

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zoledronic Acid Accord 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 monoidrat).

Millilitru wieħed ta' konċentrat fih 0.8 mg ta' zoledronic acid (bħala monoidrat).

Għal-lista kompluta 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 skelettriċi (ksur patoloġiku, kompressjoni tas-sinġla, radjazzjoni jew kirurġija fl-għadam, jew żieda fil-livell tal-kalċju fid-demm ikkawżat minn tumur) f'pazjenti adulti b'kanċer avanzat li jnvolvi l-għadam.
- Kura ta' pazjenti adulti b'żieda fil-livell tal-kalċjufid-demm kawża ta' tumuri (TIH).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

Adulti u persuni anzjani

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

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

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

Kura ta' TIH

Adulti u persuni anzjani

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

Indeboliment tal-kliwi

TIH:

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

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

Meta tkun ser tibda l-kura b'zoledronic acid f'pazjenti b'maeloma multipla jew ġrieħi ta' metastasi fl-għadam minn tumuri solidi, il-kreatinina fis-serum u t-tneħħija tal-kreatinina (CLcr) għandhom jiġu ddeterminati. CLcr tiġi kkalkulata mill-kreatinina fis-serum bil-formula Cockcroft-Gault. Zoledronic acid mhux irrakkomandat għall-pazjenti li jkollhom indeboliment sever tal-kliewi qabel tibda t-terapija, li għal din il-popolazzjoni hi meqjusa bħala CLcr < 30 ml/min. Fi provi kliniċi b'zoledronic acid, 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 li ġejja hi rrakkomandata (ara wkoll sezzjoni 4.4):

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

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

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

- Għall-pazjenti b'linja bażi normali ta' kreatinina fis-serum (<1.4 mg/dl jew <124 µmol/l), żieda 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), żieda ta' 1.0 mg/dl jew 88 µmol/l.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' zoledronic acid fit-tfal minn età ta' 17-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.1 imma l-ebda rakkomandazzjoni dwaril-pożoloġija ma tista' tingħata.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal ġol-vini.

Zoledronic Acid Accord 4 mg konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, dilwit aktar f'100 ml (ara sezzjoni 6.6), għandujingħata bħala infużjoni waħda għal ġol-vini f'mhux inqas minn 15-il minuta.

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

Istruzzjonijiet biex tipprepara doži mnaqqsa ta' Zoledronic Acid Accord

Igħbed volum xieraq tal-konċentrat meħtieġ 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 istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni ta' zoledronic acid qabel l-amministrazzjoni, ara sezzjoni 6.6. L-ammont miġbud tal-konċentrat għandu jkompli 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 tingħatabhala infużjoni waħda għal waqt fuq mhux anqas minn 15-il minuta.

Il-konċentrat ta' Zoledronic Acid Accord m'għandux jithallat mal-kalċju jew ma' soluzzjoni oħra għall-infużjoni li fiha kazzjoni divalenti bħas-soluzzjoni *lactated* ta' Ringer, u għandux jingħatabhala soluzzjoni waħda minn għal-vini f' linja ta' infużjoni separata.

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

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal bisfosfonat oħra jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Generali

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

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

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

Zoledronic Acid Accord fih l-istess sustanza attiva li tinsab f' Aclasta (zoledronic acid). Pazjenti li qed jirċievu kura b' Zoledronic Acid Accord m'għandhomx jiġu kkurati b' Aclasta jew bi kwalunkwe bifosfonat ieħor fl-istess waqt, minhabba li l-effetti kkombinati ta' dawn is-sustanzi mhuwiex magħruf.

Insuffiċjenza renali

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

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

Zoledronic acid ġieli ġie assoċjat ma' rapporti ta' disfunzjoni renali. Fatturi li jistgħu jżidu l-potenzjal li l-funzjoni tal-kliwi tmur għall-agħar jinkludu dehidratazzjoni, indeboliment tal-kliwi li jkun hemm minn qabel, ħafna ċikli ta' zoledronic acid u bisfosfonati oħrajn kif ukoll l-użu ta' prodotti mediċinali oħra li jkunu nefrotossiċi. Filwaqt li jitnaqqas ir-riskju b'doża ta' 4 mg zoledronic acid li tingħata fuq medda ta' 15-il minuta, xorta waħda l-funzjoni tal-kliwi tista' tmur għall-agħar. Kienu rrapportati każijiet fejn il-kliwi marru għall-agħar, avvanz għal insuffiċjenza renali u dijaliżi kienu rrapportati f' pazjenti wara l-ewwel doża jew doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid. Żidiet tal-kreatinina fis-serum

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

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

Minhabba l-impatt potenzjali ta' zoledronic acid fuq il-funzjoni tal-kliewi, u minhabba nuqqas ta' tagħrif kliniku dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (iddefinit fi provi kliniċi 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-ghadam, rispettivamente) 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 f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliewi mhux irrakkomandat.

Insuffiċjenza epatika

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

Osteonekrozi

Osteonekrozi tax-xedaq

Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) kienet irrappurtata b'mod mhux komuni fi provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jirċievu Zoledronic Acid Accord. Skont l-esperjenza miksuba wara t-tqeghid tal-prodott fis-suq kif ukoll studji xjentifiċi ppubblikati, jidher li żdiedet il-frekwenza ta' rapporti ta' ONJ abbażi tat-tip ta' tumor (kanċer avanzat tas-sider, myeloma multipla). Studju wera li ONJ kienet iktar komuni fost pazjenti b'myeloma meta mqabbel ma' tipi oħrajn ta' 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 rrakkomandat 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-terapija konkomitanti: kimoterapija, inibituri tal-aġġoġenesi (ara sezzjoni 4.5), radjoterapijagħar-ras u għall-ghonq, kortikosteroidi.
- Storja ta' mard dentali, iġjene orali dgħajfa, mard perijodontali, proċeduri dentali invażivi (eż. qluġh ta' snien) u dentaturi li ma jehlux tajjeb

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegga jzommu iġjene tajba fil-halq, jagħmlu check-ups dentali regolari u jirrapportaw minnufih kwalunkwe sintomi fil-halq bħal ċaqliq ta' snien, uġiġh jew nefha, jew nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxiġa waqt it-trattament b'Zoledronic Acid Accord.

Meta jkunu qed jinghataw il-kura, il-proċeduri invażivi tas-sniengħandhom jitwettqu biss wara konsiderazzjoni b'attenzjoni u għandu jiġi evitat li dawn jitwettqu qrib hafna l-ghoti ta' zoledronic acid. Għall-pazjenti li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq waqt terapija b'bisfosfonati, proċeduri ta' kirurgija fis-sniien jistgħu jaggravaw il-kundizzjoni. Għall-pazjenti li jkollhom bżonn proċeduri fis-

snien, m'hemmx tagħrif li jindika jekk il-waqfien tal-kura b'bisfosfonatinaqqasx 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 irrapportata osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġ bil-bifosfonati, prinċipalment assoċjata ma' terapija fit-tul. Il-fatturi ta' riskju possibbli għal osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġ jinkludu l-użu ta' 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, irrapportati l-aktar f'pazjenti adulti bil-kanċer ittrattati b' Zoledronic Acid.

Uġiġh muskoluskelettriku

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

Ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

Ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-għadma tal-wirk kien irrapportat bit-terapija tal-bisfosfonat, l-aktar f'pazjenti li kienu qed jirċievu kura għal tul ta' żmien għall-osteoporozzi. Dan il-ksur transversali jew qasir u mmejje 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 ġimġat sa xhur qabel ma l-pazjent ikollu ksur totali tal-għadma tal-wirk. Spiss il-ksur ikun fuq iż-żewġ naħat; għaldaqstant il-wirk oppost għandu jiġi eżaminat f'pazjenti kkurati bil-bisfosfonat li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. Kien irrapportat ukoll li dan il-ksur ma jfiegħx sew. F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bil-bisfosfonat sakemm il-pazjent issirli evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali tal-benefiċċju u r-riskju.

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

Ipokalcimija

Ipokalcimija kienet irrapportata f'pazjenti kkurati b'zoledronic acid. Arritmiji tal-qalb u avvenimenti newroloġiċi avversi (inkluż aċċessjonijiet, titrix u tetanja) ġew irrapportati kawża ta' każijiet ta' ipokalcimija qawwija. Ġew irrapportati każijiet ta' ipokalcimija qawwija li htieguli l-pazjent jiddaħhal l-isptar. F'xi waqtiet, l-ipokalcimija tista' tkun ta' theddida għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8).

Zoledronic Acid Accord fih sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodju (23 mg) f'kull kunjett, jiġifieri hija essenzjalment "ħielsa mis-sodju". Madankollu, jekk tintuża soluzzjoni ta' melħ komuni (soluzzjoni ta' 0.9% w/v

sodium chloride) għad-dilwizzjoni ta' Zoledronic Acid Accord qabel ma jingħata, imbagħad id-doża ta' sodium irċevuta tkun oghla.

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

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

Wiehedgħandujogħhod attent meta jagħti bisfosfonati ma' aminoglikosidi, minħabba li t-tnejn flimkien jista' jkollhom effett addittiv, li jirriżulta f'livell baxx ta' kalċju fis-serum għal perjodi itwal milli jkun hemm bżonn.

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

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

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

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' zoledronic acid waqt it-tqala. Studji fl-annimali fuq is-sistema riproduttiva b'zoledronic acid urew hsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Zoledronic acid m'għandux jintuża waqt it-tqala..

Treddigh

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

Fertilità

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

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

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

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, avvenimenti avversi fl-ġhajnejn, fibrillazzjoni tal-atrija, anafilassi. Il-frekwenzi għal kull wieħed minn dawn ir-riskji identifikati huma murija fit-Tabella 1.

Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

Tabella 1

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

Komuni ħafna ($\geq 1/10$)

Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$)

Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$)

Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

Rari ħafna ($< 1/10,000$).

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>		
	Komuni:	Anemija
	Mhux komuni:	Tromboċitopenija, lewkopenija
	Rari:	Panċitopenija
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>		
	Mhux komuni:	Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva
	Rari:	Edima anġjonewrotika
<i>Disturbi psikjatriċi</i>		
	Mhux komuni:	Ansjetà, disturbi tal-irqad
	Rari:	Konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		
	Komuni:	Uġiġh ta' ras
	Mhux komuni:	Sturdament, parasteżija, disturbi fit-togħma, ipoesteżija, iperesteżija, tregħid, ħedla ta' nġhas
Rari ħafna:		, titrix u tetanja (kawża ta' ipokalcimija)
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>		
	Komuni:	Konġunktivite
	Mhux komuni:	Vista mċajpra, skleritje u infjammazzjoni orbitali
	Rari ħafna:	Uvejite, episklerite
<i>Disturbi fil-qalb</i>		
	Mhux komuni:	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa, fibrillazzjoni atrijali, pressjoni baxxa li twassal għal sinkope jew kollass ċirkolatorju
	Rari:	Bradikardija
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
	Mhux komuni:	Qtuġh ta' nifs, sogħla, ġhafis tal-bronki
	Rari:	Mard tal-pulmun interstizjali

<i>Disturbi gastrointestinali</i>		
	Komuni:	Tqalligh, rimettar, anoressija
	Mhux komuni:	Dijarea, stitikezza, uġigh addominali, dispepsja, stomatite, ħalq xott
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>		
	Mhux komuni:	Hakk, raxx, (inklużi raxx bi ħmura u dak makulari), żieda fl-ġharaq
<i>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		
	Komuni:	Uġigh fl-ġhadam, mijalġja, artralġja, uġigh mal-ġisem kollu
	Mhux komuni:	Spazmi fil-muskoli, osteonekrozi tax-xedaq
	Rari ħafna:	Osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġh (reazzjoni avversa għall-klassi bifosfonati) u ta' siti anatomiċi oħra inklużi l-wirk u l-ġenbejn
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria</i>		
	Komuni:	Indeboliment renali
	Mhux komuni:	Insuffiċjenza renali, ħematurja, proteinurja
	Rari:	Sindrome Fanconi Akkwiziżta
	Mhux magħrufa	Nefrite tubulointerstizjali
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
	Komuni:	Deni, sindrome li tixbah l-influwenza (inklużi għeja, tertir, thossok marid u ssir ruxxan)
	Mhux komuni:	Astenja, edima periferali, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (inklużi uġigh, irritazzjoni, nefħa, ebusija), uġigh fis-sider, u żieda fil-piż, reazzjoni anafilattika/xokk anafilattiku, urtikarja
	Rari:	Artrite u nefħa fil-ġogi bħala sintomu ta' reazzjoni ta' fażi akuta
<i>Investigazzjonijiet</i>		
	Komuni ħafna:	Tnaqqis fil-livell tal-fosfat fid-demm
	Komuni:	Żieda fil-livelli tal-kreatinina u l-urea fid-demm, u tnaqqis fil-livell tal-kalċju
	Mhux komuni:	Tnaqqis fil-livelli ta' manjesju u potassju fid-demm
	Rari:	Żieda fil-livelli ta' potassju u sodju fid-demm

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula Indeboliment tal-funzjoni renali

Zoledronic acid ġie assoċjat ma' rapporti ta' nuqqas ta' funzjoni renali. F'gabra ta' analizijiet dwar is-sigurtà waqt il-provi ta' reġistrazzjoni ta' zoledronic acid għall-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti li għandhom kancer avanzat li jinvolvi l-ġhadam, il-frekwenza ta' episodji avversi ta' indeboliment tal-kliwi li jistgħu jkunu relatati ma' zoledronic acid (reazzjonijiet avversi) kienet kif ġej: maeloma multipla (3.2%), kancer tal-prostata (3.1%), kancer tas-sider (4.3%), tumuri tal-pulmun u tumuri solidi oħrajn (3.2%). Il-fatturi li jistgħu jżidu l-potenzjal għad-deterjorament fil-funzjoni renali jinkludu d-deidrazzjoni, indeboliment renali diġà eżistenti, ċikli multipli ta' zoledronic acid jew ta' bisfosfonati oħrajn, kif ukoll l-użu konkomitanti ta' mediċini nefrotossiċi jew l-użu ta' hin iqsar ta' infużjoni minn dak attwalment irrakkomandat. Id-deterjorament renali, il-progressjoni għall-insuffiċjenza renali u d-dijalizi ġew irrappurtati f'pazjenti wara d-doża tal-bidu jew wara doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi tax-xedaq

Każijiet ta' osteonekrozi (tax-xedaq) kienu rappurtati, l-aktar f'pazjenti bil-kancer ikkurati bi prodotti mediċinali li jinibixxu r-risorbiment tal-ġhadam, bħal zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4). Ħafna minn

dawn il-pazjenti kienu qed jirċievu wkoll kimoterapija u kortikosteroidi ukellhom sinjali ta' infezzjoni lokali inkluż osteomielitis. Il-parti l-kbira tar-rapporti jirreferu għall-pazjenti wara li kellhom qluġ ta' snien jew operazzjonijiet oħra fis-snien.

Fibrillazzjoni tal-atrija

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

Reazzjoni ta' fażi akuta

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

Ksur atipiku tal-femur

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

ADRs relatati ma' ipokalcimija

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla 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 oghla minn dawk irrakkommandati (ara sezzjoni 4.2) għandhom jiġu mgħassa bir-reqqa peress li dehru indeboliment tal-funzjoni renali (inkluża insuffiċjenza renali) u anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum (inklużi kalċju, fosfru u manjesju). F'każ li jkun hemm tnaqqis fil-livell tal-kalċju fid-demm għandhom jingħataw infużjonijiet ta' calcium gluconate hekk kif ikun klinikament indikat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

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

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

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

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

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

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

L-ewwel studju randomizzat, *double-blind* u kkontrollat bi placebo qabbel zoledronic acid 4 mg ma' placebo fil-prevenzjoni ta' effetti skelettriċi (SRE) f'pazjenti b'kanċer tal-prostata. Zoledronic acid 4 mg naqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' pazjenti li hassew mill-inqas effett skelettriku (SRE) wiehed, tawwal iż-żmien medju għall-ewwel SRE b' > 5 xhur, u naqqas l-inċidenza annwali ta' dawn l-effetti bħala rata għal kull pazjent – rata ta' morbożità skelettrika. Analizi ta' hafna avvenimenti f'daqqa wrew tnaqqis ta' 36% fir-riskju li wiehed jiżviluppa SRE fil-grupp fuq zoledronic acid 4 mg, meta mqabbel ma' pazjenti fuq placebo. Pazjenti fuq kura b'zoledronic acid 4 mg rrapportaw inqas żieda 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 ta' Zoledronic Acid Accord f'dawn il-pazjenti jinsabu f'Tabella 2.

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

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

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-għadam bir-radjazzjoni</u>	
	zoledronic acid 4 mg	Placebo	zoledronic acid 4 mg	Placebo	zoledronic acid 4 mg	Placebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporzjon ta' pazjenti b'SREs (%)	38	49	17	25	26	33
Valur-p	0.028		0.052		0.119	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	488	321	MM	MM	MM	640
Valur-p	0.009		0.020		0.055	

Rata ta' morbożità skelettrika	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
Valur-p	0.005		0.023		0.060	
Tnaqqis ta' riskju li wieħed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa ** (%)	36	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.002		MA		MA	

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

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

MM-Mhux Milħuq

MA-Mhux Applikabbli

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

	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-għadam bir-radjazzjoni</u>	
	zoledronic acid 4 mg	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 skelettrika	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
Valur-p	0.012		0.066		0.099	
Tnaqqis ta' riskju li wieħed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa** (%)	30.7	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.003		MA		MA	

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

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

MM-Mhux Milħuq

MA-Mhux Applikabbli

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

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

	Kwalunkwe SRE (+TIH)	Ksur*	Terapija tal-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 skelettrika	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
Valur-p	0.084		0.614		0.015	
Tnaqqis ta' riskju li wiehed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa ** (%)	16	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.030		MA		MA	

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

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

MM-Mhux Milhuq

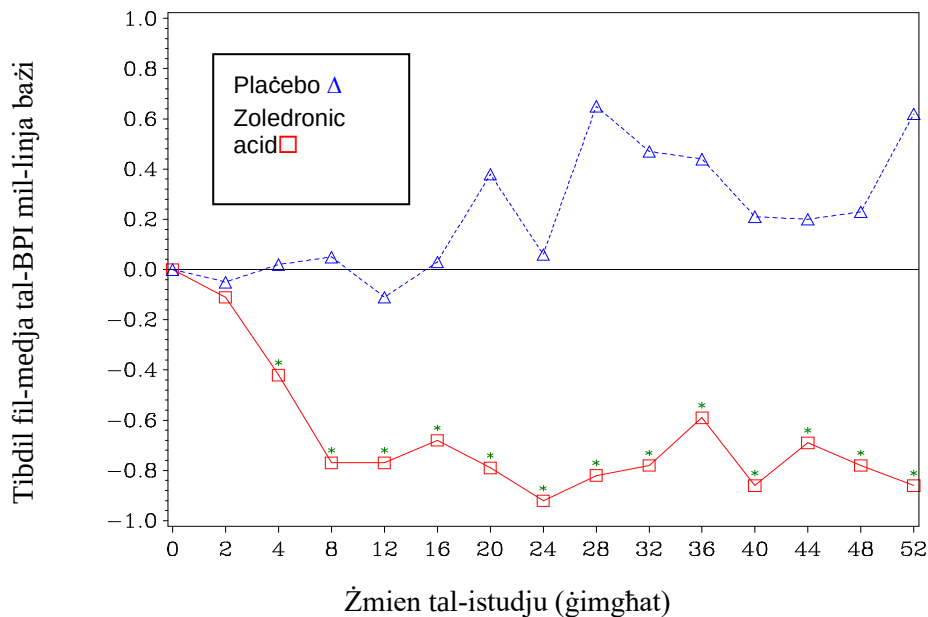
MA-Mhux Applikabbli

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

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

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

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



Studju CZOL446EUS122/SWOG

L-oġġettiv primarju ta' dan l-istudju msejjes fuq l-ożservazzjoni kien li tingħata stima tal-inċidenza kumulattiva ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) 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 jirrappreżentaw bl-aħjar mod il-kura akkademika u dik ibbażata fil-komunita'. Saret rakkomandazzjoni għal eżami tas-sniien fil-linja bażi imma dan ma kienx mandatorju.

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

Riżultati ta' provi kliniċi fil-kura ta' TIH

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

Biex jiġu evalwati l-effetti ta' 4 mg zoledronic acid mqabbla ma' dawg ta' pamidronate 90 mg, ir-riżultati ta' żewġ studji piviali multicentriċi f'pazjenti b'TIH ġew ikkombinati f'analizi ppjanata minn qabel. Il-livelli tal-kalċju fis-serum ikkoregħut, 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 ożservati:

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

	4 Ġurnata	7 Ġurnata	10 Ġurnata
--	-----------	-----------	------------

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

Iż-żmien medjan li ha l-livell tal-kalċju fid-demem biex mar lura għan-normal kien ta' 4t ijiem. Iż-żmien medjan biex jerġa' joġhla (il-livell tal-kalċju fis-serum ikkoreġut għall-albumina reġa' tela' għal ≥ 2.9 mmol/l) kien ta' 30 sa 40 ġurnata għall-pazjenti fuq kura b'zoledronic acid kontra s-17-il ġurnata f'pazjenti li kienu fuq pamidronate 90 mg (valuri-p: 0.001 għal 4 mg u 0.007 għal 8 mg zoledronic acid). Ma kienx hemm differenzi statistikament rilevanti bejn iż-żewġ dożi ta' zoledronic acid.

Fi provi kliniċi, 69 pazjent li rkadew jew ma kellhomx effett bl-ewwel kura (b'zoledronic acid 4 mg, 8 mg jew pamidronate 90 mg), reġġu għataw 8 mg zoledronic acid. Ir-rata ta' rispons f'dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 52%. Billi daww il-pazjenti reġġu għataw kura b'doża ta' 8 mg biss, m'hemmx tagħrif biex ikun jista' jittqabbel mar-rispons għad-doża ta' 4 mg zoledronic acid. Fi provi kliniċi fuq pazjenti b'żieda fil-livell tal-kalċju fid-demem minhabba tumuri (TIH), il-profil ta' sigurtà fost it-tliet gruppi ttrattati (zoledronic acid 4 mg u zoledronic acid 8 mg u pamidronate) kien l-istess mil-lat ta' tipi u severità.

Popolazzjoni pedjatrika

Riżultati ta' prova klinika fil-kura ta' osteoġenesi imperfetta 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 imperfetta severa (tipi I,III u IV) tqabblu ma' pamidronate mogħti għol-vina fi studju wieħed internazzjonali, multiċentriku, randomizzat, *open label* b'74 u 76 pazjent f'kull grupp ta' kura, rispettivament. Il-perjodu ta' żmien ta' kura tal-istudju kien ta' 12-il xahar u qabel dan kien hemm perjodu ta' testijiet ta' sħarriġ li dam minn 4- sa 9-ġimgħat u li matulu s-supplimenti tal-kalċju u l-vitamina D ittiehdu għal mill-anqas ġimgħatejn. Fil-programm kliniku pazjenti li l-età tagħhom kienet 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-kliwi u ġenerali fuq perjodu twil ta' żmien b'għoti ta' zoledronic acid darba jew darbtejn fis-sena fuq perjodu estiż ta' 12-il xahar ieħor ta' kura fi tfal li kienu temmew sena ta' kura b'zoledronic acid jew b'pamidronate fl-istudju prinċipali.

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

It-tipi ta' reazzjonijiet avversi osservati f'din il-popolazzjoni kienu jixxiebhu lil daww li deħru qabel fl-adulti b'tumuri avanzati li jinvolvu l-għadam (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet avversi kklassifikati taħt it-titli ta' frekwenza, huma elenkati f'Tabella 6.

Komuni (≥1/10)

Komuni (≥1/100 sa <1/10)

Mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100)

Rari (≥1/10,000 sa <1/1,000)

Rari ħafna (<1/10,000)

Mhux maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-dejta disponibbli).

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfetta severa¹

Disturbi fis-sistema nervuża		
	Komuni:	Ugħigh ta' ras
Disturbi fil-qalb		
	Komuni	Takikardija
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali		
	Komuni:	Nasofaringite
Disturbi gastrointestinali		
	Komuni hafna	Rimettar, tqalligh
	Komuni	Ugħigh fl-addome
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
	Komuni:	Ugħigh fl-idejn u s-saqajn, artralġja, ugħigh muskoluskelettriku
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
	Komuni hafna:	Deni, gheja
	Komuni:	Reazzjoni ta' fażi akuta, ugħigh
Investigazzjonijiet		
	Komuni hafna:	Ipokalcimija
	Komuni:	Ipofosfatimija

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

F'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfetta severa, zoledronic acid jidher li huwa assoċjat ma' riskji li jispikkaww-aktar bħalareazzjonijiet tal-fażi akuta, ipokalcimija u takikardija mingħajr spjegazzjoni, meta mqabbel ma' pamidronate, iżda din id-differenza naqset wara infużjonijiet sussegwenti.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott ta' referenza li fih zoledronic acid f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' żieda fil-livell tal-kalcju fid-demm kawża ta' tumuri u l-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi 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 kinux jiddependu fuq id-doża.

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

Zoledronic acid mogħti għol-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 immetabolizzat u jiġi eliminat fi stat mhux mibdul mill-kliwi. Fl-ewwel 24 siegħa, $39 \pm 16\%$ tad-doża mogħtija tiġi rkuprata fl-awrina, filwaqt li l-bqija tkun fil-parti l-kbira marbuta mat-tessut tal-għadam. Mit-tessut tal-għadam jiġihalla jmur lura bil-mod hafna għal goċ-ċirkolazzjoni sistemika u minn hemm jiġi eliminat mill-kliwi. It-tneħħija totali mill-ġisem hija ta' 5.04 ± 2.5 l/h, indipendenti mid-doża, u mhix affettwata minn sess, età, razza u piż tal-ġisem. Żieda fil-hin tal-infużjoni minn 5 għal 15-il minuta, ikkawżat tnaqqis ta' 30% fil-

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-hin.

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

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

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

Zoledronic acid ma juri l-ebda affinità għall-komponenti ċellulari tad-demm, u f'it li xejn jehel mal-proteini tal-plażma (madwar 56%), tkun xi tkun il-konċentrazzjoni ta' zoledronic acid.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi

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

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

Tossiċità akuta

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

Tossiċità sottokronika u kronika

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

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

Fi studji fl-annimali fuq tul ta' żmien b'doži parentali ripetuti, il-marġini tas-sigurtà relattivi mal-effetti fil-kliewi kienu żgħar imma l-livelli kumulattivi ta' mingħajr avvenimenti avversi (NOAELs) fi studji b'doża waħda (1.6 mg/kg) u studji b'doži multipli meħudin sa xahar (0.06-0.6 mg/kg/jum) ma indikawx effetti fil-kliewi f'doži ekwivalenti għal jew ogħla 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 gastrointestinali, fil-fwied, fil-milsa u fil-pulmun, u fil-postijiet minn fejn ikunu ngħataw l-injezzjoniet ġol-vini.

Tossiċità fis-sistema riproduttiva

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

Potenzjal mutaġenetiku u karċinoġeniku

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

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol(E421)
Sodium citrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Biex wieħed jevita inkompatibbiltajiet potenzjali, il-konċentrat ta' Zoledronic Acid Accord għandu jiġi ddilwit b'0.9% w/v soluzzjoni għall-Injezzjoni ta' sodium chloride jew b'5% w/v soluzzjoni ta' glucose.

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar.

L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu intweriet għal 36 siegħa f'temperatura ta' bejn 2 -8°C.

Wara d-dilwizzjoni: Minn aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandujintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien ta' kemm idum mahżuna hi u tintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma fir-responsabbiltà ta' min qed jużaha u normalment m'għandux ikun itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C, sakemm id-dilwizzjoni ma tkunx saret f'kundizzjonijiet asettiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.
Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna tas-soluzzjoni rikostitwita għall-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett tal-plastik ta' 5 ml tal-cycloolefine copolymer ċar b'tapp tal-lasktu chlorobutyl u għatu tal-aluminju b'għatu li jinjalabis-saba.

Il-pakketti fihom 1, 4 jew 10 kunjetti.

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

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

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

Informazzjoni addizzjonali dwar l-immaniġġar ta' Zoledronic Acid Accord, inkluż gwida dwar il-preparazzjoni ta' dozi mnaqqa hija pprovduta fis-sezzjoni 4.2.

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

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

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma rrakkomandati li ma jarmux Zoledronic Acid Accord mhux użata fis-sistema domestika tad-dranagg.

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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/13/834/001
EU/1/13/834/002
EU/1/13/834/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 16.01.2014
Data tal-aħħar tiġdid: 20 ta' Novembru 2018

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>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI 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

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

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

Prodotti mediċinali li jingħataw 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 Agġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe agġornament 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-immaniġġar tar-riskju(RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe agġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta l-pjan tal-immaniġġar tar-riskjujiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Mizuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TINTLEWA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

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

Kunnett wieħed fih 4 mg zoledronic acid (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: mannitol (E421), sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

1 wieħed

4 kunjetti

10 kunjetti

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

Użu għal ġol-vini wara li jiġi dilwit.

Biex jintuża darba biss.

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

Uża minnufih wara 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

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

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Spanja

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

EU/1/13/834/001-1 kunjetti
EU/1/13/834/002-4 kunjetti
EU/1/13/834/003-10 kunjetti

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

Barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zoledronic Acid Accord 4 mg/5 ml konċentrat sterili
Zoledronic acid
Użu għal ġol-vini biss wara li jiġi dilwit

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

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

5 ml

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel 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-ispiżjarjew l-infermirtiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjarjew l-infermirtiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Zoledronic Acid Accord u għalxiex jintuża

Is-sustanza attiva f'Zoledronic Acid Accord hija zoledronic acid li jagħmel parti minn grupp ta' sustanzi li jissejhu 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-kanċer minn sit primarju għall-għadam).
- **Biex ibaxxi l-livell tal-kalċju** fid-demm f'pazjenti adulti fejn il-livell huwa għoli wisq kawża tal-preżenza ta' tumur. It-tumuri jistgħu jgħagħglu r-rata normali ta' tibdil tal-għadam b'tali mod li jżiddied 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 Accord

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

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

M'għandekx tirċievi Zoledronic Acid Accord:

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

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Għid lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata Zoledronic Acid Accord:

- jekk għandek jew qatt kellek **problema fil-kliewi**.
- jekk għandek jew qatt kellek **uġiġh, nefha jew tnemnim** tax-xedaq, tħoss 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 Accord.
- jekk inti qed tiehu **kura fis-sniien** jew se jkollok tagħmel operazzjoni fis-sniien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi kkurat/a b'Zoledronic Acid Accord u għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament fis-sniien tiegħek.

Waqt it-trattament b'Zoledronic Acid Accord, għandek iżżomm iġjene tajba fil-ħalq (inkluż billi taħsel

snienek regolament) u tagħmel check-ups tas-snien regolari.

Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk tesprjenja problemi b'halqek jew bi snienek, bhal snien li jibdw jinqalgħu, ugiħ jew neffa, jew nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija, hekk kif dawn jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni li tissejjah osteonekrozi tax-xedaq.

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

Tnaqqis fil-livelli tal-kalċju fid-dem (ipokalcimija), li xi drabi jwassal għal bugħawwiegħ fil-muskoli, għilda xotta, sensazzjoni ta' ħruq, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'Zoledronic Acid Accord. Taħbit irregolari tal-qalb (aritmija tal-qalb), aċċessjonijiet, spażmu u għid tal-muskoli għall-għarrieda (tetanja) ġew irrappurtati kawża ta' ipokalcimija qawwija. F'xi waqtiet l-ipokalcimija tista' tkun ta' theddida għall-ħajja. Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, kellew lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk għandek ipokalcimija eżistenti minn qabel, din għandha tiġi kkoreġuta qabel tibda l-ewwel doża ta' Zoledronic Acid Accord. Inti se tingħata supplimenti adegwati ta' kalċju u vitamina D.

Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar

Zoledronic Acid Accord 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 Accord mhuwiex irrakkomandat sabiex jintuża f'adolexxenti u tfal taħt it-18-il sena.

Mediċini oħra u Zoledronic Acid Accord

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

- Aminoglikosidi (mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet severi), calcitonin (tip ta' mediċina użata biex tikkura l-osteoporozijewara l-menopawsa u iperkalċimija), diuretiċi loop (tip ta' mediċina biex tikkurapressjoni għoljajewedima) jew mediċini oħrali jibaxxul-kalċju, minhabba li meta jingħataw flimkien ma' bisfosfonati jistgħu jniżżlu l-livell tal-kalċju fid-dem għal wieħed baxx wisq.
- Thalidomide (mediċina użata għall-kura ta' ċerti tipi ta' kanċer tad-dem li jinvolvu l-għadam) jew xi mediċini oħra li jistgħu jagħmlulek ħsara fil-kliewi.
- Mediċini oħra li fihom zoledronic acid u li jintużaw għall-kuratal-osteoporozijewara mard ieħor mhux kanċer tal-għadam, jew kwalunkwe bisfosfonat ieħor, minhabba li l-effetti kkombinati ta' dawn il-mediċini meħudin flimkien ma' Zoledronic Acid Accord mhumieq magħrufin.
- Mediċini għal kontra t-tkattir mill-għid tal-provvista tad-dem (użati biex jitrattaw il-kanċer), minhabba li l-użu tagħhom flimkien ma' zoledronic acid kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ).

Tqala u treddigh

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

M'għandekx tingħata Zoledronic Acid Accord jekk qed tredda'.

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

Sewqan u thaddim ta' magni

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

Zoledronic Acid Accord fih is-sodium

Din il-medicina fiha anqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull kunjett, jigifieri hija essenzjalment "hielsa mis-sodju". Jekk it-tabib tieghek juza soluzzjoni ta' melh komuni biex jiddilwixxi Zoledronic Acid Accord, id-doża ta' sodium irċevuta tkun akbar.

3. Kif jintuza Zoledronic Acid Accord

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

Kemm jingħata Zoledronic Acid Accord

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

Kemm spiss jingħata Zoledronic Acid Accord

- Jekk qed tingħata l-kura għall-prevenzjoni ta' kumplikazzjonijiet fl-għadam minhabba l-metastasi fl-għadam, inti tingħata infużjoni waħda ta' Zoledronic Acid Accord kull tlieta sa erba' ġimgħat.
- Jekk qed tingħata l-kura sabiex jitnaqqas l-ammont ta' kalċju fid-demm tieghek, normalment tingħata biss infużjoni waħda ta' Zoledronic Acid Accord.

Kif jingħata Zoledronic Acid Accord

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

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

Jekk tingħata aktar Zoledronic Acid Accord milli suppost

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

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

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

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

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

- Uġigh fil-halq, fis-sniien u/jew fix-xedaq, nefha jew selhiet li ma jfiegħqu fil-halq jew fix-xedaq, tnixxija, tnemnin jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew iċ-ċaqliq ta' xi sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-ghadam fix-xedaq (osteonekrozi). Kellem lit-tabib jew lid-dentist tiegħek minnufih jekk thoss sintomi bħal dawn waqt li qed tiġi kkurat b'Zoledronic Acid Accord jew wara li twaqqaf il-kura.
- Ritmu irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni tal-atrija) deher f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw zoledronic acid għall-osteoporozzi ta' wara l-menopawża. Fil-preżent għadu mhux magħruf jekk zoledronic acid jikkawżawx dan ir-ritmu irregolari tal-qalb iżda għandek tirrapporta lit-tabib tiegħek jekk thoss sintomi bħal dawn wara li tkun ingħatajt zoledronic acid.
- Reazzjonijiet avversi severi: qtugħ ta' nifs, nefha l-aktar fil-wiċċ u l-griżmejn.

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

- Bħala konsegwenza ta' valuri baxxi tal-kalċju: taħbit irregolari tal-qalb (arritmija tal-qalb; kawża ta' ipokalcimija).
- Disturb tal-funzjoni tal-kliwi msejjaħ sindrome Fanconi (normalment se jkun iddeterminat mit-tabib tiegħek permezz ta' ċerti testijiet tal-awrina).

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

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

Mhux magħruf (il-frekwenza ma tistax tiġi kkalkulata mid-data disponibbli):

- Infjammazzjoni tal-kliwi (nefrite tubulointerstizjali): is-sinjali u s-sintomi jistgħu jinkludu tnaqqis fil-volum tal-awrina, demm fl-awrina, dardir, thossok ma tiflaħx b'mod ġenerali.

Avża lit-tabib tiegħek dwar xi wahda minn dawn l-effetti l-oħra mill-aktar fis possibbli:**Komuni hafna (tista' taffettwa aktar minn persuna 1 minn kull 10):**

- Livell baxx ta' fosfatid-demm.

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

- Uġigh ta' ras u sindrome bħal tal-influwenza b'deni, gheja, debbulizza, nġhas, tkexkix ta' bard u uġigh fl-ghadam, fil-ġogi u/jew fil-muskoli. F'hafna każijiet ma jkunx hemm bżonn kura speċifika għal dawn is-sintomi għax jitolqu fi żmien qasir (wara ftit sigħat jew ġranet).
- Reazzjonijiet gastrointestinali bħal dardir u remettar kif ukoll nuqqas ta' aptit.
- Kongunktivite.
- Livell baxx ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija).

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

- Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pressjoni baxxa.
- Uġigh fis-sider.
- Reazzjonijiet fil-ġilda (ħmura u nefha) fis-sit tal-infużjoni, raxx, ħakk.
- Pressjoni għolja, qtugħ ta' nifs, sturdament, ansjeta, disturb fl-irqad, disturbi fit-togħma, tregħid, tingiż jew titrix fl-idejn jew fis-saqajn, dijarea, stitikezza, uġigh addominali, halq xott.
- Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm u ta' plejtlits tad-demm.
- Livell baxx ta' manjesju u potassju fid-demm. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan u se jiehu kwalunkwe miżuri meħtieġa.
- Żieda fil-piż.

- Żieda fl-gharaq.
- Ngħas.
- Vista m'ajpra, hrug ta' dmugh fl-ghajnejn, sensitività tal-ghajn għad-dawl.
- Kesha f'daqqa b'hass hażin, dgħufija jew kollass.
- Diffikultà fit-tehid tan-nifs bi tharhir jew sogħla.
- Urtikarja.

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

- Qalb thabbat bil-mod.
- Konfużjoni.
- B'mod rari jista' jsehh ksur mhux tas-soltu tal-ghadam 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 jewskumditàfil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa minhabba li dan jista' jkun sinjal bikri li jista' jkun hemm ksur fl-ghadma tal-koxxa.
- Mard tal-pulmun interstizjali (infjammazzjoni tat-tessut madwar il-boroż tal-arja tal-pulmuni)
- Sintomi jixbħu lill-influenza inkluż artrite u nefħa fil-ġogi.
- Hmura u/jew nefħa fl-ghajn li tkun bl-uġiġħ

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

- Hass hażin minhabba pressjoni baxxa.
- Uġiġħ qawwi fl-ghadam, fil-ġogi u/jew fil-muskoli, li xi kultant jikkawża diżabbiltà.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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 Zoledronic Acid Accord

It-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek jafu kif għandhom jaħżnu Zoledronic Acid Accord kif suppost (ara sezzjoni 6).

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Zoledronic Acid Accord

- Is-sustanza attiva hi zoledronic acid. Kunjett wieħed fih 4 mg zoledronic acid (bħala monoidrat).
- Is-sustanzi l-oħra huma: mannitol, sodium citrate, ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Zoledronic Acid Accord u l-kontenut tal-pakkett

Zoledronic Acid Accord jiġi bħala konċentrat likwidu f'kunjett. Kunjett wieħed fih 4 mg ta' zoledronic acid.

Kull pakkett fih il-kunjett bil-konċentrat. Zoledronic Acid Accord jiġi f'pakketti ta' 1, 4 jew 10 kunjetti. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għalskop kummerċjali.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u Manifattur

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,

Spanja

Manifattur

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Il-Polonja

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

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Kif tipprepara u tagħti Zoledronic Acid Accord

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

Thallatx il-konċentrat ta' Zoledronic Acid Accord ma' soluzzjonijiet li jkun fihom il-kalċujew soluzzjonijiet li jkun fihom *divalent cations* oħrajn, bħalma hi s-soluzzjoni *lactated Ringer*.

Istruzzjonijiet biex tipprepara d-doži meħtieġa ta' Zoledronic Acid Accord:

Iġbed il-volum meħtieġ tal-konċentrat likwidu (4 mg/5 ml), kif ġej:

- 4.4 ml għal doża ta' 3.5 mg
 - 4.1 ml għal doża ta' 3.3 mg
 - 3.8 ml għal doża ta' 3.0 mg
- Biex tintuża darba biss. Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema. Għandha tintuża soluzzjoni ċara biss mingħajr frak u tibdil fil-kulur. Wieħed għandu jsegwi t-tekniki aseptiċi waqt it-tnejja tal-infużjoni.
 - L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 36 siegħa f'2 – 8 °C. Minn aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni ddilwita għandha tintuża minnufih. Jekk ma tintużax minnufih, iż-żmien ta' kemm iddum mahżuna hi u tintuża u l-kundizzjonijiet qabel ma tintuża huma fir-responsabbiltà ta' min qed jużaha u normalment m'għandux ikun itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C-8°C. Is-soluzzjoni mkessha għandha tkun ekwilibrata skont it-temperatura ambjentali qabel ma tingħata.
 - Is-soluzzjoni ta' zoledronic acid tingħata darba bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 15-il minuta f'pajp separat għall-infużjoni. L-istat ta' idratazzjoni tal-pazjenti għandu jiġi assessjat qabel u wara li jingħata Zoledronic Acid Accord, sabiex wieħed 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 Accord.
 - Billi m'hemmx tagħrif fuq il-kompatibbiltà ta' Zoledronic Acid Accord ma' sustanzi oħrajn li jingħataw ġol-vini, Zoledronic Acid Accord m'għanduqatt jithallat ma' mediċini/sustanzi oħrajn u dejjem għandha tingħata minn go pajp għall-infużjoni separat.

Kif taħžen Zoledronic Acid Accord

- Żomm Zoledronic Acid Accord fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.
- Tużax Zoledronic Acid Accord wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-pakkett.
- Il-kunjett mhux miftuħ m'għandux bżonn hażna speċjali.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni ddilwita għandha tintuża minnufih sabiex tkun evitata kontaminazzjoni bil-mikrobi.