

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid Teva 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 (Konċentrat sterili)

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

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

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

Zoledronic acid Teva għandu jkun preskritt u jingħatabiss lill-pazjentiminn professjonisti tas-saħħa li għandhom esperjenza fl-għoti ta' bisfosfonati ġol-vini. Pazjenti kkurati b'Zoledronic Acid Teva għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-biljett biex ifakkar lill-pazjenti.

#### Pożoloġija

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

*Adulti u persuni anzjani*

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

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

Id-deċiżjoni li l-pazjenti b'metastażi 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 ta' calcium fid-demm (livell ta' calcium 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-kliwi*

*TIH:*

Il-kura b'Zoledronic acid Teva f'pazjenti TIH li għandhom ukoll indeboliment sever tal-kliwi għandha titqies biss wara li jiġu evalwati ir-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 avvanzat li jinvolvi l-għadam:*

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

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

<b>Tneħħija tal-kreatinina mal-linja bażi (ml/min)</b>	<b>Doża ta' Zoledronic acid Teva rakkomandata*</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 kalkulat billi kienet preżunta 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 bħall 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 Teva u l-kura għandha titwaqqaf jekk il-funzjoni renali tkun marret għall-aġġar. Fil-provi kliniċi d-deterjorazzjoni tal-funzjoni tal-kliewi ġiet definita 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 reġġet 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 ta' età minn sena sa 17-il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjoni 5.1 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Zoledronic acid Teva 4 mg/5 ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, iddilwit aktar f'100 ml (ara sezzjoni 6.6), għandu jingħata bħala infużjoni waħda għal ġol-vini f'mhux inqas minn 15-il minuta.

F'pazjenti b'indeboliment renali ħafif sa moderat, huma rakkomandati doži mnaqqsa ta' zoledronic acid (ara sezzjoni "Pożoloġija" hawn fuq u sezzjoni 4.4).

#### Istruzzjonijiet biex tipprepara doži imnaqqsa ta' Zoledronic acid Teva

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

- 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 ta' 0.9% w/v sodium chloride jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose. Id-doża għandha tingħata bħala infużjoni waħda ġol vina fuq mhux anqas minn 15-il minuta.

Il-konċentrat ta' Zoledronic acid Teva 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 ġol-vini f' linja ta' infużjoni separata.

Il-pazjenti għandhom jinżammu idratati sew kemm qabel kif ukoll wara l-għoti 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
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Ġenerali

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

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

Wara li tinbeda l-kura b' Zoledronic acid Teva, il-parametri metabolici stàndard li għandhom x'jaqsmu ma' zieda fil-livell ta' calcium fid-demem, per eżempju, livelli fis-serum ta' calcium, phosphate u magnesium għandhom jinżammu taħt osservazzjoni bir-reqqa. Jekk il-livelli ta' calcium, phosphate, jew magnesium fid-demem jinżlu, għandu mnejn ikun hemm b'zonn 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.

Prodotti mediċinali oħra li fihom zoledronic acid bħala s-sustanza attiva huma disponibbli għall-indikazzjonijiet ta' osteoporozzi u l-kura tal-marda ta' Paget's fl-għadam. Pazjenti li qed jiġu kkurati b' Zoledronic acid Teva m'għandhomx jiġu kkurati bi prodotti mediċinali bħal dawn jew bi kwalunkwe bifosfonat ieħor fl-istess waqt, minhabba li l-effetti kkombinati ta' dawn is-sustanzi mhux magħruf.

#### Insuffiċjenza renali

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

Id-deċiżjoni li jiġu kkurati pazjenti b' metastasi fl-għadam biex tilqgħalhom kontra problemi skeletrici 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 jzidu l-potenzjal li l-funzjoni tal-kliwi tmur għall-aġar jinkludu dehidratazzjoni, indeboliment tal-kliwi li jkun hemm minn qabel, hafna ċikli 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-kliwi tista' tmur għall-aġar. Kienu rappurtati kazijiet fejn il-kliwi marru għall-aġar, avvanz għal insuffiċjenza renali u dijaliżi kienu rappurtati f' pazjenti wara l-ewwel doża jew doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid. Żiediet tal-kreatinina fis-

serum isehhu wkoll f'xi pazjenti li jinghataw zoledronic acid fit-tul f' dozi li huma rakkomandati għall-prevenzjoni ta' problemi skeletriċi, għalkemm b'mod anqas frekwenti.

Il-pazjenti jrid ikollhom il-livelli ta' 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 hafif għal moderat, dozi aktar baxxi ta' zoledronic acid huma rakkomandati. F'pazjenti li jkollhom sinjali li juru li l-kliewi sejrjn għall-aġħar waqt il-kura, Zoledronic acid Teva għandu jitwaqqaf. Zoledronic acid Teva jista' jerga jinghata meta l-kreatinina fis-serum terga lura għal 10% tal-linja bażi. Il-kura b'Zoledronic acid Teva għandha titkompla bl-istess doża bħal dik mogħtija qabel l-interruzzjoni tal-kura.

Minhabba l-impatt potenzjali ta' zoledronic acid fuq il-funzjoni tal-kliewi, u minhabba nuqqas ta' tagħrif kliniku dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (definit 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 minhabba t-tagħrif farmakokinetiku limitat f'pazjenti li fil-linja bażi għandhom indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina  $< 30 \text{ ml/min}$ ), l-użu ta' Zoledronic acid Teva f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi mhux rakkomandat.

#### Insuffiċjenza epatika

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

#### Osteonekrozi

##### Osteonekrozi tax-xedaq

Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) kienet rappurtata b'mod mhux komuni fi provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zoledronic Acid Teva. 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 avanzat 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-halq, minbarra f'sitwazzjonijiet ta' emergenza medika. Huwa rakkomandat li ssir eżaminazzjoni dentali b'dentistrija preventiva xierqa u stima tal-benefiċċju/riskju individwali qabel jibda jinghata 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 hafna), mnejn jinghata (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-angjogenesi (ara sezzjoni 4.5), radjoterapija għar-ras u għall-għonq, kortikosteroidi.
- Storja ta' mard dentali, iġjene orali dgħajfa, mard perijodontali, proċeduri dentali invażivi (eż. qluġħ ta' snien) u dentaturi li ma jehlux tajjeb

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegġa jzommu iġjene tajba fil-halq, jagħmlu check-ups dentali regolari u jirrapportaw minnufih kwalunkwe sintomu fil-halq bħal ċaqleq ta' snien, uġiġħ jew nefha, jew nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija waqt it-trattament b'Zoledronic Acid Teva.

Matul it-trattament, il-proċeduri dentali invażivi għandhom jitwettqu biss wara konsiderazzjoni b'attenzjoni u għandu jiġi evitat li dawn jitwettqu qrib hafna l-għoti ta' **Zoledronic Acid Teva**. Meta jkun qad jinghataw il-kura, proċeduri dentali invasivi għandhom isiru biss wara konsiderazzjoni bir-reqqa u għandhom jiġu evitati meta jinghataw qrib hafna amministrazzjoni 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'bisphosphonate jnaqqasx 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-halq 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 anatomiċi oħra

Ġiet irrappurtata 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' steroidi 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 qeghdin 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-kanċer ittrattati b'zoledronic acid.

#### Uġiġh muskoluskeletriku

Mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, uġiġh sever u kultant li jnaqqas il-ħila tal-movimenti fl-għadam, ġogi u/jew muskoli kienu rappurtati f'pazjenti li jkun qeghdin jirċievu zoledronic acid. Madankollu dawn ir-rapporti ma kienux frekwenti. Iz-żmien li ħadu s-sintomi biex jidhru kien iwarja bejn jum wiehed 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 ingħataw zoledronic acid jew bisphosphonate ieħor.

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

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

Waq t-kura bil-bisphosphonate l-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jirrappurtaw kwalunkwe uġiġh fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa u kull pazjent li jkollu sintomi bħal dawn għandha ssirli evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-għadma tal-wirk.

#### **Ipokalċimija**

Ipokalċimija kienet irrappurtata f'pazjenti kkurati b'Zoledronic acid Teva. 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 jiddaħhal l-isptar. F'xi waqtiet, l-ipokalċimija tista' tkun ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8). Hijarakkomandata attenzjoni meta Zoledronic acid Teva jingħata flimkien ma' prodotti mediċinali magħrufa li jikkawżaw ipokalċimija, għax jista' jkollhomeffettsinerġistikuli jwassal għal ipokalċimijasevera (ara sezzjoni 4.5). Il-kalċju fis-serum għandu jitkejjel u ipokalċimijagħandha tiġi kkorreġuta qabel matin beda terapija b'Zoledronic acid Teva. Il-pazjent għandhom jingħataw supplimenti adegwati ta' kalċju u vitamina D.

#### Eċċipjent(i)

## *Sodium*

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

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

Fi studji kliniċi, zoledronic acid iġġerha flimkien ma' mediċini li jintużaw ta' spiss kontra l-kanċer, dijuretici, antibijotiċi u analġeżiċi, 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 dijuretici 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 Teva jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jistgħu jikkawżaw tossiċità tal-kliewi. Wiehed għandu joqgħod attent ukoll għall-possibiltà li l-livelli ta' magnesium fid-demm jaqgħu matul il-kura.

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

Hija rrikmandata l-kawtela meta Zoledronic acid Teva 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 treddigh**

#### Tqala

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

#### Treddigh

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

#### Fertilità

Zoledronic acid ġie evalwat fil-firien għall-possibiltà ta' effetti mhux mixtieqa fuq il-fertilità tal-ġenerazzjoni parentali u ta' F1. Dan irriżulta f'effetti farmakoloġiċi eżagerati meqjusin li huma relatati mal-inibizzjoni tal-kompost tal-metabolizzazzjoni tal-kalċju tal-iskelettu, li tirriżulta f'ipokalcimja ta' dawk li jkunu waslu biex jwelledu, effett tal-klasi 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' nġhas, jista' jkollhom influwenza fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni, għaldaqstant wiehed għandu joqgħod attent meta juża Zoledronic acid Teva 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, giet irrappurtata spiss reazzjoni ta' fażi akuta,

b'sintomi li jinkludu ugiġh fl-għadam, deni, gheja, artralġja, mijalġja, tertir u artrite b'nefha sussegwenti fil-ġogi; 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 renali, osteonekrozi tax-xedaq, reazzjoni ta' fażi akuta, ipokalcimija, fibrillazzjoni tal-atrija, anafilassi, marda tal-interstizzju tal-pulmun. Il-frekwenzi għal kull wiehed minn dawn ir-riskji identifikati huma murija fit-Tabella 1.

#### Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

#### Tabella 1

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

<b><i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i></b>	
Komuni:	Anemija
Mhux komuni:	Thromboċitopenja, lewkopenja
Rari:	Pancitopenja
<b><i>Disturbi fis-sistema immuni</i></b>	
Mhux komuni:	Reazzjoni ta' sensitività eċċessiva
Rari:	Edema anġjonewrotika
<b><i>Disturbi psikjatriċi</i></b>	
Mhux komuni:	Ansjetà, disturbi tal-irqad
Rari:	Konfużjoni
<b><i>Disturbi fis-sistema nervuża</i></b>	
Komuni:	Ugiġh ta' ras
Mhux komuni:	Sturdament, parasteżija, disgweżja, ipoesteżija, iperesteżija, tregħid, ħedla ta' nġhas
Rari hafna	Konvulżjonijiet, ipoestesija u tetanja (kawża ta' ipokalcimija)
<b><i>Disturbi fl-għajnejn</i></b>	
Komuni:	Kongunktivite
Mhux komuni:	Vista m'cajpra, sklerite u infjammazzjoni orbitali
Rari:	Uvejite
Rari hafna:	Episklerite
<b><i>Disturbi fil-qalb</i></b>	
Mhux komuni:	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa, fibrillazzjoni atrijali, pressjoni baxxa li twassal għal sinkope jew kollass ċirkolatorju
Rari:	Bradikardja, aritmija tal-qalb (kawża ta' ipokalcemija)
<b><i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i></b>	
Mhux komuni:	Qtuġh ta' nifs, sogħla, għafis tal-bronki
Rari:	Mard tal-pulmun interstizzjali
<b><i>Disturbi gastro-intestinali</i></b>	
Komuni:	Tqallih, rimettar, tnaqqis fl-aptit
Mhux komuni:	Dijarea, stitikezza, ugiġh addominali, dispepsja, stomatite, ħalq xott
<b><i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i></b>	



Mhux komuni:	Ħakk, raxx, (inklużi raxx bi ħmura u dak makulari), żieda fl-ġharaq
<b><i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i></b>	
Komuni:	Uġiġh fl-ġhadam, mijalġja, artralġja, uġiġh mal-ġisem kollu
Mhux komuni:	Spažmifil-muskoli, osteonekrozi tax-xedaq
Rari ħafna:	Osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġh (reazzjoni avversa ġhall-klassi bifosfonati) u ta' siti anatomiċi oħra inklużi l-wirk u l-ġenbejn
<b><i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja</i></b>	
Komuni:	Indeboliment renali
Mhux komuni:	Insuffiċjenza renali, ħematurja, proteinurja
Rari:	Sindrome Fanconi Akkwizita
<b><i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i></b>	
Komuni:	Deni, sindrome li tixbah l-influwenza (inklużi ġhejjja, tertir, thossok marid u ssir ruxxan)
Mhux komuni:	Astenja, edima periferali, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (inklużi uġiġh, irritazzjoni, nefħa, ebusija), uġiġh fis-sider, u żieda fil-piż, reazzjoni anafilattika/xokk anafilattiku, urtikarja
Rari:	Artrite u nefħa fil-ġogi bħala sintomu ta' reazzjoni ta' faži akuta
<b><i>Investigazzjonijiet</i></b>	
Komuni ħafna:	Livell baxx ta' phosphate fid-demmm
Komuni:	Żieda fil-livelli tal-kreatinina u urea fid-demmm, livell baxx tal-calcium fid-demmm
Mhux komuni:	Livell baxx ta' magnesium fid-demmm Livell baxx ta' potassium fid-demmm
Rari:	Livell ġholi ta' potassium u ta' sodium fid-demmm

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Indeboliment tal-funzjoni renali*

Zoledronic acid ġie assoċjat ma' rapporti ta' nuqqas ta' funzjoni renali. F'ġabra ta' diversi analizidwar is-sigurtà waqt il-provi ta' reġistrazzjoni ta' zoledronic acid ġhall-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti li ġhandhom kanċer avanzat li jinvolve l-ġhadam, il-frekwenza ta' episodji avversi ta' indeboliment tal-kliewi li jistġhu jkunu relatati ma' zoledronic acid (reazzjonijiet avversi) kienet kif ġej: majeloma 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 jistġhu jżidu l-potenzjal ġhad-deterjorament fil-funzjoni renali jinkludu d-deidrazzjoni, indeboliment renali diġà eżistenti, ċikli multipli ta' zoledronic acid jew ta' bisfosfonati oħrajn, kif ukoll l-użu konkomettanti ta' mediċini nefrotossiċi jew l-użu ta' ħin iqsar ta' infużjoni minn dak attwalment irakkomandat. Id-deterjorament renali, il-progressjoni ġhall-insuffiċjenza renali u d-dijalizi ġew irrapportati f'pazjenti wara d-doża tal-bidu jew wara doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

##### *Osteonekrozi tax-xedaq*

Każijiet ta' osteonekrozi tax-xedaq kienu rappurtati, l-aktar f'pazjenti bil-kanċer kurati bi prodotti mediċinali li jinibixxu r-resorbiment tal-ġhadam, 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 ostejomajelitis. Il-parti l-kbira tar-rapporti jirreferu ġhall-pazjenti wara li kellhom qluġh ta' snien jew operazzjonijiet oħra fis-snien.

### Fibrillazzjoni tal-atrifa

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' plaċebo fil-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża (PMO), l-inċidenza globali ta' fibrillazzjoni tal-atrifa kienet ta' 2.5% (96 minn 3,862) u 1.9% (75 minn 3,852) f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw 5 mg ta' zoledronic acid u plaċebo, rispettivament. Ir-rata ta' avvenimenti avversi serji ta' fibrillazzjoni tal-atrifa kienet ta' 1.3% (51 minn 3,862) u 0.6% (22 minn 3,852) f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw 5 mg ta' zoledronic acid u plaċebo, rispettivament. L-iżbilanċ osservat f'din il-prova ma ġiex osservat fi provi oħrajn b'zoledronic acid, inklużi dawk b'4 mg ta' zoledronic acid (zoledronic acid) kull 3-4 ġimgħat f'pazjenti tal-onkoloġija. Il-mekkaniżmu wara ż-żieda fl-inċidenza ta' fibrillazzjoni tal-atrifa f'din l-unika prova klinika m'huwiex magħruf.

### Reazzjoni ta' fażi akuta

Din ir-reazzjoni avversa kontra l-mediċina tikkonsisti f'sensiela ta' sintomi li jinkludu deni, mijalġja, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-estremijiet, 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 jixbħu 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-bisphosphate).

### ADRs marbutin ma' ipokalċimija

L-ipokalċimija hija riskju identifikat importanti b'Zoledronic acid Teva meta 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 Teva, l-avveniment irrappurtat ta' ipokalċimija, u l-iżvilupp sekondarju ta' aritmija tal-qalb. Barra minn 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 immiżzla f'[Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-esperjenza klinika b'doża eċċessiva akuta ta' zoledronic acid hija limitata. L-ġhoti ta' doži sa 48 mg ta' zoledronic acid bi żball ġew irrapportati. Pazjenti li ngħataw doži oġhla minn dawk rakkommandati (ara sezzjoni 4.2) għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa peress li dehru indeboliment tal-funzjoni renali (inkluża insuffiċjenza renali) u anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum (inklużi calcium, phosphorus u magnesium). F'każ li jkun hemm inżul fil-livell ta' calcium fid-demem infużjonijiet ta' calcium gluconate għandhom jingħataw 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-għadam ġej mill-affinità qawwija li għandhom għall-għadam mineralizzat, iżda l-mekkaniżmu preċiż fuq livell molekulari li jwassal għall-impedizzjoni tal-attività tal-osteoklasts għadu mhux magħruf għal kollox. Fi studji fuq annimali li damu għaddejin għal tul ta' żmien urew li zoledronic acid jimpedixxi r-risorbiment tal-għadam mingħajr ma jaffettwa hażin il-formazzjoni, mineralizzazzjoni jew il-propjetajiet mekkaniċi tal-għadam.

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

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

#### Riżultati ta' provi kliniċi dwar il-prevenzjoni ta' problemi skeletriċi f'pazjenti li għandhom kanċer avvanzat li jinvolvi l-għadam

L-ewwel studju randomised, double-blind u kkontrollat bi placebo qabbel zoledronic acid 4 mg ma' placebo fil-prevenzjoni ta' effetti skeletriċi (SRE) f'pazjenti b'kanċer tal-prostata. Zoledronic acid 4 mg naqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' pazjenti li hassew mill-inqas effett skeletriku (SRE) wiehed, tawwal iż-żmien medja għall-ewwel SRE b' $> 5$  xhur, u naqqas l-inċidenza annwali ta' dawn l-effetti bhala rata għal kull pazjent – rata ta' morbożità skeletrika. 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 rrapurtaw inqas zieda fl-uġiġh minn dawk li kienu fuq placebo, u d-differenza kienet sinifikanti fit-3, 9, 21 u 24 xhar. Pazjenti fuq zoledronic acid 4 mg sofrew anqas ksur patoloġiku. L-effetti tal-kura kienu inqas f'pazjenti li kellhom leżjonijiet blastiċi. Riżultati li juru l-effikaċja f'dawn il-pazjenti jinsabu f'Tabella 2.

Fi studju ieħor li nkluda 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 skeletrika. 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:** Rizultati li juru l-effikaċja (pazjenti b'kanċer tal-prostata li qed jiehdu kura b'ormoni)

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-ghadam 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	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	488	321	MM	MM	MM	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 ta' riskju li wieħed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa ** (%)	36	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.002		MA		MA	

\* Jinkludi ksur fl-ghadam tas-sinla tad-dahar u wkoll ksur band'oħra

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

MM Mhux Milħuq

MA Mhux Applikabbli

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

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-ghadam 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	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	236	155	MM	MM	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 ta' riskju li wieħed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa** (%)	30.7	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.003		MA		MA	

\* Jinkludi ksur fl-ghadam tas-sinla tad-dahar u dawk band'oħra

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

MM Mhux Milħuq

MA Mhux Applikabbli

Fit-tielet prova randomised u double-blind tal-fazi III, 4 mg ta' zoledronic acid jew 90 mg ta' pamidronate, mogħtija kull 3sa4 gimghat ġew imqabbla f'pazjenti b'majeloma 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'majeloma multipla)

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

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

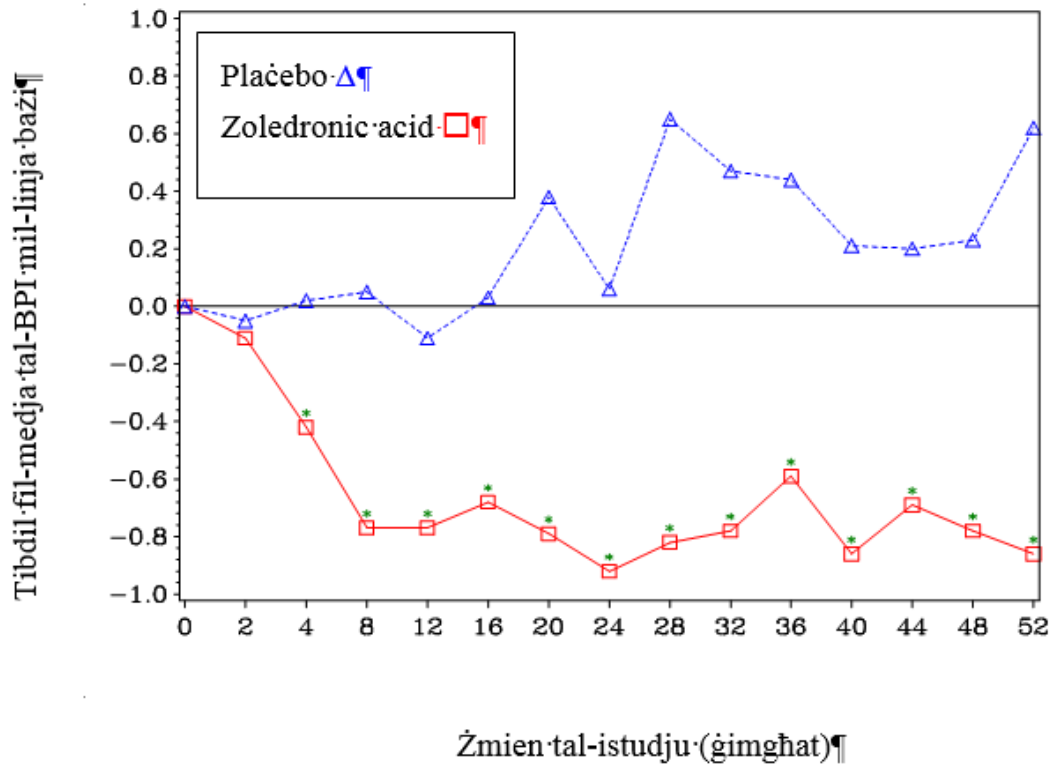
MM Mhux Milħuq

MA Mhux Applikabbli

Zoledronic acid 4 mg kien studjat ukoll fi prova double-blind, randomised, kontrollata bi placebo f'228 pazjent b'metastasi tal-għadam dokumentata 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), kalkulat bhala n-numru totali ta' każijiet ta' SRE (bl-eskluzjoni ta' iperkalċimja u rranġata għall-qabel il-ksur), diviż mat-totali tal-perijodu ta' riskju. Il-pazjenti jirċievu jew 4 mg zoledronic acid jew placebo kull erba' gimghat għal sena. Il-pazjenti kienu mqassmin l-istess fil-grupp ikkurat b'zoledronic acid u dak bi 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 jġib miegħu tnaqqis fil-puntegġ ta' analġeżiċi.

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



Studju CZOL446EUS122/SWOG

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

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

#### Riżultati ta' provi kliniċi fil-kura ta' TIH

Studji kliniċi ta' żieda fil-livell ta' calcium fid-demm minhabba tumuri (TIH) wrew li l-effett ta' zoledronic acid huwa karatterizzat minn tnaqqis ta' calcium fis-serum u tnaqqis fl-eskrezzjoni urinarka ta' calcium. Fi studji ta' Fazi I għat-tfittxija tad-doża li għandha tingħata f'pazjenti b'TIH ta' grad ħafif sa moderat, id-dożi effettivi li ġew ittestjati kienu fil-medda ta' madwar 1.2–2.5 mg.

Biex jiġu evalwati l-effetti ta' 4 mg zoledronic acid mqabbla ma' dawg ta' pamidronate 90 mg, ir-riżultati ta' żewġ studji pivalti multicentriċi f'pazjenti b'TIH ġew ikkombinati f'analizi ipplanata minn qabel. Il-livelli ta' calcium 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 skont 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 imqabbla ma' pamidronate			

Iż-żmien medjan li ha l-livell ta' calcium fid-demmm biex mar lura għan-normal kien 4 ijiem. Iż-żmien medjan biex jerga' joghla (livell ta' kalċju fis-serum ikkoreġut għall-albumina reġa' tela' għal- $\geq 2.9$  mmol/l) kien ta' 30 sa 40 ġurnata għall-pazjenti fuq kura b'zoledronic acid kontra 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.

F'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' jittqabbel ma' rispons għal doża ta' 4 mg zoledronic acid.

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

#### Popolazzjoni pedjatrika

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

L-effetti ta' zoledronic acid mogħti għol-vina fil-kura ta' pazjenti pedjatriċi (mill-età ta' sena sa 17-il sena) b'osteoġenesi imperfecta severa (tipi I,III u IV) tqabblu ma' pamidronate mogħti għol-vina fi studju wiehed internazzjonali, multiċentriku, *randomised, 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' stħarriġ li dam minn 4 sa 9 ġimgħat u li matulu s-supplimenti tal-calcium u l-vitamina D ittiehdu għal mill-anqas ġimgħatejn. Fil-programm kliniku pazjenti li l-età tagħhom kienet minnsena sa <3 snin irċiew 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 rċiew 0.05 mg/kg zoledronic acid (sad-doża waħda massima ta' 0.83 mg) kull 3 xhur. Studju ta' estensjoni sar sabiex tiġi eżaminata s-sigurtà fil-kliewi u ġenerali fuq perjodu twil ta' żmien b'għoti ta' zoledronic acid darba jew darbtejn fis-sena fuq perjodu estiż ta' 12-il xahar ieħor ta' kura fi tfal li kienu temmew sena ta' kura b'zoledronic acid jew b'pamidronate fl-istudju prinċipali.

Il-punt aħhari ewlieni tal-istudju kien il-perċentwal ta' bidla mil-linja bażi fid-densità minerali tal-għadam (BMD) fil-parti lumbar 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 acidma kinitx inferjuri. B'mod partikolari ma kien hemm l-ebda evidenza ċara ta' effikaċja fuq l-inċidenza ta' ksur jew fuq l-uġiġh. Każijiet avversi ta' ksur fl-għadam twil tar-rigħel kienu rrapportati f'madwar 24% (femur) u 14% (tibia) ta' pazjenti li kellhom osteoġenesi imperfecta severa kkurati b'zoledronic acid vs 12% u 5% ta' pazjenti kkurati b'pamidronate, kienet x'kienet it-tip tal-marda u l-kawża tagħha iżda l-inċidenza globali ta' ksur kienet kumparabbli għall-pazjenti kkurati b'zoledronic acid u pamidronate: 43% (32/74) vs 41% (31/76). L-interpretazzjoni tar-riskju ta' ksur hija mfixkla mill-fatt li l-ksur huwa każ komuni f'pazjenti b'osteoġenesi imperfecta severa bħala parti mill-proċess tal-marda.

It-tipi ta' reazzjonijiet avversi osservati f'din il-popolazzjoni kienu jixbhu daww li deħru qabel fl-adulti b'tumuri avvanzati li jinvolvu l-għadam (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet avversi kklassifikati taħt it-titli ta' frekwenza, huma elekati f'Tabella 6. Ġiet użata l-klassifika konvenzjonali li ġejja: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari hafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax titiehed stima mid-data disponibbli).

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

<b><i>Disturbi fis-sistema nervuża</i></b>	Komuni:	Uġiġh ta' ras
<b><i>Disturbi fil-qalb</i></b>	Komuni:	Takikardija
<b><i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i></b>	Komuni:	Nasofaringite
<b><i>Disturbi gastro-intestinali</i></b>	Komuni ħafna: Komuni:	Rimettar, tqalliġh Uġiġh fl-addome
<b><i>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</i></b>	Komuni:	Uġiġh fl-idejn u s-saqajn, artralġja, uġiġh muskoluskeletriku
<b><i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i></b>	Komuni ħafna: Komuni:	Deni, għeja Reazzjoni ta' fażi akuta, uġiġh
<b><i>Investigazzjonijiet</i></b>	Komuni ħafna: Komuni:	Ipokalcemija Ipofofosfatimija

<sup>1</sup> Reazzjonijiet avversi li seħħew bi frekwenzi <5% kienu stmati b'mod mediku u intwera li dawn il-kazijiet 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 huwa assoċjat ma' riskji jispikkaw aktar għal reazzjonijiet tal-fażi akuta, ipoklaċimija u takikardija mingħajr spjegazzjoni, meta mqabbel ma' pamidronate, iżda din id-differenza naqset wara infużjonijiet sussegwenti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'zoledronic acid f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' zieda fil-livell ta' calcium 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'dożi 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 kienux jiddependu fuq id-doża.

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

Zoledronic acid mogħti ġol-vina jiġi eliminat mill-ġisem bi proċess li fih tliet fażijiet: proċess mgħaġġel b'zewġ fażijiet li 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 fażi 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 dożi multipli mogħtija kull 28 ġurnata. Zoledronic acid ma jiġix metabolizzat u jiġi eliminat fi stat mhux mibdul mill-kliewi. Fl-ewwel 24 siegħa,  $39 \pm 16\%$  tad-doża mogħtija tiġi rkuprata fl-awrina, filwaqt li l-bqijja tkun fil-parti l-kbira marbuta mat-tessut tal-għadam. Mit-tessut tal-għadam jithalla jmur lura bil-mod ħafna għal ġoċ-ċirkolazzjoni sistemika u minn hemm jiġi eliminat mill-kliewi. It-tneħħija 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. Zieda 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.



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

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

It-tneħħija renali ta' zoledronic acid għet korrelatata mat-tneħħija ta' kreatinina bi tneħħija renali 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-kliwi), jew 50 ml/min (indeboliment moderat), it-tneħħija ta' zoledronic acid li jikkorrispondi kien imbassar li jkun 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-kliwi (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min).

Fi studju *in vitro*, zoledronic acid wera affinità baxxa għall-komponenti ċellulari tad-demmm uman, biproporzjon ta' konċentrazzjonimedja ta' demmgħalplażmata' 0.59 f'firxa ta' konċentrazzjonijietta' 30 ng/ml sa 5000 ng/ml. L-irbit mal-proteini fil-plažmahuwa baxx, bi proporzjonmhux marbutli jvarjaminn 60% f'2 ng/ml sa 77% f'2000 ng/ml ta' zoledronic acid.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### Pazjenti pedjatriċi

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

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

#### Tossiċità akuta

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

#### Tossiċità sottokronika u kronika

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

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

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

### Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

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

### Potenzjal mutagenetiku u riskju ta' kancer

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

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Mannitol  
Sodium citrate  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Biex wiehed jevita inkompatibbiltajiet potenzjali, is-soluzzjoni konċentrata ta' Zoledronic acid Teva għandha tiġi ddilwita b' 0.9% w/v soluzzjoni ta' sodium chloride jew b' 5% w/v soluzzjoni ta' glucose.

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

Studji fuq fliexken tal-ħġieġ, kif ukoll diversi tipi ta' boroż tal-infużjoni u pajpijiet tal-infużjoni magħmula minn polyvinylchloride, polyethylene u polypropylene (mimlijin minn qabel b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' sodium chloride jew 5% w/v ta' glucose), ma wrewx inkompattibilità.

### **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' 2°C-8°C u 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' 2°C-8°C. Is-soluzzjoni mkessħa għandha tkun ekwilibrata skont it-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata.

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

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

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna 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-plastik ta' Cyclic Olefin Polymer (COP) jew kunjett tal-ħġieġ ċar (tip I) b' tapp tal-chlorobutyl/butyl flurotec u għatu tal-aluminju b' għatu tal-plastik li jinqala' bis-saba'.

Kull kunjett fih 5 ml ta' konċentrat.

Il-pakketti fihom 1, 4 jew 10 kunjetti.

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

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

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

Informazzjoni addizzjonali dwar il-manigġ ta' Zoledronic acid Teva, li tinkludi gwida dwar il-preparazzjoni ta' dozi mnaqqa u, 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 hielsa mill-fراك u minn telf tal-kulur.

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Il-Pajjiżi l-Baxxi

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

EU/1/12/771/001-006

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16 ta' Awwissu 2012  
Data tal-aħħar tiġdid: 22 ta' Mejju 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

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Il-Pajjiżi l-Baxxi

PLIVA Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb  
Croatia

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)

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

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

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

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV 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' farmakoviġilanza 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 (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

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

Il-MAH għandu jiżgura li jiġi implimentat 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**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

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

Kunnett wiehed fih 4 mg zoledronic acid, (bħala monohydrate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

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

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 x 5 ml kunnett  
4 x 5 ml kunjetti  
10 x 5 ml kunjetti

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

Għal użu ta' darba biss.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Użu għal ġol-vini wara li jiġi dilwit.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaaqx mit-tfal.

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

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

Uża minnufih wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.



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

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

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

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
The Netherlands

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

EU/1/12/771/001 kunjett 1 tal-plastik  
EU/1/12/771/002 4 kunjetti tal-plastik  
EU/1/12/771/003 10 kunjetti tal-plastik  
EU/1/12/771/004 kunjett 1 tal-ħgieg  
EU/1/12/771/005 4 kunjetti tal-ħgieg  
EU/1/12/771/006 10 kunjetti tal-ħgieg

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

Jekk jogħġbok iftaħ hawn.

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-gustifikazzjoni 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 Teva 4 mg/5 ml koncentrat sterili  
zoledronic acid  
IV

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

Iddilwi qabel tuża

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

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

5 ml

**6. OHRAJN**

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

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

### Zoledronic acid Teva 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 lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwix elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

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

#### 1. X'inhu Zoledronic acid Teva u għalxiex jintuża

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

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

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

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

#### M'għandekx tinghata Zoledronic acid Teva

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

#### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel ma tinghata Zoledronic acid Teva

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

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

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

Pazjenti li qed jirċievu kimoterapija u/jew radjuterapija, 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'bisphosphonate (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 Teva. Tahbit irregolari tal-qalb (arritmija tal-qalb), aċċessjonijiet, spażmu u għid tal-muskoli għal għarrieda (tetanja) kienu rrapportati kawża ta' ipokalcimija qawwiya. 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 Teva. Inti se tingħata supplimenti adegwati ta' kalċju u vitamina D.

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

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

### **Tfal u adolexxenti**

Zoledronic acid Teva mhux rakkomandat sabiex jintuża f'adolexxenti u tfal taħt it-18-il sena.

### **Mediċini oħra u Zoledronic acid Teva**

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

- Aminoglycosides (mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet severi), calcitonin (tip ta' mediċina użata biex tikkura l-osteoporozjara l-menopawsa u iperkalċimija), diuretic loop (tip ta' mediċina biex tikkurapressjoni għoljajewedima) jew mediċini oħrali jibaxxul-kalċju, minhabba li meta jingħataw flimkien ma' bisfosfonati jistgħu jniżżlu l-livell ta' calcium 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 wkoll fihom zoledronic acid u li jintużaw biex jikkuraw l-osteoporozjara u mard ieħor tal-għadam li mhux kanċer, jew kwalunkwe bisfosfonat ieħor, minhabba li l-effetti kkombinati ta' dawn il-mediċini meħuda flimkien ma' Zoledronic Acid Teva mhumiex magħrufa.
- Mediċini għal kontra t-ktattir mill-ġdid tal-provvista ta' demem (użati biex jitrattaw il-kanċer), minhabba li l-użu ta' għandhom flimkien ma' zoledronic acid kien assoċjat ma' riskju oghla ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ).

### **Tqala u treddiġħ**

M'għandek tingħata Zoledronic acid Teva jekk hrigt tqila. Avża lit-tabib tiegħek jekk hrigt tqila, jew taħseb li tista' tkun hrigt tqila.

M'għandek tingħata Zoledronic acid Teva 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 kazijiet rari hafna ta' hedla u ngħas bl-użu ta' zoledronic acid. Għalhekk għandek toqgħod attent meta tkun qed issuq, thaddem magni jew taġmel xi attivitajiet oħra li jehtiegu attenzjoni sħiħa.

### **Zoledronic acid Teva fih sodium**

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

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

- Zoledronic acid ghandu jinghata biss minn professjonisti fil-kura tas-saħħa mharrġa fl-għoti ta' bisfosfonati ġol-vini, jiġifieri minn vina.
- It-tabib tiegħek se jirrakkomandalek 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 Teva**

- Id-doża waħda tas-soltu mogħtija hija ta' 4 mg.
- 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 Teva**

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

#### **Kif jinghata Zoledronic acid Teva**

- Zoledronic acid Teva 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 ta' calcium fid-demm għandhom mhumiex għoljin wisq għandhom jinghataw ukoll supplimenti ta' calcium u vitamina D biex jittiehdu kuljum.

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

Jekk inghatajt dozi aktar għoljin minn dawk rakkomandati għandek tinzamm taħt osservazzjoni b'attenzjoni mit-tabib tiegħek. Dan għaliex tista' tiżviluppa anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum (eż. livelli anormali ta' calcium, phosphorous u magnesium) u/jew bidliet fil-funzjoni tal-kliewi, inkluża insuffiċjenza severa tal-kliewi. Jekk il-livell tal-calcium tiegħek jaqa' baxx wisq, jista' jkollok bżonn tinghata supplement tal-calcium permezz ta' infużjoni.

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

Bħal kull medicina oħra din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Dawk l-effetti l-aktar komuni ta' spiss ikunu ħfief u probabli jgħebu 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 persuni):**

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 persuna):**

- Uġiġħ fil-halq, fis-snien u/jew fix-xedaq, nefha jew selhiet li ma jfiqqux fil-halq 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

tieghek minnufih jekk thoss sintomi bhal dawn waqt li qed tigi kkurat b'Zoledronic Acid Teva jew wara li twaqqaf il-kura.

- Ritmu irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni tal-atrja) deher f'pazjenti li kienu qeghdin jinghataw zoledronic acid għall-osteoporozzi ta' wara l-menopawża. Fil-prezent għadu m'huwiex magħruf jekk zoledronic acid jikkawżawx dan ir-ritmu irregolari tal-qalb iżda għandek tirrapporta lit-tabib tieghek jekk thoss sintomi bhal 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-kalċju: taħbit irregolari tal-qalb (aritmija tal-qalb; kawża ta' ipokalċimija).
- Disturb fil-funzjoni tal-kliewi msejjaħ sindrome Fanconi (normalment se jkun determinat mit-tabib tieghek permezz ta' ċerti testijiet tal-awrina).

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

- Bħala konsegwenza ta' valuri baxxi tal-kalċju: aċċessjonijiet, titrix u tetanja (kawża ta' ipokalċimija).
- Kellem lit-tabib tieghek jekk ikollok uġiġh fil-widna, tnixxija mill-widna, u/jew infezzjoni fil-widna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam fil-widna.
- B'mod rari hafna osteonekrozi kienet osservata li sseħħ ukoll f'għadam ieħor minbarra x-xedaq, speċjalment fil-ġenbejn jew fil-koxxa. Għid lit-tabib tieghek minnufih jekk ikollok sintomi bhal bidu għdid jew aggravar ta' wegħhat, uġiġh jew ebusija waqt li tkun qed tigi ttrattat b'Zoledronic Acid Teva jew wara li twaqqaf it-trattament.

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

**Komuni hafna (tista' taffettwa iktar minn persuna wahda kull 10 persuni):**

- Livell baxx ta' phosphate fid-demmm.

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

Uġiġh ta' ras u sindrome bhal tal-influwenza b'deni, għeja, debbulizza, ngħas, tkexxix 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 bhal dardir u remettar kif ukoll nuqqas ta' aptit.

- Livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija).
- Konguntivè
- Uġiġh sever fl-għadam, ġogi u/jew fil-muskoli, minn daqqiet li jinkapaċitak

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

- Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pressjoni baxxa.
- Uġiġh fis-sider.
- Reazzjonijiet fil-ġilda (ħmura u nefha) fis-sit tal-infuzjoni, raxx, ħakk.
- Pressjoni għolja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ansjetà, disturb fl-irqad, disturbi fit-togħma, roġħda, tingiz jew titrix fl-idejn jew fis-saqajn, dijarea, stitikezza, uġiġh addominali, ħalq xott.
- Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm u ta' plejtlits tad-demmm.
- Livell baxx ta' magnesium u potassium fid-demmm. It-tabib tieghek se jissorvelja dan u se jiehu kwalunkwe miżuri meħtieġa.
- Żieda fil-piż.
- Żieda fil-ħruġ ta' għaraq.
- Ngħas.
- Vista mċajpra, dmugħ fl-għajnejn, sensittività tal-għajnejn għad-dawl,
- Kesħa f'daqqa li twassal għal ħass ħazin, timxi mzappap jew kollass.
- Diffikultà fit-tehid tan-nifs bi tharħir jew sogħla.
- Urtikarja.



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

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

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

- Ħass ħażin minħabba pressjoni baxxa.
- Uġiġħ sever fl-għadam, ġogi u/jew fil-muskoli, minn daqqiet li jinkapaçitak

**Jekk ikollok xi effett sekondarju** kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett.

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

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

## **5. Kif taħzen Zoledronic acid Teva**

Żomm din il-mediçina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal

Tużax din il-mediçina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-kunjett wara EXP.

Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Din il-mediçina ma teħtieġ l-ebda kondizzjoni speçjali ta' ħażna.

Wara d-dilwizzjoni, huwa preferibbli li l-mediçina dilwita tintuża minnufih. Jekk is-soluzzjoni ma tintużax minnufih, iż-żminijiet ta' ħażna u kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabilità tal-utent. Il-ħin totali bejn dilwazzjoni, ħażna fil-frigġ f'temperatura ta' 2°C – 8°C u t-tmiem tal-ġhoti m'għandux jaqbez 24 siegħa.

Tużax din il-mediçina jekk tinnota xi frak jew tibdil fil-kulur fis-soluzzjoni.

Tarmix mediçini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediçini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent

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

### **X'fih Zoledronic acid Teva**

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

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

Zoledronic acid Teva jiġi bħala **koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni**. Kull kunjett tal-plastik jew tal-ħgieġ çar fih 5 ml ta' koncentrat çar, mingħajr kulur.

Zoledronic acid Teva jiġi f'pakketti ta' 1, 4 jew 10 kunjetti

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

**Detentur tal-Awtorizzazzjoni ghat-Tqeghid fis-Suq**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Il-Pajjiżi l-Baxxi

**Manifattur**

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Il-Pajjiżi l-Baxxi

PLIVA Croatia Ltd  
Prilaz baruna Filipovića 25  
10 000 Zagreb  
Il-Kroazja

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

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**Polska**

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

**France**

Teva Santé

**Portugal**

Tél: +33 155917800

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

#### **Hrvatska**

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

#### **România**

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

#### **Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

#### **Slovenija**

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

#### **Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

#### **Slovenská republika**

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

#### **Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

#### **Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

#### **Κύπρος**

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

#### **Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

#### **Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

#### **United Kingdom (Northern Ireland)**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f' {XX/SSSS}**

#### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

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

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa:

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

- Biex tipprepara soluzzjoni għall-infużjoni ta' 4 mg ta' zoledronic acid, žid il-konċentrat ta' Zoledronic acid Teva (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, l-ewwel iġbed il-volum xieraq kif jidher hawn taħt u imbagħad erga židilha 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni. Biex wiehed jevita inkompatibilitajiet, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tigi ddilwita b' 0.9% w/v sodium chloride jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose.

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

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

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

- Għal użu ta' darba biss. Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema. Soluzzjoni ċara biss mingħajr fraq u tibdil fil-kulur għandha tintuża. Wiehed għandu jsegwi t-tekniki asettiċi waqt it-tnejn tal-infużjoni.
- Minn aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandha tintuża minnufih. Jekk jogħġbok ara hawn taħt iż-żmien massimu ta' hażna waqt l-użu.
- Is-soluzzjoni ta' zoledronic acid tingħata darba bhala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 15-il minuta f'pajp separat għall-infużjoni. L-istat ta' idratazzjoni tal-pazjenti għandu jiġi assessjat qabel u wara li tingħata Zoledronic acid Teva, sabiex wiehed ikun ċert li l-pazjenti jkunu idratati kif jixraq.
- Fi studji li saru b'diversi tipi ta' pajpijiet għall-infużjoni magħmulin minn polyvinyl chloride, polyethylene u polypropylene ma deherx li kien hemm xi inkompatibbiltà ma' zoledronic acid.
- Billi m'hemmx tagħrif fuq il-kompatibbiltà ta' zoledronic acid ma' sustanzi oħrajn li jingħataw ġol-vini, Zoledronic acid Teva m'għandha qatt tithallat ma' prodotti mediċinali/sustanzi oħrajn u dejjem għandha tingħata minn go pajp għall-infużjoni separat.

### **Kif taħzen Zoledronic acid Teva**

#### **Kunnett mhux miftuh**

- Żomm Zoledronic acid Teva fejn ma jidherx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax Zoledronic acid Teva wara d-data ta' meta jiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara JIS.

#### **Soluzzjoni Dilwita**

- Is-soluzzjoni għall-infużjoni hekk lesta ta' Zoledronic acid Teva għandha tintuża minnufih. Jekk is-soluzzjoni ma tintużax minnufih, il-hażna qabel l-użu hija r-responsabilità tal-utent u għandha tinzamm fil-frigġ f'temperatura ta' bejn 2°C – 8°C.
- Il-ħin totali bejn dilwazzjoni, hażna fil-frigġ u t-tmiem tal-ġhoti m'għandux jaqbeż 24 siegħa.