

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic Acid Hospira 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 fih 0.8 mg zoledronic acid (bħala monohydrate)

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 ta' calcium fid-demm kawżat minn tumur) f'pazjenti adulti b'kanċer avvanzat li jnvolvi l-għadam.
- Kura ta' pazjenti adulti b'żieda fil-livell ta' calcium fid-demm kawża ta' tumuri (TIH – Tumour-Induced Hypercalcaemia).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

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

Pożoloġija

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

Adulti u persuni anzjani

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

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

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

Kura ta' TIH

Adulti u persuni anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

TIH:

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

Prevenzjoni ta' problemi marbuta mal-iskelettru f'pazjenti b'kancer avvanzat li jinvolti l-għadam:

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

F'pazjenti b'metastasi fl-għadam li jkollhom indeboliment tal-kliewi hafif għal moderat qabel tibda t-terapija, li għal din il-popolazzjoni titqies bħala CLcr 30 - 60 ml/min, id-doži ta' zoledronic acid Hospira li ġejjin huma rrakkomandati (ara wkoll sezzjoni 4.4):

Tneħħija tal-kreatinina mal-linja bażi (ml/min)	Doża ta' zoledronic acid rakkomandata*
>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 kienet preżunta mira ta' AUC ta' 0.66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Id-doži mnaqqsa għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi huma mistennija li 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-aġġar. Fil-provi kliniċi d-deterjorament tal-funzjoni tal-kliewi ġiet definita hekk:

- Għall-pazjenti b'linja bażi normali ta' kreatinina fis-serum (<1.4 mg/dl jew <124 $\mu\text{mol/l}$), zieda ta' 0.5 mg/dl jew 44 $\mu\text{mol/l}$;
- Għall-pazjenti b'linja bażi anormali ta' kreatinina (>1.4 mg/dl jew >124 $\mu\text{mol/l}$), zieda ta' 1.0 mg/dl jew 88 $\mu\text{mol/l}$.

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' zoledronic acid fit-tfal ta' bejn is-sena u s-17-il sena ma ġewx determinati

s'issa. Dejta disponibbli hi deskritta fis-sezzjoni 5.1 imma l-ebda rakkomandazzjoni fuq il-pożologija ma tista' tinghata.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu għal ġol-vini.

Zoledronic acid Hospira konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni, iddilwit aktar f' 100 ml (ara sezzjoni 6.6), għandu jinghata bħala infużjoni waħda ġol-vini għal mhux inqas minn 15-il minuta.

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

Istruzzjonijiet biex tipprepara dożi mnaqqsa ta' Zoledronic Acid Hospira

Igħbed volum xieraq tas-soluzzjoni rrikostitwita hekk:

- 4.4 ml għal doża ta' 3.5 mg
- 4.1 ml għal doża ta' 3.3 mg
- 3.8 ml għal doża ta' 3.0 mg

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jinghata, ara sezzjoni 6.6. L-ammont miġbud tal-konċentrat għandu jiġi ddilwit aktar f' 100 ml ta' 9% w/v ta' soluzzjoni sterili ta' sodium chloride (ara sezzjoni 4.4) jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose għall-injezzjoni. Id-doża għandha tinghata bħala infużjoni waħda ġol-vina fuq mhux anqas minn 15-il minuta.

Il-konċentrat ta' zoledronic acid m'għandux jithallat mal-kalcju jew ma' soluzzjoni oħra għall-infużjoni li fiha katazzjoni divalenti bhas-soluzzjoni *lactated* ta' Ringer, u għandu jinghata bħala soluzzjoni waħda minn ġol-vini f'pajp tal-infużjoni għalih.

Il-pazjenti għandhom jinżammu idratati sew kemm qabel kif ukoll wara l-ġhoti ta' Zoledronic Acid Hospira.

4.3 Kontra-indikatazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal bisphosphonates oħra jew għal kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati f'sezzjoni 6.1
- Treddiġh (ara sezzjoni 4.6)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

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

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

Prodotti oħra li fihom zoledronic acid bħala s-sustanza attiva huma disponibbli għal indikazzjonijiet ta' osteoporozzi u għat-trattament tal-marda tal-ghadam ta' Paget. Pazjenti li qed jiġu ttrattati b'Zoledronic Acid Hospira m'għandhomx jiġu kkurati bi prodotti bħal dawn 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 deterjorament fil-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu eżaminati b'mod xieraq sabiex jitqies jekk il-benefiċċju li titkompla l-kura b'zoledronic acid jisboqx ir-riskju li jista' jkun hemm.

Id-deċiżjoni li jiġu kkurati pazjenti b'metastasi fl-ghadam biex tilqagħlhom 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 deidratazzjoni, indeboliment tal-kliwi li jkun hemm minn qabel, ħafna cikli ta' zoledronic acid u biphosphonates 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. Židiet tal-kreatinina fis-serum isehħu wkoll f'xi pazjenti li jingħataw 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 ta' kreatinina fis-serum evalwati qabel kull doża ta' zoledronic acid. Malli tinbeda l-kura f'pazjenti b'metastasi tal-ghadam li jkollhom indeboliment tal-kliwi ħafif għal moderat, dozi aktar baxxi ta' zoledronic acid huma rrakkomandati. F'pazjenti li jkollhom sinjali li juru li l-kliwi sejrjn għall-agħar waqt il-kura, zoledronic acid għandu jitwaqqaf. Zoledronic acid jista' jerga jingħata meta l-kreatinina fis-serum terġa lura għal 10% tal-linja bażi. Il-kura b'zoledronic acid għandha titkompla bl-istess doża bħal dik mogħtija qabel l-interruzzjoni tal-kura.

Minhabba l-impatt potenzjali ta' zoledronic acid fuq il-funzjoni tal-kliwi, u minhabba nuqqas ta' tagħrif kliniku dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (definit fi provi kliniċi bħala livell ta' kreatinina fis-serum ta' $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ jew $\geq 4.5 \text{ mg/dl}$ għal pazjenti b'TIH u $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ jew $\geq 3.0 \text{ mg/dl}$ għal pazjenti b'kanċer u metastasi fl-ghadam, rispettivament) fil-linja bażi u minhabba t-tagħrif farmakokinetiku limitat f'pazjenti li fil-linja bażi għandhom indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), l-użu ta' zoledronic acid f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliwi mhux irrakkomandat.

Insuffiċjenza epatika

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

Osteonekrozi

Osteonekrozi tax-xedaq

Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ - osteonecrosis of the jaw) kienet irrappurtata b'mod mhux komuni fi provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jirċievu zoledronic acid. Skont l-esperjenza miksuba wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq kif ukoll studji xjentifiċi ppubblikati, jidher li żdiedet il-frekwenza ta' rapporti ta' ONJ abbażi tat-tip ta' tumor (kanċer avvanzat tas-sider, myeloma multipla). Studju wera li ONJ kienet iktar komuni fost pazjenti b'myeloma meta mqabbel ma' tipi oħrajn ta' kanċers (ara sezzjoni 5.1).

Il-bidu tat-trattament jew ta' kors ġdid ta' trattament għandu jiġi ttardjat f'pazjenti b'leżjonijiet

miftuħa u mhux imfejqa ta' tessut artab fil-ħalq, minbarra f' sitwazzjonijiet ta' emergenza medika. Huwa rrakkomandat li ssir eżaminazzjoni dentali b' dentistrija preventiva xierqa u stima tal-benefiċċju/riskju individwali qabel jibda jingħata trattament b' bisphosphonates f' pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju konkomitanti.

Il-fatturi ta' riskju li ġejjin għandhom jiġu kkonsidrati meta jiġi evalwat r-riskju ta' individwu li jiżviluppa ONJ:

- Il-qawwa tal-bisphosphonate (riskju oġġla għal komposti qawwija ħafna), mnejn jingħata (riskju oġġla għal għoti parenterali) u doża kumulattiva ta' bisphosphonate.
- Kanċer, kundizzjonijiet li fl-istess waqt idgħajfu lill-pazjent (eż. anemija, mard tal-koagulazzjoni, infezzjoni), it-tipjip.
- It-terapiji konkomitanti: kimoterapija, inibituri tal-aġġoġenesi (ara sezzjoni 4.5), radjoterapija għar-ras u għall-ghonq, kortikosteroidi.
- Storja ta' mard dentali, iġene orali f'jakka, mard perijodontali, proċeduri dentali invażivi (eż. qluġħ ta' snien) u dentaturi li ma ġewx imqegħda tajjeb.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegġa jżommu iġjene tajba fil-ħalq, jagħmlu check-ups dentali regolari u jirrapportaw minnufih kwalunkwe sintomi fil-ħalq bħal ċaqliq ta' snien, uġiġħ jew nefħa, jew nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija waqt it-trattament b' zoledronic acid.

Meta jkunu qed jingħataw il-kura, il-proċeduri invażivi tas-snien għandhom jitwettqu biss wara konsiderazzjoni b' attenzjoni u għandu jiġi evitat li dawn jitwettqu qrib ħafna l-għoti ta' zoledronic acid. Għall-pazjenti li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq waqt terapija b' bisphosphonates, proċeduri ta' kirurġija fis-snien jistgħu jaggravaw il-kundizzjoni. Għall-pazjenti li jkollhom bżonn proċeduri fis-snien, m'hemmx tagħrif li jindika jekk il-waqfien tal-kura b' bisphosphonate jnaqqasx ir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq.

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

Osteonekrozi ta' siti anatomiċi ohra

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

Barra dan, kien hemm rapporti sporadiċi ta' osteonekrozi ta' siti ohra, inklużi l-ġenbejn u l-wirk, irrapportati l-aktar f' pazjenti adulti bil-kanċer ittrattati b' Zoledronic Acid Hospira.

Uġiġħ muskoluskelettriku

Mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, uġiġħ sever u kultant li jnaqqas il-hila tal-movimenti fl-għadam, ġogi u/jew muskoli kienu rrapportati f' pazjenti li jkunu qed jieħdu zoledronic acid. Madankollu 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 ħargulhom is-sintomi meta reġġu ngħataw zoledronic acid jew bisphosphonate ieħor.

Ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

Ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-għadam 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 mmejjejl jista' jsehh matul l-ghadma kollha tal-wirk minn eżatt taht il-*lesser trochanter* sa eżatt fuq is-*supracondylar flare*. Dan il-ksur isehh wara xi daqqa hafifa jew minghajr ma jkun hemm l-ebda impatt u xi pazjenti jkollhom uġiħ fil-koxxa jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq, li hafna drabi jkun assoċjat ma' karatteristiċi ta' ksur minn stress f'immagini, minn ġimghat sa xhur qabel il-pazjent ikollu ksur totali tal-ghadma tal-wirk. Spiss il-ksur ikun fuq iż-żewġ naħat; għaldaqstant il-wirk oppost għandu jiġi eżaminat f'pazjenti kkurati bil-bisphosphonate li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. Kien irrappurtat ukoll li dan il-ksur ma jfiegħx sew. F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-ghadma tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bil-bisphosphonate sakemm il-pazjent issirlu evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju.

Waq t kura bil-bisphosphonate l-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jirrappurtaw kwalunkwe uġiħ 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-ghadma tal-wirk.

Ipokalcimija

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

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża. Pazjenti fuq dieta baxxa mis-sodium jistgħu jiġu mgħarrfa li dan il-prodott mediċinali hu essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

Dan il-prodott mediċinali jista' jiġi rikostitwit b'soluzzjonijiet li fihom is-sodium (ara sezzjoni 4.2) u dan għandu jiġi kkunsidrat b'rabta mat-total ta' sodium mis-sorsi kollha li se jingħata l-pazjent.

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra u forom ora ta' interazzjoni

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

Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti bisphosphonates ma' aminoglycosides, calcitonin jew diuretiki loop minhabba li dawn jista' jkollhom effett addittiv, li jirriżulta f'livell baxx ta' kalċju fis-serum għal perijodi itwal milli jkun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.4).

Wiehed għandu joqgħod attent meta zoledronic acid jintuża flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li jistgħu jikkawżaw tossiċità tal-kliwi. Wiehed għandu joqgħod attent ukoll għall-possibiltà li l-livelli ta' magnesium fid-demmi jaqgħu matul il-kura.

F'pazjenti b'majeloma multipla, ir-riskju ta' disfunzjoni tal-kliwi jista' jiżdied meta Zoledronic Acid Hospira jintuża flimkien ma' thalidomide.

Hija rrikmandata l-kawtela meta Zoledronic Acid Hospira jingħata ma' prodotti mediċinali antiangiogeniċi minhabba li kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' ONJ f'pazjenti kkurati b'dawn il-prodotti mediċinali fl-istess waqt.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' zoledronic acid waqt it-tqala. Studji fl-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. Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal.

Treddigh

Mhux magħruf jekk zoledronic acid joħroġ mal-halib tas-sider tal-mara. Zoledronic acid huwa kontraindikat 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 eżagerati meqjusin li huma relatati mal-inibizzjoni tal-kompost tal-metabolizzazzjoni tal-kalcju tal-iskelettru, li tirriżulta f'ipokalcimja ta' daww li jkun 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' nġhas, jista' jkollhom influwenza fuq il-hila li ssuq jew thaddem magni, għaldaqstant wiehed għandu joqgħod attent meta juża Zoledronic Acid Hospira waqt li qed issuq jew ihaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi żmien tlett ijiem wara l-ġħoti ta' zoledronic acid, giet irrappurtata spiss reazzjoni ta' fażi akuta, b'sintomi li jinkludu uġiġħ fl-għadam, deni, gheja, artralġja, mijalġja, tertir u artrite b'nefha sussegwenti fil-ġogi; dawn is-sintomi normalment jgħaddu fi ftit granet (ara d-deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi 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, ipokalcimja, fibrillazzjoni tal-atrija, anafilassi, marda tal-interstizju tal-pulmun. Il-frekwenzi għal kull wiehed minn dawn ir-riskji identifikati jidhru f'Tabella 1.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

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

Tabella 1

Ir-reazzjonijiet avversi qegħdin imqassmin taħt it-titlu tal-frekwenza, l-aktar frekwenti l-ewwel, bil-konvenzjoni: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>		
	Komuni:	Anemija
	Mhux komuni:	Thromboċitopenja, lewkopenja
	Rari:	Panċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>		
	Mhux komuni:	Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva
	Rari:	Edema anġionewrotika
<i>Disturbi psikjatriċi</i>		
	Mhux komuni:	Ansjetà, disturbi fl-irqad
	Rari:	Konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		
	Komuni:	Uġiġ ta' ras
	Mhux komuni:	Sturdament, parasteżija, disgewżja, ipoesteżija, iperesteżija, tregħid, ħedla ta' nġhas
	Rari ħafna:	Konvulżjonijiet, ipoesteżija u tetanja (kawża ta' ipokalcimija)
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>		
	Komuni:	Konġunktivite
	Mhux komuni:	Vista mċajpra, sklerite u infjammazzjoni orbitali
	Rari:	Uveite
	Rari ħafna:	Episklerite
<i>Disturbi fil-qalb</i>		
	Mhux komuni:	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa, fibrillazzjoni atrijali, pressjoni baxxa li twassal għal sinkope jew kollass ċirkolatorju
	Rari:	Bradikardja, aritmija tal-qalb (kawża ta' ipokalcimija)
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
	Mhux komuni:	Qtuġ ta' nifs, sogħla, għafis tal-bronki
	Rari:	Mard interstizzjali tal-pulmun
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
	Komuni:	Dardir, rimettar, telf ta' aptit
	Mhux komuni:	Dijarea, stitikezza, uġiġ addominali, dispepsja, stomatite, ħalq xott
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>		
	Mhux komuni:	Ħakk, raxx, (inklużi raxx bi ħmura u dak makulari), żieda fl-għaraq

<i>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		
	Komuni:	Uġiġh fl-għadam, mijalġja, artralġja, uġiġh 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-kliewi u fis-sistema urinarka</i>		
	Komuni:	Indeboliment renali
	Mhux komuni:	Insuffiċjenza renali, ematurja, proteinurja
	Rari	Sindrome Fanconi Akkwiziżta
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
	Komuni:	Deni, sindrome li tixbah l-influenza (li jinkludi għeja, tertir, thossok marid u ssir ruxxan)
	Mhux komuni:	Astenja, edima periferali, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludi uġiġh, irritazzjoni, nefħa, ebusija), uġiġh fis-sider, u žieda 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:	Livell baxx ta' phosphate fid-demm
	Komuni:	Žieda fil-livelli tal-kreatinina u urea fid-demm, livell baxx tal-kalċju fid-demm
	Mhux komuni:	Livell baxx ta' magnesium fid-demm. Livell baxx ta' potassium fid-demm
	Rari:	Livell għoli ta' potassium u ta' sodium fid-demm

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Indeboliment tal-funzjoni renali

Zoledronic acid ġie assoċjat ma' rapporti ta' nuqqas ta' funzjoni renali. F'għabra ta' diversi analiżi dwar is-sigurtà waqt il-provi ta' reġistrazzjoni ta' zoledronic acid għall-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti li għandhom kancer avvanzat li jnvolvi l-għadam, il-frekwenza ta' episodji avversi ta' indeboliment tal-kliewi li jistgħu jkunu relatati ma' zoledronic acid (reazzjonijiet avversi) kienet kif ġej: majeloma 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 konkometanti ta' mediċini nefrotossici jew l-użu ta' hin iqsar ta' infużjoni minn dak attwalment irrakkomandat. Id-deterjorament renali, il-progressjoni għall-insuffiċjenza renali u d-dijaliżi ġew irrapportati f'pazjenti wara d-doża tal-bidu jew wara doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi tax-xedaq

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

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

Fibrillazzjoni tal-atrija

Fi prova waħda kkontrollata, *double-blind* u magħmula b'mod każwali fuq 3 snin li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' 5 mg ta' zoledronic acid darba fis-sena mqabbel ma' placebo fil-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża (PMO), l-inċidenza globali ta' fibrillazzjoni tal-atrija kienet ta' 2.5% (96 minn 3,862) u 1.9% (75 minn 3,852) f'pazjenti li kienu 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 daww b'4 mg ta' zoledronic acid (zoledronic acid) kull 3-4 ġimgħat f'pazjenti tal-onkoloġija. Il-mekkaniżmu wara ż-żieda fl-inċidenza ta' fibrillazzjoni tal-atrija f'din l-unika prova klinika m'huwiex magħruf.

Reazzjoni ta' fażi akuta

Din ir-reazzjoni avversa kontra l-medicina tikkonsisti f'sensiela ta' sintomi li jinkludu deni, mijalġja, uġiġħ ta' ras, uġiġħ fl-estremijiet, nawsja, rimettar, dijarea, artralġja 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 jixbħu l-influwenza" jew "ta' wara d-doża".

Ksur atipiku tal-wirk

Matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq dawn ir-reazzjonijiet kienu rrapportati (frekwenza rari): ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-għadma tal-wirk (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonate).

ADRs marbutin ma' ipokalcimija

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

L-esperjenza klinika b'doża eċċessiva akuta ta' zoledronic acid hija limitata. L-ghoti ta' doži sa 48 mg ta' zoledronic acid bi żball ġew irrapportati. Pazjenti li nġataw doži oġħla minn daww irrakkommandati (ara sezzjoni 4.2) għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa peress li deher indeboliment tal-funzjoni renali (li jinkludi insuffiċjenza renali) u anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum (li jinkludu tal-calcium, phosphorus u magnesium). F'każ li l-livell ta' kalċju fid-demm jonqos, infużjonijiet ta' calcium gluconate għandhom jingħataw hekk kif ikun klinikament indikat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti mediċinali għall-kura ta' mard tal-għadam, bisphosphonates, Kodiċi ATC: M05BA08

Zoledronic acid jappartjeni għall-klassi ta' bisphosphonates u jaħdem l-aktar fuq l-għadam. Huwa impeditur tar-risorbiment tal-għadam minn osteoklasts.

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

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

- *In vivo*: Impediment tar-risorbiment tal-għadam minn osteoklasts, biex b'hekk ibiddlu l-mikro-ambjent tal-mudullun u allura titnaqqaslu l-hila li jkattar iċ-ċelluli tat-tumur, għandu effett kontra t-tkattir mill-ġdid tal-provvista ta' demm lit-tumur u effett kontra l-uġigh.
- *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 sinergistiku ma' prodotti mediċinali oħrajn kontra l-kanċer biex jagħmel effett li jfixxkel 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 avvanzat li jinvolvi l-għadam

L-ewwel studju każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo qabbel zoledronic acid 4 mg ma' placebo fil-prevenzjoni ta' effetti marbuta mal-iskelettru (SRE-skeletal related events) f'pazjenti b'kanċer tal-prostata. Zoledronic acid 4 mg naqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' pazjenti li hassew mill-inqas effett skelettriku wiehed, tawwal il-medja taż-żmien għall-ewwel SRE b' > 5 xhur, u naqqas l-inċidenza annwali ta' dawn l-effetti bħala rata għal kull pazjent – rata ta' morbożità skeletrika. Analizi ta' hafna avvenimenti f'daqqa wrew tnaqqis ta' 36% fir-riskju li wiehed jiżviluppa SRE fil-grupp ta' zoledronic acid 4 mg, meta mqabbel ma' pazjenti fuq placebo. Pazjenti fuq kura b'zoledronic acid 4 mg rrapurtaw inqas zieda fl-uġigh minn dawk li kienu fuq placebo, u d-differenza kienet sinifikanti fit-3, 9, 21 u 24 xhar. Pazjenti fuq zoledronic acid 4 mg sofrew anqas ksur patoloġiku. L-effetti tal-kura kienu inqas f'pazjenti li kellhom leżjonijiet blastiċi. Riżultati li juru l-effikaċja f'dawn il-pazjenti jinsabu f'Tabella 2.

Fi studju ieħor li 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 skeletrika. Analizi ta' hafna avvenimenti f'daqqa wrew tnaqqis ta' 30.7% tar-riskju li wiehed jiżviluppa SRE għal dawk fuq kura b'zoledronic acid 4 mg, meta mqabbla ma' pazjenti fuq placebo. Riżultati dwar l-effikaċja jinsabu f'Tabella 3.

Tabella 2: Riżultati ta' effikaċja (pazjenti b'kanċer tal-prostata li qed jiehdu kura b'ormoni)						
	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-għadam bir-radjazzjoni</u>	
	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporzjon ta' pazjenti b'SREs (%)	38	49	17	25	26	33
Valur-p	0.028		0.052		0.119	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	488	321	MM	MM	MM	640
Valur-p	0.009		0.020		0.055	
Rata ta' morbożità skeletrika	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
Valur-p	0.005		0.023		0.060	
Tnaqqis ta' riskju li wieħed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa ** (%)	36	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.002		MA		MA	

* Jinkludi ksor fl-għadam tas-sinsla tad-dahar u wkoll ksor band'ohra

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

MM Mhux Milhuq

MA Mhux Applikabbli

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja (pazjenti b'tumuri solidi ohra barra daww tas-sider u tal-prostata)						
	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-għadam bir-radjazzjoni</u>	
	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporzjon ta' pazjenti b'SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Valur-p	0.039		0.064		0.173	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	236	155	MM	MM	424	307
Valur-p	0.009		0.020		0.079	
Rata ta' morbożità skeletrika	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
Valur-p	0.012		0.066		0.099	
Tnaqqis ta' riskju li wieħed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa** (%)	30.7	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.003		MA		MA	

* Jinkludi ksor fl-għadam tas-sinsla tad-dahar u daww band'ohra

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

MM Mhux Milhuq

MA Mhux Applikabbli

Fi prova ta' III fażi double-blind u b'pazjenti magħżula, 4 mg ta' zoledronic acid jew 90 mg ta' pamidronate, mogħtija kull 3 sa 4 gimghat ġew imqabbla f'pazjenti b'majeloma multipla jew kanċer tas-sider li kellhom mill-inqas leżjoni waħda fl-għadam. Ir-riżultati wrew li 4 mg zoledronic acid kellu effikaċja komparabbli ma' 90 mg pamidronate fil-prevenzjoni ta' SREs. Analizi ta' 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 ta' effikaċja (pazjenti b'kanċer fis-sider jew b'majeloma multipla)						
	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-għadam bir-radjazzjoni</u>	
	zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporzjon ta' pazjenti b'SREs (%)	48	52	37	39	19	24
Valur-p	0.198		0.653		0.037	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	376	356	MM	714	MM	MM
Valur-p	0.151		0.672		0.026	
Rata ta' morbożità skeletrika	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
Valur-p	0.084		0.614		0.015	
Tnaqqis ta' riskju li wieħed jiżviluppa 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 bnadi oħra

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

MM Mhux Milhuq

MA Mhux Applikabbli

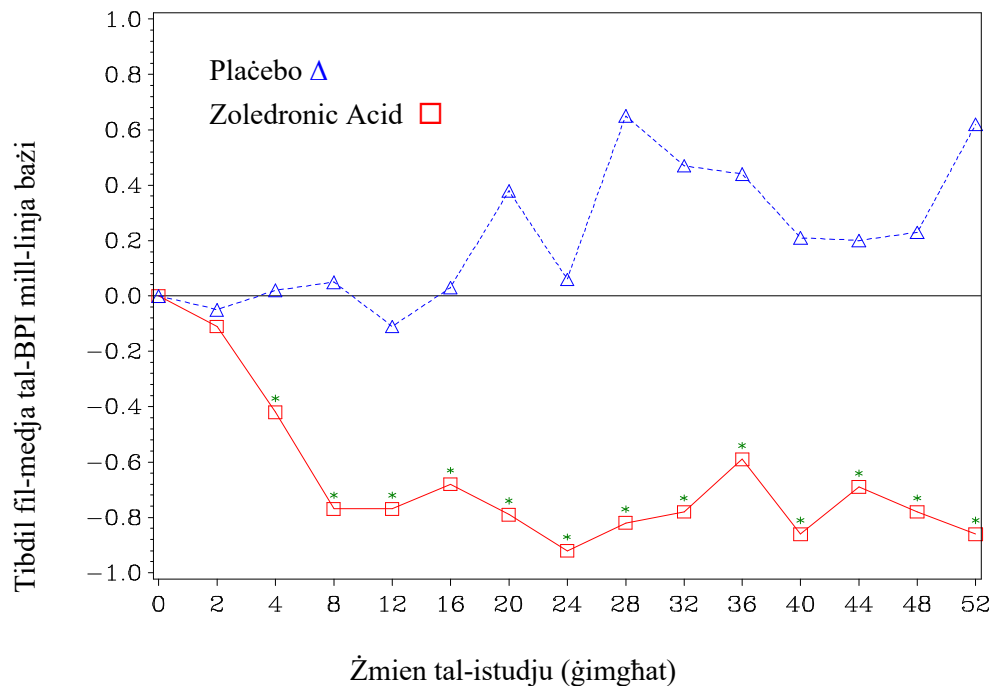
Zoledronic acid 4 mg kien studjat ukoll fi prova double-blind, b'individwi magħżula b'mod każwali, kontrollata bi placebo f'228 pazjent b'metastasi tal-għadam dokumentata minn kanċer tas-sider sabiex ikun evalwat l-effett ta' 4 mg ta' zoledronic acid fuq ir-rata tal-proporzjon tal-każijiet relatati mal-għadam (SRE), kalkulat bħala n-numru totali ta' każijiet ta' SRE (bl-esklużjoni ta' iperkalċimja u rrangata għall-qabel il-ksur), diviż mat-totali tal-perijodu ta' riskju. Il-pazjenti jirċievu jew 4 mg zoledronic acid jew placebo kull erba' gimghat għal sena. Il-pazjenti kienu mqassmin l-istess fil-grupp ikkurat b'zoledronic acid u dak bi placebo.

Ir-rata ta' SRE (każijiet/sena persuna) kienet ta' 0.628 għal zoledronic acid u 1.096 għall-placebo. Il-proporzjon ta' pazjenti li almenu kellhom SRE wieħed (bl-esklużjoni ta' iperkalċimja) kienet 29.8% fil-grupp ikkurat b'zoledronic acid kontra 49.6% fil-grupp tal-placebo (p=0.003). Iż-żmien medjan sabiex beda l-ewwel SRE ma ntlahaqx fil-fergħa kkurata b'zoledronic acid meta ntemm l-istudju u

kien imtawwal b'mod sinifikanti meta mqabbel mal-placebo ($p=0.007$). Zoledronic acid 4 mg naqqas ir-riskju ta' SRE's b'41% f'analizi ta' hafna avveniment (proporzjon tar-riskju=0.59, $p=0.019$) meta mqabbel mal-placebo.

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

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



Studju CZOL446EUS122/SWOG

L-oġġettiv primarju ta' dan l-istudju msejjes fuq l-osservazzjoni kien li tingħata stima tal-inċidenza kumulattiva ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) wara 3 snin f'pazjenti bil-kanċer b'metastasi fl-għadam li jkunu qed jingħataw zoledronic acid. Ingħatat 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 shiħ ta' ONJ ikkonfermati wara 3 snin kienet ta' 2.8% (95% CI: 2.3-3.5%). Ir-rati kienu 0.8% fl-1 sena u 2.0% fit-2 sena. Ir-rati tat-3 sena kkonfermaw li ONJ kienet l-oġġla f'pazjenti b'myeloma (4.3%) u l-inqas f'pazjenti b'kanċer tas-sider (2.4%). Il-każijiet ta' ONJ ikkonfermati kienu oġġla b' mod statistikament sinifikanti f'pazjenti b'myeloma multipla ($p=0.03$) meta mqabbel ma' kanċers oħrajn meħudin flimkien.

Riżultati ta' provi kliniċi fil-kura ta' TIH

Studji kliniċi ta' żieda fil-livell ta' kalċju fid-demmm minhabba tumuri (TIH) urew li l-effett ta' zoledronic acid huwa karatterizzat minn tnaqqis ta' kalċju fis-serum u tnaqqis fl-eliminazzjoni ta'

kalċju fl-awrina. Fi studji ta' Fazi I għat-tfittxija tad-doża li għandha tingħata f'pazjenti b'TIH ta' grad hafif sa moderat, id-dożi effettivi li ġew ittestjati kienu fil-medda ta' madwar 1.2–2.5 mg.

Biex jiġu evalwati l-effetti ta' 4 mg zoledronic acid mqabbla ma' dawk ta' pamidronate 90 mg, ir-riżultati ta' żewġ studji kruċjali multiċentriċi f'pazjenti b'TIH ġew ikkombinati f'analizi ippjanata minn qabel. Il-livelli ta' kalċju fis-serum ikkoreġut, marru lura għan-normal b'pass aktar mgħaġġel fir-raba' jum b'zoledronic acid 8 mg u fis-seba' jum b'zoledronic acid 4 mg u 8 mg. Ir-rati ta' rispons li ġew osservati kienu hekk:

Tabella 5: Proporzjon ta' pazjenti li rrispondew kompletament għall-kura skont il-ġurnata fl-istudji ikkombinati ta' TIH			
	Jum 4	Jum 7	Jum 10
Zoledronic acid 4 mg (N=86)	45.3% (p=0.104)	82.6% (p=0.005)*	88.4% (p=0.002)*
Zoledronic acid 8 mg (N=90)	55.6% (p=0.021)*	83.3% (p=0.010)*	86.7% (p=0.015)*
Pamidronate 90 mg (N=99)	33.3%	63.6%	69.7%
*Valur-p imqabbla ma' pamidronate			

Iż-żmien medjan li ha l-livell ta' kalċju fid-demmi biex mar lura għan-normal kien erbat ijiem. Iż-żmien medjan biex jerga' joghla (livell ta' 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 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), reġghu ngħataw 8 mg zoledronic acid. Ir-rata ta' rispons f'dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 52%. Billi dawk il-pazjenti reġghu ngħataw kura b'doża ta' 8 mg biss, m'hemm tagħrif biex ikun jista' jittqabbel ma' rispons għal doża ta' 4 mg zoledronic acid.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

L-effetti ta' zoledronic acid mogħti ġol-vina fil-kura ta' pazjenti pedjatriċi (mill-età ta' sena sa 17-il sena) b'osteoġenesi imperfecta severa (tipi I,III u IV) tqabblu ma' pamidronate mogħti ġol-vina fi studju wieħed internazzjonali, multiċentriku, b'individwi magħżula b'mod każwali, *open label* b'74 u 76 pazjent f'kull grupp ta' kura, rispettivament. Il-perijodu ta' żmien ta' kura tal-istudju kien ta' 12-il xahar u qabel dan kien hemm perijodu ta' testijiet ta' sħarriġ li dam minn 4 sa 9 ġimgħat u li matulu s-supplimenti tal-kalċju u l-vitamina D ittiehdu għal mill-anqas ġimgħatejn. Fil-programm kliniku pazjenti li l-età tagħhom kienet minn sena sa <3 snin 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 fit-tul is-sigurtà ġenerali u fil-kliwi fl-ġħoti ta' zoledronic acid darba jew darbtejn fis-sena fuq trattament ta' perijodu estiż ta' 12-il xahar 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-perċentwal ta' bidla mil-linja bażi fid-densità minerali tal-għadam (BMD – Bone Mineral Density) fil-parti lumbari tas-sinsla wara 12-il xahar ta' kura. L-istima tal-effetti tal-kura fuq il-BMD kienu jixxiebhu, iżda t-tfassil 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 tal-għadam jew fuq l-uġiġħ. Każijiet avversi ta' ksur fl-għadam twil tar-riġel kienu rrappurtati f'madwar 24% (wirk) u 14% (tibja)

ta' pazjenti li kellhom osteogenesi imperfecta severa kkurati b'zoledronic acid vs 12% u 5% ta' pazjenti kkurati b'pamidronate, kienet x'kienet it-tip tal-marda u l-kawża tagħha iżda l-inċidenza globali ta' ksur kienet kumparabbli għall-pazjenti kkurati b'zoledronic acid u pamidronate: 43% (32/74) vs 41% (31/76). L-interpretazzjoni tar-riskju ta' ksur hija mfixkla mill-fatt li l-ksur huwa każ komuni f'pazjenti b'osteogenesi imperfecta severa bħala parti mill-proċess tal-marda.

It-tipi ta' reazzjonijiet avversi osservati f'din il-popolazzjoni kienu jixbhu dawk li dehru qabel fl-adulti b'tumuri avvanzati li jinvolvu l-għadam (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet avversi kklassifikati taħt it-titli ta' frekwenza, huma elenkati f'Tabella 6. Qiegħda tintuża l-klassifikazzjoni konvenzjonali li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

Tabella 6: Reazzjonijiet avversi osservati f'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfecta severa¹		
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		
	Komuni:	Ugħigh ta' ras
<i>Disturbi fil-qalb</i>		
	Komuni:	Takikardija
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
	Komuni:	Nasofaringite
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
	Komuni ħafna:	Rimettar, tqalligh
	Komuni:	Ugħigh ta' żaqq
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		
	Komuni:	Ugħigh fl-idejn u s-saqajn, artralġja, ugħigh muskuluskelettriku
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
	Komuni ħafna:	Deni, għeja
	Komuni:	Reazzjoni ta' fażi akuta, ugħigh
<i>Investigazzjonijiet</i>		
	Komuni ħafna:	Ipokalcēmija
	Komuni:	Ipofofosfatimija

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

F'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfecta severa, zoledronic acid jidher li huwa assoċjat ma' riskji jispikkaw aktar għal reazzjonijiet tal-fażi akuta, ipokalcēmija 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 mediċinali ta' referenza li fih zoledronic acid f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' zieda fil-livell ta' kalċju fid-demm kawża ta' tumuri u l-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi f'pazjenti b'kanċer avvanzat li jinvolvi l-għadam (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Infużjonijiet ta' darba jew multipli fuq medda ta' 5 minuti u 15-il minuta, u f' dozi ta' 2,4,8, u 16 mg ta' zoledronic acid f' 64 pazjent b' metastasi fl-ghadam, taw tagħrif farmakokinetiku hekk kif ġej, u li nstab li ma kienux jiddependu fuq id-doża.

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

Zoledronic acid mogħti ġol-vina jiġi eliminat mill-ġisem bi proċess li fih tliet fażijiet: proċess mgħaġġel b' żewġ fażijiet li jelimina l-medicina 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 dozi multipli mogħtija kull 28 gurnata. Zoledronic acid ma jiġix metabolizzat u jiġi eliminat fi stat mhux mibdul mill-kliewi. Fl-ewwel 24 siegħa, $39 \pm 16\%$ tad-doża mogħtija tigi rkuprata fl-awrina, filwaqt li l-bqijja tkun fil-parti l-kbira marbuta mat-tessut tal-ghadam. Mit-tessut tal-ghadam jithalla jmur lura bil-mod hafna għal goċ-ċirkolazzjoni sistemika u minn hemm jiġi eliminat mill-kliewi. 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-koncentrazzjoni ta' zoledronic acid fi tmiem l-infużjoni, iżda ma kellha l-ebda effett fuq l-erja taħt il-kurva ta' koncentrazzjoni fil-plażma kontra l-hin.

Bħal ma jiġri fil-każ ta' bisphosphonates 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 żieda fil-livell ta' kalċju fid-demem jew li għandhom insuffiċjenza tal-fwied. Zoledronic acid ma jimpedix l-enzimi tal-bniedem P450 *in vitro*, ma jurix bijotrasformazzjoni, u fi studji li saru fuq annimali, <3% tad-doża mogħtija nstabt fl-ippurgar, li jissuggerixxi li l-funzjoni tal-fwied f'it li xejn għandha rwol rilevanti fil-farmakokinetika ta' zoledronic acid.

It-tneħħija renali ta' zoledronic acid giet korrelata mat-tneħħija ta' kreatinina bi tneħħija renali li 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 37% jew 72%, rispettivament meta mqabbla ma' pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 84 ml/min. Hemm biss tagħrif farmakokinetiku limitat f' pazjenti b' insuffiċjenza severa tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min).

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi

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

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

Tossiċità akuta

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

Tossiċità sottokronika u kronika

Zoledronic acid kien tollerat tajjeb meta ġie mogħti permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda fil-firien u ġol-vini fil-klieb f'dożi mhux aktar minn 0.02 mg/kg kuljum għal erba' ġimgħat. Kienu tollerati tajjeb ukoll dożi 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 ijiem sa 52 ġimgħa.

Studji b'dożi ripetuti wrew ta' spiss li kien hemm żieda fl-ammont ta' sponġoża primarja fil-metafiżi tal-għadam twil f'annimali li jkunu għadhom qed jiżviluppaw u għal kważi d-dożi kollha, riżultat li jirrifletti li l-effett farmakoloġiku tal-kompost li jimpedixxi r-risorbiment .

Fi studji fl-annimali fuq tul ta' żmien b'dożi parenterali ripetuti, il-marġini tas-sigurtà relattivi mal-effetti fil-kliwi kienu żgħar imma l-livelli kumulattivi ta' mingħajr avvenimenti avversi (NOAELs) fi studji b'doża waħda (1.6 mg/kg) u studji b'dożi multipli meħudin sa xahar (0.06-0.6 mg/kg/jum) ma indikawx effetti fil-kliwi f'dożi ekwivalenti għal jew oghla mill-oghla dożi terapewtiċi intenzjonati għall-bniedem. L-għotja ripetuta tal-medicina fuq żmien itwal b'dożi li laħqu l-oghla 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 toossiċità tal-fetu fil-fniek, ġew osservati effetti tossiċi fl-omm. Ugħigh tal-ħlas deher bl-aktar doża baxxa (0.01 mg/kg piż tal-ġisem) ittestjat fil-far.

Potenzjal mutagenetiku u karċinoġeniku

Zoledronic acid ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni fit-testijiet dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni li saru, u testijiet fuq ir-riskju ta' kanċer ma taw l-ebda ħjiel ta' potenzjal ta' riskju ta' kanċer..

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Sodium citrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

Biex wiehed jevita inkompatibbiltajiet potenzjali, Zoledronic Acid Hospira għandu jiġi dilwita b'9% w/v soluzzjoni ta' sodium chloride jew b'5% w/v soluzzjoni ta' glucose għall-injezzjonijiet.

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* ta' Ringer, u għandha tingħata bħala soluzzjoni waħda minn ġol-vina f'pajp tal-infużjoni għalih.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Tliet snin

Wara d-dilwizzjoni: Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott dilwit għall-infużjoni għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta' kemm idum maħżun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel ma jintuża huma fir-responsabbiltà tal-utent u m'għandux ikun itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C. Is-soluzzjoni fil-frigġ għandha mbagħad tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tas-soluzzjoni għall-infużjoni, ara sezzjoni 6.3.

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

Kunjett ta' 6 ml ta' ħġieġ ċar ta' tip I jew kunjett tal-plastik ta' 5 ml, b'għatu li jikkonsisti minn tapp tal-halobutyl miksi bil-fluoropolymer u ssiġillat b'siġill tal-aluminju li jista' jinqala' bis-saba'

Daqs tal-pakkett

Zoledronic Acid Hospira jiġi f'pakketti li jkun fihom kunjett 1

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

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

Informazzjoni addizzjonali dwar il-ġestjoni ta' Zoledronic Acid Hospira, li tinkludi gwida dwar il-preparazzjoni ta' dożi mnaqqsa, hija pprovduta fis-sezzjoni 4.2.

Waqt il-preparazzjoni tal-infużjoni, għandhom jiġu segwiti tekniki 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 Hospira mhux użat fis-sistema domestika tad-dranaġġ.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Awwissu 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Borża waħda ta' 100 ml fiha 4 mg zoledronic acid (bħala monoidrat).

Millilitru wiehed ta' soluzzjoni fiha 0.04 mg zoledronic acid (bħala monoidrat)

Eċċipjent b'effett magħruf:

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml fih 360 mg sodium f'kull doża.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

- Prevenzjoni ta' problemi skelettriċi (ksur patoloġiku, kompressjoni tas-sinġla, radjazzjoni jew kirurġija fl-għadam, jew żieda fil-livell ta' calcium fid-demm kawżat minn tumor) f'pazjenti adulti b'kanċer avanzat li jnvolvi l-għadam.
- Kura ta' pazjenti adulti b'żieda fil-livell ta' calcium fid-demm kawża ta' tumuri (TIH – Tumour-Induced Hypercalcaemia).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Zoledronic acid għandu jkun preskritt u jingħata biss lill-pazjenti minn professjonisti tas-saħħa li għandhom esperjenza fl-ġħoti ta' bisphosphonates ġol-vini. Pazjenti kkurati b'zoledronic acid 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 calcium u 400 IU vitamina D kuljum.

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

Kura ta' TIH

Adulti u persuni anzjani

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

Indeboliment tal-kliewi

TIH:

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

Prevenzjoni ta' problemi marbuta mal-iskelettru f'pazjenti b'kancer avanzat li jinvolti l-għadam:

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

F'pazjenti b'metastasi fl-għadam li jkollhom indeboliment tal-kliewi hafif għal moderat qabel tibda t-terapija, li għal din il-popolazzjoni titqies bħala CLcr 30 - 60 ml/min, id-doži ta' zoledronic acid Hospira li ġejjin huma rrakkomandati (ara wkoll sezzjoni 4.4):

Tnehhija tal-kreatinina mal-linja bażi (ml/min)	Doża ta' zoledronic acid rakkomandata*
>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 kienet preżunta mira ta' AUC ta' 0.66 (mg•hr/l) (CLcr = 75 ml/min). Id-doži mnaqqs għall-pazjenti b'indeboliment tal-kliewi huma mistennija li jiksibu l-istess AUC bħal dawk li jidhru f'pazjenti bi tnehhija 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-deterjorament tal-funzjoni tal-kliewi giet definita hekk:

- Għall-pazjenti b'linja bażi normali ta' kreatinina fis-serum (<1.4 mg/dl jew <124 $\mu\text{mol/l}$), żieda ta' 0.5 mg/dl jew 44 $\mu\text{mol/l}$;
- Għall-pazjenti b'linja bażi anormali ta' kreatinina (>1.4 mg/dl jew >124 $\mu\text{mol/l}$), żieda ta' 1.0 mg/dl jew 88 $\mu\text{mol/l}$.

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 Hospira għandha terġa' tibda bl-istess doża li kienet qed tingħata qabel ma twaqqfet il-kura.

Popolazzjoni pedjatrika

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

ma tista' tinghata.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu għal ġol-vini.

Zoledronic Acid Hospira soluzzjoni għall-infużjoni għandu jinghata bħala infużjoni waħda għal ġol-vini f'mhux inqas minn 15-il minuta.

F'pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali, imfisser bħala CLer > 60 ml/min is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' 4 mg/100 ml zoledronic acid m'għandux jiġi dilwit aktar.

F'pazjenti b'indeboliment hafif għal moderat, tnaqqis fid-dożi ta' Zoledronic Acid Hospira huwa rakkomandat (ara s-sezzjoni "Pożoloġija" hawn fuq u s-sezzjoni 4.4).

Biex tipprepara dozi mnaqqsa għall-pazjenti b'linja bażi ta' riferiment ta' CLer ≤ 60 ml/min, irreferi għal Tabella I hawn isfel. Nehhi l-volum ta' soluzzjoni ta' Zoledronic Acid Hospira indikat mill-borża qabel l-ġhoti.

Tabella 1: Preparazzjoni ta' dozi mnaqqsa ta' soluzzjoni ta' 4 mg/100 ml Zoledronic Acid Hospira għall-infużjoni.

Linja bażi ta' riferiment għat-tnehhija ta' kreatinina (ml/min)	Nehhi l-ammont li ġej ta' 4 mg/100 ml Zoledronic Acid Hospira soluzzjoni għall-infużjoni (ml)	Doża aġġustata (mg zoledronic acid)
50-60	12.0	3.5
40-49	18.0	3.3
30-39	25.0	3.0

Zoledronic Acid Hospira m'għandux jithallat ma' soluzzjonijiet tal-infużjoni oħra u għandu jinghata bħala soluzzjoni ġol-vina oħra f'pajp tal-infużjoni għalih.

Il-pazjenti għandhom jinżammu idratati sew kemm qabel kif ukoll wara l-ġhoti ta' Zoledronic Acid Hospira.

4.3 Kontra-indikatazzjonijiet

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

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Ġenerali

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

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

Wara li tinbeda l-kura b'zoledronic acid, il-parametri metabolici standard li għandhom x'jaqsmu ma' zieda fil-livell ta' kalċju fid-dem, pereżempju, livelli fis-serum ta' kalċju, fosfat u manjesju għandhom jinżammu taħt osservazzjoni bir-reqqa. Jekk il-livelli ta' kalċju, fosfat, jew manjesju fid-

demm jinżlu, għandu mnejn ikun hemm bżonn li tingħata terapija b'supplementi għal żmien qasir. Pazjenti li jkollhom livelli għoljin ta' kalċju fid-demm li ma jkunux ikkurati ġeneralment ikollhom xi grad ta' indeboliment tal-funzjoni renali, għaldaqstant monitoraġġ b'attenzjoni tal-funzjoni renali għandu jiġi kkonsidrat.

Prodotti oħra li fihom zoledronic acid bħala s-sustanza attiva huma disponibbli għal indikazzjonijiet ta' osteoporozzi u għat-trattament tal-marda tal-għadam ta' Paget. Pazjenti li qed jiġu ttrattati b'Zoledronic Acid Hospira m'għandhomx jiġu kkurati b'zoledronic acid 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 deterjorament fil-funzjoni tal-kliwi għandhom jiġu eżaminati b'mod xieraq sabiex jitqies jekk il-benefiċċju li titkompla l-kura b'zoledronic acid jisboqx ir-riskju li jista' jkun hemm.

Id-deċiżjoni li jiġu kkurati pazjenti b'metastasi fl-għadam biex tilqagħhom 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 deidratazzjoni, indeboliment tal-kliwi li jkun hemm minn qabel, ħafna ċikli ta' zoledronic acid u biphosphonates 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 rrappurtati każijiet fejn il-kliwi marru għall-agħar, avvanz għal insuffiċjenza renali u dijaliżi kienu rrappurtati f'pazjenti wara l-ewwel doża jew doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid. Żidiet tal-kreatinina fis-serum isehħu wkoll f'xi pazjenti li jingħataw zoledronic acid fit-tul f'dozi li huma rrakkomandati għall-prevenzjoni ta' problemi skelettriċi, għalkemm b'mod anqas frekwenti.

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

Minhabba l-impatt potenzjali ta' zoledronic acid fuq il-funzjoni tal-kliwi, u minhabba nuqqas ta' tagħrif kliniku dwar is-sigurtà f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (definit fi provi kliniċi bħala livell ta' kreatinina fis-serum ta' $\geq 400 \mu\text{mol/l}$ jew $\geq 4.5 \text{ mg/dl}$ għal pazjenti b'TIH u $\geq 265 \mu\text{mol/l}$ jew $\geq 3.0 \text{ mg/dl}$ għal pazjenti b'kanċer u metastasi fl-għadam, rispettivament) fil-linja bażi u minhabba t-tagħrif farmakokinetiku limitat f'pazjenti li fil-linja bażi għandhom indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina $< 30 \text{ ml/min}$), l-użu ta' zoledronic acid f'pazjenti b'indeboliment sever fil-funzjoni tal-kliwi mhux irrakkomandat.

Insuffiċjenza epatika

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

Osteonekrozi

Osteonekrozi tax-xedaq

Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ - osteonecrosis of the jaw) kienet irrappurtata b'mod mhux komuni fi provi kliniċi f'pazjenti li kienu qed jirċievu zoledronic acid. Skont l-esperjenza miksuba wara t-tqegħid tal-prodott fis-suq kif ukoll studji xjentifiċi ppubblikati, jidher li żdiedet il-frekwenza ta'

rapporti ta' ONJ abbażi tat-tip ta' 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'lezzjonijiet miftuħa u mhux imfejqa ta' tessuti 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 jingħata trattament b'bisphosphonates f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju konkomitanti.

Il-fatturi ta' riskju li ġejjin għandhom jiġu kkonsidrati meta jiġi evalwat r-riskju ta' individwu li jiżviluppa ONJ:

- Il-qawwa tal-bisphosphonate (riskju oghla għal komposti qawwija ħafna), mnejn jingħata (riskju oghla għall-ghoti 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), radjoterapija għar-ras u għall-għonq, kortikosteroidi.
- Storja ta' mard dentali, iġene orali fjakka, mard perijodontali, proċeduri dentali invażivi (eż. qluġh ta' snien) u dentaturi li ma ġewx imqegħda tajjeb.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegġa jzommu iġjene tajba fil-halq, jagħmlu check-ups dentali regolari u jirrapportaw minnufih kwalunkwe sintomi fil-halq bħal ċaqliq ta' snien, uġiġh jew nefħa, jew nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija waqt it-trattament b'zoledronic acid.

Meta jkunu qed jingħataw il-kura, il-proċeduri invażivi tas-snien għandhom jitwettqu biss wara konsiderazzjoni b'attenzjoni u għandu jiġi evitat li dawn jitwettqu qrib ħafna l-ghoti ta' zoledronic acid. Għall-pazjenti li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq waqt terapija b'bisphosphonates, proċeduri ta' kirurġija fis-snien jistgħu jaggravaw il-kundizzjoni. Għall-pazjenti li jkollhom bżonn proċeduri fis-snien, m'hemmx taġġir li jindika jekk il-waqfien tal-kura b'bisphosphonate jnaqqasx ir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq. Il-pjan ta' ġestjoni għall-pazjenti li jiżviluppaw ONJ għandu jitwaqqaf f'kollaborazzjoni mill-qrib bejn it-tabib kuranti u dentist jew kirurgu tal-halq b'għarfien espert fl-ONJ. Għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni temporanja tat-trattament b'zoledronic acid sakemm tiġi riżolta l-kundizzjoni u l-fatturi li jikkontribwixxu għar-riskji għandhom jitnaqqsu kull fejn possibbli.

Osteonekrozi ta' siti anatomiċi oħra

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

Barra dan, kien hemm rapporti sporadiċi ta' osteonekrozi ta' siti oħra, inklużi l-ġenbejn u l-wirk, irrapportati l-aktar f'pazjenti adulti bil-kanċer ittrattati b'Zoledronic Acid Hospira.

Uġiġh muskoluskeletriku

Mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, uġiġh sever u kultant li jnaqqas il-hila tal-movimenti fl-għadam, ġogi u/jew muskoli kienu rappurtati f'pazjenti li jkunu qed jieħdu zoledronic acid. Madankollu dawn ir-rapporti ma kinux frekwenti. Iż-żmien li hađu s-sintomi biex jidhru kien ivarja 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 haġġu is-sintomi meta reġġu ngħataw zoledronic acid jew bisphosphonate ieħor.

Ksur mhux tipiku tal-ghadma tal-wirk

Ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-ghadam tal-wirk kien irrappurtat 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' jsehh matul l-ghadma kollha tal-wirk minn eżatt taht il-*lesser trochanter* sa eżatt fuq is-*supracondylar flare*. Dan il-ksur isehh wara xi daqqa hafifa jew minghajr ma jkun hemm l-ebda impatt u xi pazjenti jkollhom uġigh fil-koxxa jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq, li hafna drabi jkun assoċjat ma' karatteristiċi ta' ksur minn stress f'immagini, minn ġimghat sa xhur qabel il-pazjent ikollu ksur totali tal-ghadma tal-wirk. Spiss il-ksur ikun fuq iż-żewġ naħat; għaldaqstant il-wirk oppost għandu jiġi eżaminat f'pazjenti kkurati bil-bisphosphonate li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. Kien irrappurtat ukoll li dan il-ksur ma jfiegħx sew. F'pazjenti maħsuba li għandhom ksur mhux tipiku tal-ghadma tal-wirk, għandu jiġi kkunsidrat twaqqif tat-terapija bil-bisphosphonate sakemm il-pazjent issirlu evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju.

Waqt kura bil-bisphosphonate l-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex jirrappurtaw kwalunkwe uġigh 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-ghadma tal-wirk.

Ipokalcimija

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

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 360 mg sodium f'kull doża, ekwivalenti għal 18% tal-ammont massimu rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodium li għandu jittiehed kuljum (recommended daily intake, RDI) minn adult.

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali ohra u forom ora ta' interazzjoni

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

Wiehed għandu joqgħod attent meta jagħti bisphosphonates ma' aminoglycosides, calcitonin jew diuretiki loop minhabba li dawn jista' jkollhom effett addittiv, li jirriżulta f'livell baxx ta' kalċju fis-serum għal perijodi itwal milli jkun hemm bżonn (ara sezzjoni 4.4).

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

F'pazjenti b'majeloma multipla, ir-riskju ta' disfunzjoni tal-kliwi jista' jiżdied meta Zoledronic Acid Hospira jintuża flimkien ma' thalidomide.

Hija rrikmandata l-kawtela meta Zoledronic Acid Hospira jingħata ma' prodotti mediċinali antianġioġeniċi minhabba li kienet osservata żieda fl-inċidenza ta' ONJ f'pazjenti kkurati b'dawn il-prodotti mediċinali fl-istess waqt.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

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

Treddigh

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

Fertilità

Zoledronic acid ġie evalwat fil-firien għall-possibbiltà ta' effetti mhux mixtieqa fuq il-fertilità tal-generazzjoni parentali u ta' F1. Dan irriżulta f'effetti farmakoloġiċi eżagerati meqjusin li huma relatati mal-inibizzjoni tal-kompost tal-metabolizzazzjoni tal-kalċju tal-iskelettru, li tirriżulta f'ipokalcimja 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' effetti definitivi ta' zoledronic acid fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

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

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi żmien tlett ijiem wara l-ġħoti ta' zoledronic acid, ġiet irrappurtata spiss reazzjoni ta' fażi akuta, b'sintomi li jinkludu uġiġħ fl-għadam, deni, għeja, artralġja, mijalġja, tertir u artrite b'nefha sussegwenti fil-ġogi; dawn is-sintomi normalment jgħaddu fi ftejt 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-xedeq, reazzjoni ta' fażi akuta, ipokalcimja, fibrillazzjoni tal-atrja, anafilassi, marda tal-interstizzju tal-pulmun. Il-frekwenzi għal kull wiehed minn dawn ir-riskji identifikati jidhru f'Tabella 2.

Lista f'tabella tar-reazzjonijiet avversi

L-effetti avversi li ġejjin, elenkati f'Tabella 2 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 2

Ir-reazzjonijiet avversi qegħdin imqassmin taħt it-titlu tal-frekwenza, l-aktar frekwenti l-ewwel, bil-konvenzjoni: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa

<1/100), rari ($\geq 1/10,000$ sa <1/1,000), rari ħafna (<1/10,000), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

<i>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</i>		
	Komuni:	Anemija
	Mhux komuni:	Thromboċitopenja, lewkopenja
	Rari:	Panċitopenja
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>		
	Mhux komuni:	Reazzjoni ta' sensittività eċċessiva
	Rari:	Edema anġjonewrotika
<i>Disturbi psikjatriċi</i>		
	Mhux komuni:	Ansjetà, disturbi fl-irqad
	Rari:	Konfużjoni
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		
	Komuni:	Uġiġħ ta' ras
	Mhux komuni:	Sturdament, parasteżija, disgewżja, ipoesteżija, iperesteżija, tregħid, ħedla ta' ngħas
	Rari ħafna:	Konvulżjonijiet, ipoesteżija u tetanja (kawża ta' ipokalcimija)
<i>Disturbi fl-ġhajnejn</i>		
	Komuni:	Konġunktivite
	Mhux komuni:	Vista mċajpra, sklerite u infjammazzjoni orbitali
	Rari:	Uveite
	Rari ħafna:	Episklerite
<i>Disturbi fil-qalb</i>		
	Mhux komuni:	Pressjoni għolja, pressjoni baxxa, fibrillazzjoni atrijali, pressjoni baxxa li twassal għal sinkope jew kollass ċirkolatorju
	Rari:	Bradikardja, aritmija tal-qalb (kawża ta' ipokalcimija)
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
	Mhux komuni:	Qtuġħ ta' nifs, sogħla, għafis tal-bronki
	Rari:	Mard interstizzjali tal-pulmun
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
	Komuni:	Dardir, rimettar, telf ta' aptit
	Mhux komuni:	Dijarea, stitikezza, uġiġħ 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 muskuloskeletalriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		
	Komuni:	Uġiġh fl-ġhadam, mijalġja, artralġja, uġiġh mal-ġisem kollu
	Mhux komuni:	Spażmi 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-kliewi u fis-sistema urinarja</i>		
	Komuni:	Indeboliment renali
	Mhux komuni:	Insuffiċjenza renali, ematurja, proteinurja
	Rari	Sindrome Fanconi Akkwiziżta
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
	Komuni:	Deni, sindrome li tixbah l-influenza (li jinkludi għeja, tertir, tħossok marid u ssir ruxxan)
	Mhux komuni:	Astenja, edima periferali, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni (li jinkludi uġiġh, irritazzjoni, nefħa, ebusija), uġiġh fis-sider, u żieda fil-piż, reazzjoni anafilattika/xokk anafilattiku, urtikarja
	Rari:	Artrite u nefħa fil-ġogi bħala sintomu ta' reazzjoni ta' fażi akuta
<i>Investigazzjonijiet</i>		
	Komuni ħafna:	Livell baxx ta' phosphate fid-demm
	Komuni:	Żieda fil-livelli tal-kreatinina u urea fid-demm, livell baxx tal-kalċju fid-demm
	Mhux komuni:	Livell baxx ta' magnesium fid-demm. Livell baxx ta' potassium fid-demm
	Rari:	Livell għoli ta' potassium u ta' sodium 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' diversi analiżi dwar is-sigurtà waqt il-provi ta' reġistrazzjoni ta' zoledronic acid għall-prevenzjoni ta' problemi skeletalriċi f'pazjenti li għandhom kanċer avanzat li jinvolvi l-ġhadam, il-frekwenza ta' episodji avversi ta' indeboliment tal-kliewi li jistgħu jkunu relatati ma' zoledronic acid (reazzjonijiet avversi) kienet kif ġej: majeloma multipla (3.2 %), kanċer tal-prostata (3.1 %), kanċer tas-sider (4.3 %), tumuri tal-pulmun u tumuri solidi oħrajn (3.2 %). Il-fatturi li jistgħu jżidu l-potenzjal għad-deterjorament fil-funzjoni renali jinkludu d-deidrizzjoni, indeboliment renali diġà eżistenti, ċikli multipli ta' zoledronic acid jew ta' bisfosfonati oħrajn, kif ukoll l-użu konkumitanti ta' mediċini nefrotossiċi jew l-użu ta' ħin iqsar ta' infużjoni minn dak attwalment irrakkomandat. Id-deterjorament renali, il-progressjoni għall-insuffiċjenza renali u d-dijalizi ġew irrapportati f'pazjenti wara d-doża tal-bidu jew wara doża waħda ta' 4 mg zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

Osteonekrozi tax-xedaq

Każijiet ta' osteonekrozi tax-xedaq kienu rrapportati, l-aktar f'pazjenti bil-kanċer ikkurati bi prodotti mediċinali li jinibixxu r-resorbiment tal-ghadam, bħal zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4). Hawn minn dawn il-pazjenti kienu qed jirċievu wkoll kimoterapija u kortikosteroidi u kellihom sinjali ta' infezzjoni lokali inkluża ostejomalite. Il-parti l-kbira tar-rapporti jirreferu għall-pazjenti wara li kellihom tneħħija ta' snien jew operazzjonijiet oħra fis-snien.

Fibrillazzjoni tal-atrja

Fi prova waħda kkontrollata, *double-blind* u magħmula b'mod każwali fuq 3 snin li evalwat l-effikaċja u s-sigurtà ta' 5 mg ta' zoledronic acid darba fis-sena mqabbel ma' placebo fil-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża (PMO), l-inċidenza globali ta' fibrillazzjoni tal-atrja 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-atrja 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 għex osservat fi provi oħrajn b'zoledronic acid, inklużi daww b'4 mg ta' zoledronic acid (zoledronic acid) kull 3-4 gimgħat f'pazjenti tal-onkoloġija. Il-mekkaniżmu wara ż-żieda fl-inċidenza ta' fibrillazzjoni tal-atrja f'din l-unika prova klinika m'huwiex magħruf.

Reazzjoni ta' fażi akuta

Din ir-reazzjoni avversa kontra l-mediċina tikkonsisti f'sensiela ta' sintomi li jinkludu deni, mijaġġa, uġiġh ta' ras, uġiġh fl-estremijiet, nawsja, rimettar, dijarea, artralġġa 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 jixbħu l-influwenza" jew "ta' wara d-doża".

Ksur atipiku tal-wirk

Matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq dawn ir-reazzjonijiet kienu rrapportati (frekwenza rari): ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-ghadma tal-wirk (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonate).

ADRs marbutin ma' ipokalcimija

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

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti 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

L-esperjenza klinika b'doża eċċessiva akuta ta' zoledronic acid hija limitata. L-ghoti ta' dozi sa 48 mg ta' zoledronic acid bi żball ġew irrapportati. Pazjenti li ngħataw dozi oġġla minn daww irrakkommandati (ara sezzjoni 4.2) għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa peress li deher indeboliment tal-funzjoni renali (li jinkludi insuffiċjenza renali) u anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum (li jinkludu

tal-calcium, phosphorus u magnesiumum). F'każ li l-livell ta' kalċju fid-demm jonqos, infużjonijiet ta' calcium gluconate għandhom jingħataw hekk kif ikun klinikament indikat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti mediċinali għall-kura ta' mard tal-għadam, bisphosphonates, Kodiċi ATC: M05BA08

Zoledronic acid jappartjeni għall-klassi ta' bisphosphonates u jaħdem l-aktar fuq l-għadam. Huwa impeditur tar-risorbiment tal-għadam minn osteoklasts.

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

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

- *In vivo*: Impediment tar-risorbiment tal-għadam minn osteoklasts, biex b'hekk ibiddlu l-mikro-ambjent tal-mudullun u allura titnaqqas 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' prodotti mediċinali oħrajn kontra l-kanċer biex jagħmel effett li jfixxkel 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 każwali, double-blind u kkontrollat bi placebo qabbel zoledronic acid 4 mg ma' placebo fil-prevenzjoni ta' effetti marbuta mal-iskelettru (SRE-skeletal related events) f'pazjenti b'kanċer tal-prostata. Zoledronic acid 4 mg naqqas b'mod sinifikanti n-numru ta' pazjenti li hassew mill-inqas effett skelettriku wiehed, tawwal il-medja taż-żmien għall-ewwel SRE b' > 5 xhur, u naqqas l-inċidenza annwali ta' dawn l-effetti b'hala rata għal kull pazjent – rata ta' morbożità skeletrika. Analizi ta' hafna avvenimenti f'daqqa wrew tnaqqis ta' 36% fir-riskju li wiehed jiżviluppa SRE fil-grupp ta' zoledronic acid 4 mg, meta mqabbel ma' pazjenti fuq placebo. Pazjenti fuq kura b'zoledronic acid 4 mg rrapurtaw 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 f'dawn il-pazjenti jinsabu f'Tabella 3.

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 skeletrika. Analizi ta' hafna avvenimenti f'daqqa wrew tnaqqis ta' 30.7% tar-riskju li wiehed jiżviluppa SRE għal dawk fuq kura b'zoledronic acid 4 mg, meta mqabbla ma' pazjenti fuq placebo. Riżultati dwar l-effikaċja jinsabu f'Tabella 4.

Tabella 3: Riżultati ta' effikaċja (pazjenti b'kanċer tal-prostata li qed jiehdu kura b'ormoni)						
	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-ghadam bir-radjazzjoni</u>	
	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo
N	214	208	214	208	214	208
Proporzjon ta' pazjenti b'SREs (%)	38	49	17	25	26	33
Valur-p	0.028		0.052		0.119	
Žmien medjan għal SRE (jiem)	488	321	MM	MM	MM	640
Valur-p	0.009		0.020		0.055	
Rata ta' morbożità skeletrika	0.77	1.47	0.20	0.45	0.42	0.89
Valur-p	0.005		0.023		0.060	
Tnaqqis ta' riskju li wieħed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa ** (%)	36	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.002		MA		MA	

* Jinkludi ksor fl-ghadam tas-sinsla tad-dahar u wkoll ksor band'oħra

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

MM Mhux Milhuq

MA Mhux Applikabbli

Tabella 4: Riżultati ta' effikaċja (pazjenti b'tumuri solidi oħra barra daww tas-sider u tal-prostata)						
	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-ghadam bir-radjazzjoni</u>	
	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo	zoledronic acid 4 mg	Plaċebo
N	257	250	257	250	257	250
Proporzjon ta' pazjenti b'SREs (%)	39	48	16	22	29	34
Valur-p	0.039		0.064		0.173	
Žmien medjan għal SRE (jiem)	236	155	MM	MM	424	307
Valur-p	0.009		0.020		0.079	
Rata ta' morbożità skeletrika	1.74	2.71	0.39	0.63	1.24	1.89
Valur-p	0.012		0.066		0.099	
Tnaqqis ta' riskju li wieħed jiżviluppa ħafna avvenimenti f'daqqa** (%)	30.7	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.003		MA		MA	

* Jinkludi ksor fl-ghadam tas-sinsla tad-dahar u daww band'oħra

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

MM Mhux Milhuq

MA Mhux Applikabbli

Fi prova ta' III fazi double-blind u b'pazjenti magħżula , 4 mg ta' zoledronic acid jew 90 mg ta' pamidronate, mogħtija kull 3 sa 4 gimghat ġew imqabbla f'pazjenti b'majeloma multipla jew kanċer tas-sider li kellhom mill-inqas leżjoni waħda fl-għadam. Ir-riżultati wrew li 4 mg zoledronic acid kellu effikaċja komparabbli ma' 90 mg pamidronate fil-prevenżjoni ta' SREs. Analizi ta' hafna avvenimenti f'daqqa wrew tnaqqis sinifikanti ta' 16% tar-riskju f'pazjenti fuq kura b'zoledronic acid, meta mqabbla ma' pazjenti fuq pamidronate. Riżultati li juru l-effikaċja f'dawn il-pazjenti jinsabu f'Tabella 5.

Tabella 5: Riżultati ta' effikaċja (pazjenti b'kanċer fis-sider jew b'majeloma multipla)						
	<u>Kwalunkwe SRE (+TIH)</u>		<u>Ksur*</u>		<u>Terapija tal-għadam bir-radjazzjoni</u>	
	zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg	zoledronic acid 4 mg	Pam 90 mg
N	561	555	561	555	561	555
Proporzjon ta' pazjenti b'SREs (%)	48	52	37	39	19	24
Valur-p	0.198		0.653		0.037	
Żmien medjan għal SRE (jiem)	376	356	MM	714	MM	MM
Valur-p	0.151		0.672		0.026	
Rata ta' morbożità skeletrika	1.04	1.39	0.53	0.60	0.47	0.71
Valur-p	0.084		0.614		0.015	
Tnaqqis ta' riskju li wieħed jiżviluppa hafna avvenimenti f'daqqa ** (%)	16	-	MA	MA	MA	MA
Valur-p	0.030		MA		MA	

* Jinkludi ksur fl-għadam tas-sinsla tad-dahar kif ukoll bnadi 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 Milfuq

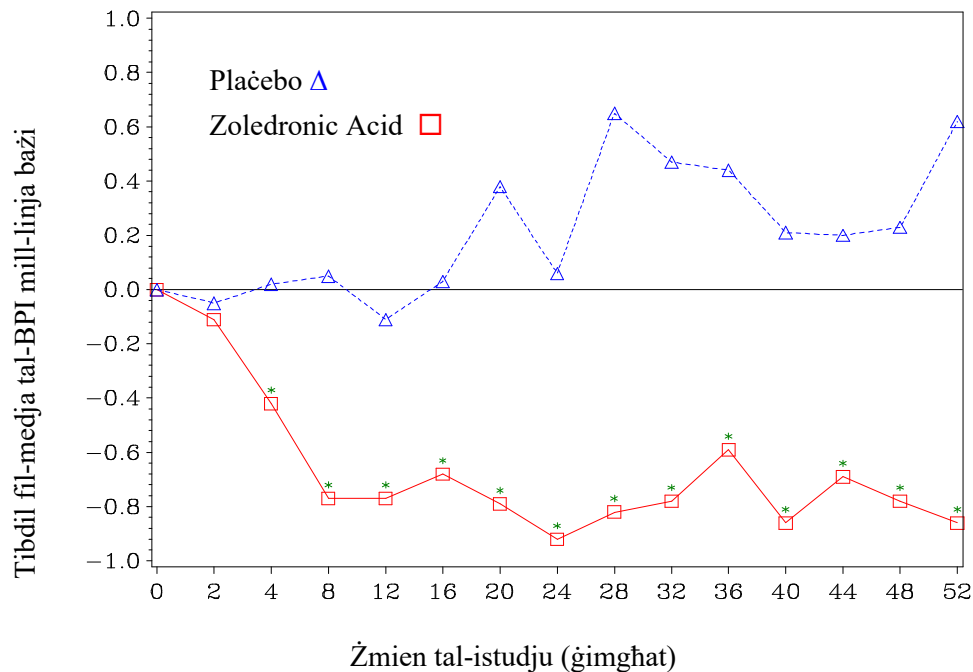
MA Mhux Applikabbli

Zoledronic acid 4 mg kien studjat ukoll fi prova double-blind, b'individwi magħżula b'mod każwali, kontrollata bi placebo f'228 pazjent b'metastasi tal-għadam dokumentata minn kanċer tas-sider sabiex ikun evalwat l-effett ta' 4 mg ta' zoledronic acid fuq ir-rata tal-proporzjon tal-każijiet relatati mal-għadam (SRE), kalkulat bħala n-numru totali ta' każijiet ta' SRE (bl-esklużjoni ta' iperkalċimja u rrangata għall-qabel il-ksur), diviż mat-totali tal-perijodu ta' riskju. Il-pazjenti jirċievu jew 4 mg zoledronic acid jew placebo kull erba' gimghat għal sena. Il-pazjenti kienu mqassmin l-istess fil-grupp ikkurat b'zoledronic acid u dak bi placebo.

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

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

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



Studju CZOL446EUS122/SWOG

L-objettiv primarju ta' dan l-istudju msejjes fuq l-osservazzjoni kien li tingħata stima tal-inċidenza kumulattiva ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) wara 3 snin f'pazjenti bil-kanċer b'metastasi fl-għadam li jkunu qed jingħataw zoledronic acid. Ingħatat terapija li tinibixxi l-osteoklasts, terapija oħra kontra l-kanċer, u kura tas-snien skont kif indikat klinikament sabiex jirrappreżentaw bl-aħjar mod il-kura akkademika u dik ibbażata fil-komunita'. Saret rakkomandazzjoni għal eżami tas-snien 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 shiħ ta' ONJ ikkonfermati wara 3 snin kienet ta' 2.8% (95% CI: 2.3-3.5%). Ir-rati kienu 0.8% fl-1 sena u 2.0% fit-2 sena. Ir-rati tat-3 sena kkonfermaw li ONJ kienet l-ogħla 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 meħudin flimkien.

Riżultati ta' provi kliniċi fil-kura ta' TIH

Studji kliniċi ta' żieda fil-livell ta' kalċju fid-demmi minhabba tumuri (TIH) urew li l-effett ta' zoledronic acid huwa karatterizzat minn tnaqqis ta' kalċju fis-serum u tnaqqis fl-eliminazzjoni ta' kalċju fl-awrina. Fi studji ta' Fazi I għat-tfittxija tad-doża li għandha tingħata f'pazjenti b'TIH ta' grad hafif 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 kruċjali multiċentriċi f'pazjenti b'TIH ġew ikkombinati f'analizi ipplanata minn qabel. Il-livelli ta' kalċju fis-serum ikkoreġut, marru lura għan-normal b'pass aktar mgħaġġel fir-raba' jum b'zoledronic acid 8 mg u fis-seba' jum b'zoledronic acid 4 mg u 8 mg. Ir-rati ta' rispons li ġew osservati kienu hekk:

Tabella 6: Proporzjon ta' pazjenti li rrispondew kompletament għall-kura skont il-ġurnata fl-istudju kkombinati ta' TIH			
	Jum 4	Jum 7	Jum 10
Zoledronic acid 4 mg (N=86)	45.3% (p=0.104)	82.6% (p=0.005)*	88.4% (p=0.002)*
Zoledronic acid 8 mg (N=90)	55.6% (p=0.021)*	83.3% (p=0.010)*	86.7% (p=0.015)*
Pamidronate 90 mg (N=99)	33.3%	63.6%	69.7%
*Valur-p imqabbla ma' pamidronate			

Iż-żmien medjan li ha l-livell ta' kalċju fid-demmi biex mar lura għan-normal kien erbat ijiem. Iż-żmien medjan biex jerga' jogħla (livell ta' 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 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 ngħataw 8 mg zoledronic acid. Ir-rata ta' rispons f'dawn il-pazjenti kienet ta' madwar 52%. Billi daww il-pazjenti reġġu ngħataw kura b'doża ta' 8 mg biss, m'hemmx tagħrif biex ikun jista' jittqabbel ma' rispons għal doża ta' 4 mg zoledronic acid.

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

Popolazzjoni pedjatrika

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

L-effetti ta' zoledronic acid mogħti għol-vina fil-kura ta' pazjenti pedjatriċi (mill-età ta' sena sa 17-il sena) b'osteoġenesi imperfecta severa (tipi I, III u IV) tqabblu ma' pamidronate mogħti għol-vina fi studju wieħed internazzjonali, multiċentriku, b'individwi magħżula b'mod każwali, *open label* b'74 u 76 pazjent f'kull grupp ta' kura, rispettivament. Il-perijodu ta' żmien ta' kura tal-istudju kien ta' 12-il xahar u qabel dan kien hemm perijodu ta' testijiet ta' sħarriġ li dam minn 4 sa 9 ġimgħat u li matulu s-supplimenti tal-kalċju u l-vitamina D ittiehdu għal mill-anqas ġimgħatejn. Fil-programm kliniku pazjenti li l-età tagħhom kienet minn sena sa <3 snin irċiew 0.025 mg/kg zoledronic acid (sad-doża wahda 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 wahda massima ta' 0.83 mg) kull 3 xhur. Studju ta' estensjoni sar sabiex tiġi eżaminata fit-tul is-sigurtà ġenerali u fil-kliwi fl-għoti ta' zoledronic acid darba jew darbtejn fis-sena fuq trattament ta' perijodu estiż ta' 12-il xahar 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-perċentwal ta' bidla mil-linja bażi fid-densità minerali tal-għadam (BMD – Bone Mineral Density) fil-parti lumbari tas-sinsla wara 12-il xahar ta' kura. L-istima tal-effetti tal-kura fuq il-BMD kienu jixxiebhu, iżda t-tfassil 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 tal-għadam jew fuq l-uġiġħ. Każijiet avversi ta' ksur fl-għadam twil tar-rigħel kienu rrappurtati f'madwar 24% (wirk) u 14% (tibja) ta' pazjenti li kellhom osteoġenesi imperfecta severa kkurati b'zoledronic acid vs 12% u 5% ta' pazjenti kkurati b'pamidronate, kienet x'kienet it-tip tal-marda u l-kawża tagħha iżda l-inċidenza globali ta' ksur kienet kumparabbli għall-pazjenti kkurati b'zoledronic acid u pamidronate: 43% (32/74) vs 41% (31/76). L-interpretazzjoni tar-riskju ta' ksur hija mfixkla mill-fatt li l-ksur huwa każ komuni f'pazjenti b'osteoġenesi imperfecta severa bħala parti mill-proċess tal-marda.

It-tipi ta' reazzjonijiet avversi osservati f'din il-popolazzjoni kienu jixbhu daww li dehru qabel fl-adulti b'tumuri avvanzati li jinvolvu l-għadam (ara sezzjoni 4.8). Ir-reazzjonijiet avversi kklassifikati taht it-titli ta' frekwenza, huma elenkati f'Tabella 6. Qieghda tintuża l-klassifikazzjoni konvenzjonali li ġejja:

komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

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

<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>		
	Komuni:	Ugħiħ ta' ras
<i>Disturbi fil-qalb</i>		
	Komuni:	Takikardija
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>		
	Komuni:	Nasofaringite
<i>Disturbi gastro-intestinali</i>		
	Komuni ħafna:	Rimettar, tqalligh
	Komuni:	Ugħiħ ta' żaqq
<i>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>		
	Komuni:	Ugħiħ fl-idejn u s-saqajn, artralġja, ugħiħ muskoluskelettriku
<i>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>		
	Komuni ħafna:	Deni, għeja
	Komuni:	Reazzjoni ta' fażi akuta, ugħiħ
<i>Investigazzjonijiet</i>		
	Komuni ħafna:	Ipokalcēmija
	Komuni:	Ipfosfatimija

¹ Reazzjonijiet avversi li seħħew bi frekwenzi $< 5\%$ kienu stmati b'mod mediku u ntwera li dawn il-każijiet kienu konsistenti mal-profil magħruf ta' sigurtà ta' zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti pedjatriċi b'osteogenesi imperfecta severa, zoledronic acid jidher li huwa assoċjat ma' riskji jispikkaw aktar għal reazzjonijiet tal-fażi akuta, 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 mediċinali ta' referenza li fih zoledronic acid f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' żieda fil-livell ta' kalċju 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 fuq l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Infużjonijiet ta' darba jew multipli fuq medda ta' 5 minuti u 15-il minuta, u f'dożi ta' 2,4,8, u 16 mg ta' zoledronic acid f'64 pazjent b'metastasi fl-għadam, taw tagħrif farmakokinetiku hekk kif ġej, u li nstab li ma kienux jiddependu fuq id-doża.

Wara li nbdiel l-infużjoni ta' zoledronic acid, il-konċentrazzjoni ta' zoledronic acid fil-plażma telgħet malajr ħafna u laħqet l-oġġla livelli ma' tmiem l-infużjoni u minn hemm 'l quddiem naqset malajr għal

< 10% tal-ogħla livelli wara 4 sigħat u <1% tal-ogħla livell wara 24 siegħa, u wara dan kien hemm perijodu twil fejn il-konċentrazzjoni kienet baxxa ħafna, mhux aktar minn 0.1% tal-ogħla livell sa ma kienet tmiss it-tieni infużjoni ta' zoledronic acid fit-28 jum.

Zoledronic acid mogħti ġol-vina jiġi eliminat mill-ġisem bi proċess li fih tliet fażijiet: proċess mgħaġġel b'żewġ fażijiet li jelimina l-mediċina miċ-ċirkolazzjoni sistemika, b'half-lives ta' $t_{1/2\alpha}$ 0.24 u $t_{1/2\beta}$ 1.87 sigħat, segwit minn fażi ta' eliminazzjoni twila b'half-life ta' eliminazzjoni terminali ta' $t_{1/2\gamma}$ 146 sigħat. Ma kien hemm l-ebda akkumulazzjoni ta' zoledronic acid fil-plażma wara dożi multipli mogħtija kull 28 ġurnata. Zoledronic acid ma jiġix metabolizzat u jiġi eliminat fi stat mhux mibdul mill-kliewi. Fl-ewwel 24 siegħa, $39 \pm 16\%$ tad-doża mogħtija tiġi rkuprata fl-awrina, filwaqt li l-bqijja tkun fil-parti l-kbira marbuta mat-tessut tal-ġhadam. Mit-tessut tal-ġhadam jithalla jmur lura bil-mod ħafna għal goċ-ċirkolazzjoni sistemika u minn hemm jiġi eliminat mill-kliewi. 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-erġa taħt il-kurva ta' konċentrazzjoni fil-plażma kontra l-hin.

Bħal ma jiġri fil-każ ta' bisphosphonates 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 żieda fil-livell ta' kalċju fid-demm jew li għandhom insuffiċjenza tal-fwied. Zoledronic acid ma jimpedixx l-enzimi tal-bniedem P450 *in vitro*, ma jurix bijotrasformazzjoni, u fi studji li saru fuq annimali, <3% tad-doża mogħtija nstabat fl-ippurġar, li jissuġġerixxi li l-funzjoni tal-fwied f'it li xejn għandha rwol rilevanti fil-farmakokinetika ta' zoledronic acid.

It-tneħħija renali ta' zoledronic acid giet korrelata mat-tneħħija ta' kreatinina bi tneħħija renali li 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 37% jew 72%, rispettivament meta mqabbla ma' pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ta' 84 ml/min. Hemm biss tagħrif farmakokinetiku limitat f'pazjenti b'insuffiċjenza severa tal-kliewi (tneħħija tal-kreatinina <30 ml/min).

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti pedjatriċi

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

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

Tossiċità akuta

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

Tossiċità sottokronika u kronika

Zoledronic acid kien tollerat tajjeb meta ġie mogħti permezz ta' injezzjoni taħt il-ġilda fil-firien u ġol-vini fil-klieb f'dożi mhux aktar minn 0.02 mg/kg kuljum għal erba' ġimgħat. Kienu tollerati tajjeb ukoll dożi 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 ijiem sa 52 ġimgħa.

Studji b'dożi ripetuti wrew ta' spiss li kien hemm żieda fl-ammont ta' sponġoża primarja fil-metafiżi tal-għadam twil f'annimali li jkunu għadhom qed jiżviluppaw u għal kważi d-dożi kollha, riżultat li jirrifletti li l-effett farmakologiku tal-kompost li jimpedixxi r-risorbiment .

Fi studji fl-annimali fuq tul ta' żmien b'dożi parenterali ripetuti, il-marġini tas-sigurtà relattivi mal-effetti fil-kliwi kienu żgħar imma l-livelli kumulattivi ta' mingħajr avvenimenti avversi (NOAELs) fi studji b'doża waħda (1.6 mg/kg) u studji b'dożi multipli meħudin sa xahar (0.06-0.6 mg/kg/jum) ma indikawx effetti fil-kliwi f'dożi ekwivalenti għal jew oghla mill-ogħla dożi terapewtiċi intenzjonati għall-bniedem. L-ghotja ripetuta tal-medicina fuq żmien itwal b'dożi li laħqu l-ogħla doża terapewtika ta' zoledronic acid intenzjonata għall-bniedem ikkawżat effetti tossikologiċi 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 toossiċità tal-fetu fil-fniek, ġew osservati effetti toossiċi fl-omm. Ugħigh tal-ħlas deher bl-aktar doża baxxa (0.01 mg/kg piż tal-ġisem) ittestjat fil-far.

Potenzjal mutaġenetiku u karċinoġeniku

Zoledronic acid ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni fit-testijiet dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni li saru, u testijiet fuq ir-riskju ta' kanċer ma taw l-ebda ħjiel ta' potenzjal ta' riskju ta' kanċer.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Sodium citrate
Sodium chloride
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Borża mhix miftuħa: Sentejn.

Wara li tinfetħ l-ewwel darba: Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott dilwit għall-infużjoni għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta' kemm idum mahżun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel ma jintuża huma fir-responsabbiltà tal-utent u m'għandux ikun itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C. Is-soluzzjoni fil-frigġ għandha mbagħad tithalla tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

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

Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara l-ewwel ftuħ tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

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

Boroż tal-polypropylene b'port li jintlewa tal-polypropylene ffittjat b'għatu b'inforra ta' barra tal-polyester/polypropylene

Daqs tal-pakkett

Zoledronic Acid Hospira jiġi f'pakketti li jkun fihom kunjett 1.

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

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

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

Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma rrakkomandati li ma jarmux Zoledronic Acid Hospira mhux użat fis-sistema domestika tad-dranaġġ.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/12/800/003

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Awwissu 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Borża waħda b'100 ml ta' soluzzjoni fiha 5 mg zoledronic acid bħala monohydrate.

Kull millilitru tas-soluzzjoni fiha 0.05 mg zoledronic acid anhydrous (monoidrat).

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara u bla kulur.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

It-trattament tal-marda ta' Paget fl-għadam ta' adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Il-pazjenti għandhom ikunu idratati kif jixraq qabel jingħataw Zoledronic Acid Hospira. Dan huwa importanti b'mod partikolari fl-anzjani (≥ 65 sena) u f'pazjenti li qed jingħataw terapija dijuretika.

Huwa rrakkomandat li meta tingħata Zoledronic Acid Hospira, magħha jingħataw ukoll ammonti xierqa ta' kalċju u vitamina D.

Għall-kura tal-marda ta' Paget, zoledronic acid għandu jingħata b'riċetta biss minn tobba li għandhom l-esperjenza fil-kura tal-marda ta' Paget tal-għadam. Id-doża rakkomandata hija ta' infużjoni waħda fil-vini ta' 5 mg zoledronic acid. F'pazjenti li jsofru mill-marda ta' Paget, huwa rrakkomandat ħafna li jkun żgurat li jittiehed suppliment ta' kalċju li jikkorrispondi għal mill-anqas 500 mg kalċju bħala element, darbtejn kuljum għal mill-anqas 10 ijiem wara li tingħata Zoledronic Acid Hospira (ara sezzjoni 4.4).

Kura mill-ġdid tal-marda ta' Paget: Wara l-kura tal-bidu b'zoledronic acid għall-marda ta' Paget, jidher perjodu twil mingħajr il-marda f'pazjenti li jkollhom rispons. Trattament mill-ġdid jikkonsisti f'infużjoni oħra minn ġol-vina ta' 5 mg zoledronic acid wara intervall ta' sena jew aktar minn meta nbeda t-trattament f'pazjenti li kellihom rikaduta. Teżisti informazzjoni limitata dwar trattament mill-ġdid tal-marda ta' Paget (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi

Zoledronic acid huwa kontraindikata f'pazjenti bi tneħħija ta' kreatinina < 35 ml/min (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża f'pazjenti bi tneħħija tal-kreatinina ≥ 35 ml/min.

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani (≥ 65 sena)

M'hemmx bżonn tibdil fid-doża peress li l-bijodisponibbiltà, id-distribuzzjoni u l-eliminazzjoni kienu simili f'pazjenti anzjani u f'pazjenti iżgħar.

Popolazzjoni pedjatrika

Zoledronic Acid Hospira m'għandux jintuża fit-tfal u l-adolesxenti taħt it-18-il sena. M'hemmx l-ebda data disponibbli għal tfal taħt il-5 snin. Data disponibbli bħalissa għal tfal minn 5 snin sa 17-il sena hija deskritta fis-sezzjoni 5.1.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu għal gol-vini.

Zoledronic Acid Hospira (5 mg f' 100 ml soluzzjoni lesta biex tintuża għall-infużjoni) tingħata bil-mod minn pajp tal-infużjoni ventat u b'rata tal-infużjoni fissa. Il-ħin tal-infużjoni m'għandux ikun inqas minn 15-il minuta. Għal aktar tagħrif dwar l-infużjoni ta' Zoledronic Acid Hospira, ara sezzjoni 6.6.

Pazjenti kkurati b'Zoledronic Acid Hospira għandhom jingħataw il-fuljett ta' tagħrif u l-biljett biex ifakkar lill-pazjenti.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal biphosphonates oħra jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti b'ipokalcemja (ara sezzjoni 4.4)
- Indeboliment tal-kliwi sever bi tneħħija tal-kreatinina < 35 ml/min (ara sezzjoni 4.4)
- Tqala u treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-funzjoni tal-kliwi

L-użu ta' Zoledronic Acid Hospira f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 35 ml/min) huwa kontra-indikat minhabba riskju akbar ta' insuffiċjenza renali f'din il-popolazzjoni.

Gie osservat indeboliment renali wara li ngħata zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8), speċjalment f'pazjenti li diġà kellhom disfunzjoni renali u riskji oħra li jinkludu età avvanzata, prodotti mediċinali konkometanti nefrotossici, terapija diuretika konkometanti (ara sezzjoni 4.5), jew deidrazzjoni li sseħħ wara l-ghoti ta' zoledronic acid. Kien hemm indeboliment renali f'pazjenti wara li ħadu doża waħda. Insuffiċjenza renali li tkun teħtieġ dijaliżi jew li jkollha riżultat fatali rarament seħħet f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali jew xi wieħed mill-fatturi ta' riskju msemmija hawn fuq.

Il-prekawzjonijiet li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati sabiex jiminimizzaw ir-riskju ta' reazzjonijiet renali avversi:

- It-tneħħija tal-kreatinina għandha titkejjel skont il-piż attwali tal-ġisem billi tintuża l-formula Cockcroft-Gault qabel kull doża ta' Zoledronic Acid Hospira.

- Iż-żieda temporanja fil-kreatinina tas-serum tista' tkun akbar f'pazjenti li jkollhom indeboliment fil-funzjoni renali.
- Għandu jiġi kkunsidrat monitoraġġ tal-kreatinina tas-serum f'pazjenti li jkunu f'riskju.
- Zoledronic acid għandu jintuża b'kawtela meta jintuża b'mod konkomitanti ma' prodotti mediċinali oħra li jistgħu jkollhom impatt fuq il-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.5).
- Pazjenti, speċjalment dawk anzjani u dawk li jkunu qed jirċievu terapija djuretika, għandhom jiġu idratati kif xieraq qabel ma jingħataw zoledronic acid.
- Doża waħda ta' zoledronic acid m'għandhiex tkun ikbar minn 5 mg u t-tul tal-infużjoni għandu jkun ta' mill-inqas 15-il minuta (ara sezzjoni 4.2).

Ipokalcimija

Pazjenti li jkollhom ipokalcimija minn qabel, għandhom ikunu kkurati b'ammonti xierqa ta' kalċju u vitamina D qabel ma tinbeda t-terapija b'zoledronic acid (ara sezzjoni 4.3). Disturbi oħrajn fil-metaboliżmu tal-minerali għandhom ikunu kkurati wkoll b'mod effettiv (eż. tnaqqis fir-riserva tal-paratirojde, malassorbiment tal-kalċju mill-imsaren). It-tobba għandhom iqiesu l-monitoraġġ kliniku għal dawn il-pazjenti.

Tibdil sinifikanti fl-għadam huwa karatteristika tal-marda ta' Paget tal-għadam. Minhabba li zoledronic acid jibda jaħdem malajr fuq dan it-tibdil tal-għadam, ipokalcimija temporanja, kultant sintomatika, tista' tiżviluppa u normalment tkun fl-aqwa tagħha fl-ewwel 10 ijiem wara infużjoni b' zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8).

Huwa rrakkomandat li meta jingħata zoledronic acid, miegħu jingħata wkoll ammont xieraq ta' kalċju u vitamina D. Minbarra hekk, f'pazjenti li jsofru mill-marda ta' Paget, huwa rrakkomandat ħafna li jkun żgurat li jittiehed suppliment ta' kalċju li jikkorrispondi għal mill-anqas 500 mg kalċju bħala element, darbtejn kuljum għal mill-anqas 10 ijiem wara li jingħata zoledronic acid (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar is-sintomi ta' ipokalcimija u jkunu segwiti klinikament kif jixraq waqt il-perjodu ta' riskju. Huwa rrakkomandat li f'pazjenti li jsofru mill-marda ta' Paget, jitkejjel il-kalċju fis-serum qabel l-infużjoni ta' zoledronic acid.

Ugħigh sever u kultant dgħufija fl-għadam, il-ġogi u/jew il-muskoli kien irrappurtat b'mod mhux frekwenti f'pazjenti fuq bisphosphonates, li jinkludi zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8).

Osteonekrozi tax-xedaq

Kienet irrappurtata ONJ f'kuntest wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li jingħataw zoledronic acid għall-osteoporozzi (ara sezzjoni 4.8).

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. Huwa rrakkomandat li ssir eżaminazzjoni dentali b'dentistrija preventiva u stima tal-benefiċċju/riskju individwali qabel jibda jingħata trattament b'Zoledronic Acid Hospira f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju konkomitanti.

Dawn li ġejjin għandhom jiġu kkunsidrati fl-evalwazzjoni tar-riskju ta' pazjent li jiżviluppa ONJ:

- Il-potenza tal-prodott mediċinali li jinibixxi risorbiment tal-għadam (riskju oghla għal komposti potenti ħafna), ir-rotta tal-amministrazzjoni (riskju oghla għal amministrazzjoni parentali) u d-doża kumulattiva tat-terapija ta' risorbiment tal-għadam.
- Kanċer, kundizzjonijiet li fl-istess waqt idgħajfu lill-pazjent (eż. anemija, mard tal-koagulazzjoni, infezzjoni), it-tipip.

- It-terapiji konkomitanti: kortikosteroidi, kimoterapija, inibituri tal-angjogenesi, radjuterapija għar-ras u għall-ghonq.
- Nuqqas ta' iġjene fil-halq, mard perijodontali, dentaturi mwahħlin hażin, storja ta' mard dentali, proċeduri dentali invażivi, eż. qluġh ta' snien.

Il-pazjenti kollha għandhom jiġu mhegġa jżommu iġjene tajba fil-halq, jagħmlu check-ups dentali regolari u jirrapportaw minnufih kwalunkwe sintomi fil-halq bħal ċaqliq ta' snien, uġiġh jew nefha, nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija waqt it-trattament b'zoledronic acid. Matul it-trattament, il-proċeduri dentali invażivi għandhom jitwettqu b'attenzjoni u għandu jiġi evitat li dawn jitwettqu qrib hafna ta' trattament b'zoledronic acid.

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 tal-kanal estern tas-smiġh

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

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 mmejle jista' jsehh matul l-għadma kollha tal-wirk minn eżatt taht il-*lesser trochanter* sa eżatt fuq is-*supracondylar flare*. Dan il-ksur isehh wara xi daqqa hafifa jew minghajr ma jkun hemm l-ebda impatt u xi pazjenti jkollhom uġiġh fil-koxxa jew fl-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq, li hafna drabi jkun assoċjat ma' karatteristiċi ta' ksur minn stress f'immagini, minn ġimghat sa xhur qabel ma l-pazjent ikollu ksur totali tal-għadma tal-wirk. Spiss il-ksur ikun fuq iż-żewġ naħat; għaldaqstant il-wirk oppost għandu jiġi eżaminat f'pazjenti kkurati bil-bisphosphonate li kellhom ksur fil-parti vertikali u twila tal-wirk. Kien 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 issirli evalwazzjoni, fuq bażi ta' stima individwali ta' benefiċċju u riskju.

Waqt kura bil-bisphosphonate l-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.

Reazzjonijiet fil-faži akuta

Dehru reazzjonijiet fil-faži akuta (APRs) jew sintomi ta' wara d-doża fosthom deni, mijaġġija, sintomi donnhom tad-deni, artralġija u wġiġh ta' ras, il-bieċa l-kbira tagħhom sehhew fi żmien tlitt ijiem wara li ngħata Zolendronic Acid Hospira.

L-APRs jistgħu kultant ikunu serji jew inkella jitwalu. L-inċidenza li jkun hemm sintomi ta' wara d-doża jistgħu jintnaqqsu meta jingħataw paracetamol jew ibuprofen eżatt wara li jingħata Zolendronic Acid Hospira. Qed jingħata l-parir ukoll li t-trattament jiċċaqtaq jekk il-pazjent mhuwiex stabbli klinikament minhabba kundizzjoni medika gravi u jista' jiġri li xi APR tkun problematika (ara sezzjoni 4.8).

Ġenerali

Prodotti oħrajn li fihom iz-zoledronic acid bħala sustanza attiva huma disponibbli għal indikazzjonijiet onkoloġiċi. Pazjent ittrattat b'Zoledronic Acid Hospira m'għandhomx jingħataw trattament bi prodotti bħal dawn jew b'xi bisfosfonati oħrajn fl-istess hin, minhabba li l-effett ikkombinat ta' dawn l-agenti mhijiex magħrufa.

Eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża. Pazjenti fuq dieta baxxa mis-sodium jistgħu jiġu mgħarrfa li dan il-prodott mediċinali hu essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

4.5 Interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali oħra u forom ora ta' interazzjoni

Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra. Zoledronic acid ma jkunx immetabolizzat b'mod sistemiku u ma jeffettwax l-enzimi tal-bniedem cytochrome P450 *in vitro* (ara sezzjoni 5.2). Zoledronic acid ma jingħaqadx bil-qawwa mal-proteini tal-plażma (madwar 43-55% jingħaqad) u għaldaqstant interazzjonijiet li jirriżultaw minn spostament ta' prodotti mediċinali li jkunu marbutin mal-proteini mhux probabbli.

Zoledronic acid jiġi eliminat permezz tal-eliminazzjoni renali. Għandha tingħata attenzjoni meta zoledronic acid jingħata ma' prodotti mediċinali li jista' jkollhom impatt sinifikanti fuq il-funzjoni renali (eż. aminoglycosides jew diuretiċi li jikkawżaw deidrazzjoni) (ara sezzjoni 4.4).

F'pazjenti b'indeboliment renali, tista' tiżdied l-espożizzjoni sistemika għal prodotti mediċinali konkomitanti li jiġu primarjament imneħħija mill-kliwi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

Zoledronic acid mhuwiex rakkomandat f'nisa li jista' jkollhom it-tfal.

Tqala

Zoledronic Acid Hospira hu kontraindikata matul it-tqala (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' zoledronic acid waqt it-tqala. Studji fl-animali fuq is-sistema riproduttiva b'zoledronic acid urew ħsara fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies.

Treddigh

Zoledronic Acid Hospira hu kontraindikata matul it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Mhux magħruf jekk zoledronic acid jiġi eliminat mal-ħalib tal-mara.

Fertilità

Zoledronic acid ġie evalwat fil-firien għall-possibbiltà ta' effetti mhux mixtieqa fuq il-fertilità tal-generazzjoni parentali u ta' F1. Dan irriżulta f'effetti farmakoloġiċi eżagerati meqjusin li huma relatati mal-inibizzjoni tal-kompost tal-metabolizzazzjoni tal-kalcju tal-iskelettru, li tirriżulta f'ipokalcimja ta' daww li jkunu waslu biex jwelledu, effett tal-klassi tal-bisfosfonati, distoċja u waqfien qabel iż-żmien tal-istudju. B'hekk dawn ir-riżultati pprekludew id-determinazzjoni ta' effetti definitivi 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.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-percentwali globali tal-pazjenti li hassew reazzjonijiet avversi kienu 44.7%, 16.7% u 10.2% wara l-ewwel, it-tieni u t-tielet infużjoni rispettivament. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi individwali wara l-ewwel infużjoni kienu: deni (17.1%), mijalgija (7.8%), mard li jixbah lill-influwenza (6.7%), artralgja (4.8%) u uġigh ta' ras (5.1%), ara "reazzjonijiet fil-fażi akuta" hawn taht.

Lista ttabulata bir-reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi f'Tabella 1 huma mnizzla skont is-sistema MedDRA ta' klassifikazzjoni tal-organi u tal-kategorija ta' frekwenza. Kategoriji tal-frekwenza huma ddefiniti bl-użu tal-konvenzjoni li jmiss: 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. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu skont is-serjetà tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn dawk anqas serji.

Tabella 1

<i>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</i>	<i>Mhux komuni</i>	Influwenza, nażofaringite
<i>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</i>	<i>Mhux komuni</i>	Anemija
<i>Disturbi fis-sistema immuni</i>	<i>Mhux magħruf**</i>	Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li jinkludu każijiet rari ta' spażmu fil-bronki, urtikarja u anġjoedima, u każijiet rari ħafna ta' reazzjoni anafilattika/xokk
<i>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</i>	<i>Komuni</i>	Ipokalcimija*
	<i>Mhux komuni</i>	Tnaqqis fl-aptit
	<i>Rari</i>	Ipfosfatimija
<i>Disturbi psikjatriċi</i>	<i>Mhux komuni</i>	Nuqqas ta' rqad
<i>Disturbi fis-sistema nervuża</i>	<i>Komuni</i>	Uġigh ta' ras, sturdament
	<i>Mhux komuni</i>	Theddil, parasteżija, ngħas, tregħid, sinkope, disgewżja
<i>Disturbi fl-għajnejn</i>	<i>Komuni</i>	Iperemija okulari
	<i>Mhux komuni</i>	Kongunktivite, uġigh fl-għajnejn
	<i>Rari</i>	Uveite, episklerite, irite
	<i>Mhux magħrufa**</i>	Sklerite u paroftalmija
<i>Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika</i>	<i>Mhux komuni</i>	Vertigo
<i>Disturbi fil-qalb</i>	<i>Komuni</i>	Fibrillazzjoni atrijali
	<i>Mhux komuni</i>	Palpitazzjonijiet
<i>Disturbi vaskulari</i>	<i>Mhux komuni</i>	Pressjoni fid-demem għolja, fwawar
	<i>Mhux magħrufa**</i>	Pressjoni baxxa (uħud mill-pazjenti diġà kellhom xi fatturi ta' riskju)
<i>Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali</i>	<i>Mhux komuni</i>	Sogħla, dispnea

<i>Disturbi gastrointestinali</i>	<i>Komuni</i>	Dardir, rimettar, dijarea
	<i>Mhux komuni</i>	Dispepsja, uġiġ fin-naha ta' fuq tal-addome, uġiġ fl-addome, mard ta' rifluss gastroesofaġali, stitikezza, ħalq xott, esofaġite, uġiġ tas-sniġn, gastrite [#]
<i>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</i>	<i>Mhux komuni</i>	Raxx, iperidrosi, ħakk, eritema
<i>Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi</i>	<i>Komuni</i>	Majalgja, artralġja, uġiġ fl-ġhadam, uġiġ fid-dahar, uġiġ fit-truf
	<i>Mhux komuni</i>	Uġiġ fl-ġhonq, ebusija muskoluskeletrika, nefħa fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, uġiġ muskoluskelettriku fis-sider, uġiġ muskoluskelettriku, ebusija fil-ġogi, artrite, dġħufija tal-muskoli
	<i>Rari</i>	Ksur subtrochanteric u diaphyseal mhux tipiku tal-ġhadma tal-wirk† (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonate)
	<i>Rari ħafna</i>	Osteonekrozi tal-kanal estern tas-smiġħ (reazzjoni avversi ġħall-klassi bifosfonati)
	<i>Mhux magħrufa**</i>	Osteonekrozi tax-xedaq (ara l-effetti skont il-klassi f' sezzjonijiet 4.4 u 4.8)
<i>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</i>	<i>Mhux komuni</i>	Żieda fil-kreatinina tad-demmi, pollakijurja, proteinurja
	<i>Mhux magħrufa**</i>	Indeboliment renali. Ġew irrappurtati każijiet rari ta' insuffiċjenza renali li teħtieġ dijalizi u każijiet rari li kellhom riżultat fatali f' pazjenti li diġà jkollhom disfunzjoni tal-kliwi jew xi fatturi oħra ta' riskju fosthom l-eħà avvanzata, prodotti mediċinali nefrotossiċi konkomitanti, terapija diuretika konkomitanti jew deidrazzjoni fil-perjodu ta' wara l-infużjoni (ara l-effetti skont il-klassi f' sezzjonijiet 4.4 u 4.8)
<i>Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jingħata</i>	<i>Komuni ħafna</i>	Piressija
	<i>Komuni</i>	Mard jixbah lill-influenza, deħxiet ta' bard, ġħeja, uġiġ, sturdament, reazzjoni fis-sit tal-infużjoni
	<i>Mhux komuni</i>	Edema periferali, ġħatx, reazzjoni tal-faži akuta, uġiġ fis-sider mhux ġeġ mill-qalb
	<i>Mhux magħrufa**</i>	Deidrazzjoni li minħabba reazzjonijiet fil-faži akuta (ma' sintomi ta' wara d-doża bħal deni, remettar u dijarrea)
<i>Investigazzjonijiet</i>	<i>Komuni</i>	Żieda fil-proteina reattiva C
	<i>Mhux komuni</i>	Tnaqqis tal-kalċju fid-demmi

[#] Osservata f' pazjenti li jiehdu glukokortikosteroidi konkomitanti.

^{*} Komuni fil-marda ta' Paget biss.

- ** Fuq bażi ta' rapporti ta' wara t-tqegħid fis-suq. Mhuwiex possibbli li ssir stima tal-frekwenza mill-informazzjoni disponibbli.
- † Identifikati mill-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fibrillazzjoni tal-atrija

Fl-istudju HORIZON – Prova Pivotali tal-Ksur [PFT] (ara sezzjoni 5.1), l-inċidenza globali tal-fibrillazzjoni atrijali kienet 2.5% (96 minn 3,862) u 1.9% (75 minn 3,852) f'pazjenti li kienu qed jirċievu zoledronic acid u placebo, rispettivament. Ir-rata ta' każijiet avversi serji ta' fibrillazzjoni atrijali żdiedet f'pazjenti li kienu qed jirċievu zoledronic acid (1.3%) (51 minn 3,862) meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (0.6%) (22 minn 3,852). Mhux magħruf il-mekkaniżmu taż-żieda fil-fibrillazzjoni atrijali. Fil-provi fuq l-osteoporozzi (PFT, HORIZON – Prova dwar il-ksur Rikorrenti [RFT]) l-inċidenza tal-każijiet ta' fibrillazzjoni fl-atrija miġbura flimkien kienu komparabbli bejn zoledronic acid (2.6%) u l-placebo (2.1%). Għall-każijiet serji ta' fibrillazzjoni fl-atrija miġbura flimkien il-każijiet kienu 1.3% għal zoledronic acid u 0.8% għal placebo.

Effetti skont il-klassi

Indeboliment tal-funzjoni renali

Zoledronic acid ġie assoċjat ma' nuqqas ta' funzjoni renali. li kienet manifestata bħala thażżin fil-funzjoni renali (jiġifieri żieda tal-kreatinina fis-serum) u f'każijiet rari indeboliment renali akuta. Disfunzjoni renali kienet osservata wara li nġhata zoledronic acid, l-aktar f'pazjenti li kellhom disfunzjoni tal-kliwi minn qabel jew li kellhom xi fatturi ta' riskji oħrajn (eż., età avvanzata, pazjenti tal-onkoloġija fuq kimoterapija, l-użu konkometanti ta' prodotti mediċinali nefrotossici fl-istess waqt, terapija djugetika konkometanti, deidrazzjoni severa), li l-parti l-kbira tagħhom irċewew doża ta' 4 mg kull 3-4 ġimgħat, iżda dehret f'pazjenti wara doża waħda.

Fi provi kliniċi dwar l-osteoporozzi, il-bidla fit-tneħħija tal-kreatinina (imkejla kull sena qabel ma tingħata d-doża) u l-inċidenza ta' insuffiċjenza u indeboliment renali setgħu jitqabblu kemm fil-gruppi ta' kura fuq zoledronic acid kif ukoll dawk fuq placebo matul it-tliet snin. Kien hemm żieda momentanja tal-kreatinina fis-serum fi żmien 10 ijiem f'1.8% tal-pazjenti kkurati b'zoledronic acid kontra 0.8% tal-pazjenti kkurati bi placebo.

Ipokalcimija

Fi provi kliniċi dwar l-osteoporozzi, madwar 0.2% tal-pazjenti kellhom tnaqqis notevoli fil-livelli tal-kalċju fis-serum (anqas minn 1.87 mmol/l) wara li nġhataw zoledronic acid. Ma kienu dehru l-ebda każijiet ta' sintomi ta' ipokalcimija.

Fil-provi dwar il-marda ta' Paget, ipokalcimija b'sintomi dehret f'madwar 1% tal-pazjenti, u għaddiet f'kollha kemm huma.

Minn stima tal-laboratorju, livelli temporanji ta' kalċju taħt il-livelli tal-medda ta' referenza normali mingħajr sintomi (anqas minn 2.10 mmol/l) seħħew f'2.3% tal-pazjenti kkurati b'zoledronic acid fi prova klinika kbira meta mqabbla ma' 21% tal-pazjenti kkurati b'zoledronic acid fil-provi bil-marda ta' Paget. Il-frekwenza ta' ipokalcimija kienet aktar baxxa wara l-infuzionijiet ta' wara.

Il-pazjenti kollha rċewew supplimenti xierqa ta' vitamina D u kalċju fil-prova dwar l-osteoporozzi wara l-menopawża, fil-prevenzjoni tal-ksur kliniku wara prova dwar il-ksur fil-ġenbejn, kif ukoll fil-provi dwar il-marda ta' Paget (ara wkoll sezzjoni 4.2). Fil-prova għall-prevenzjoni tal-ksur kliniku wara ksur riċenti fil-ġenbejn, il-livelli tal-vitamina D ma ġewx imkejla b'mod regolari iżda l-maġġoranza tal-pazjenti rċewew doża inizjali ta' vitamina D qabel ma nġhataw zoledronic acid (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet lokali

Fi prova klinika kbira, reazzjonijiet lokali fis-sit mnejn ingħatat l-infużjoni, bħal hmura, nefha u/jew uġiġh, kienu rrappurtati (0.7%) wara l-għotja ta' zoledronic acid.

Osteonekrozi tax-xedaq

Każijiet ta' osteonekrozi tax-xedaq kienu rrappurtati, l-aktar f'pazjenti li jsofru minn kanċer ikkurati bi prodotti mediċinali li jinibixxu r-risorbiment tal-ghadam, inkluż zoledronic acid. (ara sezzjoni 4.4). Fi prova klinika kbira, minn 7,736 pazjent, l-osteonekrozi tax-xedaq kienet irrappurtata f'pazjent wiehed ikkurat b'zoledronic acid u f'pazjent wiehed ikkurat bi placebo. Kienu rrappurtati każijiet ta' ONJ fil-kuntest ta' wara t-tqeghid fis-suq għal zoledronic acid.

Reazzjonijiet fil-faži akuta

Il-perċentwali globali ta' pazjenti li rrappurtaw reazzjonijiet fil-faži akuta jew sintomi ta' wara d-doża (inkluż każijiet serji) wara li ngħata Zolendronic Acid Hospira hi kif ġej (il-frekwenzi ttiehdu minn studju dwar it-trattament ta' osteoporozzi ta' wara l-menopawża): deni (18.1%), mijalġija (9.4%), sintomi donnhom tal-influwenza (7.8%), artralġija (6.8%) u wġiġh ta' ras (6.5%), il-biċċa l-kbira tagħhom sehhew fi żmien 3 ijiem wara li ngħata Zolendronic Acid Hospira. Il-biċċa l-kbira ta' dawn is-sintomi kienu minn hfief sa moderati fin-natura tagħhom u għaddew fi żmien 3 ijiem wara li sehh l-episodiu. L-inċidenza ta' dawn is-sintomi naqqset aktar ma tkomplew jingħataw doži ta' Zolendronic Acid Hospira matul is-sena. Il-perċentwali ta' pazjenti li soffrew minn reazzjonijiet avversi kienet aktar baxxa fi studju żgħir (19.5%, 10.4%, 10.7% wara l-ewwel, it-tieni u t-tielet infużjoni, rispettivament), fejn intużat il-profilassi kontra r-reazzjonijiet avversi (ara sezzjoni 4.4).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti 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

L-esperjenza klinika b'doża eċċessiva akuta ta' zoledronic acid hija limitata. Pazjenti li ngħataw doži oġhla minn daww rakkommandati għandhom jiġu sorveljati bir-reqqa. F'każ ta' doża eċċessiva li twassal għal ipokalcemija klinikament sinifikanti, l-invers jista' jintlaaq bl-oġhti ta' kalċju supplimentali mill-halq u/jew infużjonijiet ta' calcium gluconate għandhom minn għol-vina.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Prodotti mediċinali għall-kura ta' mard tal-ghadam, bisfosfonati, Kodiċi ATC: M05BA08

Mekkanimu ta' azzjoni

Zoledronic acid jappartjeni għall-klassi ta' bisphosphonates li fihom in-nitroġenu u jaġixxi l-aktar fuq l-ghadam. Huwa impeditur tar-risorbiment tal-ghadam minn osteoklasts.

Effetti farmakodinamiċi

Il-mod silettiv ta' kif jaħdmu l-bisphosphonates fuq l-ghadam ġej mill-affinità qawwija li għandhom għall-ghadam mineralizzat.

Il-mira molekulari l-aktar importanti ta' zoledronic acid fl-osteoklast hija l-enzima farnesyl pyrophosphate synthase. Iż-żmien twil tal-azzjoni ta' zoledronic acid jista' jkun attribwit għall-affinità kbira li għandu biex jehel mas-sit attiv ta' farnesyl pyrophosphate (FPP) synthase u l-affinità qawwija li għandu biex jehel mal-mineral tal-ghadam.

Il-kura b'Zoledronic acid tnaqqas b'mod mgħaġġel ir-rata ta' tibdil tal-ghadam minn livelli għoljin ta' wara l-menopawża għall-inqas livell ta' markaturi ta' risorbiment li dehru fis-7 jum, u għal markaturi tal-formazzjoni li dehru fit-12-il gimgħa. Minn hemm 'il quddiem il-markaturi tal-ghadam stabilizzaw rwiehhom fil-medda ta' qabel il-menopawża. Ma kienx hemm tnaqqis progressiv fil-markaturi tat-tibdil tal-ghadam b'doži li ngħataw sena wara l-oħra.

Effikaċja klinika fil-kura tal-Marda ta' Paget tal-ghadam

Zoledronic acid gie studjat f'pazjenti rgħiel u nisa ta' etajiet 'l fuq minn 30 sena li kellhom primarjament marda ta' Paget tal-ghadam minn hafifa sa moderata (il-medja tal-livell ta' alkaline phosphatase fis-serum kienet ta' 2.6-3.0 darbiet l-oghla limitu tal-medda tar-referenza normali skont l-età fil-hin li ddaħħlu għall-istudju) konfermata b'evidenza radjografika.

L-effikaċja ta' infużjoni waħda ta' 5 mg zoledronic acid kontra d-doži ta' kuljum ta' 30 mg risedronate għal xahrejn intweriet f'żewġ provi komparattivi li damu 6 xhur. Wara 6 xhur, zoledronic acid wera rati ta' rispons u ta' treġġiġh lura għan-normal tas-serum alkaline phosphatase (SAP) ta' 96% (169/176) u 89% (156/176) mqabbla ma' 74% (127/171) u 58% (99/171) għal risedronate (kollha kellhom $p < 0.001$).

Fir-riżultati magħqudin flimkien, tnaqqis simili fis-severità tal-uġiġh u fil-punteġġi ta' interferenza tal-uġiġh meta mqabbel mal-linja bażi kien osservat fuq 6 xhur għal zoledronic acid u risedronate.

Pazjenti li kienu klassifikati ma' dawk li wrew rispons għat-terapija fl-aħħar tal-istudju ta' 6 xhur kienu eliġibbli li jidhlu għall-perjodu estiż ta' follow-up. Mill-153 pazjent ikkurati b'zoledronic acid u 115-il pazjent kkurati b'risedronate li ddaħħlu fl-istudju estiż ta' osservazzjoni, wara perjodu medju ta' 3.8 snin minn meta ngħataw id-dożaggi, il-proporzjon ta' pazjenti li temmew l-Perjodu Estiż ta' Osservazzjoni minhabba l-htieġa għal trattament mill-ġdid (għidizzju kliniku) kien oghla għal risedronate (48 pazjent, jew 41.7%) meta mqabbel ma' zoledronic acid (11-il pazjent, jew 7.2%). Il-hin medju għat-terminazzjoni tal-Perjodu Estiż ta' Osservazzjoni minhabba l-htieġa għal trattament mill-ġdid ta' Paget mid-doża inizjali kien itwal għal zoledronic acid (7.7 snin) milli għal risedronate (5.1 snin).

Sitt pazjenti li kisbu rispons terapewtiku 6 xhur wara t-trattament b'zoledronic acid u li wara esperjenzaw rikaduta tal-marda waqt il-perjodu estiż ta' follow-up ingħataw kura mill-ġdid b'zoledronic acid wara żmien medju ta' 6.5 snin mit-trattament inizjali sal-kura mill-ġdid. Hamsa mis-6 pazjenti kellhom SAP fil-medda normali fis-6 xahar (L-Aħħar Osservazzjoni Rappurtata, LOCF).

L-istologija tal-ghadam kienet eżaminata f'7 pazjenti bil-marda ta' Paget 6 xhur wara kura b'5 mg zoledronic acid. Riżultati ta' bijopsiji tal-ghadam urew għadam ta' kwalità normali mingħajr ebda hjiel ta' indeboliment fir-rimudellar tal-ghadam u ebda hjiel ta' difetti tal-mineralizzazzjoni. Dawn ir-riżultati kienu konsistenti ma' evidenza b'marker bijokimiku ta' tibdil tal-ghadam b'rata normali.

Popolazzjoni pedjatrika

Sar studju randomizzat, double-blind, ikkontrollat bil-placebo fost pazjenti pedjatriċi li kellhom bejn 5 snin u 17-il sena trattati bi glukokortikoidi li kellhom tnaqqis fid-densità minerali tal-ghadam (punteġġ Z tal-BMD tas-sinistra lumbari ta' -0.5 jew anqas) u ksur minn impatt jew fragilità baxxi. Il-popolazzjoni ta' pazjenti randomizzati f'dan l-istudju (popolazzjoni ITT) kienet tinkludi pazjenti b'bosta sottotipi ta' kundizzjonijiet rewmatici, mard infjammatorju tal-imsaren, jew distrofija muskulari ta' Duchenne. L-istudju thejja biex jinkludi 92 pazjent, madanakollu 34 pazjent biss issieħbu u kienu randomizzati biex jirċievu jew 0.05 mg/kg infużjoni ta' zoledronic acid fil-vina

darbtejn fis-sena (massimu ta' 5 mg) jew placebo għal sena waħda. Il-pazjenti kollha kellhom bżonn jirċievu terapija bażilari b'vitamina D u kalċju.

L-infużjoni ta' zoledronic acid wasslet għal żieda fid-differenza medja tal-least square (LS) tal-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari ta' 0.41 fit-12-il xahar relattiv għal-linja bażi mqabbel mal-placebo (95% CI: 0.02, 0.81; 18 u 16-il pazjent, rispettivament). Ma kien evidenti ebda effett fuq il-punteġġ Z tal-BMD tal-ispina lumbari wara 6 xhur ta' trattament. Fit-12-il xahar, deher tnaqqis sinjifikanti statistikament ($p < 0.05$) fi tliet markaturi ta' tibdil tal-għadam (P1NP, BSAP, NTX) fil-grupp mogħti zoledronic acid meta mqabbel mal-grupp mogħti l-placebo. Ma dehrux differenzi sinjifikanti statistikament fil-kontenut shih ta' minerali fl-għadam tal-gisem bejn pazjenti ttrattati b'zoledronic acid kontra dawk mogħtija l-placebo fis-6 jew it-12-il xahar. Ma hemmx evidenza ċara li tistabbilixxi rabta bejn it-tibdiliet fil-BMD u l-prevenzjoni ta' ksur fi tfal li għadhom qed ikabbru l-iskelettu tagħhom.

Ma deherx ksur vertebrali għdid fil-grupp mogħti zoledronic acid meta mqabbel ma' żewġ episodji għodda ta' ksur fil-grupp mogħti l-placebo.

L-aktar reazzjonijiet avversi rrappurtati wara l-infużjoni ta' zoledronic acid kienu artralġja (28%), deni (22%), rimettar (22%), uġiġħ ta' ras (22%), dardir (17%), mjalġja (17%), uġiġħ (17%), dijarea (11%) u ipokalcemija (11%).

Kien hemm aktar pazjenti li rrappurtaw episodji avversi serji fil-grupp mogħti z-zoledronic acid milli fil-grupp mogħti l-placebo (5 [27.8%] pazjenti kontra pazjent 1 [6.3%]).

Matul l-estensjoni open-label ta' 12-il xahar tal-istudju ewlieni msemmi hawn fuq, ma deher l-ebda ksur kliniku. Madanakollu żewġ pazjenti, wiehed f'kull grupp ta' trattament fl-istudju ewlieni (il-grupp mogħti z-zoledronic acid: 1/9, 11.1% u l-grupp mogħti l-placebo: 1/14, 7.1%), kellhom ksur morfometriku tal-irkiekel. Ma kienx hemm sejbiet għodda dwar is-sigurtà.

Ma tistax tkun stabbilita data dwar is-sigurtà fit-tul minn dawn l-istudji.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji bil-prodott mediċinali li fih zoledronic acid f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-marda tal-għadam ta' Paget (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni fuq l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Infużjoni waħda jew multipla ta' 5 u 15-il minuta ta' 2, 4, 8 u 16 mg zoledronic acid f'64 pazjent taw it-tagħrif farmakokinetiku li ġej, li nstab li kien marbut mad-doża.

Distribuzzjoni

Wara li tinbeda l-infużjoni b'zoledronic acid, il-koncentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanza attiva jiżdiedu malajr, u jilhq u-quċcata fl-aħħar tal-perjodu tal-infużjoni, segwit b'waqgħa mgħaġġla għal $< 10\%$ tal-quċcata wara 4 sigħat u $< 1\%$ tal-quċcata wara 24 siegħa, u wara jkun hemm perjodu twil ta' koncentrazzjonijiet baxxi ħafna li ma jaqbzux 0.1% tal-livelli tal-quċcata.

Eliminazzjoni

Zoledronic acid mogħti għol-vina jiġi eliminat minn proċess ta' tliet fażijiet: l-għajbien mgħaġġel miċ-ċirkolazzjoni sistemika f'żewġ fażijiet, b'half-lives ta' $t_{1/2\alpha}$ 0.24 u $t_{1/2\beta}$ 1.87 sigħat, segwit b'fażi twila ta' eliminazzjoni b'half-life terminali ta' eliminazzjoni ta' $t_{1/2\gamma}$ 146 siegħa. Ma kienx hemm akkumulazzjoni tas-sustanza attiva fil-plażma wara dożi multipli li ngħataw kull 28 ġurnata. Il-fażijiet ta' dispożizzjoni bikrin (α and β , bil-valuri $t_{1/2}$ ta' hawn fuq) jistgħu jitqiesu li jirrapprezentaw it-tehid mgħaġġel fl-għadam u t-tneħħija permezz tal-kliewi.

Zoledronic acid ma jiġix immetabolizzat u jiġi eliminat mingħajr ma jinbidel mill-kliewi. Fl-ewwel 24

siegha, $39 \pm 16\%$ tad-doża li tinghata tiġi rkuprata fl-awrina, filwaqt li jibqa' jkun fil-parti l-kbira mwahhal mat-tessuti tal-ghadam. Dan it-twahhil ġewwa l-ghadam huwa komuni għall-bisfosfonati kollha u huwa preżumibbilment konsegwenza tal-analoġija strutturali mal-pirofosfati. Bhal ma jiġri ma' bisfosfonati oħra, iż-żmien ta' ritenzjoni ta' zoledronic acid fl-ghadam huwa wieħed twil ħafna. Mit-tessuti tal-ghadam, bil-mod ħafna jintreha lura fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u jiġi eliminat minn gol-kliwi. It-tnehhija totali mill-ġisem hija 5.04 ± 2.5 l/h, indipendenti mid-doża, u mhux affettwat mis-sess, età, razza jew piż tal-ġisem. Il-varjazzjoni bejn l-individwi u fl-individwu u għat-tnehhija ta' zoledronic acid mill-plażma ntwera li kienet 36% u 34% rispettivament. Meta l-hin tal-infuzjoni kien imtawwal minn 5 għall-15-il minuta, il-konċentrazzjoni ta' zoledronic acid naqset b'30% fl-aħhar tal-infuzjoni, iżda ma kellha l-ebda effett fuq il-kurva tal-erja taħt il-konċentrazzjoni tal-plażma kontra l-hin.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra b'zoledronic acid. Peress li zoledronic acid ma jiġix immetabolizzat mill-bnedmin u s-sustanza nstabiet li kellha ftit jew l-ebda ħila bħala impeditur tal-enzimi P450 li jaħdem b'mod dirett u/jew b'mod irriversibbli dipendenti fuq il-metabolizmu, mhux probabbli li zoledronic acid jnaqqas it-tnehhija ta' sustanzi li jiġu mmetabolizzati permezz tas-sistemi ta' enzimi ta' cytochrome P450. Zoledronic acid ma jintrabatx bil-qawwa mal-proteini tal-plażma (madwar 43-55% jintrabat) u l-irbit huwa indipendenti mill-konċentrazzjoni. Għaldaqstant, interazzjonijiet li jirriżultaw minn spostament ta' prodotti mediċinali li jintrabtu ħafna mal-proteini mhuwiex probabbli.

Popolazzjonijiet speċjali (ara sezzjoni 4.2)

Indeboliment renali

It-tnehhija renali ta' zoledronic acid kienet relatata mat-tnehhija tal-kreatinina, fejn it-tnehhija mill-kliwi kienet tirrappreżenta $75 \pm 33\%$ tat-tnehhija tal-kreatinina, li wriet medja ta' 84 ± 29 ml/min (medda minn 22 sa 143 ml/min) fl-64 pazjent li kien studjat. Żidiet żgħir fl-AUC_(0-24hr), b'madwar 30% sa 40% fl-indeboliment tal-kliwi ħafif għal moderat, imqabbel ma' pazjent b'funzjoni renali normali, u nuqqas ta' akkumulu tal-prodott mediċinali b'dożi multipli irrISPettivament mill-funzjoni renali, jissuggerixxu li tibdil fid-dożi ta' zoledronic acid f'pazjenti li għandhom indeboliment renali ħafif (Cl_{cr} = 50-80 ml/min) u moderat sakemm it-tnehhija tal-kreatinina tinżel għal 35 ml/min mhux neċessarju. L-użu ta' zoledronic acid f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-kreatinina < 35 ml/min) huwa kontraindikata minhabba riskju akbar ta' insuffiċjenza renali f'din il-popolazzjoni.

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

Tossiċità akuta

L-oghla doża minn gol-vina li ma kkawżatx il-mewt kienet ta' 10 mg/kg skont il-piż tal-ġisem fil-ġrieden u 0.6 mg/kg fil-firien. Fi studji b'dożi mogħtija f'darba minn gol-vina fil-klieb, 1.0 mg/kg (6 darbiet l-esponiment terapewtiku rrakkomandat għall-bniedem ibbażat fuq l-AUC) mogħtija fuq perjodu ta' 15-il minuta kienu ttollerati sew mingħajr effetti renali.

Tossiċità sottokronika u kronika

Fi studji b'infuzjoni fil-vini, l-ammont ta' zoledronic acid li jifilhu l-kliwi kienet stabbilita fil-firien meta kienu mogħtija 0.6 mg/kg bħala infużjonijiet ta' 15-il minuta b'intervalli ta' 3 ijiem, sitt darbiet b'kollox (għal doża kumulattiva li kienet tikkorrispondi għal-livelli tal-AUC ta' madwar 6 darbiet l-esponiment terapewtiku fil-bniedem), filwaqt li ħames infużjonijiet ta' 15-il minuta ta' 0.25 mg/kg mogħtija f'intervalli ta' bejn ġimagħtejn u 3 ġimgħat (doża kumulattiva li kienet tikkorrispondi għal 7 darbiet l-esponiment terapewtiku fil-bniedem) kienu ttollerati sew fi klieb. Fi studji ta' bolus mogħti gol-vina, id-dożi li kienu ttollerati sew naqsu aktar ma twal l-istudju: 0.2 u 0.02 mg/kg kuljum kienu ttollerati sew għal 4 ġimgħat f'firien u klieb, rispettivament iżda 0.01 mg/kg u 0.005 mg/kg biss

f'firien u klieb, rispettivamente, meta jingħata għal 52 ġimgha.

Meta ngħataw doži ripetuti għal tul ta' żmien li laħqu esponimenti kumulattivi li qabżu biżżejjed l-oġġa esponiment intiz għall-bniedem wasslu għal effetti tossikoloġiċi f'organi oħrajn, inklużi l-passaġġ gastrointestinali u l-fwied, u fil-post mnejn tingħata l-infużjoni ġol-vina. Ir-rilevanza klinika ta' dawn ir-riżultati mhix magħrufa. L-aktar riżultat frekwenti fi studji b'doži ripetuti kien zieda fi sponġoża primarja fil-metafisi tal-għadam twil f'annimali li kienu qed jikbru kważi fid-doži kollha, riżultat li rrifletta l-attività farmakoloġika kontra r-risorbiment li għandha s-sustanza.

Tossiċità tar-riproduzzjoni

Studji teratoloġiċi saru f'żewġ speċi, it-tnejn permezz ta' għotja taħt il-ġilda. Teratoġenicità dehret f'firien b'doži ≥ 0.2 mg/kg u mmanifastat ruħha bħala malformazzjonijiet esterni, vixxerali u skelettriċi. Tbatija tal-hlas kienet osservata bl-aktar doża baxxa (0.01 mg/kg piż tal-ġisem) eżaminata fil-firien. Ma dehrux effetti teratoloġiċi jew fuq l-embriju/fetu fil-fniek, għalkemm toossiċità fl-omm kienet qawwija b'0.1 mg/kg minhabba livelli baxxi ta' kalċju fis-serum.

Potenzjal ta' effett tossiku fuq il-ġeni u riskju ta' kanċer

Zoledronic acid ma kellux effett tossiku fuq il-ġeni fit-testijiet dwar l-effett tossiku fuq il-ġeni li saru, u testijiet fuq ir-riskju ta' kanċer ma taw l-ebda ħjiel ta' potenzjal ta' riskju ta' kanċer.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Sodium citrate
Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Borża mhix miftua: Sentejn.

Wara li tinfetaħ: 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C - 8°C

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott dilwit għall-infużjoni għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, iż-żmien ta' kemm idum mahżun waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel ma jintuża huma fir-responsabbiltà tal-utent u m'għandux ikun itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Dan il-prodott mediċinali m'għandux bżonn ħażna speċjali.
Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna wara wara li jkun infetaħ l-ewwel darba, ara sezzjoni 6.3.

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

Boroż tal-polypropylene ta' 100 ml b'port li jintlewa tal-polypropylene ffitjtat b'gatu b'inforra ta' barra tal-polyester/polypropylene

Daqs tal-pakkett

Zoledronic Acid Hospira jiġi f'pakketti li jkun fihom borża waħda.

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

Għal użu ta' darba biss.

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

Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara li ma jkunx fiha framment u tibdil fil-lewn.

Jekk tkessahha, halli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel taghtiha. Proċeduri aseptiċi għandhom jintużaw waqt li tkun qed tiġi ppreparata l-infużjoni.

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/12/800/004

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 19 ta' Novembru 2012
Data tal-aħħar tiġdid: 24 ta' Awwissu 2017

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

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

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI 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 RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

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

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

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

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (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-immaniġġar tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid 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 l-pjan tal-immaniġġar tar-riskju jiġi modifikat speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil tal-benefiċċju/riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji

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

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA GHAL KUNJETT BHALA PAKKETT WIEHED****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kunjett wiehed fih 4 mg zoledronic acid, (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih ukoll mannitol, sodium citrate, ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-injezzjoni
4 mg/5 ml
Kunjett wiehed ta' 5 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini biss
Iddilwi qabel ma tuża
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' META JISKADI**

JIS

Stabbli għal 24 siegħa f' temperatura ta' bejn 2°C – 8°C wara d-dilwazzjoni.

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/12/800/001
EU/1/12/800/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC:
SN:
NN:

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

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml konċentrat sterili
IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

6. OHRAJN

Iddilwixxi qabel tuża

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA GHAL BORŻA BHALA PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

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

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Borża waħda fiha 4 mg zoledronic acid (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fiha wkoll mannitol, sodium citrate, ilma għall-injezzjonijiet u sodium chloride.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
4 mg/100 ml (biex jidher fir-roundel)
Borża waħda li tingħata ġol-vina

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGĦATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini biss.
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' META JISKADI

JIS

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/12/800/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-BORŻA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zoledronic Acid Hospira 4 mg/5 ml (*biex jidher fir-roundel*) soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

(*inkluż fit-test ta' sezzjoni 1*)

6. OHRAJN

Pfizer Europe MA EEIG

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA GHAL BORŻA WAHDA BHALA PAKKETT WIEHED

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Borża waħda ta' 100 ml fiha 5 mg zoledronic acid (bħala monoidrat).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni

Borża waħda li tingħata ġol-vina

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu għal ġol-vini biss.
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 jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS
Wara li jinfetħ: 24 siegħa f'temperatura ta' 2°C – 8°C.

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

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

EU/1/12/800/004

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-BORŻA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml (*biex jidher fir-roundel*) soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid
Użu għal ġol-vini

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

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

(*inkluż fit-test ta' sezzjoni 1*)

6. OHRAJN

Pfizer Europe MA EEIG

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata 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, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Zoledronic Acid Hospira u għal xiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic Acid Hospira
3. Kif għandu jinghata Zoledronic Acid Hospira
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Zoledronic Acid Hospira
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zoledronic Acid Hospira u għal xiex jintuza

Is-sustanza attiva f'Zoledronic Acid Hospira hija zoledronic acid li jagħmel parti minn grupp ta' sustanzi li jissejhu bisphosphonates. Zoledronic acid jaħdem billi jehel mal-għadam u jnaqqas ir-rata ta' tibdil tal-għadam. Huwa jintuza:

- **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 ta' kalċju** fid-demem 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 jiżdied il-kalċju li jinheles mill-għadam. Din il-kundizzjoni hija magħrufa bħala iperkalċimija kkaġunata minn tumuri (TIH –tumour-induced hyperglycaemia).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic Acid Hospira

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

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

M'għandekx tinghata Zoledronic acid Hospira:

- jekk int allergiku għal zoledronic acid, xi bisphosphonate (il-grupp ta' sustanzi li zoledronic acid jagħmel parti minnu) iehor, jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tinghata Zoledronic Acid Hospira, kellem lit-tabib tiegħek

- jekk għandek jew qatt kellek **problema fil-kliwi**.
- jekk għandek jew qatt kellek **uġigh, nefha jew tnefnim** tax-xedaq, thoss sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq jew tibda tiċċaqlaq xi sinna. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda li tagħmel eżaminazzjoni tas-snien qabel tibda trattament b'Zoledronic Acid Hospira.

jekk inti qed tiehu **kura fis-snien** jew se jkollok tagħmel operazzjoni fis-snien, għid lid-dentist tiegħek li inti qed tiġi kkurat/a b'Zoledronic Acid Hospira u għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament fis-snien tiegħek.

Waqt it-trattament b'Zoledronic Acid Hospira, għandek iżżomm igjiena tajba fil-ħalq (inkluż billi taħsel snienek regolarment) u tagħmel check-ups tas-sniien regolari.

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

Pazjenti li qed jirċievu kimoterapija u/jew radjoterapija, li qed jieħdu sterojdi, li qed jagħmlu intervent kirurġiku fis-sniien, 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-demem (ipokalcimija), li xi drabi jwassal għal bughawwiġijiet fil-muskoli, ġilda xotta, sensazzjoni ta' ħruq, kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'zoledronic acid. Taħbit irregolari tal-qalb (aritmija tal-qalb), aċċessjonijiet, spażmu u ġbid tal-muskoli għal għarrieda (tetanja) kienu rrapportati kawża ta' ipokalcimija qawwija. F'xi waqteit 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 Hospira. Inti se tingħata supplimenti adegwati ta' kalċju u vitamina D.

Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar

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

Mediċini oħra u Zoledronic Acid Hospira

Għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiehu wkoll:

- Aminoglycosides (mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet severi), calcitonin (tip ta' mediċina użata biex tikkura l-osteoporozzi wara l-menopawsa u iperkalcimija), diuretiċi loop (tip ta' mediċina biex tikkura pressjoni għolja jew edima) jew mediċini oħra li jibaxxu l-kalċju, minhabba li meta jingħataw flimkien ma' bisphosphonates jistgħu jniżżlu l-livell ta' kalċju fid-demem għal wieħed baxx wisq.
- Thalidomide (mediċina użata għall-kura ta' ċerti tipi ta' kanċer tad-demem li jinvolvu l-għadam) jew xi mediċini oħra li jistgħu jagħmlulek ħsara fil-kliewi.
- Mediċini oħra li fihom ukoll zoledronic acid u li jintużaw biex tittratta l-osteoporozzi u mard ieħor tal-għadam li mhux karċinogeni jew kwalunkwe bisfosfonat ieħor, minhabba li l-effetti kkombinati ta' dawn il-mediċini meħudin flimkien ma' Zoledronic Acid Hospira mhumex magħrufa.
- Mediċini għal kontra t-tkattir mill-ġdid tal-provvista ta' demm (użati biex jitrattaw il-kanċer), minhabba li l-użu tagħhom flimkien ma' Zoledronic Acid Hospira kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ-osteonecrosis of the jaw).

Tqala u treddigh

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

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

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiehu 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 Hospira. Għalhekk għandek toqgħod attent meta tkun qed issuq, thaddem magni jew tagħmel xi attivitajiet oħra li jeħtieġu attenzjoni shiħa.

Zoledronic Acid Hospira fih is-sodium

Din il-medicina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri hi essenzjalment "mingħajr sodium".

3. Kif għandu jingħata Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira għandu jingħata biss minn professjonisti fil-kura tas-saħħa mharrġa fl-ġhoti ta' bisfosfonati ġol-vini, jiġifieri minn ġol- vina (li tista' tiġi rreferuta wkoll bħala amministrazzjoni 'IV')
- It-tabib tiegħek 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, l-ispiżjar, jew l-infermiera tiegħek.

Kemm jingħata Zoledronic Acid Hospira

- Id-doża li tingħata s-soltu hija ta' 4 mg.
- Jekk għandek problema tal-kliewi, it-tabib tiegħek ser jagħtik doża aktar baxxa skont il-gravità tal-problema fil-kliewi.

Kemm spiss jingħata Zoledronic Acid Hospira

- Jekk qed tiġi kkurat għall-prevenzjoni ta' kumplikatazzjonijiet fl-għadam minhabba l-metastasi fl-għadam, inti tingħata infużjoni waħda ta' Zoledronic Acid Hospira kull tlieta sa erba' ġimgħat.
- Jekk qed tiġi kkurat sabiex jitnaqqas l-ammont ta' kalċju fid-demem tiegħek, normalment tingħata biss infużjoni waħda ta' Zoledronic Acid Hospira.
- **Kif jingħata Zoledronic Acid Hospira** Zoledronic Acid Hospira jingħata bħala dripp (infużjoni) ġo vina li mill-anqas għandu jdum 15-il minuta u għandu jingħata bħala soluzzjoni waħda minn ġol-vina f'pajp ta' infużjoni għalih.

Dawk il-pazjenti li l-livell ta' kalċju fid-demem għadu mhuwiex għolji wisq għandhom jingħataw ukoll supplimenti tal-kalċju u vitamina D biex jittiehdu kuljum.

Jekk tingħata aktar Zoledronic Acid Hospira milli suppost

Jekk ingħatajt doži aktar għoljin minn dawk irrakkomandati għandek tinżamm taħt osservazzjoni b'attenzjoni mit-tabib tiegħek. Dan għaliex tista' tiżviluppa anormalitajiet tal-elettroliti fis-serum (eż. livelli anormali ta' calcium, phosphorous u magnesium) u/jew bidliet fil-funzjoni tal-kliewi, li jinkludu insuffiċjenza severa tal-kliewi. Jekk il-livell tal-kalċju tiegħek jaqa' baxx wisq, jista' jkollok bżonn tingħata supplement tal-kalċju permezz ta' infużjoni.

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

Komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 f'10):

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

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 f'100)

- Uġigh fil-halq, fis-sniien u/jew fix-xedaq, nefha jew selhiet li ma jfiqux fil-halq jew tnixxija fix-xedaq, tnemnin jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew iċ-ċaqliq ta' xi sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fl-għadam fix-xedaq (osteonekrozi). Kellem lit-tabib jew lid-dentist tiegħek minnufih jekk thoss sintomi bħal dawn waqt li qed tiġi kkurat b'Zoledronic Acid Hospira jew wara li twaqqaf il-kura.
- Ritmu irregolari tal-qalb (fibrillazzjoni tal-atrja) deher f'pazjenti li kienu qegħdin jingħataw zoledronic acid għall-osteoporozzi ta' wara l-menopawża. Fil-preżent għadu m'huwiex magħruf jekk zoledronic acid jikkawżawx dan ir-ritmu irregolari tal-qalb iżda għandek tirrapporta lit-tabib tiegħek jekk thoss sintomi bħal dawn wara li tkun ingħatajt zoledronic acid.
- Reazzjonijiet avversi severi: qtugħ ta' nifs, nefha l-aktar fil-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 is-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' hsara fl-għadam tal-widna.
- B'mod rari hafna osteonekrozi kienet osservata li sseħħ ukoll f'għadam ieħor minbarra x-xedaq, speċjalment fil-ġenbejn jew fil-koxxa. Ghid 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 Hospira jew wara li twaqqaf it-trattament.

Avża lit-tabib tiegħek dwar xi wahda minn dawn l-effetti l-oħra mill-aktar fis possibbli:**Komuni hafna (li jista' jaffettwa aktar minn persuna 1 f'10):**

- Livell baxx ta' phosphate fid-demm (kif jidher fit-testijiet).

Komuni (li jista' jaffettwa sa persuna 1 f'10):

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

Mhux komuni (li jista' jaffettwa sa persuna 1 f'100):

- Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pressjoni baxxa
- Uġigh f'sidrek.
- Reazzjonijiet fil-ġilda (ħmura u nefha) fis-sit tal-infuzjoni, raxx, ħakk.
- Pressjoni għolja, qtugħ ta' nifs, anzjetà, disturb fl-irqad, disturbi fit-togħma, tregħid, tingiż jew titrix fl-idejn jew fis-saqajn, dijarrea, stitikezza, uġigh addominali, halq xott.
- Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm u ta' plejtlits tad-demm.
- Livell baxx ta' magnesium u potassium fid-demm. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan u se jieħu kwalunkwe miżuri meħtieġa.
- Żieda fil-piż.
- Żieda fl-għaraq.
- Nġhas.
- Vista mċajpra, dmugh fl-għajnejn, sensittività tal-għajnejn għad-dawl.
- Kesha f'daqqa bi sturdament, timxi zzappap jew kollass
- Diffikultà fit-teħid tan-nifs bi tharhir jew sogħla.

- Urtikarja.

Rari (li jista' jaffettwa sa persuna 1 f'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-osteoporożi għal tul ta' żmien. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk thoss uġiġh, dgħufija jew skomdu fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa minhabba li dan jista' jkun sinjal bikri li jista' jkun hemm ksur fl-ghadma tal-koxxa.
- Mard interstizzjali tal-pulmun (infjammazzjoni tat-tessut madwar il-boroż tal-arja fil-pulmun)
- Sintomi jixbhu lill-influenza inkluż artrite u nefha fil-ġogi.
- Hmura u/jew nefha fl-ghajn li tkun bl-uġiġh.

Rari hafna (li jista' jaffettwa sa persuna 1 f'10 000):

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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 taħzen Zoledronic acid Hospira

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Zoledronic Acid Hospira

- Is-sustanza attiva f'Zoledronic Acid Hospira hi zoledronic acid. Kunjett wiehed fih 4 mg zoledronic acid, (bħala monoidrat).
- Is-sustanzi l-oħra huma: mannitol, sodium citrate, ilma għal injezzjonijiet.

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

Zoledronic Acid Hospira jiġi bħala konċentrat likwidu (magħruf bħala konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni) jew 'konċentrat sterili' f'kunjett. Kunjett wiehed fih 4 mg zoledronic acid.

Kull pakkett fih kunjett wiehed b'konċentrat.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tηλ: 24656165

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK(Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

TAGHRIF GHALL-PROFESSJONIST DWAR IL-KURA TAS-SAHHA

Kif tipprepara u taghti Zoledronic Acid Hospira

- Biex tipprepara soluzzjoni għall-infużjoni ta' 4 mg ta' zoledronic acid, žid il-konċentrat ta' Zoledronic Acid Hospira (5.0 ml) ma' 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni hielsa mill-kalċju jew minn soluzzjonijiet li jkun fihom divalent cations oħrajn. Jekk tkun meħtieġa doża aktar baxxa ta' Zoledronic Acid Hospira, l-ewwel iġbed il-volum xieraq kif jidher hawn taħt u imbagħad erga židilha 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni. Biex wiehed jevita inkompatibilitajiet, is-soluzzjoni għall-infużjoni għandha tigi ddilwita b'0.9% w/v sodium chloride jew 5% w/v soluzzjoni ta' glucose.

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

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

Iġbed il-volum meħtieġ tas-soluzzjoni rrikostitwita (4 mg/5 ml), kif ġej:

- 4.4 ml għal doża ta' 3.5 mg
- 4.1 ml għal doża ta' 3.3 mg
- 3.8 ml għal doża ta' 3.0 mg
- Għal użu ta' darba biss. Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema. Soluzzjoni ċara biss minghajr frak u tibdil fil-kulur għandha tintuża. Wiehed għandu jsegwi t-tekniki aseptiċi waqt it-thejjja tal-infużjoni.
- Minn aspett mikrobijologiku, is-soluzzjoni għall-infużjoni dilwita għandha tintuża minnufih. Jekk jogħġbok ara hawn taħt iż-żmien massimu ta' hażna waqt l-użu.
- Is-soluzzjoni ta' zoledronic acid tingħata darba bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 15-il minuta f'pajp għalih għall-infużjoni. L-istat ta' idratazzjoni tal-pazjenti għandu jiġi assessjat qabel u wara li tingħata zoledronic acid, sabiex wiehed ikun ċert li l-pazjenti jkunu idratati kif jixraq.
- Fi studji li saru fuq il-boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene u polypropylene ma deherx li kien hemm xi inkompatibbiltà b'zoledronic acid.
- Billi m'hemmx tagħrif fuq il-kompatibbiltà ta' Zoledronic Acid Hospira ma' sustanzi oħrajn li jingħataw ġol-vini, Zoledronic Acid Hospira m'għandu qatt jithallat ma' prodotti/sustanzi mediċinali oħrajn u dejjem għandu jingħata minn go pajp għall-infużjoni separat.

Kif tahzen Zoledronic acid Hospira

- Żomm Zoledronic Acid Hospira fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax Zoledronic Acid Hospira wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-pakkett
- Il-kunjetti mhux miftuħin ma jeħtieġu l-ebda kundizzjoni ta' hażna speċifika.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni ta' Zoledronic Acid Hospira dilwita għandha tintuża minnufih sabiex jiġi evitat li jkun hemm kontaminazzjoni bil-mikrobi.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

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

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata 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, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Zoledronic Acid Hospira u għal xiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic Acid Hospira
3. Kif għandu jinghata Zoledronic Acid Hospira
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Zoledronic Acid Hospira
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zoledronic Acid Hospira u għal xiex jintuza

Is-sustanza attiva f'Zoledronic Acid Hospira hija zoledronic acid li jagħmel parti minn grupp ta' sustanzi li jissejhu bisphosphonates. Zoledronic acid jaħdem billi jehel mal-għadam u jnaqqas ir-rata ta' tibdil tal-għadam. Huwa jintuza:

- **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 ta' kalċju** fid-demem 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 jiżdied il-kalċju li jinheles mill-għadam. Din il-kundizzjoni hija magħrufa bħala iperkalcimija kkaġunata minn tumuri (TIH-Tumour Induced Hyperglycaemia).

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic Acid Hospira

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

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

M'għandekx tinghata Zoledronic Acid Hospira:

- jekk int allergiku għal zoledronic acid, xi bisphosphonate (il-grupp ta' sustanzi li zoledronic acid jagħmel parti minnu) iehor, jew għal xi sustanzi oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk inti qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Qabel ma tinghata Zoledronic Acid Hospira, kellem lit-tabib tiegħek:

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

Waqf it-trattament b'Zoledronic Acid Hospira, għandek iżżomm igjene tajba fil-ħalq (inkluż billi taħsel snienek regolarment) u tagħmel check-ups tas-snien regolari.

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

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

Tnaqqis fil-livelli tal-kalċju fid-demem (ipokalcimija), li xi drabi jwassal għal bughawwiġijiet fil-muskoli, ġilda xotta, sensazzjoni ta' ħruq, kienu rrapportati f'pazjenti kkurati b'zoledronic acid. Taħbit irregolari tal-qalb (aritmija tal-qalb), aċċessjonijiet, spażmu u ġbid tal-muskoli għal għarrieda (tetanja) kienu rrapportati kawża ta' ipokalcimija qawwiya. F'xi waqteit l-ipokalcimija tista' tkun ta' theddida għall-ħajja. Jekk xi waħda minn dawn tapplika għalik, kellek lit-tabib tiegħek minnufih. Jekk għandek ipokalcimija eżistenti minn qabel, din għandha tiġi kkoreġuta qabel tibda l-ewwel doża ta' Zoledronic Acid Hospira. Inti se tingħata supplimenti adegwati ta' kalċju u vitamina D.

Pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar

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

Mediċini oħra u Zoledronic Acid Hospira

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qiegħed tiegħu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini oħra. Huwa importanti ħafna li inti tgħid lit-tabib tiegħek jekk inti qed tiegħu wkoll:

- Aminoglycosides (mediċini li jintużaw għall-kura ta' infezzjonijiet severi), calcitonin (tip ta' mediċina użata biex tikkura l-osteoporozzi wara l-menopawza u iperkalcimija), diuretiċi loop (tip ta' mediċina biex tikkura pressjoni għolja jew edima) jew mediċini oħra li jbaxxu l-kalċju, minħabba li meta jingħataw flimkien ma' bisphosphonates jistgħu jniżżlu l-livell ta' kalċju fid-demem għal wieħed baxx wisq.
- Thalidomide (mediċina użata għall-kura ta' ċerti tipi ta' kanċer tad-demem li jinvolvu l-għadam) jew xi mediċini oħra li jistgħu jagħmlulek ħsara fil-kliewi.
- Mediċini oħra li fihom ukoll zoledronic acid li jintużaw biex tittrata l-osteoporozzi u mard ieħor tal-għadam li mhux karċinoġenu jew kwalunkwe bisfosfonat ieħor, minħabba li l-effetti kkombinati ta' dawn il-mediċini meħudin flimkien ma' Zoledronic Acid Hospira mhumex magħrufa.
- Mediċini għal kontra t-tkattir mill-ġdid tal-provvista ta' demem (użati biex jitrattaw il-kanċer), minħabba li l-użu tagħhom flimkien ma' Zoledronic Acid Hospira kien assoċjat ma' żieda fir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq (ONJ-osteonecrosis of the jaw).

Tqala u treddiġħ

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

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

Itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tiegħu 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 Hospira. Għalhekk għandek toqgħod attent meta tkun qed issuq, thaddem magni jew tagħmel xi attivitajiet oħra li jeħtieġu

attenzjoni shiha.

Zoledronic Acid Hospira fih is-sodium

Din il-medicina fiha 360 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali tal-melħ li jintuża mal-ikel) f'kull doża. Dan huwa ekwivalenti għal 18% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li għandu jittiehed kuljum mad-dieta minn adult.

3. Kif għandu jingħata Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira għandu jingħata biss minn professjonisti fil-kura tas-saħħa mharrġa fl-għoti ta' bisfosfonati ġol-vini, jiġifieri minn ġol- vina (li tista' tiġi rreferuta wkoll bħala amministrazzjoni 'IV')
- It-tabib tiegħek 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-infermiera tiegħek.

Kemm jingħata Zoledronic Acid Hospira

- Id-doża li tingħata s-soltu hija ta' 4 mg.
- Jekk għandek problema tal-kliewi, it-tabib tiegħek ser jagħtik doża aktar baxxa skont il-gravità tal-problema fil-kliewi.

Kemm spiss jingħata Zoledronic Acid Hospira

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

Kif jingħata Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira jingħata bħala dripp (infużjoni) ġo vina li mill-anqas għandu jdum 15-il minuta u għandu jingħata bħala soluzzjoni waħda minn ġol-vina f'pajp tal-infużjoni għalih.

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

Jekk tingħata aktar Zoledronic Acid Hospira milli suppost

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

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 probabli jghebu wara żmien qasir.

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

Komuni (li jaffettwa minn utent 1 sa 10 f'100):

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

Mhux komuni (li jaffettwa minn utent 1 sa 10 f'1 000):

- Uġiġ fil-halq, fis-sniien u/jew fix-xedaq, nefha jew selhiet li ma jfiqux fil-halq jew tnixxija fix-xedaq, tnemnin jew sensazzjoni ta' toqol fix-xedaq, jew iċ-ċaqliq ta' xi sinna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hsara 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 Hospira 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 m'huwiex magħruf jekk zoledronic acid jikkawżawx dan ir-ritmu irregolari tal-qalb iżda għandek tirrapporta lit-tabib tiegħek jekk thoss sintomi bħal dawn wara li tkun ingħatajt zoledronic acid.
- Reazzjonijiet avversi severi: qtugħ ta' nifs, nefha l-aktar fil-wiċċ u l-grizmejn.

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

- Bħala konsegwenza ta' valuri baxxi tal-kalċju: taħbit irregolari tal-qalb (aritmija tal-qalb; kawża ta' 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 uġiġ fil-widna, tnixxija mill-widna, u/jew infezzjoni fil-widna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' hsara fl-ghadam tal-widna.
- B'mod rari hafna osteonekrozi kienet osservata li sseħħ ukoll f'ghadam ieħor minbarra x-xedaq, speċjalment fil-ġenbejn jew fil-koxxa. Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok sintomi bħal bidu għid jew aggravar ta' wegħhat, uġiġ jew ebusija waqt li tkun qed tiġi ttrattat b'Zoledronic Acid Hospira jew wara li twaqqaf it-trattament.

Avża lit-tabib tiegħek dwar xi wahda minn dawn l-effetti l-oħra mill-aktar fis possibbli:**Komuni hafna (li jaffettwa aktar minn utent 1 f'10):**

- Livell baxx ta' phosphate fid-demm (kif jidher fit-testijiet).

Komuni (li jaffettwa minn utent 1 sa 10 f'100):

- Uġiġ ta' ras u sindrome bħal tal-influenza b'deni, gheja, debbulizza, nġhas, tkexkix ta' bard u uġiġ 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.
- Konguntivite
- Livell baxx ta' ċelluli homor tad-demm (anemija).

Mhux komuni (li jaffettwa minn utent 1 sa 10 f'1000):

- Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva.
- Pressjoni baxxa.
- Uġiġ f'sidrek.
- Reazzjonijiet fil-ġilda (ħmura u nefha) fis-sit tal-infużjoni, raxx, ħakk.
- Pressjoni għolja, qtugħ ta' nifs, anzjetà, disturb fl-irqad, disturb fit-togħma, tregħid, tingiż jew titrix fl-idejn jew fis-saqajn, dijarrea, stitikezza, uġiġ addominali, ħalq xott.
- Għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demm u ta' plejtlits tad-demm.
- Livell baxx ta' magnesium u potassium fid-demm. It-tabib tiegħek se jissorvelja dan u se jieħu kwalunkwe miżuri meħtieġa.
- Żieda fil-piż.
- Żieda fl-gharaq.
- Nġhas.
- Vista mċajpra, dmugħ fl-ghajnejn, sensittività tal-ghajnejn għad-dawl.
- Kesħa f'daqqa bi sturdament, timxi zzappap jew kollass.

- Diffikultà fit-tehid tan-nifs bi tharhir jew soghla.
- Urtikarja.

Rari (li jaffettwa utent 1 sa 10 f'10 000):

- 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-osteoporozzi għal tul ta' żmien. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk thoss ugiġh, dgħufija jew skomdu fil-koxxa, fil-ġenbejn jew fl-irqiq ta' bejn iż-żaqq u l-koxxa minhabba li dan jista' jkun sinjal bikri li jista' jkun hemm ksur fl-ghadma tal-koxxa.
- Mard interstizzjali tal-pulmun (infjammazzjoni tat-tessut madwar il-boroż tal-arja fil-pulmun)
- Sintomi jixbhu lill-influenza inkluż artrite u nefha fil-ġogi.
- Ħmura u/jew nefha fl-ghajn li tkun bl-ugigh.

Rari hafna (li jaffettwa inqas minn utent 1 f'10 000):

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

Rappurtar tal-effetti sekondarji

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

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

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Zoledronic Acid Hospira

- Is-sustanza attiva f'Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni hi zoledronic acid. Kull borża b'100 ml ta' soluzzjoni fiha 4 mg zoledronic acid (bħala monohydrate). Millilitru wieħed ta' soluzzjoni fih 0.04 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma: mannitol, sodium citrate, sodium chloride u ilma għal injezzjonijiet. (ara sezzjoni 2, Zoledronic Acid Hospira fih sodium)

Kif jidher Zoledronic Acid Hospira u l-kontenuti tal-pakkett

Zoledronic Acid Hospira jiġi bħala soluzzjoni ċara u mingħajr kulur. Hu jiġi f'boroż tal-plastik ta' 100 ml bħala soluzzjoni għall-infużjoni lesta biex tintuża. Kull pakkett fih 4 mg zoledronic acid.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Tηλ: 24656165

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

UK (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

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

TAGHRIF GHALL-PROFESSJONIST FIL-KURA TAS-SAHHA

Kif tipprepara u taghti Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira 4 mg /100 ml soluzzjoni għall-infużjoni fi 4 mg zoledronic acid f' 100 ml ta' soluzzjoni għall-infużjoni sabiex jintuża minnufih f'pazjenti bil-funzjoni tal-kliwi normali.
- Għal użu ta' darba biss . Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema. Soluzzjoni ċara biss mingħajr frak u tibdil fil-kulur għandha tintuża. Proċeduri azzettati għandhom jintużaw waqt li tkun qed tiġi ppreparata l-infużjoni.
- Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma jintużax mill-ewwel, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment m'għandhomx jaqbu l-24 siegħa f' 2°C - 8°C. Jekk tkessahha, halli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tagħtiha.
- Is-soluzzjoni ta' zoledronic acid m'għandhiex tkun iddilwita aktar jew tithallat ma' soluzzjonijiet oħrajn ta' infużjoni. Tingħata darba bħala infużjoni ġol-vini fuq medda ta' 15-il minuta f' pajp għalih għall-infużjoni. L-istat ta' idratazzjoni tal-pazjenti għandu jiġi assessjat qabel u wara li tingħata zoledronic acid, sabiex wiehed ikun ċert li l-pazjenti jkunu idratati kif jixraq.
- Zoledronic Acid Hospira 4 mg/100 ml soluzzjoni għal infużjoni tista' tintuża minnufih mingħajr il-htieġa ta' aktar thejġija għall-pazjenti b' funzjoni tal-kliwi normali. F'pazjenti b'insuffiċjenza renali bejn hafifa u moderata, għandhom jithejjew dozi mnaqqsa kif imfisser hawn taht.
- Sabiex jithejjew id-dozi mnaqqsa għall-pazjenti bil-linja bażi $CL_{cr} \leq 60$ ml/min, irreferi għat-Tabella 1 hawn taht. Nehhi l-volum tas-soluzzjoni Zoledronic Acid Hospira indikat mill-borża qabel ma tagħtiha.

Tabella 1: Preparazzjoni ta' dozi mnaqqsa ta' soluzzjoni ta' 4 mg/100 ml Zoledronic Acid Hospira għall-infużjoni.

It-tnehhija tal-kreatinina fil-linja bażi (ml/min)	Nehhi l-ammont li ġej ta' Zoledronic Acid Hospira 4mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni	Doża aġġustata (mg zoledronic acid)*
50-60	12.0	3.5
40-49	18.0	3.3
30-39	25.0	3.0

* Id-dozi nħadmu skont l-AUC mixtieq ta' 0.66(mg•hr/l) $CL_{cr} = 75$ ml/min). Id-dozi mnaqqsa għall-pazjenti b'insuffiċjenza renali mistennija jiksbu l-istess AUC bħal dak li deher f'pazjenti bit-tnehhija tal-kreatinina ta' 75 ml/min.

- Fi studji li saru fuq il-boroż tal-polyvinylchloride, polyethylene u polypropylene ma deherx li kien hemm xi inkompatibbiltà b'zoledronic acid.
- Billi m'hemmx tagħrif fuq il-kompatibbiltà ta' Zoledronic Acid Hospira ma' sustanzi oħrajn li jingħataw ġol-vini, Zoledronic Acid Hospira m'għandu qatt jithallat ma' prodotti/sustanzi mediċinali oħrajn u dejjem għandu jingħata minn go pajp għall-infużjoni separat.

Kif tahzen Zoledronic acid Hospira

- Żomm Zoledronic Acid Hospira fejn ma jidhix u ma jintlaħaqx mit-tfal.

- Tużax Zoledronic Acid Hospira wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta u l-kartuna wara EXP.
- Il-borża m'għandiex bżonn ta' kundizzjonijiet ta' hażna speifiċi.
- Wara li tinfetaħ il-borża, il-prodott għandu jintuża minnufih sabiex tkun evitata kontaminazzjoni bil-mikrobi.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Zoledronic acid Hospira 5 mg/100 ml soluzzjoni għall-infużjoni zoledronic acid

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel ma tinghata 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, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju li m'huwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Zoledronic Acid Hospira u għal xiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic Acid Hospira
3. Kif għandek tiegħu Zoledronic Acid Hospira
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Zoledronic Acid Hospira
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zoledronic Acid Hospira u għal xiex jintuża

Zoledronic Acid Hospira fih is-sustanza attiva zoledronic acid. Jagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu bisphosphonates u jintuża biex jikkura il-marda ta' Paget tal-ghadam fl-adulti.

Hija haġa normali li l-ghadam jitneħħa u jinbidel b'materjal tal-ghadam ġdid. Dan il-proċess jissejjah rimudellar. Fil-marda ta' Paget, il-bini mill-ġdid tal-ghadam huwa mgħaġġel wisq u għadam ġdid jiffurma b'mod mhux ordnat, li jagħmlu aktar dgħajef min-normali. Il-materjal tal-ghadam li jiffurma jkun dgħajef aktar min-normal. Jekk il-marda ma tkunx ikkurata, l-ghadam jista' jisfigura ruħu u jibda jwegġa', u jista' jinqasam. Zoledronic Acid Hospira jaħdem billi jregġa' lura għan-normal il-proċess ta' rimudellar tal-ghadam, jiżgura l-formazzjoni ta' għadam normali, b'hekk jagħti lura s-saħħa lill-ghadam.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic Acid Hospira

Segwi bil-galbu l-istruzzjonijiet kollha li tak it-tabib, l-ispiżjar jew l-infermier tiegħek qabel ma tinghata Zoledronic Acid Hospira.

M'għandekx tinghata Zoledronic Acid Hospira:

- jekk inti allergiku għal zoledronic acid, bisphosphonates oħrajn jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk għandek ipokalcimija (din tfisser li l-livelli ta' kalċju fid-demm tiegħek baxxi wisq).
- jekk għandek problemi severi fil-kliwi.
- jekk hriġt tqila.
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Zoledronic Acid Hospira:

- jekk qed tinghata kura b'xi medicina oħra li fiha zoledronic acid, li huwa wkoll is-sustanza attiva ta' Zoledronic Acid Hospira (zoledronic acid jintuża f'pazjenti adulti b'ċerti tipi ta' kanċers biex jipprevjeni kumplikazzjonijiet fl-ghadam jew biex inaqqas l-ammont ta' kalċju).

- jekk għandek problema fil-kliewi jew xi darba kellek problema fil-kliewi.
- jekk ma tistax tiegħi kalċju kuljum bħala supplement.
- jekk kellek xi glandoli tal-paratirojde f'għonqok imneħħija parzjalment jew għal kollox b'operazzjoni.
- jekk kellek xi partijiet mill-imsaren imneħħija.

Effett sekondarju msejjaħ osteonekrozi tax-xedaq (ONJ) (hsara tal-ghadam fix-xedaq) kien irrapportat fil-kuntest ta' wara t-tqegħid fis-suq f'pazjenti li jingħataw kura b'zoledronic acid għall-osteoporozzi. L-ONJ tista' titfaċċa wkoll wara li jitwaqqaf it-trattament.

Huwa importanti li tipprowa tipprevjeni l-ONJ milli tiżviluppa, minhabba li hija kundizzjoni li tikkawża hafna ugiġh u li t-trattament għaliha tista' tkun diffiċli. Sabiex tnaqqas ir-riskju li tiżviluppa osteonekrozi tax-xedaq, hemm xi prekawzzjonijiet li għandek tiegħi.

Qabel ma tingħata trattament b'Zoledronic Acid Hospira, għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermiera tiegħek jekk

- ikollok xi problemi b'halqek jew snienek, bħal nuqqas ta' saħħa fis-snien, mard fil-hanek jew jekk tkun qed tippjana li taqla' xi snien;
- ma tmurx għal kura dentali ta' rutina jew ilek żmien twil ma tmur għal check-up tas-snien;
- tpejjep (minhabba li dan jista' jżid ir-riskju ta' problemi fis-snien);
- preċedentement tkun ingħatajt trattament b'bisphosphonate (użat biex jikkura jew jipprevjeni disturbi fl-ghadam);
- qed tiegħi medikini msejjaħ kortikosteroidi (bħal prednisolone jew dexamethasone)
- għandek kanċer.

It-tabib tiegħek jista' jitolbok tagħmel eżaminazzjoni tas-snien qabel tibda trattament b'Zoledronic Acid Hospira.

Waqt it-trattament b'Zoledronic Acid Hospira, għandek iżżomm iġjene tajba fil-halq (inkluż billi taħsel snienek regolarment) u tagħmel check-ups tas-snien regolari. Jekk tilbes dentaturi, għandek tkun ċert li dawn jitwaħħlu kif suppost. Jekk qed tiegħi trattament tas-snien jew wasalt biex tagħmel operazzjoni dentali (eż. qluġh ta' snien), għarraf lit-tabib tiegħek dwar it-trattament tas-snien li qed tiegħi u għid lid-dentist tiegħek li qed tingħata trattament b'Zoledronic Acid Hospira. Ikkuntattja lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk tesprjenja problemi b'halqek jew bi snienek, bħal snien li jibdwew jinqalghu, ugiġh jew nefha, jew nuqqas ta' fejqan ta' feriti jew nixxija, hekk kif dawn jistgħu jkunu sinjali ta' osteonekrozi tax-xedaq.

Test ta' monitoraġġ

It-tabib tiegħek għandu jagħmel test tad-demem biex jiċċekkja kif qed jaħdmu l-kliewi (il-livell ta' kreatinina) qabel kull doża ta' Zoledronic Acid Hospira. Importanti li tixrob mill-inqas 2 tazzi fluwidu (bħal ilma), fi żmien ftit sigħat qabel ma tiegħi Zoledronic Acid Hospira, kif indikat minn min qed jiddireġik.

Tfal u adolexxenti

Zoledronic Acid Hospira mhux irrakkomandat għall-ebda persuna taht it-18-il sena.

Medikini oħra u Zoledronic Acid Hospira

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiegħi, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħi xi medikina oħra.

Huwa importanti għat-tabib tiegħek li jkun jaf bil-medikini kollha li int tkun qed tiegħi, speċjalment jekk hux qed tiegħi xi medikini li jistgħu jkunu ta' hsara għall-kliewi tiegħek (eż aminoglikosidi) jew diuretici ("pilloli tal-pipi") li jistgħu jikkawżaw deidrazzjoni.

Tqala u treddigh

M'ghandekx tinghata Zoledronic Acid Hospira jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija.

Itlob il-parir tat-tabib, tal-ispiżjar, jew tal-infermier tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thossok stordut/a waqt li tkun qed tiehu Zoledronic Acid Hospira, issuqx u thaddimx magni sakemm thossok aħjar.

Zoledronic Acid Hospira fih is-sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol ta' sodium (23 mg) f'kull doża jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

3. Kif għandek tiehu Zoledronic Acid Hospira

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-infermier tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Għall-kura tal-marda ta' Paget, Zoledronic Acid Hospira għandha tinkiteb biss minn tobba li għandhom l-esperjenza fil-kura tal-marda ta' Paget tal-ghadam.

Id-doża li tinghata s-soltu hija 5 mg, li tinghatalek bhala infużjoni inizjali waħda ġol-vina mit-tabib jew min-ners tiegħek. L-infużjoni tiehu mill-anqas 15-il minuta. Zoledronic Acid Hospira jista' jaħdem għal aktar minn sena, u t-tabib tiegħek ser jgħidlek jekk ikollokx bżonn kura oħra.

Jista' jkun li t-tabib tiegħek itik parir tiehu kalcju jew supplimenti ta' vitamina D (eż. pilloli) għal mill-anqas l-ewwel għaxart ijiem wara li tkun inghatajt Zoledronic Acid Hospira. Huwa importanti li ssigwi dan il-parir bir-reqqa sabiex il-kalcju fid-demm ma jaqax baxx wisq fil-perjodu ta' wara l-infużjoni. It-tabib tiegħek ser jinfurmak dwar is-sintomi assoċjati ma' ipokalcimija.

Zoledronic Acid Hospira ma' ikel u xorb

Kun ċert li tixrob biżżejjed fluwidi (għall-inqas tazza jew tnejn) qabel u wara t-trattament b'Zoledronic Acid Hospira, kif indikat mit-tabib tiegħek. Dan jgħinek biex ma tixxuttax. Tista' tiekol normali dakinhar meta qed tinghata t-trattament b'Zoledronic Acid Hospira. Dan hu l-aktar importanti għall-pazjenti li jiehdu d-dijuretiċi ("pilloli tal-ilma") u għall-pazjenti anzjani (minn 65 sena jew aktar).

Jekk qbiżt doża ta' Zoledronic Acid Hospira

Aghmel kuntatt mat-tabib tiegħek jew l-isptar kemm jista' jkun malajr sabiex terġa' tagħmel l-appuntament mill-ġdid.

Qabel twaqqaf it-terapija b'Zoledronic Acid Hospira

Jekk qed tikkonsidra li twaqqaf il-kura b'Zoledronic Acid Hospira, jekk jogħġbok mur għal appuntament tiegħek li jmiss u ddiskuti dan mat-tabib tiegħek. It-tabib tiegħek jagħtik parir u jiddeċiedi kemm għandek iddum tiġi kkurat b'Zoledronic Acid Hospira.

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

4. Effetti sekundarji possibbli

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

Effetti sekundarji relatati mal-ewwel infużjoni huma komuni ħafna (isehħu f' aktar minn 30% tal-pazjenti) iżda huma anqas komuni fl-infużjonijiet li jsiru wara. Il-parti l-kbira tal-effetti sekundarji, bħal deni u sirdat, uġiġh fil-muskoli jew ġogi, u uġiġh ta' ras, isehħu fl-ewwel tlett ijiem wara d-doża ta' Zoledronic Acid Hospira. Is-sintomi s-soltu jkunu ħfief jew moderati u jmorru fi żmien tlett ijiem. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek mediċina ħafifa li ttaffi l-uġiġh bħal ibuprofen jew paracetamol biex tnaqqas dawn l-effetti sekundarji. Il-probabbiltà li thoss dawn l-effetti sekundarji tonqos bid-doži ta' Zoledronic Acid Hospira sussegwenti.

Xi effetti sekondarji jistgħu jkunu gravi

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

Ritmu tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni atriġali) dehret f'pazjenti mogħtija zoledronic acid għat-trattament ta' osteoporozzi postmenopawżali. S'issa mhuwiex ċar jekk zoledronic acid jikkawżax dan ir-ritmu tal-qalb irregolari imma għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza dawn is-sintomi wara li tingħata Zoledronic Acid Hospira.

Mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda f'kull 100)

Nefħa, ħmura, uġiġh u ħakk fl-ghajnejn jew ghajnejn sensitivi għad-dawl.

Rari ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda f'10,000)

Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok uġiġh fil-widna, tnixxija mill-widna, u/jew infezzjoni fil-widna. Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-ghadam tal-widna.

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

Uġiġh fil-ħalq u/jew fix-xedaq, nefħa jew infafet li ma jfiqqux fil-ħalq jew fix-xedaq, ħanek imtarrax jew thossu tqil, xi sinna tibda tinqala'; dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara fl-ghadma tax-xedaq (osteonekrozi). Kellem lit-tabib u lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi waqt li tkun qed tingħata trattament b'Zoledronic Acid Hospira jew wara li twaqqaf it-trattament.

Jista' jkun hemm disturbi fil-kliewi (eż. tonqos l-ammont ta' awrina li toħroġ). It-tabib tiegħek għandu jagħmel test tad-demmi biex jiċċekkja l-funzjoni tal-kliewi tiegħek qabel kull doża ta' Zoledronic Acid Hospira. Importanti li tixrob mill-inqas 2 tazzi fluwidu (bħal ilma), fi żmien ftit sigħat qabel ma tieħu Zoledronic Acid Hospira, kif indikat minn min qed jiddireġik.

Jekk ikollox xi wieħed mill-effetti sekundarji ta' hawn fuq, għandek tkellem lit-tabib tiegħek minnufih.

Zoledronic Acid Hospira jista' wkoll jikkawża effetti sekundarji oħrajn

Komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

Deni.

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

Uġiġh ta' ras, sturdament, dardir, rimettar, dijarea, uġiġh fil-muskoli, uġiġh fl-ghadam u/jew fil-ġogi, uġiġh fid-dahar, fid-dirgħajn jew fir-riglejn, sintomi bħal tal-influwenza (eż. gheja, tkexkix ta' bard,

uġiġh fil-ġogi u fil-muskoli) tkexxix ta' bard, thoss gheja u nuqqas ta' interess, dgħufija, uġiġh u thossok ma tiffahx, nefha u/jew uġiġh fil-post tal-infużjoni.

F'pazjenti bil-marda ta' Paget, kienu rrapportati sintomi minhabba li l-kalċju fid-demmi ikun baxx, bħal spażmi fil-muskoli, jew tnevmim, jew sensazzjoni ta' tingiż l-aktar mad-dawra tal-ħalq.

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

Influenza, infezzjonijiet fin-naha ta' fuq tal-apparat tan-nifs, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli ħomor, telf ta' aptit, nuqqas ta' rqaq, xejra ta' nġhas li tista' tinkludi li tkun anqas żvelt u konxju ta' x'qed jiġri, sensazzjoni ta' tnevmim jew titrix, gheja estrema, tregħid, tintilef minn sensik temporanjament, infezzjoni jew irritazzjoni jew infjammazzjoni fl-għajnejn u l-ħmura, thoss kollox idur bik, zieda fil-pressjoni fid-demmi, fwawar, sogħla, qtugħ ta' nifs, stonku mqalleb, uġiġh fl-addome, stitikezza, ħalq xott, ħruq ta' stonku, raxx fil-ġilda, għaraq żejjed, ħakk, ħmura fil-ġilda, uġiġh fl-għonq, ebusija fil-muskoli, fl-għadam u/jew fil-ġogi, nefha fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, uġiġh fl-ispalla, uġiġh fil-muskoli ta' sidrek jew fil-qafas ta' sidrek, infjammazzjoni fil-ġogi, dgħufija fil-muskoli, riżultati tat-testijiet tal-kliwi mhux normali, tgħaddi l-awrina b'mod frekwenti mhux normali, nefha tal-idejn, l-għekiesi jew is-saqajn, għatx, uġiġh tas-sniem, tibdil fis-sens tat-togħma.

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 1,000)

Jista' jkun hemm, għalkemm rari, ksur mhux tas-soltu tal-għadma tal-koxxa f'pazjenti fuq trattament fit-tul għall-osteoporozzi.

Kellem lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza uġiġh, dgħufija jew skumdità fl-għadma tal-koxxa, fil-ġenbejn jew l-irqiq ta' bejn il-koxxa u ż-żaqq minhabba li dan jista' jkun sinjal bikri li jista' jkun hemm ksur tal-għadma tal-koxxa. Livelli baxxi ta' phosphate fid-demmi.

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

Reazzjonijiet allergiċi severi li jinkludu sturdamenti u diffikultà fit-teħid tan-nifs, nefha l-iktar fuq il-wiċċ u l-ġriżmejn, inżul tal-pressjoni tad-demmi, deidrazzjoni li seħħet sekondarjament ma' sintomi ta' wara d-doża bħal deni, remettar u dijarea.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar 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 taħzen Zoledronic Acid Hospira

It-tabib, l-ispizjar jew in-ners tiegħek jafu kif jaħżnu Zoledronic Acid Hospira b'mod xieraq.

- 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-borża wara JIS.
- Il-borża mhux miftuħ m'għandiex bżonn hażna speċjali.
- Wara li tinfetħ il-borża, il-prodott għandu jintuża minnufih sabiex tkun evitata kontaminazzjoni bil-mikrobi. Jekk is-soluzzjoni ma tintużax minnufih, din għandha tinħażen fi friġġ f'temperatura ta' 2°C – 8°C. Is-soluzzjoni mkessha għandha tkun ekwilibrata skont it-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml soluzzjoni gall-infuzjoni

- Is-sustanza attiva hi zoledronic acid. Kull borża b'100 ml ta' soluzzjoni fih 5 mg zoledronic acid anidru (bħala monohydrate).
Millilitru wieħed ta' soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

Id-Dehra ta' Zoledronic Acid Hospira 5 mg/100 ml soluzzjoni għall-infuzjoni

Zoledronic Acid Hospira hija soluzzjoni ċara mingħajr kulur. Tiġi f'boroż tal-plastik ta' 100 ml bħala soluzzjoni għall-infuzjoni lesta biex tintuża. Kull pakkett fih borża waħda.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

Manifattur

Pfizer Service Company BVBA
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Il-Belġju

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

BE/LU

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0) 2 554 62 11

LT

Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. + 370 52 51 4000

BG

Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

CZ

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420-283-004-111

HU

Pfizer Kft.
Tel: + 36 1 488 37 00

DK

Pfizer ApS
Tlf: + 45 44 20 11 00

MT

Drugsales Ltd
Tel: +356 21 419 070/1/2

DE

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

NL

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

EE

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

NO

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

EL

Pfizer ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ.: +30 210 6785 800

ES

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

FR

Pfizer
Tél: + 33 (0)1 58 07 34 40

HR

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

IE

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0) 1304 616161

IS

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

IT

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

CY

Pharmaceutical Trading Co Ltd
Τηλ: 24656165

LV

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: + 371 670 35 775

AT

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

PL

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

PT

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 55 00

RO

Pfizer România S.R.L.
Tel: +40 (0)21 207 28 00

SI

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

SK

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421-2-3355 5500

FI

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

SE

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

UK (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: + 44 (0) 1304 616161

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>

TAGHRIF GHALL-PROFESSJONIST FIL-QASAM TAS-SAHHA

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku (ara sezzjoni 3):

Kif tipprepara u tagħti Zoledronic Acid Hospira

- Zoledronic Acid Hospira hija lesta għall-użu.

Biex tintuża darba biss. Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara li ma jkunx fiha frażzjoni jew tibdil fil-kulur. Zoledronic Acid Hospira m'għandhiex tithallat jew tingħata minn ġol-vina ma' xi prodott mediċinali oħra u għandha tingħata minn pajp tal-infużjoni ventat b'rata fissa. Il-hin tal-infużjoni m'għandux ikun anqas minn 15-il minuta. Zoledronic Acid Hospira m'għandhiex tithalla tiġi f'kontatt ma' ebda soluzzjonijiet li fihom il-kalċju. Jekk tinżamm fil-frigġ, halli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tingħata. Waqt il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għandhom jintużaw proċeduri aseptiċi. L-infużjoni għandha ssir skont prattika medika standard.

Kif taħžen Zoledronic Acid Hospira

- Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-borża wara JIS.
- Il-flixkun mhux miftuħ m'għandux bżonn hażna speċjali.
- Wara li jinfetaħ il-flixkun, il-prodott għandu jintuża kollu mill-ewwel sabiex tevita kontaminazzjoni b'mikrobi. Jekk ma jintużax mill-ewwel, il-hin tal-hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma responsabbiltà ta' min jużah u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'2°C - 8°C. Halli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tagħtiha.