

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADROVANCE 70 mg/2800 IU pilloli

ADROVANCE 70 mg/5600 IU pilloli

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

ADROVANCE 70 mg/2800 IU pilloli

Kull pillola fiha 70 mg alendronic acid bħala (sodium trihydrate), u 70 mikrogramma (2800 IU) colecalciferol (vitamina D₃).

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 62 mg lactose (bħala lactose anhydrous) u 8 mg sucrose.

ADROVANCE 70 mg/5600 IU pilloli

Kull pillola fiha 70 mg alendronic acid (bħala sodium trihydrate), u 140 mikrogramma (5600 IU) colecalciferol (vitamina D₃).

Eċċipjenti b'effett magħruf:

Kull pillola fiha 62 mg lactose (bħala lactose anhydrous) u 16-il mg sucrose.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola

ADROVANCE 70 mg/2800 IU pilloli

Pilloli f'ghamla ta' kapsula modifikata, bojod għal bojod jagħtu fil-griż, immarkati b'kontorn ta' immaġni ta' għadma fuq naħa, u '710' fuq in-naħa l-oħra.

ADROVANCE 70 mg/5600 IU pilloli

Pilloli f'ghamla ta' rettangolu modifikata, bojod għal bojod jagħtu fil-griż, immarkati b'kontorn ta' immaġni ta' għadma fuq naħa, u '270' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

ADROVANCE huwa indikat għat-trattament ta' l-osteoporożi ta' wara l-menopawsa f'nisa li jinsabu f'riskju minn insuffiċjenza ta' vitamina D. Dan inaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali u tal-ġenbejn.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija pillola waħda darba fil-ġimgħa.

Il-pazjenti għandhom jingħataw istruzzjonijiet li jekk jaqbzu doża ta' ADROVANCE huma għandhom jiehdu pillola waħda l-ghodwa ta' wara li jiftakru. Huma m'għandhomx jiehdu żewġ pilloli fl-istess jum iżda għandhom jergħu jibdw jiehdu pillola waħda darba fil-ġimgħa, fil-ġurnata magħzula minnhom kif skedat oriġinarjament.

Minhabba n-natura tal-proċess tal-marda fl-osteoporozzi, ADROVANCE hu intiż biex jintuża fuq perijodu ta' żmien twil.

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

Il-pazjenti għandhom jingħataw kalċju supplimentali jekk it-teħid tiegħu mad-dieta ma jkunx adegwat (ara sezzjoni 4.4). Supplimentazzjoni addizzjonali bil-vitamina D għandha tiġi kunsidrata fuq bażi individwali billi jittiehed kont ta' kwalunkwe teħid ta' vitamina D minn vitamini u supplimenti tad-dieta.

ADROVANCE 70 mg/2800 IU pilloli

L-ekwivalenza ta' teħid ta' 2800 IU ta' vitamina D₃ kull ġimgħa f'ADROVANCE mad-doża ta' kuljum ta' 400 IU ta' vitamina D ma ġietx mistħarrġa.

ADROVANCE 70 mg/5600 IU pilloli

L-ekwivalenza ta' teħid ta' 5600 IU ta' vitamina D₃ kull ġimgħa f'ADROVANCE mad-dożaġġ ta' kuljum ta' 800 IU ta' vitamina D ma ġietx studjata.

Anzjani

Fi studji kliniċi ma kienx hemm differenza fil-profilu tal-effikaċja jew tas-sigurtà ta' alendronate b'rabta mal-età. Għalhekk l-ebda aġġustament fid-doża m'huwa meħtieġ għall-anzjani.

Pazjenti b'indeboliment renali

ADROVANCE m'huwix irrakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali fejn it-tneħħija tal-kreatinina hija anqas minn 35 ml/min, minhabba nuqqas ta' esperjenza. L-ebda aġġustament fid-doża ma huwa meħtieġ għal pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' aktar minn 35 ml/min.

Popolazzjoni pedjatrika:

Is-sigurtà u effikaċja ta' ADROVANCE fit-tfal li għandhom anqas minn 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dan il-prodott mediċinali m'għandux jintuża fi tfal li għandhom anqas minn 18-il sena minhabba li l-ebda dejta ma hija disponibbli għall-kombinazzjoni ta' alendronate acid/colecalciferol. Id-dejta disponibbli bħalissa għal alendronate acid fil-popolazzjoni pedjatrika hija deskritta fis-sezzjoni 5.1.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali

Sabiex wieħed jhalli li jsir assorbiment xieraq ta' alendronate:

ADROVANCE għandu jittiehed mal-ilma biss (mhux ilma minerali) tal-anqas 30 minuta qabel l-ewwel ikel, xorb jew prodott mediċinali (li jinkludu antaċidi, supplimenti tal-kalċju u vitamini) tal-jum. Xorb ieħor (li jinkludi l-ilma minerali), ikel u xi prodotti mediċinali oħrajn x'aktarx inaqqsu l-assorbiment ta' alendronate (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

L-istruzzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu segwiti bl-eżatt sabiex jitnaqqas ir-riskju ta' irritazzjoni tal-esofagu u reazzjonijiet avversi relatati (ara sezzjoni 4.4):

- ADROVANCE għandu jinbela' biss wara li wieħed ikun qam filgħodu biex jibda l-ġurnata ma' tazza mimlija bl-ilma (mhux anqas minn 200 ml).
- Il-pazjenti għandhom jibilgħu biss pilloli ADROVANCE shaħ. Il-pazjenti m'għandhomx ifarrku jew jomogħdu l-pillola jew iħallu l-pillola tinħall f'halqhom minhabba l-possibiltà ta' ulċerazzjoni fil-halq u l-faringi.

- Il-pazjenti m'għandhomx jimteddu għal tal-anqas 30 minuta wara li jieħdu ADROVANCE u sa wara l-ewwel ikel tal-jum.
- ADROVANCE m'għandux jittiehed f'hin l-irqad jew qabel ma wiehed iqum għall-jum.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Anormalitajiet tal-esofagu u fatturi oħra li jdedmu t-tbattil tal-esofagu bħal tidjiq jew twessigh.
- Nuqqas ta' kapacità li toqghod bilwieqfa jew bilqieghda dritt għal tal-anqas 30 minuta.
- Ipokalcemija

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Alendronate

Reazzjonijiet avversi gastrointestinali tan-naħa ta' fuq

Alendronate jista' jikkawża irritazzjoni lokali tal-mukoża gastrointestinali tan-naħa ta' fuq. Minhabba li hemm il-potenzjal għal deterjorament tal-marda prinċipali, għandha tintuża l-kawtela meta alendronate jingħata lil pazjenti bi problemi gastrointestinali attivi tan-naħa ta' fuq, bħal disfagja, mard ta' l-esofagu, gastrite, duodenite, ulċeri, jew bi storja riċenti (fi żmien l-aħħar sena) ta' mard gastrointestinali maġġur bħal ulċeri peptiċi, jew emorraġiji gastrointestinali attivi, jew kirurgija fuq il-passaġġ gastrointestinali tan-naħa ta' fuq hliet għal piloroplasti (ara sezzjoni 4.3). F'pazjenti magħrufa li għandhom esofagu ta' Barrett, it-tobba għandhom jikkunsidraw il-benefiċċji u r-riskji li jista' jkun hemm b'alendronate fuq bażi ta' pazjenti individwali.

Reazzjonijiet esofagiċi (xi kultant serji u li jehtieġu d-dhul fl-isptar), bħal esofagite, ulċeri esofagiċi u erożjonijiet esofagiċi, rarament segwiti b'tidjiq esofagiku, ġew irrapportati f'pazjenti li qed jieħdu alendronate. It-tobba għandhom għalhekk ikunu żvelti għal kwalunkwe sinjali jew sintomi li possibbilment jindikaw reazzjoni esofagika u l-pazjenti għandhom jiġu informati biex iwaqqfu alendronate u jfittxu l-attenzjoni medika jekk jiżviluppaw sintomi ta' irritazzjoni esofagika bħal disfagja, ugiġh waqt li jkun qad jibilghu jew ugiġh wara l-isternu jew qrusa fl-istonku ġdida jew li taggrava (ara sezzjoni 4.8).

Ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi esofagiċi serji jidher li huwa akbar f'pazjenti li ma jieħdux alendronate kif suppost u/jew ikomplu jieħdu alendronate wara li jiżviluppaw sintomi suġġestivi ta' irritazzjoni esofagika. Huwa importanti ħafna li l-istruzzjonijiet kompluti fuq l-iddożar huma mogħtija, u mifhuma mill-pazjent (ara sezzjoni 4.2). Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati li fin-nuqqas li jsegwu dawn l-istruzzjonijiet jista' jididilhom ir-riskju ta' problemi esofagiċi.

Waqt li l-ebda żjieda fir-riskju ma kienet osservata fi provi kliniċi estensivi b'alendronate, kien hemm rapporti (ta' wara t-tqegħid fis-suq) rari ta' ulċeri gastrici u duodenali, li xi wħud minnhom kienu serji u bil-kumplikazzjonijiet (ara sezzjoni 4.8).

Osteonekrozi tax-xedaq

Osteonekrozi tax-xedaq, ġeneralment assoċjata ma' qluġh tas-sniien u/jew infezzjonijiet lokali (inklużi osteomajlite) ġiet irrapportata f'pazjenti bil-kanċer li qed jieħdu reġimen ta' trattamenti li jinkludu bisphosphonates mogħtija prinċipalment minn ġol-vina. Ħafna minn dawn il-pazjenti kienu qed jieħdu wkoll kemoterapija u kortikosteroidi. Osteonekrozi tax-xedaq ġiet ukoll irrapportata f'pazjenti b'osteoporozzi li jkun qad jingħataw bisphosphonates orali.

Il-fatturi ta' riskju li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati meta wiehed jistma r-riskju li individwu jiżviluppa osteonekrozi tax-xedaq:

- il-qawwa tal-bisphosphonate (l-oghla riskju għal zoledronic acid), minn fejn jingħata (ara hawn fuq) u d-doża kumulattiva
- mard tal-kanċer, kimoterapija, radjoterapija, kortikosteroidi, inibituri tal-aġġoġenesi, tipjip
- storja ta' mard tas-sniien, iġjene tal-ħalq mhux tajba, mard perijodontali, proċeduri invażivi fis-sniien u dentaturi li ma jgħux lil dak li jkun sewwa

Eżami dentali b'dentistrija preventiva adattata għandu jiġi kkunsidrat qabel kura bil-bisphosphonates mill-ħalq f'pazjenti bi stat dentali hażin.

Waqt it-trattament, dawn il-pazjenti għandhom jevitaw proċeduri dentali invażivi jekk huwa possibbli. Għal pazjenti li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq waqt li jkunu fuq terapija b'bisphosphonates, kirurġija dentali tista' tharrax il-kundizzjoni. Għal pazjenti li jehtieġu proċeduri dentali, m'hemm l-ebda dejta li tisuggerixxi li l-waqfien tat-trattament b'bisphosphonates inaqqas ir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq. Il-ġudizzju kliniku tat-tabib kuranti għandu jigwida l-pjan ta' tmexxija ta' kull pazjent msejjes fuq stima ta' siwi/riskju individwali.

Waqt kura bil-bisphosphonate, il-pazjenti kollha għandhom jiġu nkoragġuti jżommu iġjene tal-ħalq tajba, jagħmlu check-up tas-sniien bħala rutina, u jirrappurtaw kwalunkwe sinjali fil-ħalq bħal ċaqliq tas-sniien, uġiġħ jew nefha.

Osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ

Osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ għet irrapportata b'bisphosphonates, primarjament f'assoċjazzjoni ma' terapija fit-tul. Fatturi ta' riskju possibbli għall-osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ jinkludu l-użu ta' steroidi u kimoterapija u/jew fatturi lokali ta' riskju bħal infezzjoni jew trauma. Il-possibbiltà ta' osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkunu qegħdin jirċievu bisphosphonates li jipprezentaw sintomi fil-widnejn bħal uġiġħ jew tnixxija, jew infezzjonijiet fil-widnejn kroniċi.

Uġiġħ muskuluskelettriku

Uġiġħ fl-għadam, fil-ġogi u/jew fil-muskoli ġie rapportat f'pazjenti li qed jiehdu l-bisphosphonates. F'esperjenzi ta' wara t-tqegħid fis-suq, dawn is-sintomi rarament kienu serji u/jew inkapaċitanti (ara sezzjoni 4.8). Il-bidu tad-dehra tas-sintomi varjat minn jum għal diversi xhur wara l-bidu tat-trattament. Il-parti l-kbira tal-pazjenti kellhom serħan mis-sintomi wara li waqqfu t-trattament. Subset minnhom kellhom rikorenza tas-sintomi meta ġew sfidati mill-ġdid bl-istess prodott mediċinali jew bisphosphonate ieħor.

Ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

Ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-għadma tal-wirk kien irrapportat bit-terapija tal-bisphosphonate, l-aktar f'pazjenti li kienu qed jirċievu kura għal tul ta' żmien għall-osteoporozzi. Dan il-ksur transversali jew qasir u mmejje jista' jseħħ matul l-għadma kollha tal-wirk minn eżatt taħt il-*lesser trochanter* sa eżatt fuq is-*supracondylar flare*. Dan il-ksur isseħħ wara xi daqqa hafifa 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 hafna drabi jkun assoċjat ma' karatteristiċi ta' ksur minn stress f'immaġini, minn ġimġħat 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 irrapportat ukoll li dan il-ksur ma jfiegħx sew. F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bil-bisphosphonate sakemm il-pazjent issirlu evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju/riskju.

Waqt kura bil-bisphosphonate l-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 ssirlu evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-għadma tal-wirk.

Ksur mhux tipiku ta' għadam ieħor

Ġie rrapportat ukoll ksur mhux tipiku ta' għadam ieħor, bħal l-ulna u t-tibja f'pazjenti li jkunu qed jirċievu trattament fit-tul. Bħal ma jiġri bi ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, dan il-ksur isseħħ wara xi daqqa hafifa jew mingħajr ma jkun hemm l-ebda impatt u xi pazjenti jkollhom uġiġħ bikri

qabel ma jkollhom ksur totali. Fil-każ ta' ksur tal-ulna, dan jista' jkun assoċjat ma' tagħbija li tohloq stress ripetittiv assoċjat mal-użu fit-tul ta' għajnuniet għall-mixi.

Indeboliment renali

ADROVANCE mhux rakkomandat għal pazjenti b'indeboliment renali meta t-tnehhija tal-kreatinina hija anqas minn 35ml/min (ara sezzjoni 4.2).

Metaboliżmu minerali u tal-għadam

Kawżi għall-osteoporozzi minhabba nuqqas ta' estrogen u x-xjuħija għandhom jiġu konsidrati.

L-ipokalcemija għandha tiġi korretta qabel ma tinbeda t-terapija b'ADROVANCE (ara sezzjoni 4.3). Mard ieħor li jaffetwa l-metaboliżmu minerali (bħal defiċjenza fil-vitamina D u ipoparatiroidiżmu) għandhom jiġu wkoll ittrattati effettivament qabel ma jinbeda dan il-prodott mediċinali. Il-kontenut ta' vitamina D f'ADROVANCE mhix adattata għal korrezzjoni ta' defiċjenza tal-vitamina D. F'pazjenti b'dawn il-kundizzjonijiet, il-kalċju fis-serum u sintomi ta' ipokalcemija għandhom jiġu monitorjati waqt terapija b'ADROVANCE.

Minhabba l-effetti pozittivi ta' alendronate fiż-żjieda tal-minerali fl-għadam, tnaqqis fil-livelli tal-kalċju fis-serum u fil-fosfat jista' jsehh b'mod speċjali f'pazjenti li jkunu qegħdin jiehdu glukokortikoidi fejn, l-assorbiment tal-kalċju jista' jkun imnaqqas. Dan huwa ġeneralment żgħir u mhux sintomatiku. Madankollu, kien hemm rapporti rari ta' ipokalcemia mhux sintomatika, li xi drabi kienet serja u ta' spiss ġrat f'pazjenti b'kundizzjonijiet li jippredisponu (eż. ipoparatiroidiżmu, defiċjenza tal-vitamina D u malassorbiment tal-kalċju) (ara sezzjoni 4.8).

Colecalciferol

Vitamin D₃ tista' tkabbar il-grad ta' l-iperkalcemija u/jew l-iperkalċijurja meta tingħata lil pazjenti b'mard assoċjat ma' produzzjoni żejda ta' calcitriol mhux reġolata (eż. lewkimja, limfoma, sarkojdozi). Il-kalċju fis-serum u fl-awrina għandu jiġi monitorjat f'dawn il-pazjenti.

Pazjenti b'malassorbiment jistgħu ma jassorbux il-vitamina D₃ adegwatament.

Sustanzi mhux attivi

Dan il-prodott mediċinali fih il-lactose u s-sucrose. Pazjenti bi problemi ereditarji rari ta' intolleranza għal fructose, intolleranza għal galactose, id-defiċjenza ta' lactase totali, jew l-assorbiment hażin ta' glucose-galactose jew insuffiċjenza ta' sucrase-isomaltase m'għandhomx jiehdu din il-mediċina.

Dan il-prodott mediċinali fih inqas minn 1 mmol (23mg) sodium f'kull pillola, jiġifieri huwa essenzjalment "mingħajr sodium".

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

Alendronate

Huwa probabbli li ikel u xorb (li jinkludi l-ilma minerali), supplimenti tal-kalċju, antaċidi, u xi prodotti mediċinali orali ser itellfu l-assorbiment ta' alendronate, jekk jittiehdu fl-istess hin. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jistennaw ta' l-anqas 30 minuta wara li jiehdu alendronate qabel ma jiehdu xi prodott mediċinali orali ieħor (ara sezzjoni 4.2 u 5.2).

Minhabba li l-użu ta' Mediċini Antiinfjammatorji Mhux Sterojdi (NSAIDs) huwa assoċjat ma' irritazzjoni gastrointestinali, għandha tintuża l-kawtela matul użu fl-istess hin ma' alendronate.

Colecalciferol

Olestra, żjut minerali, orlistat, u sekwestranti tal-aċidi biljari (eż. cholestyramine, colestipol) jistgħu jimpedixxu l-assorbiment ta' vitamina D. Antikonvulsanti, cimetidine u thiazides jistgħu jżiedu l-kataboliżmu ta' vitamina D. Supplimenti addizzjonali tal-vitamina D jistgħu jiġu konsidrati fuq bażi individwali.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

ADROVANCE jintuża biss għal użu f'nisa wara l-menopawża u għalhekk m'għandux jiġi użat waqt it-tqala jew f'nisa li jreddgħu.

Tqala

M'hemmx dejta jew hemm dejta limitata dwar l-użu ta' alendronate f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva. Alendronate mogħti waqt it-tqala fil-firien ikawża distoċja relatata ma' l-ipokalcemija (ara sezzjoni 5.3) Studji fl-annimali wrew iperkalcemija u tossiċità riproduttiva b'dożi għoljin ta' vitamina D (ara sezzjoni 5.3). ADROVANCE ma għandux jintuża waqt it-tqala.

Treddigh

Mhux magħruf jekk alendronate/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. Colecalciferol u xi ftit mill-metaboliti attivi tiegħu jgħaddu fil-ħalib tal-omm. ADROVANCE m'għandux jintuża waqt it-treddigh.

Fertilità

Il-bisphosphonates jiġu inkorporati għol-matriċi tal-għadam, minn fejn jintreħew bil-mod il-mod fuq perjodu ta' snin. L-ammont ta' bisphosphonate inkorporat għol-għadam tal-adulti, u għalhekk, l-ammont disponibbli biex jintreha lura għal goċ-ċirkulazzjoni sistemika, huwa relatat direttament mad-doża u mat-tul taż-żmien tal-użu tal-bisphosphonate (ara sezzjoni 5.2). M'hemm l-ebda dejta dwar ir-riskju għall-fetu fil-bnedmin. Madankollu, hemm riskju teoretiku ta' ħsara għall-fetu, il-biċċa l-kbira skelettrika, jekk mara tinqabad tqila wara li tkun temmet kors ta' terapija b'bisphosphonate. L-impatt ta' varjabilitajiet bħal żmien bejn il-waqfien ta' terapija b'bisphosphonate u l-konċepiment, il-bisphosphonate partikolari li jkun intuża, u r-rotta ta' minn fejn ikun ingħata (minn għol-vini vs mill-ħalq) fuq ir-riskju ma ġiex studjat.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADROVANCE m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Pazjenti jistgħu jesperjenzaw ċerti reazzjonijiet avversi reazzjonijiet avversi (per eżempju vista mċajpra, sturdament u uġiġh qawwi fl-għadam, fil-muskoli jew fil-ġogi (ara sezzjoni 4.8)) li jistgħu jinfluwenzaw il-hila biex isuqu u jhaddmu magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod l-aktar komuni huma reazzjonijiet avversi fil-parti ta' fuq tas-sistema gastrointestinali u jinkludu wġiġh fl-addome, dispepsja, ulċera fl-esofagu, disfaġja, nefha fl-addome u rigurġitazzjoni tal-aċidu (> 1 %).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew irrapportati waqt l-istudji kliniċi u/jew l-użu wara t-tqegħid fis-suq b'alendronate.

L-ebda reazzjoni avversa addizzjonali ma ġiet identifikata għat-taħlita ta' alendronate u colecalciferol..

Il-frekwenzi huma ddefiniti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Frekwenza	Reazzjonijiet avversi
Disturbi fis-sistema immuni	Rari	reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva fosthom urtikarja u anġioedima
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Rari	ipokalkimja bis-sintomi, sikwit marbuta ma' kundizzjonijiet li jippreddisponu għaliha [§]
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni	uġiġħ ta' ras, sturdament [†]
	Mhux Komuni	disġewżja [†]
Disturbi fl-għajnejn	Mhux Komuni	infjammazzjoni fl-għajn (uveite, sklerite jew episklerite)
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Komuni	vertigo [†]
	Rari ħafna	osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ (reazzjoni avversa tal-klassi bisphosphonate)
Disturbi gastro-intestinali	Komuni	uġiġħ addominali, dispepsja, stitikezza, dijarea, gass, ulċera esofagali*, disfaġja*, distensjoni addominali, regurġitazzjoni tal-aċidu
	Mhux Komuni	dardir, rimettar, gastrite, esofaġite*, taħfir esofagali*, melena [†]
	Rari	tidjiq esofagali*, ulċerazzjoni orofaringali*, PUBs (perforazzjonijiet, ulċeri, fsada) gastrointestinali fin-naħa ta' fuq [§]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	alopecija [†] , ħakk [†]
	Mhux Komuni	raxx, eritema
	Rari	raxx b'fotosensittività, reazzjonijiet severi tal-ġilda li jinkludu s-sindrome ta' Stevens-Johnson u nekrolisi epidermika tossika [‡]
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni Ħafna	uġiġħ muskoluskelettriku (fl-għadam, fil-muskoli jew fil-ġogi) li xi kultant ikun qawwi ^{‡§}
	Komuni	nefha fil-ġogi [†]
	Rari	osteonekrozi tax-xedaq ^{‡§} , ksur <i>subtrochanteric</i> u <i>diaphyseal</i> mhux tipiku tal-għadma tal-wirk (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonate) [⊥]
	Mhux magħruf	ksur mhux tipiku ta' għadam iehor
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni	astenja [†] , edima periferali [†]
	Mhux Komuni	sintomi temporanji bħal f'rispons ta' fażi akuta (uġiġħ fil-muskoli, telqa u f'każijiet rari, deni), tipikament marbuta mal-bidu tal-kura [†]

[§]Ara sezzjoni 4.4

[†]Il-Frekwanza fil-Provi Kliniċi kienet simili fil-gruppi tal-prodott mediċinali u tal-plaċebo.

*Ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4

[‡]Din ir-reazzjoni avversa kienet identifikata permezz ta' sorveljanza wara t-tqegħid fis-suq. Il-frekwenza ta' rari kienet stmata fuq bażi ta' provi kliniċi rilevanti.

Deskrizzjoni ta' għażla ta' reazzjonijiet avversi

Ksur subtrochanteric u diaphyseal mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

Għalkemm il-patofizjoloġija mhijiex ċerta, xhieda konsistenti minn studji epidemjoloġiċi tissuggerixxi zieda fir-riskju ta' ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-għadma tal-wirk b'terapija fit-tul ta' bisphosphonate għal osteoporozzi wara l-menopawsa, b'mod partikolari wara tliet snin sa ħames snin ta' użu. Ir-riskju assolut ta' ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku femorali (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonate) jibqa' rari.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Alendronate

Sintomi

Ipokalcemija, ipofosfatemija u reazzjonijiet avversi gastrointestinali tan-naħa ta' fuq, bħall-istonku mhawwad, qrusa fl-istonku, esofaġite, gastrite, jew ulċeri, jistgħu jirriżultaw minn doża orali eċċessiva.

Gestjoni

Ma hemm l-ebda tagħrif speċifiku fuq it-trattament ta' doża eċċessiva b'alendronate. F'kaz ta' doża eċċessiva b'ADROVANCE, ħalib jew antaċidi għandhom jingħataw biex jintrabtu ma' alendronate. Minhabba r-riskju ta' irritazzjoni esofaġeali, ir-remettar m'għandux jiġi mqanqal u l-pazjent għandu jibqa' bilwieqfa.

Colecalciferol

Ma ġietx dokumentata waqt terapija kronika f'adulti li huma ġeneralment b'saħħithom tossiċità bil-vitamina D f'doża ta' anqas minn 10,000 IU/kuljum. Fi studju kliniku fuq adulti b'saħħithom doża ta' 4000 IU kuljum ta' vitamina D₃ sa żmien ħames xhur ma kinetx assoċjata ma' iperkalcemija jew iperkalcemija.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għall-kura ta' mard tal-għadam, kombinazzjonijiet ta' bisphosphonates, Kodiċi ATC: M05BB03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Alendronate

Alendronate sodium huwa bisphosphonate li jimpedixxi l-assorbiment osteoklastiku mill-ġdid ta' l-għadam mingħajr effett dirett fuq il-formazzjoni ta' l-għadam. Studji ta' qabel l-użu kliniku wrew lokalizzazzjoni preferenzjali ta' alendronate għas-siti attivi ta' assorbiment mill-ġdid. Attività osteoklastika hija impedita, imma r-rekrutaġġ jew twaħħil ta' osteoklasti mhux effettwat. L-għadam iffurmat waqt trattament b'alendronate huwa ta' kwalità normali.

Colecalciferol (vitamina D₃)

Il-vitamina D₃ hija magħmula fil-ġilda permezz tal-bidla ta' 7-dehydrocholesterol għal vitamina D₃ bid-dawl ultravjola. Fin-nuqqas ta' esponiment adegwat għad-dawl tax-xemx, il-vitamina D₃ hija nutrijent essenzjali tad-dieta. Il-vitamin D₃ hija mibdula f'25-hydroxyvitamin D₃ fil-fwied, u maħżuna sakemm tkun meħtieġa. Il-bidla għal ormon mobilizzanti tal-kalcju attiv 1,25-dihydroxyvitamin D₃ (calcitriol) fil-kilwa hija strettament irregolata. L-azzjoni prinċipali ta' 1,25-dihydroxyvitamin D₃ hija li żżid l-assorbiment intestinali kemm tal-kalcju u l-fosfat kif ukoll li tirregola l-kalcju fis-serum, il-kalcju renali u l-eliminazzjoni tal-fosfat, il-formazzjoni ta' l-għadam u l-assorbiment mill-ġdid ta' l-għadam.

Vitamin D₃ hi meħtieġa għal formazzjoni normali ta' l-għadam. Insuffiċjenza ta' vitamina D tiżviluppa meta kemm l-esponiment għad-dawl tax-xemx u kemm it-teħid fid-dieta huma inadegwati. L-insuffiċjenza hija assoċjata ma' bilanċ tal-kalcju negattiv, telf ta' l-għadma, u riskju aktar ta' fratturi skeletriċi. F'każijiet serji, id-defiċjenza tirriżulta f'iperparatiroidiżmu sekondarju, ipofosfatemija,

dghjufija tal-muskoli prossimali u osteomalaċċja, li tkompli żżid ir-riskju ta' waqgħat u fratturi f'individwi osteoporotiċi. Vitamina D supplimentari tnaqqas dawn ir-riskji u l-konsegwenzi tagħhom.

L-osteoporozzi hija definita bħala densità minerali ta' l-għadam (BMD) tas-sinsla jew tal-ġenbejn 2.5 b' devjazzjonijiet min-normal (SD) l-isfel mill-valur medju ta' popolazzjoni normali żagħżugħa jew bħala frattura ta' fragilità preċedenti, irrispettivament mill-BMD.

Effikaċċja klinika u sigurtà

Studji dwar ADROVANCE

L-effett tad-doża aktar baxxa ta' ADROVANCE (alendronate 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU) fuq l-istat tal-vitamina D kien muri fi studju multinazzjonali ta' 15-il ġimgħa li rreġistra 682 nisa ta' wara l-menopawża bl-osteoporozzi (25-hydroxyvitamin D fis-serum fil-linja bażi: medja, 56 nmol/l [22.3 ng/ml]; firxa, 22.5-225 nmol/l [9-90 ng/ml]). Pazjenti ngħataw l-qawwa l-baxxa (70 mg/2800 IU) ta' ADROVANCE (n=350) jew FOSAMAX (alendronate) 70 mg (n=332) darba fil-ġimgħa; supplimenti addizzjonali ta' vitamina D kienu projbiti. Wara 15-il ġimgħa ta' trattament, il-livelli medji ta' 25-hydroxyvitamin D fis-serum kienu sinifikattivament ogħla (26 %) fil-grupp ADROVANCE (70 mg/2800 IU) (56 nmol/l [23 ng/ml]) milli fil-grupp ta' alendronate biss (46 nmol/l [18.2 ng/ml]). Il-perċentwali ta' pazjenti b'insuffiċjenza ta' vitamina D (25-hydroxyvitamin D fis-serum < 37.5 nmol/l [< 15 ng/ml]) kien sinifikattivament imnaqqas bi 62.5 % b'ADROVANCE (70 mg/2800 IU) kontra alendronate biss (12 % kontra 32 %, rispettivament), matul ġimgħa 15. Il-perċentwali ta' pazjenti b'insuffiċjenza ta' vitamina D (25-hydroxyvitamin D fis-serum ≤ 22.5 nmol/l [≤ 9 ng/ml]) kien sinifikattivament imnaqqas bi 92 % b'ADROVANCE (70 mg/2800 IU) kontra alendronate biss (1 % kontra 13 %, rispettivament). F'dan l-istudju, livelli medji ta' 25-hydroxyvitamin D f'pazjenti b'insuffiċjenza ta' vitamina D fil-linja bażi ta' riferiment (25-hydroxyvitamin D, 22.5 għal 37.5 nmol/l [9 għal < 15 ng/ml]) żdiedu minn 30 nmol/l (12.1 ng/ml) għal 40 nmol/l (15.9 ng/ml) f'ġimgħa 15 fil-grupp ADROVANCE (70 mg/2800 IU) (n=75) u naqsu minn 30 nmol/l (12.0 ng/ml) fil-linja bażi għal 26 nmol/l (10.4 ng/ml) f'ġimgħa 15 fil-grupp alendronate-biss (n=70). Ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi tat-trattament fil-medji tal-kalċju u tal-fosfat fis-serum, jew fil-kalċju fl-awrina ta' 24 siegħa.

L-effett tad-doża aktar baxxa ta' ADROVANCE (alendronate 70 mg/vitamin D₃ 2800 IU) kif ukoll 2,800 IU Vitamina D₃ addizzjonali għal total ta' 5,600 IU (l-ammont ta' vitamin D₃ fid-doża aktar għolja ta' ADROVANCE) darba fil-ġimgħa ntwera fi studju ta' 24 ġimgħa, studju ta' estensjoni li fih kien hemm irreġistrati 619-il mara ta' wara l-menopawża bl-osteoporozzi. Il-pazjenti fil-grupp tal-Vitamina D₃ 2,800 irċewew ADROVANCE (70 mg/2,800 IU) (n=299) u pazjenti fil-grupp tal-Vitamina D₃ 5,600 irċewew ADROVANCE (70 mg/2,800 IU) kif ukoll 2,800 IU vitamina D₃ addizzjonali (n=309) darba fil-ġimgħa; supplimenti addizzjonali ta' vitamina D kienu permessi. Wara 24 ġimgħa ta' trattament, il-livelli medji ta' 25-hydroxyvitamin D fis-serum kienu ferm ogħla fil-grupp tal-Vitamina D₃ 5,600 (69 nmol/l [27.6 ng/ml]) milli fil-grupp tal-Vitamina D₃ 2,800 (64 nmol/l [25.5 ng/ml]). Il-perċentwal ta' pazjenti b'insuffiċjenza tal-vitamina D kien ta' 5.4% fil-grupp tal-Vitamina D₃ 2,800 vs. 3.2 % fil-grupp tal-Vitamina D₃ 5,600 matul l-estensjoni ta' 24 ġimgħa. Il-perċentwal ta' pazjenti b'insuffiċjenza ta' vitamina D kien ta' 0.3% fil-grupp tal-Vitamina D₃ 2,800 vs. żero fil-grupp tal-Vitamina D₃ 5,600. Ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi tat-trattament fil-medji tal-kalċju u tal-fosfat fis-serum, jew fil-kalċju fl-awrina ta' 24 siegħa. Il-perċentwal ta' pazjenti bl-iperkalċurja fit-tmien tal-estensjoni ta' 24 ġimgħa ma kienx statistikament differenti bejn il-gruppi tat-trattament.

Studji fuq alendronate

L-ekwivalenza terapewtika ta' alendronate 70 mg (n=519) mogħti darba fil-ġimgħa u alendronate 10 mg kuljum (n=370) kienet murija fi studju ta' sena f'ċentri multipli fuq nisa wara l-menopawża bl-osteoporozzi. Iż-żjidi medji mill-linja bażi ta' riferiment fis-sinsla lumbari fi żmien sena kienu 5.1 % (95 % CI: 4.8, 5.4 %) fil-grupp ta' 70 mg darba fil-ġimgħa u 5.4 % (95 % CI: 5.0, 5.8 %) fil-grupp ta' 10 mg kuljum. Iż-żjidi medja fil-BMD kienu 2.3 % u 2.9 % fl-għonq tal-femora u 2.9 % u 3.1 % fl-għadam tal-ġenbejn totali fil-gruppi ta' 70 mg darba fil-ġimgħa u 10 mg kuljum, rispettivament. Iż-żewġ gruppi tat-trattament kienu ukoll simili fir-rigward ta' żjidi fil-BMD f'siti skelettriċi oħrajn.

L-effetti ta' alendronate fuq il-massa ta' l-għadma u l-inċidenza ta' fratturi f' nisa wara l-menopawża kienu eżaminati f'żewġ studji ta' l-effikaċja fil-bidu ta' disinn identiku (n=994) kif ukoll fil-Fracture Intervention Trial (FIT: n=6,459).

Fl-istudji ta' l-effikaċja fil-bidu, żjidiel fil-BMD medja b' alendronate 10 mg/kuljum relattivament ma' placebo fi żmien tliet snin kienu 8.8 %, 5.9 % u 7.8 % fis-sinistra, fl-għonq femurali u fit-trochanter, rispettivament. Il-BMD totali tal-ġisem ukoll żdiedet sinifikattivament. Kien hemm ukoll tnaqqis ta' 48 % (alendronate 3.2 % kontra placebo 6.2 %) fil-proporzjon ta' pazjenti li kellhom waħda jew aktar fratturi vertebrali trattati b'alendronate relattivament ma' daww ittrattati bi placebo. Fl-estensjoni ta' sentejn ta' dawn l-istudji l-BMD fis-sinistra u fit-trochanter kompliet tiżdied u l-BMD fl-għonq femurali u fil-ġisem totali kienet miżmuma.

FIT ikkonsista f'żewġ studji kontrollati bi placebo fejn intuża alendronate kuljum (5 mg għal sentejn u 10 mg kuljum għal sena jew sentejn addizzjonali):

- FIT 1: Studju ta' tliet snin fuq 2,027 pazjenti li kellhom ta' l-anqas frattura (ta' kompressjoni) vertebrali waħda fil-linja bażi ta' riferiment. F'dan l-istudju alendronate mogħti kuljum naqqas l-inċidenza ta' >1 frattura vertebrali għdida b' 47 % (alendronate 7.9 % kontra placebo 15.0 %). Barra minn hekk, tnaqqis statistikament sinifikattiv instab fl-inċidenzi ta' fratturi tal-għadam tal-ġenbejn (1.1 % kontra 2.2 %, tnaqqis ta' 51 %).
- FIT 2: Studju ta' erba' snin fuq 4,432 pazjenti b'massa ta' l-għadam baxx imma mingħajr fratturi vertebrali fil-linja bażi ta' riferiment. F'dan l-istudju, differenza sinifikattiva kienet osservata fl-analiżi ta' sottogrupp ta' nisa osteoporotiċi (37 % tal-popolazzjoni globali li jikkorrispondu mad-definizzjoni ta' osteoporozzi) fl-inċidenza ta' fratturi tal-għadam tal-ġenbejn (alendronate 1.0 % kontra placebo 2.2 %, tnaqqis ta' 56 %) u fl-inċidenza ta' >1 frattura vertebrali (2.9 % kontra 5.8 %, tnaqqis ta' 50 %).

Sejbiet minn testijiet tal-laboratorju

Fi studji kliniċi, tnaqqis mingħajr sintomi, hafif u temporanju fil-livelli tal-kalċju u l-fosfat fis-serum kienu osservati f'madwar 18 % u 10 %, rispettivament, ta' pazjenti li kienu qed jieħdu alendronate 10 mg/kuljum kontra bejn wieħed u ieħor 12 % u 3 % ta' daww li kienu qed jieħdu placebo. Madankollu, l-inċidenzi ta' tnaqqis tal-kalċju fis-serum għal < 8.0 mg/dl (2.0 mmol/l) u l-fosfat fis-serum għal < 2.0 mg/dl (0.65 mmol/l) kienu simili fiż-żewġ gruppi ta' kura.

Popolazzjoni pedjatrika

Alendronate sodium ġie studjat f'numru żgħir ta' pazjenti b'osteogenesis imperfecta taħt l-età ta' 18-il sena. Ir-riżultati mhumieq biżżejjed biex jappoġġjaw l-użu ta' alendronate sodium f'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesis imperfecta.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Alendronate

Assorbiment

B'mod relattiv ma' doża ta' referenza mogħtija għol-vina, il-bijodisponibilità orali medja ta' alendronate fin-nisa kienet 0.64 % għal doża li jvarja minn 5 sa 70 mg meta mogħtija wara sawma ta' matul il-lejl u sagħtejn qabel kolazzjon standardizzat. Il-bijodisponibilità kienet l-istess imnaqqsa għal stima ta' 0.46 % u 0.39 % meta alendronate kien mogħti siegħa jew nofs siegħa qabel kolazzjon standardizzat. Fi studji fuq l-osteoporozzi, alendronate kien effettiv meta ngħata ta' l-anqas 30 minuta qabel l-ewwel ikel jew xorb tal-jum.

Il-komponent alendronate fil-pillola kombinata ADROVANCE (70 mg/2800 IU) u fil-pillola kombinata ADROVANCE (70 mg/5600 IU) huwa bijoekwivalenti għal pillola ta' 70 mg alendronate.

Il-bijodisponibilità kienet negligibbli kemm jekk alendronate kien mogħti ma', jew sa saġhtejn wara, kolazzjon standardizzat. Għoti konkomitanti ta' alendronate mal-kafè jew meraq tal-laring naqqas il-bijodisponibilità b'bejn wieħed u ieħor 60 %.

F'suġġetti b'saħħithom prednisolone mogħti oralment (20 mg tliet darbiet kuljum għal hamest ijiem) ma għamilx bidla klinikament sinifikattiva fil-bijodisponibilità orali ta' alendronate (żjieda medja tvarja minn 20 % sa 44 %).

Distribuzzjoni

Studji fil-firien urew li alendronate jinfirex għal ftit tal-hin fit-tessuti rotob wara l-għoti minn ġol-vina ta' 1 mg/kg imma mbagħad huwa malajr mferrex mill-ġdid fl-għadam jew eliminat fl-awrina. Il-volum ta' distribuzzjoni fi stat fiss medju, esklussivament mill-għadam, huwa ta' l-anqas 28 litru fil-bnedmin. Konċentrazzjonijiet ta' alendronate fil-plażma wara dożi terapewtiċi orali huma baxxi wisq għal osservanza analitika (< 5 ng/ml). Irbit mal-proteina fil-plażma umana huwa ta' bejn wieħed u ieħor 78 %.

Bijotrasformazzjoni

M'hemm l-ebda evidenza li alendronate huwa metabolizzat fl-annimali jew fil-bnedmin.

Eliminazzjoni

Wara doża waħdanija minn ġol-vina ta' [¹⁴C]alendronate, madwar 50 % tar-radjuattività kienet eliminata fl-awrina fi żmien 72 siegħa u ftit li xejn radjuattività ma kienet rikoverata fl-ippurgar. Wara doża waħdanija minn ġol-vina ta' 10 mg, l-eliminazzjoni renali ta' alendronate kienet 71 ml/min, u l-eliminazzjoni sistemika ma qabżitx 200 ml/min. Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma waqgħu b'aktar minn 95 % fi żmien sitt sigħat wara l-għoti ġol-vina. Il-half-life terminali fil-bnedmin hija meqjusa li taqbez l-għaxar snin, u tirrifletti helsien minn ġol-iskelettu. Alendronate mhuwiex eliminat permezz ta' sistemi aċidiċi jew bażiċi mill-kliewi tal-firien, u għalhekk mhuwiex antiċipat li jtellef l-eliminazzjoni ta' prodotti mediċinali oħrajn minn dawn is-sistemi fil-bnedmin.

Colecalciferol

Assorbiment

Wara l-għoti ta' pilloli ta' 70 mg/2,800 IU ADROVANCE f'suġġetti adulti b'saħħithom (irġiel u nisa) wara sawma tul il-lejl u saġhtejn qabel ikla, l-erja medja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tas-serum mal-hin (AUC_{0-120 hrs}) għal vitamina D₃ (mhux aġġustata għal-livelli ta' vitamina D₃ endoġena) kienet ta' 296.4 ng•hr/ml. Il-konċentrazzjoni massima medja fis-serum (C_{max}) ta' vitamina D₃ kienet 5.9 ng/ml, u l-hin medjan għal konċentrazzjoni massima fis-serum (T_{max}) kienet ta' 12-il siegħa. Il-bijodisponibilità tal-2800 IU vitamina D₃ f'ADROVANCE hija simili għal 2800 IU D₃ mogħtija waħeda.

Wara l-għoti ta' pilloli ta' 70 mg/5,600 IU ADROVANCE f'suġġetti adulti b'saħħithom (irġiel u nisa) wara sawma tul il-lejl u saġhtejn qabel ikla, l-erja medja taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni tas-serum mal-hin (AUC_{0-120 hrs}) għal vitamina D₃ (mhux aġġustata għal-livelli ta' vitamina D₃ endoġena) kienet ta' 490.2 ng•hr/ml. Il-konċentrazzjoni massima medja fis-serum (C_{max}) ta' vitamina D₃ kienet 12.2 ng/ml, u l-hin medjan għal konċentrazzjoni massima fis-serum (T_{max}) kien ta' 10.6 sigħat. Il-bijodisponibilità tal-5600 IU vitamina D₃ f'ADROVANCE hija simili għal 5600 IU D₃ mogħtija waħedha.

Distribuzzjoni

Wara l-assorbiment, il-vitamina D₃ tidhöl fid-demmi bħala parti miċ-chylomicrons. Il-vitamina D₃ hija distribwita malajr l-aktar fil-fwied fejn tgħaddi minn metabolizmu għal 25-hydroxyvitamin D₃, il-forma ta' hażna prinċipali. Ammonti aktar żgħar huma distribwiti lit-tessuti tax-xaħam u tal-muskoli u maħżuna bħala vitamina D₃ f'dawn is-siti għal tnixxija aktar tard għal goċ-ċirkulazzjoni. Il-vitamina D₃ li tkun qed tiċirkola hija marbuta mal-proteina tal-vitamina D.

Bijotrasformazzjoni

Il-vitamina D₃ hija malajr metabolizzata b'hydroxylation fil-fwied għal 25-hydroxyvitamin D₃, u sussegwentament metabolizzata fil-kilwa għal 1,25-dihydroxyvitamin D₃, li tirrapreżenta l-forma bijoloġika attiva. Aktar idrosilazzjoni ssehh qabel l-eliminazzjoni. Perċentwali żgħir ta' vitamina D₃ issirilha glucuronidation qabel l-eliminazzjoni.

Eliminazzjoni

Meta ngħatat il-vitamina D₃ radjuattiv lil suġġetti f'saħħithom, l-eliminazzjoni medja fl-awrina tar-radjuattività wara 48 siegħa kienet ta' 2.4 %, u l-eliminazzjoni medja tar-radjuattività fl-ippurgar wara 4 ijiem kienet ta' 4.9 %. Fiż-żewġ każijiet, ir-radjuattività eliminata kienet kważi esklusivament bħala metaboliti tal-ġenitur. Il-half-life medja ta' vitamina D₃ fis-serum wara doża orali ta' ADROVANCE (70 mg/2800 IU) hija madwar 24 siegħa.

Indeboliment tal-kliwi

Studji ta' qabel l-użu kliniku juru li alendronate li mhux depożitat fl-għadam huwa malajr eliminat fl-awrina. L-ebda evidenza ta' saturazzjoni tat-teħid fl-għadam ma nstabet wara ddożar kroniku b'doži kumulattivi mogħtija minn gol-vina sa 35 mg/kg fl-annimali. Għalkemm m'hemm l-ebda informazzjoni klinika disponibbli, huwa probabbli li, bħal fl-annimali, l-eliminazzjoni ta' alendronate mill-kilwa tkun mnaqqsa f'pazjenti b'funzjoni renali indebolita. Għaldaqstant, xi akkumulazzjoni akbar ta' alendronate fl-għadam tista' tkun mistennija f'pazjenti b'funzjoni renali mxekkla (ara sezzjoni 4.2).

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

Ma saru ebda studji mhux kliniċi b'kombinazzjoni ta' alendronate u colecalciferol.

Alendronate

Informazzjoni mhux klinika magħmula fuq studji konvenzjonali ta' sigurtà farmakoloġika, effett tossiku minn doži ripetuti, effett tossiku fuq il-ġeni, riskju ta' kanċer, ma' turi l-ebda periklu speċjali għall-bnedmin. Fi studji fuq il-firien urew li trattament b'alendronate waqt it-tqala kien assoċjat ma' distoċja f'firien nisa waqt it-twelid li kien relatat ma' ipokalcemija. Fi studji, firien li ngħataw doži għoljin urew inċidenza akbar ta' ossifikazzjoni fetali mhux kompluta. Ir-relevanza għal bniedem għadu mhux magħruf.

Colecalciferol

F'doži li huma ferm oghla mill-medda terapewtika tal-bniedem, għet osservata tossiċità riproduttiva fi studji fuq l-annimali.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Microcrystalline cellulose (E 460)

Lactose anhydrous

Medium chain triglycerides

Gelatin

Croscarmellose sodium

Sucrose

Colloidal silicon dioxide

Magnesium stearate (E572)

Butylhydroxytoluene (E321)

Modified starch (maize)

Sodium aluminium silicate (E554)

6.2 Inkompatabiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

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

ADROVANCE 70 mg/2800 IU pilloli

Folji tal-aluminju/aluminju, f'kartun li fihom 2, 4, 6 jew 12-il pillola.

ADROVANCE 70 mg/5600 IU pilloli

Folji tal-aluminju/aluminju, f'kartun li fihom 2, 4 jew 12-il pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

L-ebda ħtiġijiet speċjali.

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
In-Netherlands

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

ADROVANCE 70 mg/2800 IU pilloli

EU/1/06/364/001 - 2 pilloli

EU/1/06/364/002 - 4 pilloli

EU/1/06/364/003 - 6 pilloli

EU/1/06/364/004 - 12-il pillola

ADROVANCE 70 mg/5600 IU pilloli

EU/1/06/364/006 - 2 pilloli

EU/1/06/364/007 - 4 pilloli

EU/1/06/364/008 - 12-il pillola

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 4 ta' Jannar 2007

Data tal-aħħar tiġdid: 21 Novembru 2011

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Merck Sharp & Dohme BV
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem
Il-Pajjiżi l-Baxxi

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Vianex S.A.
Vjal maratona tal-15-il Km
Pallini 153 51, il-Greċja

Il- fuljett ta ' tagħrif tal- prodott mediċinali għandu jindika l- isem u l- indirizz tal- manifattur responsabbli għall- hruġ tal- lott konċernat.

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

Prodott mediċinali jingħata bir-riċetta tat-tabib.

Ċ. KONDIZZJONIJIET U HTIĠIJIET OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

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

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment 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).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA GHAL ADROVANCE 70 mg/2,800 IU**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADROVANCE 70 mg/2800 IU pilloli
alendronic acid/colecalciferol

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

Kull pillola fiha 70 mg alendronic acid (bħala sodium trihydrate) u 70 mikrogramma (2800 IU) colecalciferol (vitamina D₃).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose u sucrose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

2 pilloli
4 pilloli
6 pilloli
12-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Darba fil-ġimgħa.

Għal użu mill-ħalq.

Hu pillola wahda darba fil-ġimgħa

Immarka l-aktar jum tal-ġimgħa konvenjenti għall-iskeda tiegħek:

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

**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

Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

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

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss

In-Netherlands

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

EU/1/06/364/001 (2 pilloli)
EU/1/06/364/002 (4 pilloli)
EU/1/06/364/003 (6 pilloli)
EU/1/06/364/004 (12-il pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

ADROVANCE
70 mg
2800 IU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINGARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA GHAL ADROVANCE 70 mg/2,800 IU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADROVANCE 70 mg/2800 IU pilloli
alendronic acid/colecalciferol

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Organon

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA GHAL ADROVANCE 70 mg/5,600 IU**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADROVANCE 70 mg/5600 IU pilloli
alendronic acid/colecalciferol

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

Kull pillola fiha:
70 mg alendronic acid (bħala sodium trihydrate) u 140 mikrogramma (5600 IU) colecalciferol (vitamina D₃).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll: lactose u sucrose. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

2 pilloli
4 pilloli
12-il pillola

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Darba fil-ġimgħa.

Għal użu mill-halq.

Hu pillola wahda darba fil-ġimgħa

Immarka l-aktar jum tal-ġimgħa konvenjenti għall-iskeda tiegħek:

TNE
TLI
ERB
HAM
ĠIM
SIB
HAD

**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

Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
In-Netherlands

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

EU/1/06/364/006 (2 pilloli)
EU/1/06/364/007 (4 pilloli)
EU/1/06/364/008 (12-il pillola)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

ADROVANCE
70 mg
5600 IU

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA LI TINQARA MILL</i>-BNIEDEM
--

PC
SN
NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA GHAL ADROVANCE 70 mg/5,600 IU

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

ADROVANCE 70 mg/5600 IU pilloli
alendronic acid/colecalciferol

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Organon

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA (KARTUNA)

Kard tal-Istruzzjonijiet

Informazzjoni importanti

Kif ghandek tiehu l-pilloli ADROVANCE

1. **Hu pillola wahda darba fil-gimgha.**
2. **Aghzel l-aktar jum tal-gimgha konvenjenti għall-iskeda tiegħek.** Meta tqum mis-sodda fil-jum magħżul, u qabel ma tiehu l-ewwel ikel, xorb jew mediċini oħra, ibla' (m'għandekx tfarrak jew tomghod il-pillola jew thalliha tinhall f'halqek) pillola wahda ta' **ADROVANCE** ma' tazza mimlija bl-ilma (mhux ilma minerali).
3. **Issokta bl-attivitajiet ta' filghodu tiegħek.** Inti tista' tpoġġi bilqegħda, toqgħod bil-wieqfa, jew timxi – biss ara li żomm ruħek dritt/a. M'għandekx timtedd, tiekol, tixrob jew tiehu mediċini oħra għal mill-anqas 30 minuta. Timteddx qabel ma tiehu l-ewwel ikel tal-gurnata.
4. **Tinsiex, hu ADROVANCE darba fil-gimgha dejjem fl-istess jum għat-tul ta' żmien li jorndalek it-tabib tiegħek.**

Jekk tinsa tiehu doża, hu pillola wahda biss ta' **ADROVANCE** fl-għodwa wara li tifakar. *Tiħux żewġ pilloli fl-istess gurnata.* Mur lura għall-iskeda normali ta' pillola wahda darba fil-gimgha fil-jum magħżul.

Hemm aktar tagħrif importanti dwar kif ghandek tiehu **ADROVANCE** fil-fuljett ta' tagħrif li hemm fil-kaxxa mal-mediċina. Jekk jogħġbok aqrah sewwa.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

ADROVANCE 70 mg/2800 IU pilloli

ADROVANCE 70 mg/5600 IU pilloli

alendronic acid/colecalciferol

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara s-sezzjoni 4.
- Huwa importanti hafna li tifhem l-informazzjoni f'sezzjoni 3 qabel tiehu din il-medicina.

F'dan il-fuljett:

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

1. X'inhu ADROVANCE u għalxiex jintuża

X'inhu ADROVANCE?

ADROVANCE huwa pillola li fiha ż-żewġ sustanzi attivi, alendronic acid (magħruf b'mod komuni bħala alendronate) u colecalciferol magħruf bħala vitamina D₃.

X'inhu alendronate?

Alendronate jappartjeni għal grupp ta' medicini mhux ormonali li jissejhu bisphosphonates. Alendronate jipprevjeni t-telf ta' l-għadam li jsehh f'nisa wara li jkunu għaddew mill-menopawsa, u jgħinjom jibnu mill-għdid l-għadam. Huwa jnaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali u tal-ġenbejn.

X'inhu vitamina D?

Il-vitamin D hija nutrijent essenzjali, meħtieġa għall-assorbiment tal-kalcju u l-għadam b'saħħtu. Il-ġisem jista' biss jassorbi l-kalcju sew mill-ikel tagħna jekk ikollu biżżejjed vitamina D. Ftit ikel biss fih il-vitamina D. Is-sors ewlieni hu permezz ta' espożizzjoni għad dawl tax-xemx fis-sajf li jagħmel il-vitamina D fil-ġilda tagħna. Kif nikbru fl-età il-ġilda tagħna tagħmel anqas vitamina D. Nuqqas ta' vitamina D jista' jwassal għat-telf ta' għadam u osteoporozzi. Nuqqas serju ta' vitamina D jista' jwassal għal indeboliment muskolari li jista' jwassal għal waqgħat u għal riskju akbar ta' ksur.

Għalxiex jintuża ADROVANCE?

It-tabib tiegħek ippreskriva ADROVANCE sabiex jittratta l-osteoporozzi tiegħek u minhabba li inti f'riskju minhabba nuqqas ta' vitamina D. Dan inaqqas ir-riskju ta' ksur vertebrali u tal-ġenbejn fin-nisa wara l-menopawsa.

X'inhu l-osteoporozzi?

L-osteoporozzi hija it-tidjiq u d-dgħjufija ta' l-għadam. Hija komuni fin-nisa wara l-menopawsa. Fil-menopawsa, l-ovarji jieqfu jipproduċu l-ormon tan-nisa, l-estrogen, li jgħin iżomm l-iskelettru tan-nisu b'saħħtu. Bħala riżultat, ikun hemm telf ta' l-għadam u l-għadam jiddgħajfu. Aktar kemm mara tilhaq il-menopawsa kmieni, akbar ikun ir-riskju għal menopawsa.

Fl-istadju bikri, l-osteoporożi ġeneralment ma jkollhiex sintomi. Madankollu, jekk ma tiġiex trattata, tista' tirriżulta f'għadam imkisser. Għalkemm ġeneralment jikkawża l-uġiġ, ksur fl-għadam tas-sinsla jista' ma jiġix innotat sakemm jikkawża telf fit-tul. L-għadam jista' jtkisser waqt attività normali ta' kuljum bħall-irfiġ, jew minn ferriment minuri li ġeneralment ma jiksirx l-għadam normali. L-għadam ġeneralment jtkisser fil-ġenbejn, fis-sinsla, jew fil-polz u jista' jikkawża mhux biss uġiġ imma problemi konsiderevoli bħal qagħda baxxuta (il-hotba ta' dowager) u nuqqas ta' mobilità.

Kif tista' tiġi trattata l-osteoporożi?

Barra mit-trattament b'ADROVANCE, it-tabib tiegħek għandu mnejn jissuġerixxilek tagħmel xi tibdiliet f'hajtek sabiex jgħin il-kondizzjoni tiegħek, bħal:

<i>Tieqaf tpejjep</i>	It-tipjip jidher li jżid ir-rata li minhabba fih jintilef l-għadam u, għalhekk, jista' jżid ir-riskju għal għadam miksuri.
<i>Eżerċizzju</i>	Bħal muskoli, l-għadam jinhtieg l-eżerċizzju biex jibqa' tajjeb u b'saħħtu. Ikkonsulta t-tabib tiegħek qabel ma tibda xi programm ta' eżerċizzji.
<i>Tiekol dieta bilanċjata</i>	It-tabib tiegħek jista' jagħtik parir dwar id-dieta tiegħek jew jekk għandekx tiegħu xi supplimentari dietetiċi.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiegħu ADROVANCE

Tihux ADROVANCE

- jekk inti allergiku/a għal alendronic acid, colecalciferol jew xi wiehed mis-sustanzi l-oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6),
- jekk għandek ċertu problemi f'gerżumtek (esofagu - it-tubu li jgħaqqad 'il halqek ma l-istonku) bħal tidjiq jew diffikultajiet biex tibra',
- jekk ma tistax toqghod fuq saqajk jew toqghod bilqiegħda dritt għal talanqas 30 minuta,
- jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek kalċju baxx fid-demm tiegħek.

Jekk taħseb li xi wiehed minn dawn japplika għalik, m'għandekx tiegħu l-pilloli. Kellem lit-tabib tiegħek u segwi l-istruzzjonijiet li jagħtik.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew l-ispjżar tiegħek qabel tiegħu ADROVANCE jekk:

- tbat minn problemi fil-kliewi,
- għandek, jew dan l-aħħar kellek, xi problemi meta tibra' jew problemi digestivi,
- it-tabib tiegħek qallek li inti għandek esofagu ta' Barrett (kundizzjoni assoċjata ma' tibdiliet fiċ-celluli li jinfuraw l-esofagu t'isfel),
- qalulek li għandek problemi fl-assorbiment tal-minerali fl-istonku jew fl-imsaren tiegħek (sindrome ta' assorbiment hażin),
- m'għandekx snien b'saħħithom, għandek mard tal-ħanek, għandek xi qluġ ta' snien ippjanat jew ma tmurx għal kura tas-snien bħala rutina,
- għandek kanċer,
- qed ikollok kemoterapija jew radjoterapija,
- qed tiegħu inibituri tal-aġjoġenesi (bħal bevacizumab, jew thalidomide) li jintużaw għall-kura tal-kanċer,
- qed tiegħu kortikosteroidi (bħal predisone jew dexamethasone) li huma użati għall-kura ta' kundizzjonijiet bħall-ażżma, bħall-artrite rewmatika, u allergiji severi,
- inti tpejjep jew kont tpejjep (minhabba li dan jista' jżid ir-riskju ta' problemi fis-snien).

Inti jista' jingħatalek parir biex tagħmel check-up ta' snienek qabel tibda kura b'ADROVANCE.

Huwa importanti li żżomm iġjene tal-halq tajba meta tkun qed tiġi kkurat/a b'ADROVANCE. Inti għandek tagħmel check-up tas-snien bħala rutina matul iż-żmien kollu li ddum tiegħu l-kura u inti

għandek tikkuntattja lit-tabib jew lid-dentist tiegħek jekk ikollok xi problemi b'halqek jew bi snienek bħal snien jiċċaqalqu, uġiġh jew nefha.

Irritazzjoni, infjammazzjoni jew ulċerazzjoni tal-ġriżmejn (esofagu – it-tubu li jgħaqqad 'il ħalqek ma' l-istonku tiegħek) kultant b'sintomi ta' uġiġh fis-sider, qrusa fl-istonku, jew jista' jkun hemm diffikultà jew uġiġh meta tibra', speċjalment jekk pazjenti ma jibilgħux tazza mimlija bl-ilma u/jew jekk jimteddu anqas minn 30 minuta wara li jieħdu ADROVANCE. Dawn l-effetti sekondarji jistgħu jiggravaw jekk il-pazjenti jkomplu jieħdu ADROVANCE wara li jiżviluppaw dawn is-sintomi.

Tfal u adolexxenti

ADROVANCE ma għandux jingħata lil tfal u adolexxenti li għandhom anqas minn 18-il sena.

Mediċini oħra u ADROVANCE

Għid lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek jekk qiegħed tiehu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċina oħra.

Jista' jkun li supplimenti tal-kalcju, antaċidi u xi mediċini orali ser jinterferixxu ma' l-assorbiment ta' ADROVANCE jekk jittieħdu fl-istess ħin. Għalhekk, huwa importanti ssegwi l-parir mogħti f'sezzjoni 3 u stenna mill-anqas 30 minuta qabel tiehu kwalunkwe mediċini jew supplimenti oħra mill-ħalq.

Ċerti mediċini għar-rewmattiżmu jew għall-uġiġh għal tul ta' żmien imsejha NSAIDs (eż. acetylsalicylic acid jew ibuprofen) jistgħu jikkawżaw problemi diġestivi. Għalhekk, għandha tintuża l-kawtela meta dawn il-mediċini jittieħdu fl-istess waqt ma' ADROVANCE.

Jista' jkun li ċertu mediċini jew addittivi ta' l-ikel jimpedixxu l-vitamina D f'ADROVANCE milli tidhol f'ġismek, u dawn jinkludu sostituti artifiċjali tax-xaħam, żjut minerali, il-mediċina orlistat li tnaqqas il-piż, u l-mediċini li jnaqqsu l-kolesterol, cholestyramine u colestipol. Mediċini għall-aċċessjonijiet (attakki ta' puplesija) (bħal phenytoin jew phenobarbital) jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' vitamina D. Supplimenti addizzjonali tal-vitamina D jistgħu jiġu kunsidrati fuq bażi individwali.

ADROVANCE mal-ikel u max-xorb

Jista' jkun li l-ikel u x-xorb (li jinkludi l-ilma minerali) jistgħu jagħmlu 'l ADROVANCE anqas effettiv jekk jittieħed fl-istess ħin. Għalhekk, huwa importanti li ssegwi l-parir mogħti f'sezzjoni 3. Inti għandek tistenna mill-anqas 30 minuta qabel tiehu xi ikel u xorb minbarra ilma.

Tqala u treddigh

ADROVANCE huwa maħsub biex jintuża f'nisa wara l-menopawsa. M'għandekx tiehu ADROVANCE jekk inti, jew taħseb li inti tqila jew jekk qed tredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ġew irrapportati effetti sekondarji (per eżempju vista mċajpra, sturdament u uġiġh qawwi fl-għadam, fil-muskoli jew fil-ġogi) b'ADROVANCE li jistgħu jaffettwaw il-ħila tiegħek biex issuq jew thaddem magni (ara sezzjoni 4). Jekk thoss xi wieħed minn dawn l-effetti sekondarji inti m'għandekx issuq sakemm thossok aħjar.

ADROVANCE fih il-lactose u s-sucrose.

Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek xi intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tiehu dan il-prodott mediċinali.

ADROVANCE fih is-sodium.

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull pillola, jiġifieri hija essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif ghandek tiehu ADROVANCE

Dejjem ghandek tiehu ADROVANCE skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Dejjem ghandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hu pillola waħda ta' ADROVANCE darba fil-ġimgħa.

Segwi dawn l-istruzzjonijiet b'attenzjoni.

- 1) Aghżel il-jum tal-ġimgħa li joqgħod l-aħjar fl-iskeda tiegħek. Kull ġimgħa, hu pillola waħda ta' ADROVANCE fil-jum magħżul tiegħek.

Huwa importanti hafna li ssegwi l-istruzzjonijiet 2), 3), 4) u 5) sabiex tgħin il-pillola ta' ADROVANCE tilhaq 'l-istonku tiegħek malajr u sabiex jitnaqqas iċ-ċans li hija tirritalek il-passaġġ mill-griżmejn sal-istonku (esofagu - it-tubu li jgħaqqad 'il ħalqek ma l-istonku).

- 2) Wara li tqum għall-jum u qabel ma tiehu xi ikel, xorb, jew mediċina oħra, ibla' il-pillola ta' ADROVANCE tiegħek shiħa ma' tazza mimlija ilma (mhux ilma minerali) (mhux inqas minn 200 ml), biex b'hekk ADROVANCE jiġi assorbit b'mod adegwat).
 - Tihdux ma' l-ilma minerali (still jew li jfexfex).
 - Tihdux mal-kafe jew it-te.
 - Tihdux mal-meraq jew il-ħalib.

M'għandekx tfarrak jew tomgħod il-pillola jew thalliha tinħall f'ħalqek minħabba l-possibbiltà ta' ulċeri fil-ħalq.

- 3) M'għandekx timtedd — zomm ruħek wieqaf (bilqieghda, bilwieqfa jew imxi) — għal ta' lanqas 30 minuta wara li tibla' il-pillola. M'għandekx timtedd sa wara li tkun ħadt l-ewwel ikla tal-jum.
- 4) M'għandekx tiehu ADROVANCE fil-hin ta' qabel l-irqadt jew qabel ma' tqum għall-jum.
- 5) Jekk tiżviluppa diffikultà jew uġiġħ meta tibla', uġiġħ f'sidrek, jew qrusa fl-istonku ġdida jew li taggrava, tibqax tiehu ADROVANCE u kkuntattja lit-tabib tiegħek.
- 6) Wara li tibla' l-pillola ta' ADROVANCE tiegħek, stenna għal ta' lanqas 30 minuta qabel ma tiehu l-ewwel ikla, xarba jew mediċina tiegħek tal-jum, li jistgħu jinkludu antaċidi, supplimenti tal-kalċju u vitamini. ADROVANCE hu effettiv biss meta l-istonku tiegħek ikun vojta.

Jekk tiehu ADROVANCE aktar milli suppost

Jekk tiehu hafna pilloli bi żball, ixrob tazza mimlija ħalib u kkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih. Tipprovax iġġieghel lilek nnifsek tirremetti, u timtedtx.

Jekk tinsa tiehu ADROVANCE

Jekk tinsa tiehu xi doża, hu pillola waħda ta' ADROVANCE fl-ghodwa ta' wara li tiftakar. *M'għandekx tiehu żewġ pilloli fl-istess jum.* Irritorna għall-iskeda normali ta' pillola waħda fil-ġimgħa fil-jum magħżul.

Jekk tieqaf tiehu ADROVANCE

Huwa importanti li tiehu ADROVANCE għal kemm idum jippreskrivih it-tabib tiegħek. Peress li mhux magħruf kemm għandek iddum tiehu ADROVANCE, għandek tiddiskuti l-htieġa li tibqa' fuq din il-mediċina mat-tabib tiegħek kull ċertu żmien biex tiddetermina jekk ADROVANCE għadux tajjeb għalik.

Fil-kartuna għal ADROVANCE ġiet inkluża Kard tal-Istruzzjonijiet. Fiha informazzjoni importanti li tfakkrek dwar il-mod ix-xieraq ta' kif għandek tiehu ADROVANCE.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Ara lit-tabib tiegħek minnnufih jekk tinnota kwalunkwe wieħed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin, li jistgħu jkunu serji, u li għalihom jista' jkollok bżonn kura medika urgenti:

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10 persuni):

- ħruq ta' stonku; diffikultà biex tibra'; ugiġh malli tibra'; ulċerazzjoni fil-grizmejn (esofagu - it-tubu li jgħaqqad lil ħalqek mal-istonku) li tista' twassal għal ugiġh fis-sider, ħruq ta' stonku jew diffikultà jew ugiġh malli tibra'.

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

- reazzjonijiet allergiċi bħal ħorriqija; nefha fil-wieċ, fix-xufftejn, fl-ilsien u/jew fil-gerżuma, li jistgħu jikkawżaw diffikultà biex tiehu n-nifs jew biex tibra'; reazzjonijiet qawwija fil-ġilda,
- ugiġh fil-ħalq, u/jew fix-xedaq, nefha jew selhiet fuq ġewwa tal-ħalq, titrix jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew sinna tiċċaqlaq. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadam tax-xedaq (osteonekrozi) ġeneralment assoċjati ma' fejqan li jiehu fit-tul u infezzjoni, li spiss jiġru wara li tinqala' sinna. Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek jekk thoss sintomi bħal dawn,
- b'mod rari jista' jsehh ksur mhux tas-soltu tal-għadam tal-koxxa b'mod partikolari f'pazjenti li jkunu qed jieħdu kura għall-osteoporozzi għal tul ta' żmien. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk thoss ugiġh, dgħufija jew skumdità fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaq u l-koxxa minhabba li dan jista' jkun sinjal bikri li jista' jkun hemm ksur fl-għadma tal-koxxa,
- ugiġh qawwi fl-għadma, il-muskolu u/jew il-ġoġ.

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli):

ksur mhux tas-soltu f'postijiet apparti l-għadma tal-koxxa.

Effetti sekondarji oħra jinkludu

Komuni (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- ugiġh fl-għadam, fil-muskoli u/jew fil-ġoġ li xi kultant ikun qawwi.

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

- nefha fil-ġoġ,
- ugiġh addominali; sensazzjoni ta' skonfort fl-istonku jew tifwiq wara l-ikel; stitikezza; sensazzjoni ta' stonku mimli jew minfuħ; dijarrea; gass,
- jaqa' ix-xagħar; ħakk,
- ugiġh ta' ras; sturdament,
- għeja; nefha fl-idejn jew fir-riġlejn.

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

- dardir; rimettar,
- irritazzjoni jew infjammazzjoni tal-grizmejn (esofagu – it-tubu li jgħaqqad lil ħalqek mal-istonku) jew l-istonku;
- ippurgar iswed jew qisu -qatran,
- vista mċajpra; ugiġh jew ħmura fl-għajnejn,
- raxx; ħmura tal-ġilda,
- sintomi temporanji jixbhu lill-influenza, bħal ugiġh fil-muskoli, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali u xi kultant bid-deni ġeneralment fil-bidu tal-kura,
- disturb fit-togħma.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1000):

- sintomi ta' livelli baxxi ta' kalċju fid-demem li jinkludu bughawwiġijiet fil-muskoli u/jew sensazzjoni ta' tnefnim fis-swaba' u madwar il-ħalq,
- ulċeri fl-istonku jew peptiċi (xi kultant serji jew bil-fsada),
- tidjiq tal-grizmejn (esofagu – it-tubu li jgħaqqad lil ħalqek mal-istonku),

- raxx li jiggrava bid-dawl tax-xemx,
- ulċeri fil-halq,

Rari hafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10,000):

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju 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 taħżen ADROVANCE

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità u d-dawl.

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih ADROVANCE

Is-sustanzi attivi huma alendronic acid u coledalciferol (vitamin D₃). Kull ADROVANCE 70 mg/2,800 IU pillola fiha 70 mg alendronic acid (bħala sodium trihydrate) u 70 mikrogramma (2800 IU) coledalciferol (vitamina D₃). Kull ADROVANCE 70 mg/5,600 IU pillola fiha 70 mg alendronic acid (bħala sodium trihydrate) u 140 mikrogramma (5,600 IU) coledalciferol (vitamina D₃).

Is-sustanzi l-oħra huma microcrystalline cellulose (E460), lactose anhydrous (ara sezzjoni 2), medium chain triglycerides, gelatin, croscarmellose sodium, sucrose (ara sezzjoni 2), colloidal silicon dioxide, magnesium stearate (E572), butylhydroxytoluene (E321), modified starch (maize), u sodium aluminium silicate (E554).

Kif jidher ADROVANCE u l-kontenut tal-pakkett

ADROVANCE pilloli ta' 70 mg/2800 IU jiġu bħala pilloli modifikati f'għamla ta' kapsuli, ta' lewn bajdani jew bojod jagħtu fil-griz immarkati b' kontorn ta' immaġni ta' għadma fuq naħa u '710' fuq in-naħa l-oħra. ADROVANCE 70 mg/2,800 IU pilloli huma disponibbli f'pakketti li fihom 2, 4, 6 jew 12-il pillola.

ADROVANCE pilloli ta' 70 mg/5,600 IU jiġu bħala pilloli modifikati f'għamla ta' rettangolu, ta' lewn bajdani jew bojod jagħtu fil-griz immarkati b' kontorn ta' immaġni ta' għadma fuq naħa u '270' fuq in-naħa l-oħra. ADROVANCE 70 mg/5,600 IU pilloli huma disponibbli f'pakketti li fihom 2, 4 jew 12-il pillola.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għal skop kummerċjali.

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

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
In-Netherlands

Il-Manifattur

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
In-Netherlands

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Il-Belġju

Vianex S.A.
Vjal maratona tal-15-il Km
Pallini 153 51, il-Greċja

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

België/Belgique/Belgien

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Lietuva

Organon Pharma B.V. Lithuania
atstovybė
Tel.: + 370 52041693
dpoc.lithuania@organon.com

България

Органон (И.А.) Б.В. -клон България
Тел.: +359 2 806 3030
dpoc.bulgaria@organon.com

Luxembourg/Luxemburg

Organon Belgium
Tél/Tel: 0080066550123 (+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Česká republika

Organon Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 233 010 300
dpoc.czech@organon.com

Magyarország

Organon Hungary Kft.
Tel.: +36 1 766 1963
dpoc.hungary@organon.com

Danmark

Organon Denmark ApS
Tlf: + 45 4484 6800
info.denmark@organon.com

Malta

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Tel: +356 2277 8116
dpoc.cyprus@organon.com

Deutschland

Organon Healthcare GmbH
Tel.: 0800 3384 726 (+49 (0) 89 2040022 10)
dpoc.germany@organon.com

Nederland

N. V. Organon
Tel.: 00800 66550123
(+32 2 2418100)
dpoc.benelux@organon.com

Eesti

Organon Pharma B.V. Estonian RO
Tel: +372 66 61 300
dpoc.estonia@organon.com

Norge

Organon Norway AS
Tlf: +47 24 14 56 60
info.norway@organon.com

Ελλάδα

N.V. Organon
Τηλ: + 30-216 6008607

Österreich

Organon Healthcare GmbH Tel: +49 (0) 89 2040022 10
dpoc.austria@organon.com

España

Organon Salud, S.L.
Tel: +34 91 591 12 79
organon_info@organon.com

France

Organon France
Tél: + 33 (0) 1 57 77 32 00

Hrvatska

Organon Pharma d.o.o.
Tel: + 385 1 638 4530
dpoc.croatia@organon.com

Ireland

Organon Pharma (Ireland) Limited
Tel: +353 15828260medinfo.ROI@organon.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Addenda Pharma S.r.l.,
Tel: +39-06-9139 3303
addendapharma@legaimail.it

Κύπρος

Organon Pharma B.V., Cyprus branch
Τηλ: +357 22866730
dpoc.cyprus@organon.com

Latvija

Ārvalsts komersanta "Organon Pharma B.V."
pārstāvniecība
Tel: +371 66968876dpoc.latvia@organon.com

Polska

Organon Polska Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 105 50 01
organonpolska@organon.com

Portugal

Organon Portugal, Sociedade Unipessoal
Lda.
Tel: +351 21 8705500
geral_pt@organon.com

România

Organon Biosciences S.R.L.
Tel: +40 21 527 29 90
dpoc.romania@organon.com

Slovenija

Organon Pharma B.V., Oss, podružnica
Ljubljana
Tel: +386 1 300 10 80
dpoc.slovenia@organon.com

Slovenská republika

Organon Slovakia s. r. o.
Tel: +421 2 44 88 98 88
dpoc.slovakia@organon.com

Suomi/Finland

Organon Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0) 29 170 3520
dpoc.finland@organon.com

Sverige

Organon Sweden AB
Tel: +46 8 502 597 00
dpoc.sweden@organon.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Organon Pharma (UK) Limited
Tel: +44 (0) 208 159 3593
medicalinformationuk@organon.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' <{XX/SSSS}>

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini

<https://www.ema.europa.eu>.