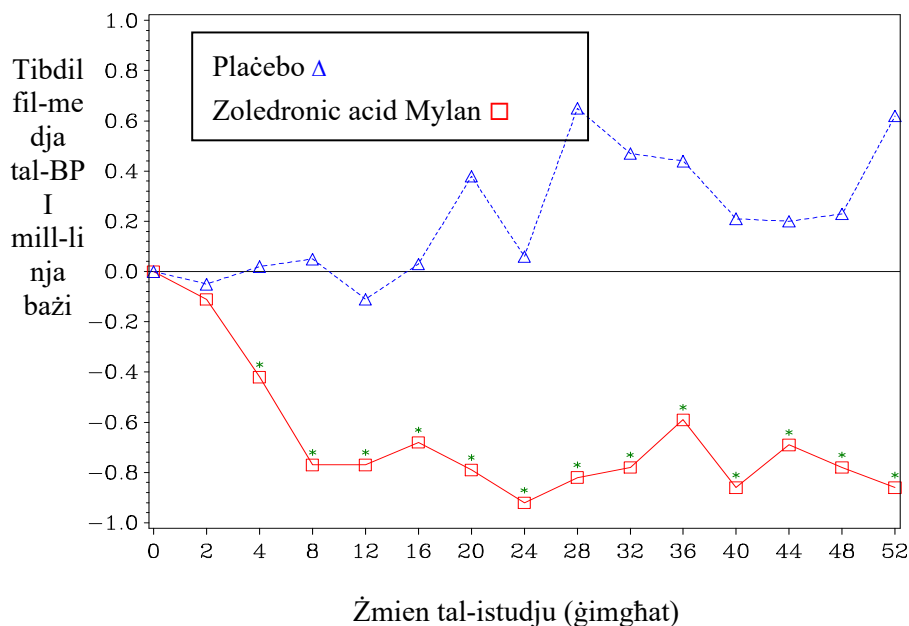
MA Mhux Applikabbli

Zoledronic acid 4 mg kien studjat ukoll fi prova *double-blind*, randomizzata, ikkontrollata bi placebo f'228 pazjent b'metastasi tal-għadam iddokumentata minn kanċer tas-sider sabiex ikun evalwat l-effett ta' 4 mg ta' zoledronic acid fuq ir-rata tal-proporzjon tal-każijiet relatati mal-għadam (SRE), ikkalkulat bhala n-numru totali ta' każijiet ta' SRE (bl-esklużjoni ta' iperkalcimija u rranġata għall-qabel il-ksur), diviż mat-totali tal-perjodu ta' riskju. Il-pazjenti jirċievu jew 4 mg zoledronic acid jew placebo kull erba' gimghat 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 ta' 0.628 għal zoledronic acid u ta' 1.096 għall-placebo. Il-proporzjon ta' pazjenti b'almenu SRE wiehed (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'analizi ta' hafna avvenimenti (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 gimgha 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 fl-uġiġħ kellu tendenza li jgħib miegħu tnaqqis fil-puntegġ ta' anaġelziċi.

**Figura 1: Medja tal-bidliet mil-linja bazi fil-puntegġi 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-objettiv primarju ta' dan l-istudju msejjes fuq l-osservazzjoni kien li tingħata stima tal-incidenza kumulattiva ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) wara 3 snin f'pazjenti bil-kanċer b'metastasi fl-għadam li jkunu qed jingħataw zoledronic acid. Ingħatat 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 bazi imma dan ma kienx mandatorju.

Fost it-3491 pazjent li seta' jiġi evalwat, kien hemm 87 każ ikkonfermati ta' dijanjosi ta' ONJ. L-incidenza 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 l-oġhla 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 ta' provi kliniċi fil-kura ta' TIH

Studji kliniċi ta' zieda fil-livell tal-kalcju fid-demmi minħabba tumuri (TIH) urew li l-effett ta' zoledronic acid huwa kkaratterizzat minn tnaqqis ta' kalcju fis-serum u tnaqqis fl-eskrezzjoni urinarija ta' kalcju. 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' dawk ta' pamidronate 90 mg, ir-riżultati ta' żewġ studji pivalenti multicentriċi f'pazjenti b'TIH ġew ikkombinati f'analizi ppjanata minn qabel. Il-livelli tal-kalcju 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 ħa l-livell tal-kalċju fid-demm biex mar lura għan-normal kien ta' 4t ijiem. Iż-żmien medjan biex jerga' joghla (il-livell tal-kalċju fis-serum ikkoregūt għall-albumina reġa' tela' għal  $\geq 2.9$  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), reġgħu ngħataw 8 mg zoledronic acid. Ir-rata ta' rispons f'dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 52%. Billi daww il-pazjenti reġgħu 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'żieda fil-livell tal-kalċju fid-demm minħabba tumuri (TIH), il-profil ta' sigurtà fost it-tliet gruppi ttrattati (zoledronic acid 4 mg u zoledronic acid 8 mg u pamidronate) kien l-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 wieħed 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 irċievew 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 rċievew 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 aħħari ewlieni tal-istudju kien il-perċentwali ta' bidla mil-linja bażi fid-densità minerali tal-għadam (BMD) fil-parti lumbari tas-sinistra 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-uġiġħ. Każijiet avversi ta' ksur fl-għadam twil tar-riġel 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 ta' 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 lil 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. Qed tintuża l-klassifikazzjoni konvenzjonali li ġejja: 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 hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

**Tabella 6: Reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfetta severa<sup>1</sup>**

<b><i>Disturbi fis-sistema nervuża</i></b>	Komuni:	Ugħigh ta' ras
<b><i>Disturbi fil-qalb</i></b>	Komuni:	Takikardija
<b><i>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</i></b>	Komuni:	Nasofaringite
<b><i>Disturbi gastro-intestinali</i></b>	Komuni hafna: Komuni:	Rimettar, tqalligh Ugħigh fl-addome
<b><i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i></b>	Komuni:	Ugħigh fl-idejn u s-saqajn, artralġja, ugħigh muskoluskelettriku
<b><i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</i></b>	Komuni hafna: Komuni:	Deni, għeja Reazzjoni ta' faži akuta, ugħigh
<b><i>Investigazzjonijiet</i></b>	Komuni hafna: Komuni:	Ipokalċemija Ipfosfatimija

<sup>1</sup> Reazzjonijiet avversi li seħhew bi frekwenzi  $< 5\%$  kienu stmati b'mod mediku u intwera li dawn il-każijiet kienu konsistenti mal-profil ta' sigurtà stabbilit tajjeb ta' zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfetta 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-Medicini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali ta' referenza li fih zoledronic acid f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' zieda fil-livell tal-kalċju fid-demm kawża ta' tumuri u l-prevenzjoni ta' problemi skeletriċi f'pazjenti b'kanċer avanzat li jinvolvi 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 nbdiet l-infużjoni ta' zoledronic acid, il-konċentrazzjoni ta' zoledronic acid fil-plażma telgħet malajr hafna 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 hafna, 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 mgħagġel b'zewġ fażijiet li jneħhi 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-bqija tkun fil-parti l-kbira marbuta mat-tessut tal-għadam. Mit-tessut tal-għadam jithalla jmur lura bil-mod hafna għal goċ-ċirkolazzjoni sistemika u minn hemm jiġi eliminat mill-kliewi. It-tneħhija totali mill-ġisem hija ta'  $5.04 \pm 2.5$  l/h, indipendenti mid-doża, u mhix affettwata minn sess, età, razza

u piż tal-ġisem. Żieda fil-ħin tal-infużjoni minn 5 għal 15-il minuta, ikkawżat tnaqqis ta' 30% fil-konċentrazzjoni ta' zoledronic acid fi tmiem l-infużjoni, iżda ma kellha l-ebda effett fuq l-erja taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni fil-plażma kontra l-ħin.

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

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

It-tneħħija mill-kliewi ta' zoledronic acid giet ikkorrelata mat-tneħħija ta' kreatinina bi tneħħija mill-kliewi li tirrappreżenta  $75 \pm 33\%$  tat-tneħħija tal-kreatinina, li wriet medja ta'  $84 \pm 29$  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'insuffiċjenza severa tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina < 30 ml/min).

Fi studju *in vitro*, zoledronic acid wera affinità baxxa għall-komponenti ċellulari tad-demm uman, bi proporzjon ta' konċentrazzjoni medja ta' demm għal plażma ta' 0.59 f'firxa ta' konċentrazzjonijiet ta' 30 ng/ml sa 5000 ng/ml. L-irbit mal-proteini fil-plażma huwa baxx, bi proporzjon mhux marbut li jvarja minn 60% f'2 ng/ml sa 77% f'2000 ng/ml ta' zoledronic acid.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Pazjenti pedjatriċi

Dejta farmakokinetika limitata fi tfal b'osteogenesi imperfetta severa tissuġġerixxi 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 gie 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' ġimgħat. Kienu ttollerati 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 ġimgħa.

Studji b'doži ripetuti wrew ta' spiss li kien hemm żieda fl-ammont ta' sponġoża primarja fil-metafiżi 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 jimpedixxi r-risorbiment.

Fi studji fl-annimali fuq tul ta' żmien b'doži parentali ripetuti, il-marġini tas-sigurtà relattivi mal-effetti fil-kliewi kienu zghar 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 ogħla mill-ogħla doži terapewtiċi intenzjonati

għall-bniedem. L-għotja ripetuta tal-medicina fuq żmien itwal b' dozi 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.

#### Tossicità fis-sistema riproduttiva

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

#### Potenzjal mutaġenetiku u karċinoġeniku

Zoledronic acid ma kienx mutaġenetiku f' testijiet għall-mutaġeniċità, filwaqt li testijiet għall-karċinoġeniċità ma indikawx li għandu potenzjal karċinoġeniku.

## **6. TAGHRIF FARMACEWTIKU**

### **6.1. Lista ta' eċċipjenti**

Sodium citrate  
Sodium hydroxide  
Hydrochloric acid  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2. Inkompatibbiltajiet**

Biex wiehed jevita inkompatibbiltajiet potenzjali, is-soluzzjoni konċentrata ta' Zoledronic acid Mylan għandha tiġi ddilwita b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride jew b' 5% w/v soluzzjoni ta' glucose.

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

Studji fuq boroż tal-polyolefin (mimlijin minn qabel b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose), ma wrewx inkompatibilità ma' Zoledronic acid Mylan.

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

Sentejn.

Wara d-dilwizzjoni: L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ġiet murija għal 24 siegħa f' temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C u ta' 25°C. Minn aspekk mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta' kemm idum maħżun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel ma jintuża huma fir-responsabbiltà tal-utent u m'għandux ikun itwal minn 24 siegħa f' temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C għajr meta d-dilwazzjoni tkun sarettaħt kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vvalidati. Is-soluzzjoni li kienet ġol-frigġ għandha mbagħad tiġi ekwilibrata sat-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata.

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

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett tal-ħġieġli huwa mingħajr kulur ta' tip I ta' 15 ml b'tapp tal-lastiku tal-bromobutyl u għatu tal-aluminju kkrimpjat b'komponent tal-plastik li jista' jinqala' bis-saba'.

Kull pakkett fih 5 ml ta' konċentrat.

Il-pakketti fihom 1. 4 jew 10 kunjetti jew pakketti multipli li fihom 4 (4 kartuniet ta' 1) kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

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

Qabel l-ġħoti, 5 ml konċentrat minn kunjett wieħed jew il-volum ta' konċentrat miġbud kif meħtieġ għandu jiġi dilwit aktar b'100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni li ma jkunx fiha kalċju (soluzzjoni ta' sodium chloride 9mg/ml (0.9%) għall-injezzjoni jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose).

Informazzjoni addizzjonali dwar il-ġestjoni ta' Zoledronic acid Mylan, li tinkludi 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-fراك u minn telf tal-kulur.

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma rakkomandati li ma jarmux Zoledronic acid Mylan 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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

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

EU/1/12/786/001-004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 23.08.2012

Data tal-aħħar tiġdid: 24.05.2017

## **10. DATA TA' REVIZJONI 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

HIKMA FARMACÊUTICA (PORTUGAL) S.A.  
Estradra do Rio da M3, n38  
8-A e 8-B, Fervença  
Terrugem SNT, 2705-906  
Il-Portugall

VIATRIS SANTE  
1 Rue de Turin,  
69007 Lyon  
FRANZA

STERISCIENCE Sp. z o.o.  
ul. Daniszewska 10  
03-230 Warszawa  
Polonja

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 REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma 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)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-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 jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

**Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji**

L-MAH għandu jiżgura li jiġi mplimentat biljett li jfakkar lill-pazjent dwar l-osteonekrozi tax-xedaq.

**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**



## **A. TIKKETTAR**

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

**KAXXA TA' KUNJETT 1**  
**KAXXA TA' 4 KUNJETTI**  
**KAXXA TA' 10 KUNJETTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
zoledronic acid

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll, sodium citrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

**Koncentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni**

Kunjett wiehed ta' 5 ml  
4 kunjetti ta' 5 ml  
10 kunjetti ta' 5 ml solvent

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINĠHATA**

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

**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**

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

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

EU/1/12/786/001	Kunjett 1
EU/1/12/786/002	4 kunjetti
EU/1/12/786/003	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 inkluz il-Braille hija aċċettata

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

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

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

PC:  
SN:  
NN:

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

**KAXXA TA' KUNJETT 1 BHALA PARTI MINN PAKKETT MULTIPLU LI JINKLUDI 4 KUNJETTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
zoledronic acid

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll, sodium citrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Koncentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Kunjett wiehed ta' 5 ml. Komponent ta' pakkett multiplu. Ma jistax jinbiegħ separatament.

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

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

**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**

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

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

EU/1/12/786/004 **Pakkett multiplu: 4 kunjetti (4 pakketti ta' 1)**

**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 inkluz il-Braille hija aċċettata**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA (LI TINKLUDI L-KAXXA BLU)**

**TIKKETTA GHAL PAKKETT MULTIPLU TA' 4 KUNJETTI (4 PAKKETTI TA'1) MGEŻWRIN F'FOJL TRASPARENTI**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zoledronic acid Mylan 4 mg/5 ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni  
zoledronic acid

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

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

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih ukoll, sodium citrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Koncentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni

Pakkett multiplu: 4 (4 pakketti ta' 1) kunjetti ta' 5 ml

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINĠHATA**

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

**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**

**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**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

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

EU/1/12/786/004 **Pakkett multiplu: 4 kunjetti (4 pakketti ta' 1)**

**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 inkluz il-Braille hija aċċettata**

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

**barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.**

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

PC:  
SN:  
NN:

**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 Mylan 4 mg/5 ml koncentrat għal soluzzjoni għall injezzjoni  
Zoledronic acid  
Użu għal ġol-vini wara d-dilwazzjoni

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

**6. OHRAJN**



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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-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 Mylan u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic acid Mylan
3. Kif għandek tiegħu Zoledronic acid Mylan
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zoledronic acid Mylan
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Zoledronic acid Mylan u galxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Zoledronic acid Mylan 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-kanċer 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' tumor. It-tumuri jistgħu jgħaġġlu r-rata normali ta' tibdil tal-għadam b'tali mod li jiddied il-kalċju li jinheles mill-għadam. Din il-kundizzjoni hija magħrufa bħala iperkalċimija kkaġunata minn tumuri (TIH).

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

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 Mylan u se jiċċekkja r-rispons tiegħek għall-kura b'mod regolari kull tant żmien.

#### Ma tridx tinghata Zoledronic acid Mylan:

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

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Zoledronic acid Mylan:

- jekk għandek jew qatt kellek **problema fil-kliewi**.
- jekk għandek jew qatt kellek **uġiġh, nefha jew tneimm** tax-xedaq, thoss sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq jew tibda tiċċaqlaq xi sinna. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tagħmel eżaminazzjoni tas-snien qabel tibda trattament b'Zoledronic acid Mylan.
- jekk inti qed tiegħu **kura fis-snien** jew se jkollok tagħmel operazzjoni fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi kkurat/a b'Zoledronic acid Mylan u għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament fis-snien tiegħek.

Waqt it-trattament b'Zoledronic acid Mylan, għandek iżżomm iġjene tajba fil-ħalq (inkluż billi taħsel snienek regolarment) u tagħmel check-ups tas-snien regolari.

Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk tesprjenza problemi b'ħalqek jew bi snienek, bħal snien li jibdew jinqalgħu, uġiġħ jew neffha, jew nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija, hekk kif dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni li tissejjah osteonekrozi tax-xedaq.

Pazjenti li qed jirċievu kimoterapija u/jew radjoterapija, li qed jieħdu sterojdi, li qed jagħmlu intervent kirurgiku fis-snien, li ma jirċevux kura dentali ta' rutina, li għandhom mard fil-ħanek, li jpejpu, jew li kienu kkurati qabel b'biphosphonate (użat biex jikkura jew jipprevjeni disturbi fl-għadam) jista' jkollhom riskju akbar li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq.

Tnaqqis fil-livell 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 Mylan. Tahbit irregolari tal-qalb (arritmija tal-qalb), aċċessjonijiet, spażmu u ġbid tal-muskoli għal għarrieda (tetanja) kienu rrapportati kawża ta' ipokalcimija qawwija. F'xi waqtiet l-ipokalcimija tista' tkun ta' theddida għall-ħajja. Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, kellew lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk għandek ipokalcimija eżistenti minn qabel, din għandha tiġi kkoreġuta qabel tibda l-ewwel doża ta' zoledronic acid. Inti se tingħata supplimenti adegwati ta' kalċju u vitamina D.

### **Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar**

Zoledronic acid Mylan 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 adoloxxenti**

Zoledronic acid Mylan mhux irrakkomandat sabiex jintuża f'adoloxxenti u tfal taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Zoledronic acid Mylan**

Għid lit-tabib jew lill-ispjatar 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 iperkalcimija), diuretici loop (tip ta' mediċina biex tikkura pressjoni għolja jew edima) jew mediċini oħra li jibaxxu l-kalċju, minħabba li meta jingħataw flimkien ma' bisfosfonati jistgħu jniżżlu l-livell tal-kalċju fid-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 fihom ukoll zoledronic acid u li jintużaw għat-trattament ta' osteoporozzi u mard ieħor tal-għadam mhux tal-kanċer, jew kwalunkwe bisfosfonat ieħor, minħabba li l-effetti kkombinati ta' dawn il-mediċini meħudin flimkien ma' Zoledronic acid Mylan mhumiex magħruf.
- Mediċini għal kontra t-ktattir mill-ġdid tal-provvista taddemm (użati biex jitrattaw il-kanċer), minħabba li l-użu tagħhom flimkien ma' zoledronic acid kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ).

### **Tqala u treddiġħ**

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

M'għandekx tingħata Zoledronic acid Mylan 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' ħedla u nġhas bl-użu ta' zoledronic acid. Għalhekk għandek toqgħod attent meta tkun qed issuq, thaddem magni jew tagħmel xi attivitajiet oħra li jeħtieġu attenzjoni shiħa.

### **Zoledronic acid Mylan fih s-sodju**

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

### **3. Kif ghandu jinghata Zoledronic acid Mylan**

- Zoledronic acid Mylan ghandu jinghata biss minn professjonisti fil-kura tas-saħħa mharrġa fl-ġhoti ta' bisfosfonati ġol-vini, jiġifieri minn vina.
- It-tabib tiegħek se jirakkomandalek biex qabel kull darba li tinghata l-kura inti tixrob biżżejjed ilma sabiex tilqa' kontra d-deidratazzjoni.
- Segwi sew l-istruzzjonijiet l-oħra kollha li jinghatawlek mit-tabib, mill-ispizjar jew mill-infermier tiegħek.

### **Kemm jinghata Zoledronic acid Mylan**

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

### **Kemm spiss jinghata Zoledronic acid Mylan**

- Jekk qed tinghata l-kura għall-prevenzjoni ta' kumplikatazzjonijiet fl-għadam minhabba l-metastasi fl-għadam, inti tinghata infużjoni waħda ta' Zoledronic acid Mylan kull tlieta sa erba' ġimgħat.
- Jekk qed tinghata l-kura sabiex jitnaqqas l-ammont ta' kalċju fid-demm tiegħek, normalment tinghata biss infużjoni waħda ta' Zoledronic acid Mylan.

### **Kif jinghata Zoledronic acid Mylan**

- Zoledronic acid Mylan jinghata bħala dripp (infużjoni) ġo vina li mill-anqas għandu jdum 15-il minuta u għandu jinghata 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 jinghataw ukoll supplimenti ta' kalċju u vitamina D biex jittieħdu kuljum.

### **Jekk tinghata aktar Zoledronic acid Mylan milli suppost**

Jekk inghatajt doži 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 jaqqa' baxx wisq, jista' jkollok bżonn tinghata suppliment tal-kalċju permezz ta' infużjoni.

### **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra din il-mediċina 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-ħalq, fis-snien u/jew fix-xedaq, nefħa jew selħiet li ma jfiegħux fil-ħalq jew fix-xedaq, tnixxija, tnemnin jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew iċ-ċaqliq ta' xi sinna. Dawn jistgħu

jkunu sinjali ta' hsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrozi). Kellem lit-tabib jew lid-dentist tiegħek minnufih jekk thoss sintomi bħal dawn waqt li qed tiġi kkurat b'Zoledronic acid Mylan jew wara li twaqqaf il-kura.

- Ritmu irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni tal-atrija) deher f'pazjenti li kienu qegħdin jinghataw 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** (tista' taffettwa sa persuna 1 minn kull 1,000):

- Bħala konsegwenza ta' valuri baxxi tal-kalcju: taħbit irregolari tal-qalb (arritmija tal-qalb; kawża ta' ipokalcimija).
- Disturb tal-funzjoni tal-kliwi 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-kalcju: aċċessjonijiet, titrix u tetanja (kawża ta' ipokalcimija).
- Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh fil-widna, tnixxija mill-widna, u/jew infezzjoni fil-widna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fl-għadam fil-widna.
- B'mod rari hafna osteonekrozi kienet osservata li sseħh ukoll f'għadam ieħor minbarra x-xedaq, speċjalment fil-ġenbejn jew fil-koxxa. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi bħal bidu għdid jew aggravar ta' weġġhat, uġiġh jew ebusija waqt li tkun qed tiġi ttrattat b' Zoledronic acid Mylan jew wara li twaqqaf it-ttrattament.

**Avża lit-tabib tiegħek dwar xi wahda minn dawn l-effetti l-oħra mill-aktar fis possibbli:**

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

- Livell baxx ta' fosfat fid-demem (kif jidher fit-testijiet).

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

- Uġiġh ta' ras u sindrome bħal tal-influenza b'deni, għeja, debbulizza, ngħas, tkexkix ta' bard u uġiġh 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 ġranet).
- Reazzjonijiet gastrointestinali bħal dardir u remettar kif ukoll nuqqas ta' aptit.
- Konguntivite
- Livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demem (anemija).

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

- Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pressjoni baxxa li tista' twassal għal kesħa f'daqqa u stordament, debbolizza jew kollass.
- Uġiġh fis-sider.
- Reazzjonijiet fil-ġilda (ħmura u nefha) fis-sit tal-infuzjoni, raxx, ħakk.
- Pressjoni għolja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ansjeta, disturb fl-irqad, disturb fit-togħma, tregħid, tingiz jew titrix fl-idejn jew fis-saqajn, dijarea, stitikezza, uġiġh 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.
- Ngħas.
- Vista mċajpra, ħruġ ta' dmugh fl-għajnejn, sensittività tal-għajn għad-dawl.
- Kesħa 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' jsehh ksur mhux tas-soltu tal-għadam tal-koxxa b'mod partikolari f'pazjenti li jkunu qed jiehdu 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-influenza inkluz 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 hażin minhabba pressjoni baxxa.
- Uġiġh qawwi fl-għadam, fil-ġogi u/jew fil-muskoli, li xi kultant jikkawża diżabbiltà.

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

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla 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 Mylan**

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

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra**

### **X'fih Zoledronic acid Mylan**

- Is-sustanza attiva hi zoledronic acid. Kunjett wiehed fih 4 mg zoledronic acid, (bħala monohydrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma: sodium citrate, sodium hydroxide, hydrochloric acid u ilma għal injezzjonijiet.

### **Kif jidher Zoledronic acid Mylan u l-kontenut tal-pakkett**

Zoledronic acid Mylan jiġi bħala **konċentrat** ċar u mingħajr kulur għal soluzzjoni għall-infużjoni. Il-konċentrat huwa fornut f'kunjett tal-ħġieġ ċar u mingħajr kulur b'tapp tal-lastku u b'għatu tal-plastik li jinqala' bis-saba'.

Kunjett wiehed fih 5 ml ta' konċentrat.

Zoledronic acid Mylan jiġi f'pakketti ta' 1, 4 jew 10 kunjetti jew bħala pakketti multipli li fihom 4 pakketti, kull wiehed fih kunjett.

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

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Mylan Pharmaceuticals Limited  
Damastown Industrial Park,  
Mulhuddart, Dublin 15,  
DUBLIN  
L-Irlanda

### **Manifattur**

Hikma Farmacêutica S.A.  
Estrada do Rio da Mó, n° 8, 8-A e 8-B  
Fervença, Terrugem SNT, 2705-906

Il-Portugall

VIATRIS SANTE  
1 Rue de Turin,  
69007 Lyon  
Franza

STERISCIENCE Sp. z o.o.  
ul. Daniszewska 10  
03-230 Warszawa  
Polonja

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

**België/Belgique/Belgien**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

**България**

Майлан ЕООД  
Тел.: + 359 2 44 55 400

**Česká republika**

Viatris CZ s.r.o.  
Tel: +420 222 004 400

**Danmark**

Viatris ApS  
Tlf: + 45 28 11 69 32

**Deutschland**

Viatris Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

**Eesti**

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal  
Tel: + 372 6363 052

**Ελλάδα**

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 993 6410

**España**

Viatris Pharmaceuticals, S.L.U.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatris Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatris Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Lietuva**

Mylan Healthcare UAB  
Tel: +370 5 205 1288

**Luxembourg/Luxemburg**

Mylan bvba/sprl  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

**Magyarország**

Mylan EPD Kft.  
Tel.: 36 1 465 2100

**Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

**Nederland**

Mylan B.V  
Tel: +31 (0)20 426 3300

**Norge**

Viatris AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Österreich**

Arcana Arzneimittel GmbH  
Tel: +43 1 416 2418

**Polska**

Mylan Healthcare Sp. z.o.o  
Tel.: +48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Ireland**  
Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**  
Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Mylan Italia S.r.l.  
Tel: + 39 02 612 46921

**Κύπρος**  
Varnavas Hadjipanayis Ltd  
Τηλ: +357 2220 7700

**Latvija**  
Mylan Healthcare SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Slovenija**  
Viartis d.o.o.  
Tel: +386 1 23 63 180

**Slovenská republika**  
Viartis Slovakia s.r.o  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**  
Viartis Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**  
Viartis AB  
Tel: + 46 (08) 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

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 jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha biss:**

### **Kif tipprepara u tagħti Zoledronic acid Mylan**

- Biex tipprepara soluzzjoni għall-infużjoni ta' 4 mg ta' zoledronic acid, žid il-konċentrat ta' (5 ml) ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni ħielsa mill-calcium jew minn soluzzjonijiet li jkun fihom divalent cations oħrajn. Jekk tkun meħtieġa doża aktar baxxa ta' Zoledronic acid Mylan, l-ewwel iġbed il-volum xieraq kif jidher hawn taħt u imbagħad erga židilha 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni. Biex wieħed jevita inkompatibilitajiet, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tigi ddilwita b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose.

### **Thallatx il-konċentrat ta' Zoledronic acid Mylan ma' soluzzjonijiet li jkun fihom il-kalċju jew soluzzjonijiet li jkun fihom *divalent cations* oħrajn, bħal ma hi s-soluzzjoni *lactated Ringer*.**

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

Iġbed il-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita (4 mg/5 ml), 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 fraq u tibdil fil-kulur. Wieħed għandu jsegwi t-tekniki asettiċi waqt it-thejjija tal-infużjoni.
  - Minn aspekk mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintuax minnufih, iż-żmien ta' użu waqt il-ħażna u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent u ġeneralment m'għandhomx ikunu aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C-8°C. Is-soluzzjoni fil-frigġ għandha mbagħad tithalla tilhaq it-temperatura ambjentali qabel ma tinghata. L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu għiet murija għal 48 siegħa f'temperatura ta' 2°C-8°C u f'temperatura ta' 25°C wara dilwazzjoni f'soluzzjoni ta' 100 ml ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride għall-injezzjoni jew soluzzjoni ta' 5% w/v glukożju (konċentrazzjoni minima ta' 3 mg/100 ml; konċentrazzjoni massima 4 mg/100 ml).
  - Is-soluzzjoni ta' zoledronic acid tinghata 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 jinghata Zoledronic acid Mylan, sabiex wieħed ikun ċert li l-pazjenti jkunu idratati kif jixraq.
  - Fi studji li saru fuq il-boroż tal-polyolefin (mimlijin minn qabel b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride jew 5% w/v ta' soluzzjoni tal-glukożju ma deherx li kien hemm xi inkompatibiltà b'Zoledronic acid Mylan.
  - Billi m'hemmx tagħrif fuq il-kompatibiltà ta' Zoledronic acid Mylan ma' sustanzi oħrajn li jinghataw ġol-vini, Zoledronic acid Mylan m'għandha qatt tithallat ma' prodotti mediċinali /sustanzi oħrajn u dejjem għandha tinghata minn go pajp għall-infużjoni separat.

### **Kif taħzen Zoledronic acid Mylan**

- Żomm Zoledronic acid Mylan fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax Zoledronic acid Mylan wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara EXP.
- Il-kunjetti mhux miftuħin ma jeħtieġu l-ebda kundizzjoni ta' ħażna speċifika.
- Il-kundizzjonijiet ta' ħażna għas-soluzzjoni dilwita huma deskritti fil-paragrafu t'hawn fuq (ara "Kif tipprepara u tagħti Zoledronic acid Mylan").