

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni fi fliexken

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull flixxun fih 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

Kull ml ta' soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid anhydrous (bħala monohydrate).

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

Għall-kura ta' osteoporozzi

- f'nisa wara l-menopawża
- f'irġiel adulti

li jkollhom riskju akbar ta' ksur, inklużi dawk li reċentement kellhom ksur tal-ġenbejn bi trawma żgħira.

Kura tal-osteoporozzi assoċjata ma' kura sistemika bi glukokortikoidi għal perjodu twil ta' żmien

- f'nisa wara l-menopawża
- f'irġiel adulti

li għandhom riskju oġġla ta' ksur.

Għall-kura tal-marda ta' Paget tal-ghadam fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Il-pazjenti għandhom jiġu idratati bix-xieraq qabel l-ġħoti ta' zoledronic acid. Dan huwa importanti b'mod speċjali għall-anzjani u għall-pazjenti li jkun qad jirċievu terapija diuretika.

Huwa rrakkomandat tehid adegwat ta' kalċju u vitamina D flimkien mal-ġħoti ta' zoledronic acid.

Osteoporozzi

Għall-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża, tal-osteoporozzi fl-irġiel u għall-kura tal-osteoporozzi assoċjata ma' kura sistemika bi glukokortikoidi għal perjodu twil ta' żmien, id-doża rrakkomandata hija infużjoni wahda minn 5-10 minuti ta' 5 mg zoledronic acid li tingħata darba f'sena.

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

F'pazjenti bi ksur fil-ġenbejn bi trawma żġhira, huwa rrakkomandat li l-infużjoni ta' zoledronic acid tinghata għallinqas ġimagħtejn jew aktar wara li jissewwa l-ksur fil-ġenbejn (ara sezzjoni 5.1). F'pazjenti bi ksur tal-ġenbejn bi trawma baxxa reċenti, doża ta' tagħbija 50 000 sa 125 000 IU tal-vitamina D mogħtija oralment jew permezz tar-rotta intramuskolari, hija rrakkomandata qabel l-ewwel infużjoni ta' zoledronic acid.

Il-marda ta' Paget

Għall-kura tal-marda ta' Paget, zoledronic acid għandu jinkiteb biss minn tobbja li għandhom l-esperjenza fil-kura tal-marda ta' Paget tal-ghadam. Id-doża rrakkomandata hija ta' infużjoni waħda fil-vini ta' 5 mg zoledronic acid. F'pazjenti bil-marda ta' Paget, huwa rrakkomandat hafna li jiġi żgurat kalċju supplimentali adegwat li jikkorrespon di għal mill-inqas 500 mg kalċju elementali darbtejn kuljum għal mill-inqas 10 ijiem wara l-ġħoti ta' zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

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

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment renali

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni anzjana ($\geq$ 65 sena)

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' zoledronic acid fit-tfal u l-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu għal ġol-vini

Zoledronic acid (5 mg f'100 ml soluzzjoni lesta biex tintuża) tinghata 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, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal kwalunkwe biphosphonates jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti f'ipokalcimija (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment renali sever bi tneħħija tal-kreatinina < 35 ml/min (ara sezzjoni 4.4).
- Tqala u t-treddiġħ (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-funzjoni tal-kliwi

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.

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 konkomitanti nefrotossici, terapija djuretika konkomitanti (ara sezzjoni 4.5), jew deidrazzjoni li ssehh 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 seħhet 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-tnehhija tal-kreatinina għandha titkejjel skont il-piż attwali tal-ġisem billi tintuża l-formula Cockcroft-Gault qabel kull doża ta' zoledronic acid.
- 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 singola 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-metabolizmu 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 tal-mument, 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 jingħataw ukoll ammonti xierqa ta' kalċju u vitamina D. Minbarra hekk, f'pazjenti li jsofru mill-marda ta' Paget, huwa rrakkomandat ħafna li jkun żgurat li jittieħed 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, inkluż zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8).

Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ)

Osteonekrozi tax-xedaq kienet irrappurtata l-aktar f'pazjenti ikkurati b'zoledronic acid. Ħafna mill-kazi rrapportati kienu assoċjati ma' proċeduri li għandhom x'jaqsmu mas-snien bħal qluġħ ta' snien.

Għandu jkun ikkonsidrat li jkunu eżaminati s-snien u tinghata terapija preventiva xierqa qabel jibda t-trattament bil-bisphosphonates f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju konkomitanti (eż. kanċer, kimoterapija, prodotti mediċinali anti-aġġoġeniċi, kortikosteroidi, nuqqas ta' iġjene fil-halq). Waqt il-kura, dawn-il pazjenti għandhom jevitaw proċeduri dentali invażivi jekk jista' jkun. Għal pazjenti li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq waqt terapija bil-bisphosphonates, kirurġija dentali tista' taggrava l-kundizzjoni. Għall-pazjenti li jkollhom bżonn proċedura dentali, m'hemmx tagħrif biex jagħti parir dwar jekk it-twaqqif tat-trattament bil-bisphosphonate jnaqqasx ir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq. Il-ġudizzju kliniku tat-tabib li jkun qed jikkura għandu jservi ta' gwida għall-pjan ta' immaniġġjar ta' kull pazjent ibbażat fuq l-istima tal-benefiċċju/riskju individwali.

Ksur mhux tipiku tal-għadma tal-wirk

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

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

Generali

Huma disponibbli prodotti oħra li fihom zoledronic acid bħala sustanza attiva għal indikazzjonijiet tal-onkoloġija.

Il-pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati b'Zoledronic acid Teva Generics m'għandhomx jiġu kkurati b'dawn il-prodotti jew kwalunkwe bisphosphonate ieħor fl-istess hin, billi l-effetti kombinati ta' dawn is-sustanzi mnumiex magħrufa.

L-inċidenza ta' sintomi wara l-ghoti tad-doża li jsehhu fi żmien l-ewwel tliet ijiem wara li jinghata Zoledronic acid Teva Generics tista' titnaqqas bl-ghoti ta' paracetamol jew ibuprofen f'tit żmien wara li jinghata Zoledronic acid Teva Generics.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 ml, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra 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 jinghaqadx bil-qawwa mal-proteini tal-plażma (madwar 43-55% jinghaqad) u għaldaqstant nuqqas ta' qbil li jirrizulta minn qluġh ta' mediċini li jkunu marbutin mal-proteini mhuwiex probabbli.

Zoledronic acid jiġi eliminat permezz tal-eskrezzjoni renali. Għandha tinghata attenzjoni meta zoledronic acid jinghata 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 imnehhija mill-kliewi.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Tqala

Zoledronic acid hu kontraindikata matul it-tqala (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' zoledronic acid waqt it-tqala. Studji fuq bhejjem b'zoledronic acid urew effetti tossikoloġiċi fis-sistema riproduttiva inklużi malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali fuq in-nies mhuwiex magħruf.

Treddigh

Zoledronic acid hu kontraindikata matul it-treddigh (ara sezzjoni 4.3). Mhux magħruf jekk zoledronic acid jgħaddi mal-halib tal-mara.

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

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

Fertilità

Zoledronic acid ġie evalwat fil-ġrieden għal effetti avversi potenzjali fuq il-fertilità tal-generazzjoni tal-ġenituri u dik F1. Dan irriżulta f'effetti farmakoloġiċi esagerati kkunsidrati bħala relatati mal-inibizzjoni tat-taħlita tal-mobilizzazzjoni skeletrika tal-kalċju, li rriżultat f'ipokalcimija fiż-żmien tat-twelid, effett tal-klassi ta' bisphosphonates, dystocia u terminazzjoni bikrija tal-istudju. Dawn ir-riżultati żammu milli jkun jista' jiġi ddeterminat effett definittiv ta' zoledronic acid fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zoledronic acid Teva Generics m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi, bħal sturdament, jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq u thaddem magni, għalkemm ma saru l-ebda studji dwar dan l-effett b'zoledronic acid.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-perċentwali 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-inkidenza ta' reazzjonijiet avversi individwali wara l-ewwel infużjoni kienu: deni (17.1%), majalgja (7.8%), sintomi bħal tal-influwenza (6.7%), artralġja (4.8%) u uġiġ ta' ras (5.1%). L-inkidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet naqset b'mod sostanzjali mad-dożi sussegwenti annwali ta' zoledronic acid. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet jseħhu fl-ewwel tlett ijiem wara li jingħata zoledronic acid. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu hfief għal moderati u għaddew fi żmien tlett ijiem minn meta jkun beda l-każ. Il-perċentwali tal-pazjenti li hassew reazzjonijiet avversi kienet aktar baxxa fi studju iżgħar (19.5%, 10.4%, 10.7% wara l-ewwel, it-tieni u t-tielet infużjoni, rispettivament), fejn intużat profilassi kontra r-reazzjonijiet avversi.

Fl-istudju HORIZON – Prova Pivotali tal-Ksur [PFT] (ara sezzjoni 5.1), l-inkidenza 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-mekkanizmu taż-żieda fil-fibrillazzjoni atrijali. Fil-provi fuq l-osteoporozzi (PFT, HORIZON – Prova dwar il-ksur Rikorrenti [RFT]) l-inkidenza tal-każijiet ta' fibrillazzjoni fl-atrija miġbura flimkien kienu jaqblu 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.

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-serjeta' tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Tabella 1

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	Influwenza, nażofaringite
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	Anemija
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux magħruf**	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu każijiet rari ta' tidjiq tal-bronki, urtikarja u anġjoedima, u każijiet rari ħafna ta' reazzjoni anafilattika/xokk
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni Mhux komuni	Ipokalcimija* Anoressija, tnaqqis fl-aptit
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni Mhux komuni	Ugħigh ta' ras, sturdament Theddil, parasteżija, nġhas, tregħid, sinkope, disgewżja
Disturbi fl-ġhajnejn	Komuni Mhux komuni Rari Mhux magħrufa**	Iperemija okulari Konġuntivite, ugħigh fl-ġhajnejn Uveite, episklerite, irite Sklerite u infjammazzjoni orbitali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Vertigo
Disturbi fil-qalb	Komuni Mhux komuni	Fibrillazzjoni atrijali Palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	Mhux komuni Mhux magħrufa**	Pressjoni fid-demem għolja, fwawar Pressjoni baxxa (uħud mill-pazjenti diġà kellhom xi fatturi ta' riskju)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Soghla, dispnea
Disturbi gastrointestinali	Komuni Mhux komuni	Dardir, rimettar, dijarea Dispepsja, ugħigh fin-naha ta' fuq tal-addome, ugħigh fl-addome, mard ta' rifluss gastroesofaġali, stitikezza, ħalq xott, esofaġite, ugħigh tas-sniien, gastrite [#]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni	Raxx, iperidrosi, ħakk, eritema
Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni Mhux komuni Rari Mhux magħrufa**	Majalgja, artralġja, ugħigh fl-ġhadam, ugħigh fid-dahar, ugħigh fit-truf Ugħigh fl-ġhonq, ebusija muskoluskeletrika, nefha fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, ugħigh fl-ispallejn, ugħigh muskoluskelettriku fis-sider, ugħigh muskoluskelettriku, ebusija fil-ġogi, artrite, dgħjufija tal-muskoli Ksur <i>subtrochanteric</i> u <i>diaphyseal</i> mhux tipiku tal-ġhadma tal-wirk† (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonate) Osteonekrozi tax-xedaq (ara l-effetti skont il-klassi f'sezzjonijiet 4.4 u 4.8)

<i>Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija</i>	<i>Mhux komuni</i> <i>Mhux magħrufa**</i>	Żieda fil-kreatinina tad-demmm, pollakijurja, proteinurja Indeboliment renali. Ġew irrappurtati każijiet rari ta' insuffiċjenza renali li tehtieg dijaliżi u każijiet rari li kellhom riżultat fatali f'pazjenti li diġà jkollhom disfunzjoni tal-kliewi jew xi fatturi oħra ta' riskju fosthom l-età avvanzata, prodotti mediċinali nefrotossiċi konkomitanti, terapija djuretika 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> <i>Komuni</i> <i>Mhux komuni</i> <i>Mhux magħrufa**</i>	Deni Sintomi li jixbhu l-influwenza, tirziġ, għeja, astenja, uġiġ, sensazzjoni ta' nuqqas ta' saħħa, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni Edema periferali, għatx, reazzjoni tal-fażi akuta, uġiġ fis-sider mhux ġej mill-qalb Deidrazzjoni li seħhet sekondarjament ma' sintomi ta' wara d-doża bħal deni, remettar u dijarrea
<i>Investigazzjonijiet</i>	<i>Komuni</i> <i>Mhux komuni</i>	Żieda fil-proteina reattiva C Tnaqqis tal-kalċju fid-demmm

Osservata f'pazjenti li jiehdu glukokortikosteroidi konkomitanti.

* Komuni fil-marda ta' Paget biss.

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

† Identifikati mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Effetti skont il-klassi:

Indeboliment renali

Zoledronic acid kien assoċjat ma' indeboliment 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-kliewi minn qabel jew li kellhom xi fatturi ta' riskji oħrajn (eż. età avvanzata, pazjenti tal-onkoloġija fuq kimoterapija, l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali nefrotossiċi fl-istess waqt, terapija djuretika konkomitanti, 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 daww 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 ta' kalċju taħt il-livelli tal-medda ta' referenza normali mingħajr sintomi għal mument (anqas minn 2.10 mmol/l) sehhew 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-infuzjonijiet ta' wara.

Il-pazjenti kollha rċevew 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 rċevew loading dose ta' vitamina D qabel ma nġataw zoledronic acid (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet lokali

Fi prova klinika kbira, reazzjonijiet lokali fis-sit mnejn inġatat l-infuzjoni, bħal hmura, nefha u/jew uġiġħ, kienu rrapportati (0.7%) wara l-ġhotja ta' zoledronic acid.

Osteonekrozi tax-xedaq

Każijiet mhux komuni ta' osteonekrozi (l-aktar tax-xedaq) kienu rrapportati, l-aktar f'pazjenti li jsofru minn kanċer ikkurati bil-bisphosphonates, inkluż zoledronic acid. Hafna minn dawn il-pazjenti kellhom sinjali ta' infezzjoni lokali inkluża osteomajlajtis, u l-parti l-kbira tar-rapporti jirreferu għall-pazjenti b'kanċer wara li qalghu sinna jew għamlu xi kirurġiji dentali. Osteonekrozi tax-xedaq għandha għadd ta' fatturi ta' riskji inklużi d-dijanjozi ta' kanċer, terapiji konkomitanti (eż. kimoterapija, prodotti mediċinali anti-aġġoġeniċi, radjoterapija, kortikosteroidi) u kundizzjonijiet oħra li fl-istess waqt idgħajfu l-pazjent (eż. anemija, mard tal-koagulazzjoni, infezzjonijiet, mard tas-sniien li jkun hemm minn qabel). Ikun għaqli li kirurġiji dentali jiġu evitati minhabba li l-konvalxxenza tista' tittawwal (ara sezzjoni 4.4). Fi prova klinika kbira, minn 7,736 pazjent, l-osteonekrozi tax-xedaq kienet irrappurtata f'pazjent wieħed ikkurat b'zoledronic acid u f'pazjent wieħed ikkurat bi placebo. Iż-żewġ każijiet fiequ.

Ksur atipiku tal-wirk

Matul l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq kienu rrapportati r-reazzjonijiet li ġejjin (frekwenza rari): Ksur subtrokanteriku u diaphyseal atipiku tal-wirk (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonates).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversa suspettati

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

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza klinika b'doża eċċessiva akuta hija limitata. Pazjenti li jkunu hađu dozi oghla minn daww irakkomandati għandhom ikunu mmonitorati bir-reqqa. F'każ ta' doża eċċessiva li twassal għal ipokalcimija li tkun klinikament sinifikanti, din tista' titregġa' lura b'suppliment ta' kalċju orali u/jew infużjoni fil-vini ta' kalċju glukonat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għall-kura tal-mard tal-ġhadam, bisphosphonates, Kodiċi ATC: M05BA08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zoledronic acid jaqa' fil-klassi ta' bisphosphonates li fihom nitroġenu jahdem l-aktar fuq l-ġhadam. Huwa inibitur tar-risorbiment tal-ġhadam medjat bl-osteoklasts.

Effetti farmakodinamici

L-azzjoni selettiva tal-bisphosphonates fuq l-ghadam hija bbażata fuq l-affinità kbira tagħhom 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 ġimgħa. 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'dozi li ngħataw sena wara l-oħra.

L-effikaċja klinika tal-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża (PFT)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' zoledronic acid 5 mg darba fis-sena għal tliet snin konsekuttivi ntwerew f'nisa ta' wara l-menopawża (7,736 mara ta' etajiet bejn 65-89 sena) b'densità minerali tal-ghadam tal-ghonq femorali (BMD) bil-punteġġ- $T \leq -1.5$ u almenu żewġ fratturi fl-irkiel hief jew jekk ikun hemm frattura(i) tal-irkiel wahda moderata; jew inkella BMD tal-ghonq femorali bil-punteġġ- $T \leq -2.5$ b'evidenza ta' frattura(i) fl-irkiel jew mingħajrha. 85% tal-pazjenti qatt ma kienu hađu kura b'bisphosphonate. In-nisa li kienu evalwati għall-inċidenza tal-fratturi tal-irkiel ma rċevewx terapija għall-osteoporozzi fl-istess hin, li kienet permessa għal nisa li kienu qed jikkontribwixxu għall-evalwar tal-ġenbejn u l-fratturi kliniċi kollha. Terapija għall-osteoporozzi fl-istess hin kienet tinkludi: calcitonin, raloxifene, tamoxifen, terapija tal-hormone replacement, tibolone; iżda kienet teskludi bisphosphonates oħrajn. In-nisa kollha rċevew minn 1,000 sa 1,500 mg kalċju bħala element u 400 sa 1,200 IU ta' vitamina D bħala supplement kuljum.

L-effett fuq fratturi morfometriċi tal-irkiel

Zoledronic acid naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' wiehed jew aktar fratturi godda fl-irkiel fuq perjodu ta' tliet snin u dan sa mill-ewwel sena li ttiehdet bħala timepoint (ara Tabella 2).

Tabella 2 Sommarju tal-effikaċja fuq il-fratturi tal-irkiel mat-12, 24 u 36 xahar

Riżultat	Zoledronic acid (%)	Placebo (%)	Tnaqqis assolut fl-inċidenza tal-fratturi % (CI)	Tnaqqis relattiv fl-inċidenza tal-fratturi % (CI)
Mill-anqas frattura wahda ġdida fl-irkiel (0-sena)	1.5	3.7	2.2 (1.4, 3.1)	60 (43, 72)**
Mill-anqas frattura wahda ġdida fl-irkiel (0-sentejn)	2.2	7.7	5.5 (4.4, 6.6)	71 (62, 78)**
Mill-anqas frattura wahda ġdida fl-irkiel (0-3 snin)	3.3	10.9	7.6 (6.3, 9.0)	70 (62, 76)**
** p < 0.0001				

Pazjenti kkurati b'zoledronic acid li għandhom 'il fuq minn 75 sena wrew tnaqqis ta' 60% fir-riskju għal fratturi fl-irkiel meta mqabbla ma' pazjenti fuq placebo (p<0.0001).

Effett fuq il-fratturi fil-ġenbejn

Zoledronic acid wera effett b'mod konsistenti fuq 3 snin, li wassal għal tnaqqis ta' 41% fir-riskju ta' fratturi fil-ġenbejn (95% CI, 17% sa 58%). Ir-rata tal-każijiet tal-frattura tal-ġenbejn kienet 1.44% għall-pazjenti kkurati b'zoledronic acid meta mqabbla ma' 2.49% għall-pazjenti kkurati bi placebo. It-

tnaqqis fir-riskju kien ta' 51% fil-pazjenti li ma hadux bisphosphone u 42% fil-pazjenti li thallew jiehdu terapija konkomitanti għall-osteoporozzi.

L-effett fuq il-fratturi kliniċi kollha

Il-fratturi kliniċi kollha kienu vverifikati fuq bażi ta' radjografiji u/jew evidenza klinika. Sommarju tar-riżultati qed jintwera f'Tabella 3.

Tabella 3 Tqabbil bejn il-kuri tal-inċidenza ta' varjanti kliniċi ewlenin fuq 3 snin

Riżultat	Zoledronic acid (N=3,875) rata tal-każ (%)	Placebo (N=3,861) rata tal-każ (%)	Tnaqqis assolut fir-rata tal-każ ta' frattura % (CI)	Tnaqqis relattiv tar-riskju fl-inċidenza tal-frattura % (CI)
Kwalunkwe frattura klinika (1)	8.4	12.8	4.4 (3.0, 5.8)	33 (23, 42)**
Frattura klinika tal-irkiekel (2)	0.5	2.6	2.1 (1.5, 2.7)	77 (63, 86)**
Frattura mhux tal-irkiekel (1)	8.0	10.7	2.7 (1.4, 4.0)	25 (13, 36)*
*valur-p <0.001, **valur-p <0.0001				
(1) Esklużi fratturi tas-swaba' tal-idejn, tas-saqajn jew fratturi tal-wieċ				
(2) Inkluzi fratturi kliniċi toraċiċi u l-irkiekel lumbari.				

Effett fuq id-densità minerali tal-għadam (BMD)

Zoledronic acid zied b'mod sinifikanti l-BMD fis-sinsla lumbari, fil-ġenbejn u fid-distal radius meta mqabbel mal-kura bil-placebo fit-timepoints kollha (6, 12, 24 u 36 xhur). Il-kura b'zoledronic acid wasslet għal zieda ta' 6.7% fil-BMD fis-sinsla lumbari, 6.0% tal-ġenb totali, 5.1% fl-ghonq femorali, u 3.2% fid-distal radius fuq 3 snin meta mqabbla mal-placebo.

Istoloġija tal-għadam

Bijopsiji tal-għadam inkisbu mill-iliac crest sena 1 wara t-tielet doża ta' kull sena f'152 pazjenta wara l-menopawża b'osteoporozzi kkurati b'zoledronic acid (N=82) jew placebo (N=70). Analizi istomorfometrika wriet tnaqqis ta' 63% fit-tibdil tal-għadam. F'pazjenti kkurati b'zoledronic acid, ma nstabx li kien hemm osteomalaċja, fibrozi fil-mudullun jew formazzjoni ta' għadam mhux lamellat. Tikketta tat-tetracycline setgħet fittejjel fit-82 bijopsija hlief f'wahda li nkisbet minn pazjenti fuq zoledronic acid. Analizi tat-tomografija mikrokomputata (µCT) wriet zieda fil-volum trabekulari tal-għadam u priżervazzjoni tal-arkitettura trabekulari tal-għadam f'pazjenti kkurati b'zoledronic acid meta mqabbla ma' placebo.

Markaturi tat-tibdil tal-għadam

Alkaline phosphatase speċifiku għall-għadam (BSAP), propeptajd N-terminali fis-serum tal-kollagen tat-tip I (P1NP) u beta-C-telopeptajds (b-CTX) fis-serum kienu evalwati fis-sottosettijiet li kienu jvarjaw minn 517 sa 1,246 pazjent f'intervalli perjodiċi matul l-istudju. Kura b'5 mg fis-sena ta' zoledronic acid naqqset b'mod sinifikanti l-BSAP bi 30% meta mqabbel mal-linja bażi fit-12-il xahar li nżamm bi 28% taht il-livelli tal-linja bażi mas-36 xahar. PINP tnaqqas b'mod sinifikanti b'61% taht il-livelli tal-linja bażi mat-12-il xahar u nżamm b'52% taht il-livelli tal-linja bażi mas-36 xahar. B-CTX tnaqqas b'mod sinifikanti b'61% taht il-livelli tal-linja bażi mat-12-il xahar u nżamm b'55% taht il-livelli tal-linja bażi mas-36 xahar. Tul dan il-perjodu kollu l-markaturi tat-tibdil tal-għadam kienu fil-medda ta' qabel il-menopawża fl-aħhar ta' kull sena. Dożi rripetuti ma wasslux għal aktar tnaqqis tal-markaturi tat-tibdil tal-għadam.

L-effett fuq it-tul

Fl-istudju dwar l-osteoporozzi li dam tliet snin it-tul tal-pożizzjoni wieqfa kien imkejjel kull sena bi stadjometru. Il-grupp fuq zoledronic acid wera madwar 2.5 mm anqas telf fit-tul meta mqabbel mal-placebo (95% CI: 1.6 mm, 3.5 mm) [p<0.0001].

Jiem ta' dizabilità

Zoledronic acid naqqas b'mod sinifikanti l-medja tal-jiem ta' attività limitata u l-jiem ta' serhan gos-sodda minhabba uġigh tad-dahar b'17.9 jiem u 11.3 jiem rispettivament meta mqabbla mal-placebo u naqqas b'mod sinifikanti l-medja ta' granet ta' attività limitata u l-granet ta' serhan gos-sodda minhabba fratturi b'2.9 jiem u 0.5 jiem rispettivament meta mqabbla mal-placebo (kollha $p < 0.01$).

L-effikaċja klinika fil-kura tal-osteoporozzi f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' ksur wara ksur riċenti fil-ġenbejn (RFT)

L-inċidenza tal-ksur kliniku, inkluż ksur tal-irkiekel, ksur mhux tal-irkiekel u ksur tal-ġenbejn, ġiet evalwata f'2,127 raġel u mara b'etajiet ta' bejn 50 u 95 sena (età medja ta' 74.5 sena) bi ksur riċenti (fi żmien 90 gurnata) fil-ġenbejn bi trawma żgħira li kienu segwiti għal perjodu medju ta' sentejn fuq il-medikazzjoni tal-istudju. Madwar 42% tal-pazjenti kellhom puntegg-T BMD għall-ghonq tal-femori taht -2.5 u madwar 45% tal-pazjenti kellhom puntegg-T BMD għall-ghonq tal-femori 'l fuq minn -2.5. Zoledronic acid ngħata darba fis-sena, sakemm mill-anqas 211-il pazjent fl-istudju kellhom fratturi kliniċi kkonfermati. Il-livelli tal-vitamina D ma ġewx imkejla b'mod regolari iżda ngħatat loading dose ta' vitamina D (50,000 sa 125,000 IU mill-halq jew minn ġol-muskoli) lill-biċċa l-kbira tal-pazjenti ġimagħtejn qabel ma ngħataw l-infuzjoni. Il-partecipanti kollha rċevew 1,000 sa 1,500 mg ta' kalċju bħala element flimkien ma' 800 sa 1,200 IU ta' suppliment ta' vitamina D kuljum. Hamsa u disghin fil-mija tal-pazjenti rċevew l-infuzjoni ġimagħtejn jew aktar wara li fieqet il-frattura u ż-żmien medju ta' meta ngħatat l-infuzjoni kien madwar sitt ġimgħat wara li fieqet il-frattura. Il-varjabbli prinċipali tal-effikaċja kienet l-inċidenza ta' fratturi kliniċi tul il-perjodu tal-istudju.

Effetti fuq kull ksur kliniku

Ir-rati tal-inċidenzi tal-varjabbli kliniċi tal-fratturi ewlenin qed jintwerew f'Tabella 4.

Tabella 4 Tqabbil bejn kura u ohra tal-varjabbli kliniċi tal-fratturi ewlenin

Riżultat	Zoledronic acid (N=1,065) rata tal-każ (%)	Placebo (N=1,062) rata tal-każ (%)	Tnaqqis assolut fir-rata tal-każijiet ta' frattura % (CI)	Tnaqqis relattiv fir-riskju tal-inċidenzi ta' frattura % (CI)
Kwalunkwe frattura klinika (1)	8.6	13.9	5.3 (2.3, 8.3)	35 (16, 50)**
Frattura klinika tal-irkiekel (2)	1.7	3.8	2.1 (0.5, 3.7)	46 (8, 68)*
Frattura mhux tal-irkiekel (1)	7.6	10.7	3.1 (0.3, 5.9)	27 (2, 45)*
*valur-p < 0.05, **valur-p < 0.01				
(1) Esklużi fratturi fis-swaba' tal-idejn, saqajn u fratturi fil-wiċċ				
(2) Inklużi fratturi kliniċi fl-irkiekel fit-toraċi u dawk kliniċi fil-lumbari				

L-istudju ma kienx imfassal sabiex jitkejlu d-differenzi sinifikanti bejn il-fratturi fil-ġenbejn, iżda kien hemm tendenza ta' tnaqqis fi fratturi godda tal-ġenbejn.

Il-mortalità mill-kawżi kollha kienet 10% (101 pazjent) fil-grupp li ngħata kura b'zoledronic acid meta mqabbel ma' 13% (141 pazjent) fil-grupp li ha l-placebo. Dan jikkorrispondi għal tnaqqis ta' 28% fir-riskju ta' mortalità mill-kawżi kollha ($p = 0.01$).

L-inċidenza ta' dewmien fil-fejqa ta' fratturi fil-ġenbejn kienet komparabbli bejn zoledronic acid (34 [3.2%]) u l-placebo (29 [2.7%]).

L-effett fuq id-densità minerali tal-ghadam (BMD)

Fl-istudju HORIZON-RFT, il-kura b'zoledronic acid ziedet b'mod sinifikanti l-BMD fil-ġenb totali u fl-ghonq femorali meta mqabbel mal-kura bi placebo fil-punti kollha taż-żmien. Il-kura b'zoledronic acid rriżultat f'żieda fil-BMD ta' 5.4% fil-ġenb totali u ta' 4.3% fl-ghonq femorali fuq perjodu ta' 24 xahar meta mqabbel mal-placebo.

L-effikaċja klinika fl-irġiel

Fl-istudju HORIZON-RFT, 508 irġiel ġew *randomised* fl-istudju u 185 pazjent kellhom il-BMD tagħhom imkejje wara 24 xahar. Wara 24 xahar kienet osservata żieda sinifikanti simili ta' 3.6% fil-BMD tal-ġenb kollu għall-pazjenti kkurati b'zoledronic acid, meta mqabbel mal-effetti osservati f'nisa ta' wara l-menopawża fl-istudju HORIZON-PFT. L-istudju ma kienx potenzjat biex juri tnaqqis fil-fratturi kliniċi fl-irġiel; l-inċidenza ta' fratturi kliniċi f'irġiel ikkurati b'zoledronic acid kienet 7.5% kontra 8.7% għall-placebo.

Fi studju iehor fuq l-irġiel (studju CZOL446M2308), infużjoni darba f'sena ta' zoledronic acid ma kinetx inferjuri għal alendronate kull ġimgħa għall-bidla medja fil-BMD tal-ispina lumbari wara 24 xahar meta mqabbel mal-linja bażi.

Effikaċja klinika fl-osteoporozzi assoċjata ma' kura sistemika bi glukokortikoidi għal perġodu twil ta' żmien

L-effikaċja u s-sigurtà ta' zoledronic acid fil-kura u l-prevenzjoni tal-osteoporozzi assoċjata mal-kura sistemika bi glukokortikoidi għal perġodu twil ta' żmien kienu stmati fi studju *randomised*, multicentriku, *double-blind*, stratifikat, u kkontrollat b'mod attiv ta' 833 raġel u mara li għandhom bejn it-18 u l-85 sena (età medja għall-irġiel 56.4 snin; għan-nisa 53.5 snin) ikkurati b' > 7.5 mg/kuljum ta' prednisone mill-ħalq (jew ekwivalenti). Il-pazjenti ġew imqassma fi gruppi skont it-tul ta' żmien ta' użu ta' glukokortikoidi qabel *randomisation* (≤ 3 xhur versus > 3 xhur). It-tul ta' żmien tal-prova kien ta' sena. Pazjenti kienu *randomised* jew għal infużjoni waħda ta' 5 mg zoledronic acid jew għal 5 mg risedronate mill-ħalq kuljum għal sena. Il-parteciċipanti kollha rċewew 1,000 mg kalċju bħala element flimkien ma' żieda ta' bejn 400 u 1000 UI vitamina D kuljum. L-effikaċja kienet tidher jekk bħala konsegwenza ma kienx hemm tnaqqis fir-risedronate u dan skont il-bidla fil-perċentwal tal-BMD tal-ispina lumbari fit-12-il xahar meta mqabbel mal-linja bażi fis-sottopopolazzjonijiet ta' kura u prevenzjoni, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti baqgħu jirċievu glukokortikoidi matul is-sena li damet il-prova.

Effett fuq id-densità minerali tal-ghadam (BMD)

Iż-żidiet fil-BMD kienu sinifikament oġhla fil-grupp ikkurat b'zoledronic acid fis-sinsla lumbari u fil-ġhonq tal-wirk fit-12-il xahar meta mqabbla ma' risedronate (kollha $p < 0.03$). Fis-sottopopolazzjoni ta' pazjenti li rċewew glukokortikoidi għal aktar minn 3 xhur qabel *randomisation*, zoledronic acid żied il-BMD tas-sinsla lumbari b'4.06% versus 2.71% għal risedronate (differenza medja: 1.36%; $p < 0.001$). Fis-sottopopolazzjoni ta' pazjenti li kienu rċewew glukokortikoidi għal 3 xhur jew inqas qabel *randomisation*, zoledronic acid żied il-BMD tas-sinsla lumbari b'2.60% versus 0.64% għal risedronate (differenza medja: 1.96%; $p < 0.001$). L-istudju ma kienx mġhammar biex juri tnaqqis fil-ksur kliniku meta mqabbel ma' risedronate. L-inċidenza ta' ksur kienet 8 għal pazjenti kkurati b'zoledronic acid versus 7 għal pazjenti kkurati b'risedronate ($p = 0.8055$).

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

Zoledronic acid kienet studjata f'pazjenti rġiel 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 2.6-3.0 darbiet l-oġhla limitu tal-medda tar-referenza normali skont l-età fil-hin li ddaħhlu għall-istudju) konfirmata b'evidenza radjografika.

L-effikaċja ta' infużjoni waħda ta' 5 mg zoledronic acid kontra d-dozi 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-rizultati 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 eligibbli li jidhlu għall-perjodu estiż ta' follow-up. Mill-153 pazjent ikkurati b'zoledronic acid u 115 pazjenti kkurati b'risedronate li ddahhlu fl-istudju estiż ta' osservazzjoni, wara perjodu medju ta' 3.8 snin minn meta ngħataw id-dożaggi, il-proporzjon ta' pazjenti li temmu l-Perjodu Estiż ta' Osservazzjoni minhabba l-htieġa għal trattament mill-ġdid (gudizzju 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.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini rinunzjat 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-marda tal-ghadam ta' Paget, osteoporozzi fin-nisa ta' wara l-menopawża li jkun f'riskju oghla ta' ksur, osteoporozzi fl-irġiel f'riskju oghla ta' ksur u fil-prevenzjoni ta' ksur kliniku wara ksur tal-ġenbejn fl-irġiel u fin-nisa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Infużjoni wahda 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-konċentrazzjonijiet fil-plażma tas-sustanza attiva jiżdiedu malajr, u jilhq u l-quċċata fl-aħħar tal-perjodu tal-infużjoni, segwit b'waqgħa mgħaġġla għal < 10% tal-quċċata wara 4 sigħat u < 1% tal-quċċata wara 24 siegħa, u wara jkun hemm perjodu twil ta' konċentrazzjonijiet baxxi hafna li ma jaqbzux iż-0.1% tal-livelli tal-quċċata.

Eliminazzjoni

Zoledronic acid mogħti gol-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 jirrappreżentaw it-tehid mgħaġġel fl-ghadam u t-tnehhija permezz tal-kliwi.

Zoledronic acid ma jiġix immetabolizzat u jiġi eskretat mingħajr ma jinbidel mill-kliwi. Fl-ewwel 24 siegħa, $39 \pm 16\%$ tad-doża li tingħata 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-analogija strutturali mal-pirofosfati. Bhal ma jiġri ma' bisfosfonati ohra, iż-żmien ta' ritenzjoni ta' zoledronic acid fl-ghadam huwa wiehed twil hafna. Mit-tessuti tal-ghadam, bil-mod hafna 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-infużjoni kien imtawwal minn 5 għall-15-il minuta, il-konċentrazzjoni ta' zoledronic acid naqset b'30% fl-aħħar tal-infużjoni, iżda ma kellha l-ebda effett fuq il-kurva tal-erja taht il-konċentrazzjoni tal-plażma kontra l-hin.

Relazzjonijiet farmakokinetiċi/farmakodinamiċi

Ma saru l-ebda studji ta' interazzjoni ma' prodotti medċinali ohra b'zoledronic acid. Peress li zoledronic acid ma jgħix immetabolizzat mill-bnedmin u s-sustanza nstabet li kellha ftit jew l-ebda hila 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 jigu 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, nuqqas ta' qbil minhabba qluġh ta' mediċini li jintrabtu hafna 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-kliewi 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. Židiet żgħar fl-AUC_(0-24hr), b' madwar 30% sa 40% fl-indeboliment tal-kliewi hafif għal moderat, imqabbel ma' pazjent b'funzjoni renali normali, u nuqqas ta' akkumulu tal-mediċina b'dozi multipli irrispettivament mill-funzjoni renali, jissuggerixxu li tibdil fid-dozi ta' zoledronic acid f'pazjenti li għandhom indeboliment renali hafif ($Cl_{cr} = 50-80$ 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-ogħla doża minn ġol-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'dozi mogħtija f'darba minn ġol-vina fil-klieb, 1.0 mg/kg (6 darbiet l-esponiment terapewtiku rrakkomandat fil-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'infużjoni fil-vini, l-ammont ta' zoledronic acid li jifilhu l-kliewi 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 hames infużjonijiet ta' 15-il minuta ta' 0.25 mg/kg mogħtija f'intervalli ta' bejn gimagħtejn u 3 gimħat (doża kumulattiva li kienet tikkorrispondi għal 7 darbiet l-esponiment terapewtiku fil-bniedem) kienu ttollerati sew fi klieb. Fi studji ta' bolus mogħti ġol-vina, id-dozi li kienu ttollerati sew naqsu aktar ma twal l-istudju: 0.2 u 0.02 mg/kg kuljum kienu ttollerati sew għal 4 gimħat f'firien u klieb, rispettivament iżda 0.01 mg/kg u 0.005 mg/kg biss f'firien u klieb, rispettivament, meta jingħata għal 52 gimħa.

Meta ngħataw dozi ripetuti għal tul ta' żmien li laħqu esponimenti kumulattivi li qabżu biżżejjed l-ogħla 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 is-sejbiet mhix magħrufa. L-aktar sejba frekwenti fi studji b'dozi ripetuti kienet żieda fi sponġoża primarja fil-metafisis tal-għadam twil f'annimali li kienu qed jikbru kważi fid-dozi kollha, sejba li rriflettiet 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. Teratogeniċità dehret f'firien b'dozi ≥ 0.2 mg/kg u harġet 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 FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Mannitol
Sodium citrate
Ilma għall-injezzjonijiet

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull vjal ta' 100 ml, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithalla jiġi f'kontatt ma' ebda soluzzjonijiet li fihom il-kalcju. Il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jingħata minn ġol-vina ma' xi mediċini ohra.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

L-istabilità kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C u 25°C

Mil-lat mikrobijologiku, il-prodott għandu jintuza mill-ewwel. Jekk ma jintuza 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.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Din il-mediċina m'għandhiex bżonn ħażna speċjali.
Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali wara li jkun infetħ l-ewwel darba, ara sezzjoni 6.3).

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

Flixxun tal-plastik tas-Cyclic Olefin Polymer (COP), b'tapp tal-lastku tal-chlorobutyl/butyl u għatu tal-aluminju b'diska tal-plastik vjola tat-tip flip off.
Kull flixxun fih 100 ml ta' soluzzjoni.

Zoledronic acid Teva Generics jiġi f'pakketti ta' 1, 5 jew 10 fliexken. Id-daqsijiet tal-pakkett ta' 5 u 10 fliexken huma disponibbli biss f'pakketti multipli.

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

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

Biex jintuza darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuza jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali. Għandha tintuza biss soluzzjoni ċara li ma jkunx fiha frak u tibdil fil-lewn.

Jekk tkessahha, ħalli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tagħtiha. Proċeduri

asettiċi għandhom jintużaw waqt li tkun qed tiġi ppreparata l-infużjoni.

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

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

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

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

01/04/2014

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 Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni f'boroż

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull borża fiha 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

Kull ml ta' soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

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

Għall-kura ta' osteoporozzi

- f'nisa wara l-menopawża
- f'irġiel adulti

li jkollhom riskju akbar ta' ksur, inklużi dawk li reċentement kellhom ksur tal-ġenbejn bi trawma żgħira.

Kura tal-osteoporozzi assoċjata ma' kura sistemika bi glukokortikojdi għal perjodu twil ta' żmien

- f'nisa wara l-menopawża
- f'irġiel adulti

li għandhom riskju oġġla ta' ksur.

Għall-kura tal-marda ta' Paget tal-ghadam fl-adulti.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Pożoloġija

Il-pazjenti għandhom jiġu idratati bix-xieraq qabel l-ġħoti ta' zoledronic acid. Dan huwa importanti b'mod speċjali għall-anzjani u għall-pazjenti li jkunu qed jirċievu terapija diuretika.

Huwa rrakkomandat tehid adegwat ta' kalċju u vitamina D flimkien mal-ġħoti ta' zoledronic acid.

Osteoporozzi

Għall-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża, tal-osteoporozzi fl-irġiel u għall-kura tal-osteoporozzi assoċjata ma' kura sistemika bi glukokortikojdi għal perjodu twil ta' żmien, id-doża rrakkomandata hija infużjoni wahda minn 5 mg zoledronic acid li tingħata darba f'sena.

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

F'pazjenti bi ksur fil-ġenbejn bi trawma żġhira, huwa rrakkomandat li l-infużjoni ta' zoledronic acid tinghata għallinqas ġimagħtejn jew aktar wara li jissewwa l-ksur fil-ġenbejn (ara sezzjoni 5.1). F'pazjenti bi ksur tal-ġenbejn bi trawma baxxa reċenti, doża ta' tagħbija 50 000 sa 125 000 IU tal-vitamina D mogħtija oralment jew permezz tar-rotta intramuskolari, hija rrakkomandata qabel l-ewwel infużjoni ta' zoledronic acid.

Il-marda ta' Paget

Għall-kura tal-marda ta' Paget, zoledronic acid għandu jinkiteb biss minn tobbja li għandhom l-esperjenza fil-kura tal-marda ta' Paget tal-ghadam. Id-doża rrakkomandata hija ta' infużjoni waħda fil-vini ta' 5 mg zoledronic acid. F'pazjenti bil-marda ta' Paget, huwa rrakkomandat hafna li jiġi żgurat kalċju supplimentali adegwat li jikkorrespondi għal mill-inqas 500 mg kalċju elementali darbtejn kuljum għal mill-inqas 10 ijiem wara l-ġħoti ta' zoledronic acid (ara sezzjoni 4.4).

Kura mill-ġdid tal-marda ta' Paget: Wara l-kura tal-bidu b'zoledronic acid fil-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 kellhom rikaduta. Tezisti informazzjoni limitata dwar trattament mill-ġdid tal-marda ta' Paget (ara sezzjoni 5.1).

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment renali

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

F'pazjenti bi ksur fil-ġenbejn bi trawma żġhira, hija rrakkomandata doża ta' tagħbija ta' 50,000 sa 125,000 IU vitamina D mogħtija mill-ħalq jew permezz ta' injezzjoni għal ġol-muskolu qabel ma tinghata l-ewwel infużjoni ta' zoledronic acid.

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti b'indeboliment renali

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

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

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied

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

Popolazzjoni anzjana ($\geq$ 65 sena)

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

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' zoledronic acid fit-tfal u l-adolesxenti taħt l-età ta' 18-il sena ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jinghata

Użu għal ġol-vini.

Zoledronic acid (5 mg f'100 ml soluzzjoni lesta biex tintuża) tinghata 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 Teva Generics, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

– Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva, għal kwalunkwe biphosphonates jew għal

kwalunkwe wiehed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

- Pazjenti f'ipokalcimija (ara sezzjoni 4.4).
- Indeboliment renali sever bi tnehhija tal-kreatinina < 35 ml/min (ara sezzjoni 4.4).
- Tqala u t-treddigh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Il-funzjoni tal-kliwi

L-użu ta' zoledronic acid f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tnehhija tal-kreatinina < 35 ml/min) huwa kontraindikati 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 konkumitanti nefrotossici, terapija djuretika konkumitanti (ara sezzjoni 4.5), jew deidrazzjoni li ssehh wara l-ghoti ta' zoledronic acid. Kien hemm indeboliment renali f'pazjenti wara li hadu doża wahda. Insuffiċjenza renali li tkun tehtieg dijaliżi jew li jkollha riżultat fatali rarament senhet f'pazjenti li jkollhom indeboliment renali jew xi wiehed mill-fatturi ta' riskju msemmija hawn fuq.

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

- It-tnehhija tal-kreatinina għandha titkejjel skont il-piż attwali tal-ġisem billi tintuża l-formula Cockcroft-Gault qabel kull doża ta' zoledronic acid.
- Iż-zieda 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 Teva Generics għandu jintuża b'kawtela meta jintuża b'mod konkumitanti ma' prodotti mediċinali oħra li jistgħu jkollhom impatt fuq il-funzjoni renali (ara sezzjoni 4.5).
- Pazjenti, speċjalment daww anjani u daww li jkunu qed jirċievu terapija djuretika, għandhom jiġu idratati kif xieraq qabel ma jingħataw Zoledronic acid Teva Generics.
- Doża singola ta' Zoledronic acid Teva Generics m'għandhiex tkun ikbar minn 5 mg u t-tul tal-infuzjoni 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-ghadam huwa karatteristika tal-marda ta' Paget tal-ghadam. Minhabba li zoledronic acid jibda jaħdem malajr fuq dan it-tibdil tal-ghadam, ipokalcimija tal-mument, 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 jingħataw ukoll ammonti xierqa ta' kalċju u vitamina D. Minbarra hekk, f'pazjenti li jsofru mill-marda ta' Paget, huwa rrakkomandat ha'fna 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-ghadam, il-ġogi u/jew il-muskoli kien irrappurtat b'mod mhux frekwenti f'pazjenti fuq bisphosphonates, inkluż zoledronic acid (ara sezzjoni 4.8).

Osteonekrozi tax-xedaq (ONJ)

Osteonekrozi tax-xedaq kienet irrappurtata l-aktar f'pazjenti ikkurati b'zoledronic acid. Hafna mill-kazi rrappurtati kienu assoċjati ma' proċeduri li għandhom x'jaqsmu mas-snien bħal qluġh ta' snien. Għandu jkun ikkonsidrat li jkunu eżaminati s-snien u tinghata terapija preventiva xierqa qabel jibda t-trattament bil-bisphosphonates f'pazjenti li jkollhom fatturi ta' riskju konkomitanti (eż. kanċer, kimoterapija, prodotti mediċinali anti-aġġoġeniċi, kortikosteroidi, nuqqas ta' iġjene fil-halq). Waqt il-kura, dawn il-pazjenti għandhom jevitaw proċeduri dentali invażivi jekk jista' jkun. Għal pazjenti li jiżviluppaw osteonekrozi tax-xedaq waqt terapija bil-bisphosphonates, kirurġija dentali tista' taggrava l-kundizzjoni. Għall-pazjenti li jkollhom bżonn proċedura dentali, m'hemmx tagħrif biex jagħti parir dwar jekk it-twaqqif tat-trattament bil-bisphosphonate jnaqqasx ir-riskju ta' osteonekrozi tax-xedaq. Il-ġudizzju kliniku tat-tabib li jkun qed jikkura għandu jservi ta' gwida għall-pjan ta' immaniġġjar ta' kull pazjent ibbażat fuq l-istima tal-benefiċċju/riskju individwali.

Ksur mhux tipiku tal-ghadma tal-wirk

Ksur *subtrochanteric* u *diaphyseal* mhux tipiku tal-ghadma 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 mmejjel 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 ġimġhat sa xhur qabel ma l-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 issirli 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 ssirli evalwazzjoni għal ksur mhux komplut tal-ghadma tal-wirk.

Generali

Huma disponibbli prodotti oħra li fihom zoledronic acid bħala sustanza attiva għal indikazzjonijiet tal-onkoloġija.

Il-pazjenti li jkunu qed jiġu kkurati b'zoledronic acid m'għandhomx jiġu kkurati b'dawn il-prodotti jew kwalunkwe bisphosphonate ieħor fl-istess ħin, billi l-effetti kombinati ta' dawn is-sustanzi mhumieħ magħrufa.

L-inċidenza ta' sintomi wara l-ġhoti tad-doża li jseħhu fi żmien l-ewwel tlitt ijiem wara li jinghata Zoledronic acid Teva Generics tista' titnaqqas bl-ġhoti ta' paracetamol jew ibuprofen ftit żmien wara li jinghata Zoledronic acid Teva Generics.

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 ml, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra 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 jinghaqadx bil-qawwa mal-proteini tal-plażma (madwar 43-55%

jinghaqad) u għaldaqstant nuqqas ta' qbil li jirrizulta minn qluġh ta' mediċini li jkunu marbutin mal-proteini mhuwiex probabbli.

Zoledronic acid jiġi eliminat permezz tal-eskrezzjoni 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-kliewi.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

Zoledronic acid hu kontraindikata matul it-tqala (ara sezzjoni 4.3). M'hemmx tagħrif biżżejjed dwar l-użu ta' zoledronic acid waqt it-tqala. Studji fuq bhejjem b'zoledronic acid urew effetti tossikoloġiċi fis-sistema riproduttiva inklużi malformazzjonijiet (ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju potenzjali fuq in-nies mhuwiex magħruf.

Treddiġh

Zoledronic acid hu kontraindikata matul it-treddiġh (ara sezzjoni 4.3). Mhux magħruf jekk zoledronic acid jgħorġx mal-halib tal-mara.

Nisa f'età li jista' jkollhom it-tfal

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

Fertilità

Zoledronic acid ġie evalwat fil-ġrieden għal effetti avversi potenzjali fuq il-fertilità tal-generazzjoni tal-ġenituri u dik F1. Dan irrizulta f'effetti farmakoloġiċi esagerati kkunsidrati bħala relatati mal-inibizzjoni tat-tahlita tal-mobilizzazzjoni skeletrika tal-kalċju, li rrizultat f'ipokalcimija fiż-żmien tat-twelid, effett tal-klassi ta' bisphosphonates, dystocia u terminazzjoni bikrija tal-istudju. Dawn ir-riżultati żammu milli jkun jista' jiġi ddeterminat effett definittiv ta' zoledronic acid fuq il-fertilità fil-bnedmin.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Zoledronic acid Teva Generics m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Reazzjonijiet avversi, bħal sturdament, jistgħu jaffettwaw il-hila biex issuq u thaddem magni, għalkemm ma saru l-ebda studji dwar dan l-effett b'zoledronic acid.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-perċentwali 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%), majalġja (7.8%), sintomi bħal tal-influenza (6.7%), artralġja (4.8%) u uġiġh ta' ras (5.1%). L-inċidenza ta' dawn ir-reazzjonijiet naqset b'mod sostanzjali mad-dożi sussegwenti annwali ta' zoledronic acid. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet jseħħu fl-ewwel tlett ijiem wara li jingħata zoledronic acid. Il-maġġoranza ta' dawn ir-reazzjonijiet kienu hfief għal moderati u għaddew fi żmien tlett ijiem minn meta jkun beda l-każ. Il-perċentwali tal-pazjenti li hassew reazzjonijiet avversi kienet aktar baxxa fi studju iżgħar (19.5%, 10.4%, 10.7% wara l-ewwel, it-tieni u t-tielet infużjoni, rispettivament), fejn intużat profilassi kontra r-reazzjonijiet avversi.

Fl-istudju HORIZON – Prova Pivotali tal-Ksur [PFT] (ara sezzjoni 5.1), l-inċidenza globali tal-fibrillazzjoni atrijsjali 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 atrijsjali 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 maghruf 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 jaqblu 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.

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 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 maghruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli. F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi għandhom jitnizzlu skont is-serjeta tagħhom. L-effetti li huma l-aktar serji għandhom jitnizzlu l-ewwel, segwiti minn daww anqas serji.

Tabella 1

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Mhux komuni	Influwenza, nażofaringite
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	Mhux komuni	Anemija
Disturbi fis-sistema immuni	Mhux maghruf**	Reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li jinkludu każijiet rari ta' tidjiq tal-bronki, urtikarja u anġjoedima, u każijiet rari hafna ta' reazzjoni anafilattika/xokk
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni Mhux komuni	Ipokalcimija* Anoreksija, tnaqqis fl-apetit
Disturbi psikjatriċi	Mhux komuni	Nuqqas ta' rqad
Disturbi fis-sistema nervuża	Komuni Mhux komuni	Ugħigh ta' ras, sturdament Theddil, parasteżija, nġhas, tregħid, sinkope, disgewżja
Disturbi fl-għajnejn	Komuni Mhux komuni Rari Mhux maghrufa**	Iperemija okulari Kongunktivite, ugħigh fl-għajnejn Uveite, episklerite, irite Sklerite u infjammazzjoni orbitali
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	Mhux komuni	Vertigo
Disturbi fil-qalb	Komuni Mhux komuni	Fibrillazzjoni atrijali Palpitazzjonijiet
Disturbi vaskulari	Mhux komuni Mhux maghrufa**	Pressjoni fid-demm għolja, fwawar Pressjoni baxxa (uħud mill-pazjenti diġà kellhom xi fatturi ta' riskju)
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Mhux komuni	Sogħla, dispnea
Disturbi gastrointestinali	Komuni Mhux komuni	Dardir, rimettar, dijarea Dispepsja, ugħigh fin-naha ta' fuq tal-addome, ugħigh fl-addome, mard ta' rifluss gastroesofaġali, stitikezza, ħalq xott, esofaġite, ugħigh tas-sniien, gastrite [#]
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Mhux komuni	Raxx, iperidrosi, ħakk, eritema

Disturbi muskoluskelettriċi u tat-tessuti konnettivi	Komuni	Majalgja, artralgja, uġigh fl-ghadam, uġigh fid-dahar, uġigh fit-truf
	Mhux komuni	Uġigh fl-ghonq, ebusija muskoluskeletrika, nefha fil-ġogi, spażmi fil-muskoli, uġigh fl-ispallejn, uġigh muskoluskelettriku fis-sider, uġigh muskoluskelettriku, ebusija fil-ġogi, artrite, dghjufija tal-muskoli
	Rari	Ksur <i>subtrochanteric</i> u <i>diaphyseal</i> mhux tipiku tal-ghadma tal-wirk† (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonate)
	Mhux magħrufa**	Osteonekrozi tax-xedaq (ara l-effetti skont il-klassi f'sezzjonijiet 4.4 u 4.8)
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija	Mhux komuni	Żieda fil-kreatinina tad-demem, pollakijurja, proteinurja
	Mhux magħrufa**	Indeboliment renali. Ġew irrappurtati każijiet rari ta' insuffiċjenza renali li tehtieg dijaliżi u każijiet rari li kellhom riżultat fatali f'pazjenti li diġà jkollhom disfunzjoni tal-kliewi jew xi fatturi ohra ta' riskju fosthom l-età avvanzata, prodotti mediċinali nefrotossiċi konkomitanti, terapija djuretika konkomitanti jew deidrazzjoni fil-perjodu ta' wara l-infuzjoni (ara l-effetti skont il-klassi f'sezzjonijiet 4.4 u 4.8)
Disturbi ġenerali u kundizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni hafna	Deni
	Komuni	Sintomi li jixbhu l-influwenza, tirziġ, gheja, astenja, uġigh, sensazzjoni ta' nuqqas ta' saħħa, reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni
	Mhux komuni	Edema periferali, ghatx, reazzjoni tal-faži akuta, uġigh fis-sider mhux ġej mill-qalb
	Mhux magħrufa**	Deidrazzjoni li sehhet sekondarjament ma' sintomi ta' wara d-doża bħal deni, remettar u dijarrea
Investigazzjonijiet	Komuni	Żieda fil-proteina reattiva C
	Mhux komuni	Tnaqqis tal-kalċju fid-demem

Osservata f'pazjenti li jiehdu glukokortikosterojdi konkomitanti.

* Komuni fil-marda ta' Paget biss.

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

† Identifikati mill-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

Effetti skont il-klassi:

Indeboliment renali

Zoledronic acid kien assoċjat ma' indeboliment renali li kienet manifestata bħala thazzin fil-funzjoni renali (jiġifieri żieda tal-kreatinina fis-serum) u f'każijiet rari indeboliment renali akuta. Disfunzjoni renali kienet osservata wara li ngħata zoledronic acid, l-aktar f'pazjenti li kellhom disfunzjoni tal-kliewi minn qabel jew li kellhom xi fatturi ta' riskju ohrajn (eż. età avvanzata, pazjenti tal-onkoloġija fuq kimoterapija, l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali nefrotossiċi fl-istess waqt, terapija djuretika konkomitanti, deidrazzjoni severa), li l-parti l-kbira tagħhom irċevew doża ta' 4 mg kull 3-4 ġimgħat, iżda dehret f'pazjenti wara doża waħda.

Fi provi kliniċi dwar l-osteoporozzi, il-bidla fit-tnehhija tal-kreatinina (imkejla kull sena qabel ma

tinghata d-doża) u l-inċidenza ta' insuffiċjenza u indeboliment renali setgħu jitqabblu kemm fil-gruppi ta' kura fuq zoledronic acid kif ukoll daww 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-kalcju fis-serum (anqas minn 1.87 mmol/l) wara li ngħataw 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 ta' kalcju taħt il-livelli tal-medda ta' referenza normali mingħajr sintomi għal mument (anqas minn 2.10 mmol/l) sehhew 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-infuzjonijiet ta' wara.

Il-pazjenti kollha rċewew supplimenti xierqa ta' vitamina D u kalcju 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 loading dose ta' vitamina D qabel ma ngħataw zoledronic acid (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet lokali

Fi prova klinika kbira, reazzjonijiet lokali fis-sit mnejn ingħatat l-infuzjoni, bħal hmura, nefha u/jew uġiġħ, kienu rrapportati (0.7%) wara l-ġhotja ta' zoledronic acid.

Osteonekrozi tax-xedaq

Każijiet mhux komuni ta' osteonekrozi (l-aktar tax-xedaq) kienu rrapportati, l-aktar f'pazjenti li jsofru minn kanċer ikkurati bil-bisphosphonates, inkluż zoledronic acid. Hafna minn dawn il-pazjenti kellhom sinjali ta' infezzjoni lokali inkluża osteomajlajtis, u l-parti l-kbira tar-rapporti jirreferu għall-pazjenti b'kanċer wara li qalghu sinha jew għamlu xi kirurġiji dentali. Osteonekrozi tax-xedaq għandha għadd ta' fatturi ta' riskju inklużi d-dijanjożi ta' kanċer, terapiji konkomitanti (eż. kimoterapija, prodotti mediċinali anti-aġġoġeniċi, radjoterapija, kortikosteroidi) u kundizzjonijiet oħra li fl-istess waqt idgħajfu l-pazjent (eż. anemija, mard tal-koagulazzjoni, infezzjonijiet, mard tas-sniien li jkun hemm minn qabel). Ikun għaqli li kirurġiji dentali jiġu evitati minhabba li l-konvalenxa tista' tittawwal (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. Iż-żewġ każijiet fiequ.

Ksur atipiku tal-wirk

Matul l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq kienu rrapportati r-reazzjonijiet li ġejjin (frekwenza rari): Ksur subtrokanteriku u diaphyseal atipiku tal-wirk (reazzjoni avversa tal-klassi tal-bisphosphonates).

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġi 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

Esperjenza klinika b'doża eċċessiva akuta hija limitata. Pazjenti li jkunu hađu doži oghla minn daww irrakkomandati għandhom ikunu mmonitorati bir-reqqa. F'każ ta' doża eċċessiva li twassal għal ipokalcimija li tkun klinikament sinifikanti, din tista' titregġa' lura b'suppliment ta' kalcju orali u/jew

infużjoni fil-vini ta' kalċju glukonat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Mediċini għall-kura tal-mard tal-għadam, bisphosphonates, Kodiċi ATC: M05BA08

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Zoledronic acid jaqa' fil-klassi ta' bisphosphonates li fihom nitroġenu jahdem l-aktar fuq l-għadam. Huwa inibitur tar-risorbiment tal-għadam medjat bl-osteoklasts.

Effetti farmakodinamiċi

L-azzjoni selettiva tal-bisphosphonates fuq l-għadam hija bbażata fuq l-affinità kbira tagħhom għall-għadam 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-għadam.

Il-kura b'zoledronic acid tnaqqas b'mod mgħaġġel ir-rata ta' tibdil tal-għadam 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 ġimgħa. Minn hemm 'il quddiem il-markaturi tal-għadam stabilizzaw rwieħhom fil-medda ta' qabel il-menopawża. Ma kienx hemm tnaqqis progressiv fil-markaturi tat-tibdil tal-għadam b'dożi li ngħataw sena wara l-oħra.

L-effikaċja klinika tal-kura tal-osteoporozzi ta' wara l-menopawża (PFT)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' zoledronic acid 5 mg darba fis-sena għal tliet snin konsekuttivi ntwerew f'nisa ta' wara l-menopawża (7,736 mara ta' etajiet bejn 65-89 sena) b'densità minerali tal-għadam tal-għonq femorali (BMD) bil-punteġġ-T ≤ -1.5 u almenu żewġ fratturi fl-irkiekel hief jew jekk ikun hemm frattura(i) tal-irkiekel waħda moderata; jew inkella BMD tal-għonq femorali bil-punteġġ-T ≤ -2.5 b'evidenza ta' frattura(i) fl-irkiekel jew mingħajrha. 85% tal-pazjenti qatt ma kienu hađu kura b'bisphosphonate. In-nisa li kienu evalwati għall-inċidenza tal-fratturi tal-irkiekel ma rċevewx terapija għall-osteoprozi fl-istess hin, li kienet permessa għal nisa li kienu qed jikkontribwixxu għall-evalwar tal-ġenbejn u l-fratturi kliniċi kollha. Terapija għall-osteoporozzi fl-istess hin kienet tinkludi: calcitonin, raloxifene, tamoxifen, terapija tal-hormone replacement, tibolone; iżda kienet teskludi bisphosphonates oħrajn. In-nisa kollha rċevew minn 1,000 sa 1,500 mg kalċju bħala element u 400 sa 1,200 IU ta' vitamina D bħala suppliment kuljum.

L-effett fuq fratturi morfometriċi tal-irkiekel

Zoledronic acid naqqas b'mod sinifikanti l-inċidenza ta' wiehed jew aktar fratturi godda fl-irkiekel fuq perjodu ta' tliet snin u dan sa mill-ewwel sena li ttiehdet bħala timepoint (ara Tabella 2).

Tabella 2 Sommarju tal-effikaċja fuq il-fratturi tal-irkiekel mat-12, 24 u 36 xahar

Riżultat	Zoledroni c acid (%)	Plaċebo (%)	Tnaqqis assolut fl- inċidenza tal-fratturi % (CI)	Tnaqqis relattiv fl- inċidenza tal-fratturi % (CI)
Mill-anqas frattura wahda ġdida fl-irkiekel (0-sena)	1.5	3.7	2.2 (1.4, 3.1)	60 (43, 72)**
Mill-anqas frattura wahda ġdida fl-irkiekel (0-sentejn)	2.2	7.7	5.5 (4.4, 6.6)	71 (62, 78)**
Mill-anqas frattura wahda ġdida fl-irkiekel (0-3 snin)	3.3	10.9	7.6 (6.3, 9.0)	70 (62, 76)**
** p <0.0001				

Pazjenti kkurati b'zoledronic acid li għandhom 'il fuq minn 75 sena wrew tnaqqis ta' 60% fir-riskju għal fratturi fl-irkiekel meta mqabbla ma' pazjenti fuq plaċebo (p<0.0001).

Effett fuq il-fratturi fil-ġenbejn

Zoledronic acid wera effett b'mod konsistenti fuq 3 snin, li wassal għal tnaqqis ta' 41% fir-riskju ta' fratturi fil-ġenbejn (95% CI, 17% sa 58%). Ir-rata tal-każijiet tal-frattura tal-ġenbejn kienet 1.44% għall-pazjenti kkurati b'zoledronic acid meta mqabbla ma' 2.49% għall-pazjenti kkurati bi plaċebo. It-tnaqqis fir-riskju kien ta' 51% fil-pazjenti li ma kinux bisphosphone u 42% fil-pazjenti li kinux jiehdu terapija konkomitanti għall-osteoporozzi.

L-effett fuq il-fratturi kliniċi kollha

Il-fratturi kliniċi kollha kienu vverifikati fuq bażi ta' radjografiji u/jew evidenza klinika. Sommarju tar-riżultati qed jintwera f'Tabella 3.

Tabella 3 Tqabbil bejn il-kuri tal-inċidenza ta' varjanti kliniċi ewlenin fuq 3 snin

Riżultat	Zoledronic acid (N=3,875) rata tal-każ (%)	Plaċebo (N=3,861) rata tal-każ (%)	Tnaqqis assolut fir- rata tal-każ ta' frattura % (CI)	Tnaqqis relattiv tar- riskju fl-inċidenza tal-frattura % (CI)
Kwalunkwe frattura klinika (1)	8.4	12.8	4.4 (3.0, 5.8)	33 (23, 42)**
Frattura klinika tal-irkiekel (2)	0.5	2.6	2.1 (1.5, 2.7)	77 (63, 86)**
Frattura mhux tal-irkiekel (1)	8.0	10.7	2.7 (1.4, 4.0)	25 (13, 36)*
*valur-p <0.001, **valur-p <0.0001				
(1) Esklużi fratturi tas-swaba' tal-idejn, tas-saqajn jew fratturi tal-wiċċ				
(2) Inkluzi fratturi kliniċi toraċiċi u l-irkiekel lumbari.				

Effett fuq id-densità minerali tal-għadam (BMD)

Zoledronic acid zied b'mod sinifikanti l-BMD fis-sinla lumbari, fil-ġenbejn u fid-distal radius meta mqabbel mal-kura bil-plaċebo fit-timepoints kollha (6, 12, 24 u 36 xhur). Il-kura b'zoledronic acid wasslet għal zieda ta' 6.7% fil-BMD fis-sinla lumbari, 6.0% tal-ġenb totali, 5.1% fl-għonq femorali, u 3.2% fid-distal radius fuq 3 snin meta mqabbla mal-plaċebo.

Istoloġija tal-għadam

Bijopsiji tal-għadam inkisbu mill-iliac crest sena 1 wara t-tielet doża ta' kull sena f'152 pazjenta wara l-menopawża b'osteoporozzi kkurati b'zoledronic acid (N=82) jew plaċebo (N=70). Analizi istomorfometrika wriet tnaqqis ta' 63% fit-tibdil tal-għadam. F'pazjenti kkurati b'zoledronic acid, ma

nstabbx li kien hemm osteomalaċġa, fibrozi fil-mudullun jew formazzjoni ta' għadam mhux lamellat. Tikketta tat-tetracycline setgħet titkejjel fit-82 bijopsija hlief f'wahda li nkisbet minn pazjenti fuq zoledronic acid. Analizi tat-tomografija mikrokomputata (μ CT) wriet zieda fil-volum trabekulari tal-għadam u priżervazzjoni tal-arkitettura trabekulari tal-għadam f'pazjenti kkurati b'zoledronic acid meta mqabbla ma' placebo.

Markaturi tat-tibdil tal-għadam

Alkaline phosphatase speċifiku għall-għadam (BSAP), propeptajd N-terminali fis-serum tal-kollaġen tat-tip I (P1NP) u beta-C-telopeptajds (b-CTX) fis-serum kienu evalwati fis-sottosettijiet li kienu jvarjaw minn 517 sa 1,246 pazjent f'intervalli perjodiċi matul l-istudju. Kura b'5 mg fis-sena ta' zoledronic acid naqqset b'mod sinifikanti l-BSAP bi 30% meta mqabbel mal-linja bażi fit-12-il xahar li nżamm bi 28% taht il-livelli tal-linja bażi mas-36 xahar. PINP tnaqqas b'mod sinifikanti b'61% taht il-livelli tal-linja bażi mat-12-il xahar u nżamm b'52% taht il-livelli tal-linja bażi mas-36 xahar. B-CTX tnaqqas b'mod sinifikanti b'61% taht il-livelli tal-linja bażi mat-12-il xahar u nżamm b'55% taht il-livelli tal-linja bażi mas-36 xahar. Tul dan il-perjodu kollu l-markaturi tat-tibdil tal-għadam kienu fil-medda ta' qabel il-menopawża fl-aħħar ta' kull sena. Dożi rripetuti ma wasslux għal aktar tnaqqis tal-markaturi tat-tibdil tal-għadam.

L-effett fuq it-tul

Fl-istudju dwar l-osteoporizi li dam tliet snin it-tul tal-pożizzjoni wieqfa kien imkejjel kull sena bi stadjometru. Il-grupp fuq zoledronic acid wera madwar 2.5 mm anqas telf fit-tul meta mqabbel mal-placebo (95% CI: 1.6 mm, 3.5 mm) [$p < 0.0001$].

Jiem ta' diżabilità

Zoledronic acid naqqas b'mod sinifikanti l-medja tal-jiem ta' attività limitata u l-jiem ta' serħan gos-sodda minhabba uġigh tad-dahar b'17.9 jiem u 11.3 jiem rispettivament meta mqabbla mal-placebo u naqqas b'mod sinifikanti l-medja ta' granet ta' attività limitata u l-granet ta' serħan gos-sodda minhabba fratturi b'2.9 jiem u 0.5 jiem rispettivament meta mqabbla mal-placebo (kollha $p < 0.01$).

L-effikaċġa klinika fil-kura tal-osteoporozzi f'pazjenti li għandhom riskju akbar ta' ksur wara ksur riċenti fil-ġenbejn (RFT)

L-inċidenza tal-ksur kliniku, inkluż ksur tal-irkiekel, ksur mhux tal-irkiekel u ksur tal-ġenbejn, ġiet evalwata f'2,127 raġel u mara b'etajiet ta' bejn 50 u 95 sena (età medja ta' 74.5 sena) bi ksur riċenti (fi żmien 90 ġurnata) fil-ġenbejn bi trauma żghira li kienu segwiti għal perjodu medju ta' sentejn fuq il-medikazzjoni tal-istudju. Madwar 42% tal-pazjenti kellhom punteġġ-T BMD għall-ghonq tal-femori taht -2.5 u madwar 45% tal-pazjenti kellhom punteġġ-T BMD għall-ghonq tal-femori 'l fuq minn -2.5. Zoledronic acid nġhata darba fis-sena, sakemm mill-anqas 211-il pazjent fl-istudju kellhom fratturi kliniċi kkonfermati. Il-livelli tal-vitamina D ma ġewx imkejla b'mod regolari iżda nġhatat loading dose ta' vitamina D (50,000 sa 125,000 IU mill-halq jew minn ġol-muskoli) lill-biċċa l-kbira tal-pazjenti ġimagħtejn qabel ma nġhataw l-infuzjoni. Il-partecipanti kollha rċewew 1,000 sa 1,500 mg ta' kalċju bħala element flimkien ma' 800 sa 1,200 IU ta' suppliment ta' vitamina D kuljum. Hamsa u disghin fil-mija tal-pazjenti rċewew l-infuzjoni ġimagħtejn jew aktar wara li fieqet il-frattura u ż-żmien medju ta' meta nġhatat l-infuzjoni kien madwar sitt ġimġhat wara li fieqet il-frattura. Il-varjabbli prinċipali tal-effikaċġa kienet l-inċidenza ta' fratturi kliniċi tul il-perjodu tal-istudju.

Effetti fuq kull ksur kliniku

Ir-rati tal-inċidenzi tal-varjabbli kliniċi tal-fratturi ewlenin qed jintwerew f'Tabella 4.

Tabella 4 Tqabbil bejn kura u ohra tal-varjabbli kliniċi tal-fratturi ewlenin

Riżultat	Zoledronic acid (N=1,065) rata tal-każ (%)	Plaċebo (N=1,062) rata tal-każ (%)	Tnaqqis assolut fir-rata tal-każijiet ta' frattura % (CI)	Tnaqqis relattiv fir-riskju tal-inċidenzi ta' frattura % (CI)
Kwalunkwe frattura klinika (1)	8.6	13.9	5.3 (2.3, 8.3)	35 (16, 50)**
Frattura klinika tal-irkiekel (2)	1.7	3.8	2.1 (0.5, 3.7)	46 (8, 68)*
Frattura mhux tal-irkiekel (1)	7.6	10.7	3.1 (0.3, 5.9)	27 (2, 45)*
*valur-p <0.05, **valur-p <0.01				
(1) Esklużi fratturi fis-swaba' tal-idejn, saqajn u fratturi fil-wiċċ				
(2) Inkluzi fratturi kliniċi fl-irkiekel fit-toraċi u dawk kliniċi fil-lumbari				

L-istudju ma kienx imfassal sabiex jitkejlu d-differenzi sinifikanti bejn il-fratturi fil-ġenbejn, iżda kien hemm tendenza ta' tnaqqis fi fratturi godda tal-ġenbejn.

Il-mortalità mill-kawżi kollha kienet 10% (101 pazjent) fil-grupp li ngħata kura b'zoledronic acid meta mqabbel ma' 13% (141 pazjent) fil-grupp li ha l-plaċebo. Dan jikkorrispondi għal tnaqqis ta' 28% fir-riskju ta' mortalità mill-kawżi kollha (p=0.01).

L-inċidenza ta' dewmien fil-fejtan ta' fratturi fil-ġenbejn kienet komparabbli bejn zoledronic acid (34 [3.2%]) u l-plaċebo (29 [2.7%]).

L-effett fuq id-densità minerali tal-għadam (BMD)

Fl-istudju HORIZON-RFT, il-kura b'zoledronic acid ziedet b'mod sinifikanti l-BMD fil-ġenb totali u fl-għonq femorali meta mqabbel mal-kura bi plaċebo fil-punti kollha taż-żmien. Il-kura b'zoledronic acid rriżultat f'żieda fil-BMD ta' 5.4% fil-ġenb totali u ta' 4.3% fl-għonq femorali fuq perjodu ta' 24 xahar meta mqabbel mal-plaċebo.

L-effikaċja klinika fl-irġiel

Fl-istudju HORIZON-RFT, 508 irġiel ġew *randomised* fl-istudju u 185 pazjent kellhom il-BMD tagħhom imkejje wara 24 xahar. Wara 24 xahar kienet osservata żieda sinifikanti simili ta' 3.6% fil-BMD tal-ġenb kollu għall-pazjenti kkurati b'zoledronic acid, meta mqabbel mal-effetti osservati f'nisa ta' wara l-menopawża fl-istudju HORIZON-PFT. L-istudju ma kienx potenzjat biex juri tnaqqis fil-fratturi kliniċi fl-irġiel; l-inċidenza ta' fratturi kliniċi f'irġiel ikkurati b'zoledronic acid kienet 7.5% kontra 8.7% għall-plaċebo.

Fi studju ieħor fuq l-irġiel (studju CZOL446M2308), infużjoni darba f'sena ta' zoledronic acid ma kinetx inferjuri għal alendronate kull ġimgħa għall-bidla medja fil-BMD tal-ispina lumbari wara 24 xahar meta mqabbel mal-linja bazi.

Effikaċja klinika fl-osteoporozzi assoċjata ma' kura sistemika bi glukokortikoidi għal perjodu twil ta' żmien

L-effikaċja u s-sigurtà ta' zoledronic acid fil-kura u l-prevenzjoni tal-osteoporozzi assoċjata mal-kura sistemika bi glukokortikoidi għal perjodu twil ta' żmien kienu stmati fi studju *randomised*, multicentriku, *double-blind*, stratifikat, u kkontrollat b'mod attiv ta' 833 raġel u mara li għandhom bejn it-18 u l-85 sena (età medja għall-irġiel 56.4 snin; għan-nisa 53.5 snin) ikkurati b' > 7.5 mg/kuljum ta' prednisone mill-halq (jew ekwivalenti). Il-pazjenti ġew imqassma fi gruppi skont it-tul ta' żmien ta' użu ta' glukokortikoidi qabel *randomisation* (≤ 3 xhur versus > 3 xhur). It-tul ta' żmien tal-prova kien ta' sena. Pazjenti kienu *randomised* jew għal infużjoni waħda ta' 5 mg zoledronic acid jew għal 5 mg risedronate mill-halq kuljum għal sena. Il-partecipanti kollha rċevew 1,000 mg kalċju bħala element flimkien ma' żieda ta' bejn 400 u 1000 UI vitamina D kuljum. L-effikaċja kienet tidher jekk bħala konsegwenza ma kienx hemm tnaqqis fir-risedronate u dan skont il-

bidla fil-perċentwal tal-BMD tal-ispina lumbari fit-12-il xahar meta mqabbel mal-linja bażi fis-sottopopolazzjonijiet ta' kura u prevenzjoni, rispettivament. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti baqgħu jirċievu glukokortikoidi matul is-sena li damet il-prova.

Effett fuq id-densità minerali tal-għadam (BMD)

Iż-zidiet fil-BMD kienu sinifikament oghla fil-grupp ikkurat b'zoledronic acid fis-sinsla lumbari u fil-ghonq tal-wirk fit-12-il xahar meta mqabbla ma' risedronate (kollha $p < 0.03$). Fis-sottopopolazzjoni ta' pazjenti li rċewew glukokortikoidi għal aktar minn 3 xhur qabel *randomisation*, zoledronic acid zied il-BMD tas-sinsla lumbari b'4.06% versus 2.71% għal risedronate (differenza medja: 1.36%; $p < 0.001$). Fis-sottopopolazzjoni ta' pazjenti li kienu rċewew glukokortikoidi għal 3 xhur jew inqas qabel *randomisation*, zoledronic acid zied il-BMD tas-sinsla lumbari b'2.60% versus 0.64% għal risedronate (differenza medja: 1.96%; $p < 0.001$). L-istudju ma kienx mghammar biex juri tnaqqis fil-ksur kliniku meta mqabbel ma' risedronate. L-inċidenza ta' ksur kienet 8 għal pazjenti kkurati b'zoledronic acid versus 7 għal pazjenti kkurati b'risedronate ($p = 0.8055$).

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

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

L-effikaċja ta' infużjoni waħda ta' 5 mg zoledronic acid kontra d-dożi 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' treggħigh 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-rizultati magħqudin flimkien, tnaqqis simili fis-severità tal-uġigh u fil-puntegħi ta' interferenza tal-uġigh 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 eligibbli li jidhlu għall-perjodu estiz ta' follow-up. Mill-153 pazjent ikkurati b'zoledronic acid u 115 pazjenti kkurati b'risedronate li ddaħhlu fl-istudju estiz ta' osservazzjoni, wara perjodu medju ta' 3.8 snin minn meta ngħataw id-dożaggi, il-proporzjon ta' pazjenti li temmu l-Perjodu Estiz ta' Osservazzjoni minhabba l-htieġa għal trattament mill-ġdid (gudizzju 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 Estiz 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 esperjenza rikaduta tal-marda waqt il-perjodu estiz 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-għadam kienet eżaminata f'7 pazjenti bil-marda ta' Paget 6 xhur wara kura b'5 mg zoledronic acid. Riżultati ta' bijopsiji tal-għadam urew għadam ta' kwalità normali mingħajr ebda ħjiel ta' indeboliment fir-rimudellar tal-għadam u ebda ħjiel ta' difetti tal-mineralizzazzjoni. Dawn ir-riżultati kienu konsistenti ma' evidenza b'marker bijokimiku ta' tibdil tal-għadam b'rata normali.

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-marda tal-għadam ta' Paget, osteoporozzi fin-nisa ta' wara l-menopawża li jkun f'riskju oghla ta' ksur, osteoporozzi fl-irġiel f'riskju oghla ta' ksur u fil-prevenzjoni ta' ksur kliniku wara ksur tal-ġenbejn fl-irġiel u fin-nisa (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

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

Distribuzzjoni

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

Eliminazzjoni

Zoledronic acid mogħti ġol-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 jirrappreżentaw it-tehid mgħaġġel fl-għadam u t-tneħħija permezz tal-kliwi.

Zoledronic acid ma jiġix immetabolizzat u jiġi eskretat mingħajr ma jinbidel mill-kliwi. Fl-ewwel 24 siegħa, $39 \pm 16\%$ tad-doża li tingħata tiġi rkuprata fl-awrina, filwaqt li jibqa' jkun fil-parti l-kbira mwahħal mat-tessuti tal-għadam. Dan it-twahħil ġewwa l-għadam huwa komuni għall-bisfosfonati kollha u huwa preżumibbilment konsegwenza tal-analogija strutturali mal-pirofosfati. Bhal ma jiġri ma' bisfosfonati ohra, iż-żmien ta' ritenzjoni ta' zoledronic acid fl-għadam huwa wiehed twil hafna. Mit-tessuti tal-għadam, bil-mod hafna jintreħa lura fiċ-ċirkolazzjoni sistemika u jiġi eliminat minn ġol-kliwi. It-tneħħija 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-tneħħija ta' zoledronic acid mill-plażma ntweraw li kienet 36% u 34% rispettivament. Meta l-hin tal-infużjoni kien imtawwal minn 5 għall-15-il minuta, il-konċentrazzjoni ta' zoledronic acid naqset b'30% fl-aħħar tal-infużjoni, 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 medċinali ohra b'zoledronic acid. Peress li zoledronic acid ma jiġix immetabolizzat mill-bnedmin u s-sustanza nstabt li kellha ftit jew l-ebda hila bħala impeditur tal-enzim P450 li jahdem b'mod dirett u/jew b'mod irriversibbli dipendenti fuq il-metabolizmu, mhux probabbli li zoledronic acid jnaqqas it-tneħħija 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, nuqqas ta' qbil minhabba qluġh ta' mediċini li jintrabtu hafna mal-proteini mhuwiex probabbli.

Popolazzjonijiet speċjali (ara sezzjoni 4.2)

Indeboliment renali

It-tneħħija renali ta' zoledronic acid kienet relatata mat-tneħħija tal-kreatinina, fejn it-tneħħija mill-kliwi kienet tirrappreżenta $75 \pm 33\%$ tat-tneħħija 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 hafif għal moderat, imqabbel ma' pazjent b'funzjoni renali normali, u nuqqas ta' akkumulu tal-mediċina b'dożi multipli irrispettivament mill-funzjoni renali, jissuggerixxu li tibdil fid-dożi ta' zoledronic acid f'pazjenti li għandhom indeboliment renali hafif ($Cl_{cr} = 50-80$ ml/min) u moderat sakemm it-tneħħija tal-kreatinina tinzel għal 35 ml/min mhux neċessarju. L-użu ta' Zoledronic acid Teva Generics f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina < 35 ml/min) huwa kontraindikant minhabba riskju akbar ta' insuffiċjenza renali f'din il-popolazzjoni.

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

Tossiċità akuta

L-oghla doża minn ġol-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 ġol-vina fil-klieb, 1.0 mg/kg (6 darbiet l-esponiment terapewtiku rrakkomandat fil-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'infużjoni fil-vini, l-ammont ta' zoledronic acid li jifilhu l-kliewi 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 hames infużjonijiet ta' 15-il minuta ta' 0.25 mg/kg mogħtija f'intervalli ta' bejn ġimagħtejn u 3 ġimghat (doża kumulattiva li kienet tikkorrispondi għal 7 darbiet l-esponiment terapewtiku fil-bniedem) kienu ttollerati sew fi klieb. Fi studji ta' bolus mogħti ġol-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 ġimghat f'firien u klieb, rispettivament iżda 0.01 mg/kg u 0.005 mg/kg biss f'firien u klieb, rispettivament, meta jingħata għal 52 ġimgha.

Meta ngħataw dozi ripetuti għal tul ta' żmien li laħqu esponimenti kumulattivi li qabżu biżżejjed l-oghla esponiment intiż 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 is-sejbiet mhix magħrufa. L-aktar sejba frekwenti fi studji b'dozi ripetuti kienet zieda fi spongoża primarja fil-metafisis tal-għadam twil f'annimali li kienu qed jikbru kważi fid-dozi kollha, sejba li rriflettiet 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'dozi ≥ 0.2 mg/kg u harġet 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

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull vjal ta' 100 ml, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium".

6.2 Inkompatibbiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithalla jiġi f'kontatt ma' ebda soluzzjonijiet li fihom il-kalċju. Il-prodott mediċinali m'għandux jithallat jew jingħata minn ġol-vina ma' xi mediċini oħra.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

18-il xahar

L-istabilità kimika u fizika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C u 25°C

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 jaqbzu l-24 siegħa f'2°C - 8°C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen f'temperatura taħt 30°C. .Għall-kundizzjonijiet ta' ħażna tal-prodott mediċinali wara li jkun infetħ l-ewwel darba, ara sezzjoni 6.3).

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

Borża b'ħafna saffi tal-polyolefin/styrene-ethylene-butylene (SEB) b'fetha għall-infużjoni tal-SFC polypropylene magħluqa b'tapp tal-lastku u għatu li tneħħih b'sebgħek. Kull borża fiha 100 ml ta' soluzzjoni.

Zoledronic acid Teva Generics jiġi f'pakketti multipli li fihom 5 jew 10 boroż.

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

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

Biex jintuża darba biss.

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

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

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

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

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

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

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

01/04/2014

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>

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

ANNESS II

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

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

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

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82.,
Gödöllő 2100
L-Ungerija

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

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

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

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

• Rapporti Perjodiċi Agġornati dwar is-Sigurtà

Fiż-żmien tal-ghoti tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq, il-prezentazzjoni ta' rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà mhix meħtieġa għal dan il-prodott mediċinali. Madankollu, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għandu jipprezenta rapporti perjodiċi agġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali jekk il-prodott huwa inkluż fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

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

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

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

RMP agġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-agġornament ta' RMP jikkoincidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

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

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq (MAH) għandu jiżgura li l-programm edukattiv imwettaq għall-indikazzjonijiet awtorizzati tal-kura ta' osteoporozzi fin-nisa wara l-menopawża u f'irġiel li għandhom riskju akbar ta' ksur, inkluż dawk li kellhom ksur tal-ġenbejn li ma jidherx hsara kbira, u kura ta' osteoporozzi assoċjata ma' terapija sistemika bi glukokortikoidi għal perjodu twil ta' żmien f'nisa wara l-menopawża u f'irġiel li għandhom riskju akbar ta' ksur jiġi agġornat. Il-programm edukattiv fih dawn li ġejjin:

- Materjal edukattiv għat-tobba
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Il-materjal edukattiv għat-tobba għandu jkun fih dawn il-punti essenzjali li ġejjin:

- Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott
- Biljett biex ifakkar b'dawn il-messaġġi essenzjali:
 - Il-bżonn li jsir kalkolu tat-tnehhija tal-kreatinina skont il-piż attwali tal-ġisem billi tintuża l-formula Cockcroft-Gault qabel kull trattament b'Zoledronic acid Teva Generics
 - Il-kontraindikazzjoni f'pazjenti bi tnehhija tal-kreatinina ta' < 35 ml/min
 - Il-kontraindikazzjoni f'nisa tqal u li qed iredgħu minhabba li jista' jkun teratoġeniku
 - Il-bżonn li tiżgura l-idratazzjoni xierqa tal-pazjent b'mod speċjali dawk li għandhom età avvanzata u dawk mogħtija terapija diuretika
 - Il-bżonn li l-infużjoni ta' Zoledronic acid Teva Generics tingħata bilmod fuq perjodu ta' mhux anqas minn 15-il minuta
 - Il-frekwenza tad-doża li tingħata darba f'sena
 - Li ammonti xierqa ta' kalċju u vitamina D huma rrakkomandati li jittiehdu meta jingħata zoledronic acid
 - Il-bżonn ta' attività fiżika xierqa, li ma tpejjipx u dieta tajba għas-saħħa.
- Pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent

Il-pakkett ta' informazzjoni għall-pazjent għandu jingħata u għandu jkun fih il-messaġġi essenzjali li ġejjin:

- Fuljett ta' tagħrif
- Il-kontraindikazzjoni f'pazjenti bi problemi severi fil-kliewi
- Il-kontraindikazzjoni f'nisa tqal u li qed iredgħu
- Il-bżonn ta' suppliment xieraq ta' kalċju u vitamina D, attività fiżika xierqa, li ma tpejjipx u dieta tajba għas-saħħa
- Is-sinjali u s-sintomi essenzjali ta' każijiet avversi serji
- Meta għandek tittex għajnuna mingħand persuni fil-qasam mediku

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

A. TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (minghajr il-kaxxa blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infuzjoni fi fliexken
zoledronic acid

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

Kull flixxun fih 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
Kull ml tas-soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infuzjoni

Flixxun 1 ta' 100 ml

Komponent ta' pakkett multiplu, ma jistax jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini.

Biex jintuża darba biss.

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

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' SKADENZA**

JIS

Wara li jinfetħ: 24 siegħa f' 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
--

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

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA GHALL-PAKKETTI MULTIPLI (bil-kaxxa blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infuzjoni fi fliexken
zoledronic acid

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

Kull flixxun fih 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
Kull ml tas-soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infuzjoni

pakkett multiplu: 5 fliexken x 100 ml
pakkett multiplu: 10 fliexken x 100 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal għol-vini.
Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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' SKADENZA

JIS
Wara li jinfetħ: 24 siegħa f'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
--

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

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA (bil-kaxxa blu)

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni fi fliexken
zoledronic acid

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

Kull flixxun fih 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
Kull ml tas-soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
Flixxun ta' 100 ml.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

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

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' SKADENZA

JIS
Wara li jinfetħ: 24 siegħa f' 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
--

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

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA TAL-FLIXKUN

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid

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

Flixkun wiehed fih 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
Kull ml tas-soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
100 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal għol-vini.
Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Wara li jinfetħ: 24 siegħa f'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

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

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

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

EU/1/14/912/001
EU/1/14/912/002
EU/1/14/912/003

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

BORŻA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid

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

Borża waħda fiha 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
Kull ml tas-soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni
100 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini.
Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

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

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS
Wara li jinfetħ: 24 siegħa f'2°C - 8°C.

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 30°C.

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

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

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

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT INTERMEDJU**BORŻA TA' BARRA (minghajr il-kaxxa blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid

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

Borża waħda fiha 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
Kull ml tas-soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni

Borża waħda ta' 100 ml

Tagħmel parti minn pakkett multiplu. M'għandux jinbiegħ separatament.

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal għol-vini.

Biex jintuża darba biss.

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

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' SKADENZA**

JIS

Wara li jinfetħ: 24 siegħa f' 2°C - 8°C.

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 30°C.

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

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

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

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA (bil-kaxxa blu)****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni
zoledronic acid

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

Borża waħda fiha 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
Kull ml tas-soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Soluzzjoni għall-infużjoni

pakkett multiplu: 5 boroż x 100 ml
pakkett multiplu: 10 boroż x 100 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini.
Biex jintuża darba biss.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

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' SKADENZA**

JIS
Wara li jinfetah: 24 siegħa f'2°C - 8°C.

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen f' temperatura taht 30°C.

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

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

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

EU/1/14/912/004
EU/1/14/912/005

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

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

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzat

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni fi fliexken Zoledronic acid

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

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Zoledronic acid Teva Generics u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic acid Teva Generics
3. Kif jinghata Zoledronic acid Teva Generics
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen Zoledronic acid Teva Generics
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zoledronic acid Teva Generics u għalxiex jintuza

Zoledronic acid Teva Generics fih is-sustanza attiva zoledronic acid. Tagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu bisphosphonates u tintuza biex tikkura nisa ta' wara l-menopawża u rġiel adulti b'osteoporozzi jew osteoporozzi kkawżata minn kura bi steroidi, u l-marda ta' Paget tal-għadam fl-adulti.

Osteoporozzi

Osteoporozzi hija marda fejn l-għadam jirqaq u jiddgħajjef u hija komuni f'nisa wara l-menopawża, iżda tista' ssehh ukoll fl-irġiel. Fil-menopawża, l-ovarji tal-mara jieqfu jipproduċu l-ormon femminili estrogeni, li jgħin biex iżomm l-għadam b'saħħtu. Wara l-menopawża jsehh telf tal-għadam, l-għadam jiddgħajjef u jinqasam aktar malajr. L-osteoporozzi tista' tigris wkoll fl-irġiel u fin-nisa minhabba l-użu ta' steroidi għal tul ta' żmien, li jista' jaffettwa s-saħħa tal-għadam. Hafna pazjenti b'osteoporozzi ma jkollhomx sintomi iżda xorta jkollhom riskju li jaqsmu l-għadam għaliex l-osteoporozzi tkun dgħajfet l-għadam tagħhom. It-tnaqqis fil-livelli tal-ormoni tas-sess, l-aktar l-estrogeni maqluba mill-androgeni, ukoll għandhom sehem fit-tnaqqis iżjed gradwali tal-għadam osservat fl-irġiel. Kemm fin-nisa kif ukoll fl-irġiel, Zoledronic acid Teva Generics isahħah l-għadam u għalhekk tagħmilhom anqas faċli li jinqasmu. Zoledronic acid Teva Generics jintuza wkoll f'pazjenti li jkunu reċentement kisru ġenbejnhom fi trawma minuri bħal ma hija waqgħa u għalhekk ikunu f'riskju ta' xi ksur sussegwenti tal-għadam.

Il-Marda ta' Paget tal-għadam

Hija haġa normali li l-għadam jitneħħa u jinbidel b'materjal tal-għadam ġdid. Dan il-proċess jissejjah rimudellar. Fil-marda ta' Paget, il-bini mill-ġdid tal-għadam huwa mghaġġel wisq u għadam ġdid jifforma b'mod mhux ordnat, li jagħmlu aktar dgħajjef min-normali. Il-materjal tal-għadam li jifforma jkun dgħajjef aktar min-normal. Jekk il-marda ma tkunx ikkurata, l-għadam jista' jisfigura ruħu u jibda jwegġa', u jista' jinqasam. Zoledronic acid Teva Generics jahdem billi jregġa' lura għan-normal il-proċess ta' rimudellar tal-għadam, jizgura l-formazzjoni ta' għadam normali, b'hekk jagħti lura s-saħħa lill-għadam.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic acid Teva Generics

Segwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet kollha li jkun tak it-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel

tinghata Zoledronic acid Teva Generics.

M'ghandekx tinghata Zoledronic acid Teva Generics:

- jekk inti allergiku ghal zoledronic acid, bisphosphonates ohrajn jew ghal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk ghandek ipokalcimija (din tfisser li l-livelli ta' kalcju fid-demm tieghek baxxi wisq).
- jekk ghandek problemi severi fil-kliewi.
- jekk hrigt tqila.
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tieghek qabel tinghata Zoledronic acid Teva Generics:

- jekk qed tinghata kura b'xi medicina bisfosfonata ohra, billi l-effetti kombinati ta' dawn il-medicini mehudin flimkien ma' Zoledronic acid Teva Generics mhumiex maghrufa. Dan jinkludi p.e. Zometa jew Aclasta (medicini li wkoll fihom zoledronic acid u jintużaw għall-kura tal-istess marda jew osteoporosi u mard ieħor tal-ghadam li mhuwiex kanċer).
- jekk ghandek problema fil-kliewi jew xi darba kellek problema fil-kliewi.
- jekk ma tistax tiehu kalcju kuljum bhala supplement.
- jekk kellek xi glandoli tal-paratirojde f'ghonqok imnehhija parzjalment jew ghal kollox b'operazzjoni.
- jekk kellek xi partijiet mill-imsaren imnehhija.

Qabel ma tiehu kura b'Zoledronic acid Teva Generics, ghid lit-tabib tieghek jekk ghandek (jew kellek) ugħigh, nefha jew titrix fil-hniek, fix-xedaq jew fit-tnejn li huma, jekk ix-xedaq jinhass tqil, jew jekk waqgħetlek xi sinna. Qabel ma tircievi kura għas-snien jew tagħmel operazzjoni tas-snien, ghid lid-dentist tieghek li inti qiegħed/a tircievi kura b'Zoledronic acid Teva Generics.

Test ta' monitoraġġ

It-tabib tieghek għandu jagħmel test tad-demm biex jiċċekkja kif qed jaħdmu l-kliewi (il-livell ta' kreatinina) qabel kull doża ta' Zoledronic acid Teva Generics. Importanti li tixrob mill-inqas 2 tazzi fluwidu (bhal ilma), fi żmien ftit sghat qabel ma tiehu Zoledronic acid Teva Generics, kif indikat minn min qed jiddireġik.

Tfal u adolexxenti

Zoledronic acid Teva Generics mhux irrakkomandat għall-ebda persuna taħt it-18-il sena. L-użu ta' Zoledronic acid Teva Generics fi tfal u adolexxenti ma kienx studjat.

Medicini ohra u Zoledronic acid Teva Generics

Ghid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek jekk qiegħed tiehu, hadt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

Huwa speċjalment importanti għat-tabib tieghek li jkun jaf bil-medicini kollha li int tkun qed tiehu, speċjalment jekk hux qed tiehu xi medicini li jistgħu jkunu ta' ħsara għall-kliewi tieghek (eż aminoglikosidi) jew diuretici ("water pills") li jistgħu jikkawżaw deidrazzjoni.

Tqala u treddigh

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

Itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tieghek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zoledronic acid Teva Generics m'għandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok stordut/a waqt li tkun qed tiehu Zoledronic acid Teva Generics, issuqx u thaddimx magni sakemm thossok aħjar.

Zoledronic acid Teva Generics fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 ml, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium."

3. Kif tinghata Zoledronic acid Teva Generics

Segwi sewwa l-istruzzjonijiet kollha li jagħtik it-tabib jew in-ners tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Osteoporozzi

Id-doża li s-soltu tinghata hija 5 mg, li tinghatalek bħala infużjoni waħda ġol-vina mit-tabib jew ners tiegħek. L-infużjoni tiegħu mill-anqas 15-il minuta.

F'każ li reċentement kellek ksur f'ġenbejk, huwa rrakkomandat li Zoledronic acid Teva Generics jinghata ġimagħtejn jew aktar wara li tkun ghamilt operazzjoni habba ksur tal-ġenbejn.

Huwa importanti li tiegħu kalċju u vitamina D bħala suppliment (per eżempju pilloli) kif spjegat mit-tabib tiegħek.

Għall-osteoporozzi, Zoledronic acid Teva Generics jahdem għal sena. It-tabib tiegħek jgħarrfek meta għandek terġa' tmur għad-doża li jmiss.

Il-Marda ta' Paget

Id-doża li s-soltu tinghata hija 5 mg, li tinghatalek bħala infużjoni inizjali waħda ġol-vina mit-tabib jew min-ners tiegħek. L-infużjoni tiegħu mill-anqas 15-il minuta. Zoledronic acid Teva Generics tista' taħdem għal aktar minn sena, u t-tabib tiegħek ser jgħidlek jekk ikollokx bżonn kura oħra.

Jista' jkun li t-tabib tiegħek itik parir tiegħu kalċju jew supplimenti ta' vitamina D (eż. pilloli) għal mill-anqas l-ewwel għaxart ijiem wara li tkun inghatajt Zoledronic acid Teva Generics. Huwa importanti li ssegwi dan il-parir bir-reqqa sabiex il-kalċju 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 Teva Generics ma' ikel u xorb

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

Jekk qbiżt doża ta' Zoledronic acid Teva Generics

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 Teva Generics

Jekk qed tikkonsidra li twaqqaf il-kura b'Zoledronic acid Teva Generics, jekk jogħġbok mur għall-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 Teva Generics.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji relatati mal-ewwel infużjoni huma komuni hafna (isehhu f'aktar minn 30% tal-pazjenti) iżda huma anqas komuni fl-infużjonijiet li jsiru wara. Il-parti l-kbira tal-effetti sekondarji, bhal deni u dehxi, u għiż fil-muskoli jew gogi, u għiż ta' ras, isehhu fl-ewwel tlett ijiem wara d-doża ta' Zoledronic acid Teva Generics. Is-sintomi s-soltu jkunu hfiyf jew moderati u jmorru fi żmien tlett ijiem. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek medicina hafifa li ttaffi l-uġiż bhal ibuprofen jew paracetamol biex tnaqqas dawn l-effetti sekondarji. Il-probabbiltà li thoss dawn l-effetti sekondarji tonqos bid-doži ta' Zoledronic acid Teva Generics sussegwenti.

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu gravi

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Ritmu tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni atriġali) dehret f'pazjenti mogħtija Zoledronic acid Teva Generics għat-trattament ta' osteoporozzi postmenopawżali. S'issa mhuwiex ċar jekk Zoledronic acid Teva Generics jikkawżax dan ir-ritmu tal-qalb irregolari imma għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza dawn is-sintomi wara li tingħata Zoledronic acid Teva Generics. Jista' jkun hemm nefha u/jew uġiż fil-post tal-infużjoni.

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda f'kull 100)

Reazzjonijiet fil-gilda bhal ħmura.

Nefha, ħmura, uġiż u ħakk fl-għajnejn jew għajnejn sensittivi għad-dawl.

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

Uġiż fil-ħalq, snien u xedaq, nefha jew infafet fuq għewwa tal-ħalq, ħanek imtarrax jew thossu tqil, xi sinna tibda tinqala'. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' ħsara fl-għadma tax-xedaq (osteonekrozi). Kellem lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi.

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 Teva Generics. Importanti li tixrob mill-inqas 2 tazzi fluwidu (bhal ilma), fi żmien ftit sigħat qabel ma tiehu Zoledronic acid Teva Generics, kif indikat minn min qed jiddireġik.

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

Zoledronic acid Teva Generics jista' wkoll jikkawża effetti sekondarji oħrajn

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

Deni.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

Uġiż ta' ras, sturdament, dardir, rimettar, dijarea, uġiż fil-muskoli, uġiż fl-għadam u/jew fil-gogi, uġiż fid-dahar, fid-dirgħajn jew fir-riglejn, sintomi bhal tal-influwenza (eż. għeja, tkexkix ta' bard, uġiż fil-gogi u fil-muskoli) tkexkix ta' bard, thoss għeja u nuqqas ta' interess, dgħufija, uġiż u thossok ma tiflahx.

F'pazjenti bil-marda ta' Paget kienu rrapportati sintomi minħabba li l-kalcju fid-demmi ikun baxx, bhal spażmi fil-muskoli, jew tneħħim, jew sensazzjoni ta' tingiż l-aktar mad-dawra tal-ħalq.

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

Influwenza, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor, telf ta' aptit, nuqqas ta' rqaq, xejra ta' ngħas li tista' tinkludi li tkun anqas ilvent u konxju ta' x'qed jiġri, sensazzjoni ta' tneħħim jew titrix, għeja estrema, tregħid, tintilef minn sensik temporanjament, infezzjoni jew irritazzjoni jew infjammazzjoni fl-għajn bl-uġiż u l-ħmura, thoss kollox idur bik, żieda fil-pressjoni fid-demmi, fwawar, sogħla, qtugħ ta' nifs, stonku mqalleb, uġiż fl-addome, stitikezza, ħalq xott, ħruq ta' stonku, raxx fil-gilda, għaraq żejjed, ħakk, ħmura fil-gilda, uġiż fl-għonq, ebusija fil-muskoli, fl-għadam u/jew fil-gogi, nefha fil-gogi, spażmi fil-muskoli, uġiż fl-ispalla, uġiż fil-muskoli ta' sidrek jew fil-qafas ta' sidrek, infjammazzjoni fil-gogi, dgħufija fil-muskoli, riżultati tat-

testijiet tal-kliwi mhux normali, tghaddi l-awrina b'mod frekwenti mhux normali, nefha tal-idejn, l-gheki jew is-saqajn, ghatx, uġigh tas-snien, tibdil fis-sens tat-toghma.

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

Jista' jkun hemm, għalkemm rari, ksur mhux tas-soltu tal-ghadma tal-koxxa f'pazienti fuq trattament fit-tul għall-osteoporozzi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza uġigh, dgħufija jew skumdità fl-ghadma 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-ghadma tal-koxxa.

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

Reazzjonijiet allergiċi severi li jinkludu sturdamenti u diffikultà fit-tehid tan-nifs, nefha l-iktar fuq il-wiċċ u l-grizmejn, inzul tal-pressure tad-demem, deidrazzjoni li seħhet sekondarjament ma' sintomi ta' wara d-doża bħal deni, remettar u diarreja.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fulett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Zoledronic acid Teva Generics

It-tabib, l-ispiżjar jew in-ners tiegħek jafu kif jaħżnu Zoledronic acid Teva Generics b'mod xieraq.

- Żommu 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-flixxun wara JIS.
- Il-flixxun mhux miftuħ m'għandux bżonn hażna speċjali.
- Wara li tiftaħ il-flixxun, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel sabiex tiġi evitata l-kontaminazzjoni b'mikrobi. Jekk ma jintużax mill-ewwel, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet tal-hażna huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura bejn 2°C – 8°C. Halli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tagħtiha.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fiha Zoledronic acid Teva Generics

- Is-sustanza attiva hi zoledronic acid. Flixxun wiehed fih 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
Kull ml tas-soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
- Is-sustanzi l-oħra huma mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Zoledronic acid Teva Generics u l-kontenut tal-pakkett

Zoledronic acid Teva Generics huwa soluzzjoni ċara u mingħajr kulur għall-infuzjoni. Jiġi f'flixxun tal-plastik ċar. Kull flixxun fih 100 ml ta' soluzzjoni. Huwa jiġi f'daqsijiet tal-pakkett ta' 1, 5 u 10. Id-daqsijiet tal-pakkett ta' 5 u 10 jiġu biss bħala pakketti multipli li fihom 5 jew 10 pakketti, kull wiehed fih flixxun wiehed.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
L-Ungerija

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

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland Tel: +353 51 321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi ohra ta' informazzjoni**

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

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

TAGHRIF GHALL-PROFESSJONIST DWAR IL-KURA TAS-SAHHA

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

Kif tipprepara u tagħti Zoledronic acid Teva Generics

- Is-soluzzjoni għall-infuzjoni ta' Zoledronic acid Teva Generics 5 mg hija lesta għall-użu.

Biex tintuża darba biss. Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara li ma jkunx fiha frak jew tibdil fil-kulur. Zoledronic acid Teva Generics m'għandux jithallat jew jinghata minn ġol-vina ma' xi prodott mediċinali oħra u għandu jinghata minn pajp tal-infuzjoni ventat b'rata fissa. Il-hin tal-infuzjoni m'għandux ikun anqas minn 15-il minuta. Zoledronic acid Teva Generics m'għandux jithalla iġi f'kuntatt ma' ebda soluzzjonijiet li fihom il-kalcju. Jekk tinżamm fil-frigġ, halli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tinghata. Waqt il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għandhom jintużaw proċeduri aseptiċi. L-infuzjoni għandha ssir skont Prattika Medika Standard.

Kif tahzen Zoledronic acid Teva Generics

- Żommu 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-flixxun wara JIS.
- Il-flixxun mhux miftuħ m'għandux bżonn hażna speċjali.
- Wara li jinfetħ il-flixxun, 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.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infużjoni f'boroż Zoledronic acid

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

- Zomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Zoledronic acid Teva Generics u għalxiex jintuza
2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic acid Teva Generics
3. Kif jinghata Zoledronic acid Teva Generics
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Zoledronic acid Teva Generics
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Zoledronic acid Teva Generics u għalxiex jintuza

Zoledronic acid Teva Generics fih is-sustanza attiva zoledronic acid. Tagħmel parti minn grupp ta' medicini li jissejhu bisphosphonates u tintuza biex tikkura nisa ta' wara l-menopawża u rġiel adulti b'osteoporozzi jew osteoporozzi kkawżata minn kura bi steroidi, u l-marda ta' Paget tal-għadam fl-adulti.

Osteoporozzi

Osteoporozzi hija marda fejn l-għadam jirqaq u jiddgħajjef u hija komuni f'nisa wara l-menopawża, iżda tista' ssehh ukoll fl-irġiel. Fil-menopawża, l-ovarji tal-mara jieqfu jipproduċu l-ormon femminili estrogenu, li jgħin biex iżomm l-għadam b'saħħtu. Wara l-menopawża jsehh telf tal-għadam, l-għadam jiddgħajjef u jinqasam aktar malajr. L-osteoporozzi tista' tigris wkoll fl-irġiel u fin-nisa minhabba l-użu ta' steroidi għal tul ta' żmien, li jista' jaffettwa s-saħħa tal-għadam. Hafna pazjenti b'osteoporozzi ma jkollhomx sintomi iżda xorta jkollhom riskju li jaqsmu l-għadam għaliex l-osteoporozzi tkun dgħajfet l-għadam tagħhom. It-tnaqqis fil-livelli tal-ormoni tas-sess, l-aktar l-estrogeni maqluba mill-androgeni, ukoll għandhom sehem fit-tnaqqis iżjed gradwali tal-għadam osservat fl-irġiel. Kemm fin-nisa kif ukoll fl-irġiel, Zoledronic acid Teva Generics isahħah l-għadam u għalhekk tagħmilhom anqas faċli li jinqasmu. Zoledronic acid Teva Generics jintuza wkoll f'pazjenti li jkunu reċentement kisru ġenbejnhom fi trawma minuri bħal ma hija waqgħa u għalhekk ikunu f'riskju ta' xi ksur sussegwenti tal-għadam.

Il-Marda ta' Paget tal-għadam

Hija haġa normali li l-għadam jitneħħa u jinbidel b'materjal tal-għadam ġdid. Dan il-proċess jissejjah rimudellar. Fil-marda ta' Paget, il-bini mill-ġdid tal-għadam huwa mghaġġel wisq u għadam ġdid jifforma b'mod mhux ordnat, li jagħmlu aktar dgħajjef min-normali. Il-materjal tal-għadam li jifforma jkun dgħajjef aktar min-normal. Jekk il-marda ma tkunx ikkurata, l-għadam jista' jisfigura ruħu u jibda jwegġa', u jista' jinqasam. Zoledronic acid Teva Generics jahdem billi jregġa' lura għan-normal il-proċess ta' rimudellar tal-għadam, jizgura l-formazzjoni ta' għadam normali, b'hekk jagħti lura s-saħħa lill-għadam.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Zoledronic acid Teva Generics

Segwi bir-reqqa l-istruzzjonijiet kollha li jkun tak it-tabib, l-ispizjar jew l-infermier tiegħek qabel

tinghata Zoledronic acid Teva Generics.

M'ghandekx tinghata Zoledronic acid Teva Generics:

- jekk inti allergiku ghal zoledronic acid, bisphosphonates ohrajn jew ghal xi sustanza ohra ta' din il-medicina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- jekk ghandek ipokalcimija (din tfisser li l-livelli ta' kalċju fid-demm tiegħek baxxi wisq).
- jekk ghandek problemi severi fil-kliewi.
- jekk ħriġt tqila.
- jekk qed tredda'.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib tiegħek qabel tinghata Zoledronic acid Teva Generics:

- jekk qed tinghata kura b'xi medicina bisfosfonata ohra, billi l-effetti kombinati ta' dawn il-medicini mehudin flimkien ma' Zoledronic acid Teva Generics mhumiex magħrufa. Dan jinkludi p.e. Zometa jew Aclasta (medicini li wkoll fihom zoledronic acid u jintużaw għall-kura tal-istess marda jew osteoporosi u mard ieħor tal-ghadam li mhuwiex kanċer).
- jekk ghandek problema fil-kliewi jew xi darba kellek problema fil-kliewi.
- jekk ma tistax tiehu kalċju kuljum bħala supplement.
- jekk kellek xi glandoli tal-paratirojde f'għonqok imnehhija parzjalment jew għal kollox b'operazzjoni.
- jekk kellek xi partijiet mill-imsaren imnehhija.

Qabel ma tiehu kura b'Zoledronic acid Teva Generics, għid lit-tabib tiegħek jekk ghandek (jew kellek) uġiġh, nefha jew titrix fil-ħniek, fix-xedaq jew fit-tnejn li huma, jekk ix-xedaq jinhass tqil, jew jekk waqgħetlek xi sinna. Qabel ma tircievi kura għas-sniien jew tagħmel operazzjoni tas-sniien, għid lid-dentist tiegħek li inti qiegħed/a tircievi kura b'Zoledronic acid Teva Generics.

Test ta' monitoraġġ

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

Tfal u adolexxenti

Zoledronic acid Teva Generics mhux irrakkomandat għall-ebda persuna taħt it-18-il sena. L-użu ta' Zoledronic acid Teva Generics fi tfal u adolexxenti ma kienx studjat.

Medicini ohra u Zoledronic acid Teva Generics

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek jekk qiegħed tiehu, hađt dan l-aħhar jew tista' tiehu xi medicina ohra.

Huwa speċjalment importanti għat-tabib tiegħek li jkun jaf bil-medicini kollha li int tkun qed tiehu, speċjalment jekk hux qed tiehu xi medicini li jistgħu jkunu ta' ħsara għall-kliewi tiegħek (eż aminoglikosidi) jew diuretici ("water pills") li jistgħu jikkawżaw deidrazzjoni.

Tqala u treddigh

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

Itlob il-parir tat-tabib, tal-ispizjar jew tal-infermier tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Zoledronic acid Teva Generics m'ghandu l-ebda effett jew ftit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk thossok stordut/a waqt li tkun qed tiehu Zoledronic acid Teva Generics, issuqx u thaddimx magni sakemm thossok aħjar.

Zoledronic acid Teva Generics fih is-sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 100 ml, jiġifieri essenzjalment "hieles mis-sodium."

3. Kif tinghata Zoledronic acid Teva Generics

Segwi sewwa l-istruzzjonijiet kollha li jagħtik it-tabib jew in-ners tiegħek. Dejjem għandek taċċerta ruħek mat-tabib jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Osteoporozzi

Id-doża li s-soltu tinghata hija 5 mg, li tinghatalek bħala infużjoni waħda ġol-vina mit-tabib jew ners tiegħek. L-infużjoni tieħu mill-anqas 15-il minuta.

F'każ li reċentement kellek ksur f'ġenbejk, huwa rrakkomandat li Zoledronic acid Teva Generics jinghata ġimagħtejn jew aktar wara li tkun ghamilt operazzjoni habba ksur tal-ġenbejn.

Huwa importanti li tieħu kalċju u vitamina D bħala suppliment (per eżempju pilloli) kif spjegat mit-tabib tiegħek.

Għall-osteoporozzi, Zoledronic acid Teva Generics jahdem għal sena. It-tabib tiegħek jgħarrfek meta għandek terġa' tmur għad-doża li jmiss.

Il-Marda ta' Paget

Id-doża li s-soltu tinghata hija 5 mg, li tinghatalek bħala infużjoni inizjali waħda ġol-vina mit-tabib jew min-ners tiegħek. L-infużjoni tieħu mill-anqas 15-il minuta. Zoledronic acid Teva Generics tista' taħdem għal aktar minn sena, u t-tabib tiegħek ser jgħidlek jekk ikollokx bżonn kura oħra.

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

Zoledronic acid Teva Generics ma' ikel u xorb

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

Jekk qbiżt doża ta' Zoledronic acid Teva Generics

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 Teva Generics

Jekk qed tikkonsidra li twaqqaf il-kura b'Zoledronic acid Teva Generics, jekk jogħġbok mur għall-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 Teva Generics.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

Effetti sekondarji relatati mal-ewwel infużjoni huma komuni hafna (isehhu f'aktar minn 30% tal-pazjenti) iżda huma anqas komuni fl-infuzjonijiet li jsiru wara. Il-parti l-kbira tal-effetti sekondarji, bhal deni u dehxi, u għiż fil-muskoli jew gogi, u u għiż ta' ras, isehhu fl-ewwel tlett ijiem wara d-doża ta' Zoledronic acid Teva Generics. Is-sintomi s-soltu jkunu hfiyf jew moderati u jmorru fi żmien tlett ijiem. It-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek medicina hafifa li ttaffi l-u għiż bhal ibuprofen jew paracetamol biex tnaqqas dawn l-effetti sekondarji. Il-probabbilità li thoss dawn l-effetti sekondarji tonqos bid-doži ta' Zoledronic acid Teva Generics sussegwenti.

Xi effetti sekondarji jistghu jkunu gravi

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

Ritmu tal-qalb irregolari (fibrillazzjoni atrijali) dehret f'pazjenti mogħtija Zoledronic acid Teva Generics għat-trattament ta' osteoporozzi postmenopawżali. S'issa mhuwiex ċar jekk Zoledronic acid Teva Generics jikkawżax dan ir-ritmu tal-qalb irregolari imma għandek tgħid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza dawn is-sintomi wara li tingħata Zoledronic acid Teva Generics. Jista' jkun hemm nefha u/jew u għiż fil-post tal-infuzjoni.

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

Reazzjonijiet fil-gilda bhal hmura.

Nefha, hmura, u għiż u hakk fl-għajnejn jew għajnejn sensittivi għad-dawl.

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

U għiż fil-halq, snien u xedaq, nefha jew infafet fuq għewwa tal-halq, haneq imtarrax jew thossu tqil, xi sinna tibda tinqala'. Dawn jistghu jkunu sinjali ta' hsara fl-għadma tax-xedaq (osteonekrozi). Kellem lid-dentist tiegħek minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi.

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

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

Zoledronic acid Teva Generics jista' wkoll jikkawża effetti sekondarji ohrajn

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna wahda minn kull 10)

Deni.

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10)

U għiż ta' ras, sturdament, dardir, rimettar, dijarea, u għiż fil-muskoli, u għiż fl-għadam u/jew fil-gogi, u għiż fid-dahar, fid-dirgħajn jew fir-riglejn, sintomi bhal tal-influenza (eż. għeja, tkexxix ta' bard, u għiż fil-gogi u fil-muskoli) tkexxix ta' bard, thoss għeja u nuqqas ta' interess, dghufija, u għiż u thossok ma tiflahx.

F'pazjenti bil-marda ta' Paget kienu rrapportati sintomi minhabba li l-kalcju fid-demmi ikun baxx, bhal spażmi fil-muskoli, jew tnefnim, jew sensazzjoni ta' tingiz l-aktar mad-dawra tal-halq.

Mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 100)

Influenza, infezzjonijiet fin-naħa ta' fuq tal-apparat tan-nifs, tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli homor, telf ta' aptit, nuqqas ta' rqaq, xejra ta' ngħas li tista' tinkludi li tkun anqas ilvent u konxju ta' x'qed jigri, sensazzjoni ta' tnefnim jew titrix, għeja estrema, tregħid, tintilef minn sensik temporanjament, infezzjoni jew irritazzjoni jew infjammazzjoni fl-għajn bl-u għiż u l-hmura, thoss kollox idur bik, zieda fil-pressjoni fid-demmi, fwawar, sogħla, qtugħ ta' nifs, stonku mqalleb, u għiż fl-addome, stitikezza, halq xott, hruq ta' stonku, raxx fil-gilda, għaraq żejjed, hakk, hmura fil-gilda, u għiż fl-għonq, ebusija fil-muskoli, fl-għadam u/jew fil-gogi, nefha fil-gogi, spażmi fil-muskoli, u għiż fl-ispalla, u għiż fil-muskoli ta' sidrek jew fil-qafas ta' sidrek, infjammazzjoni fil-gogi, dghufija fil-muskoli, riżultati tat-

testijiet tal-kliwi mhux normali, tghaddi l-awrina b'mod frekwenti mhux normali, nefha tal-idejn, l-ghekiesi jew is-saqajn, ghatx, ugiġh tas-snien, tibdil fis-sens tat-toghma.

Rari (jistghu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 1,000)

Jista' jkun hemm, għalkemm rari, ksur mhux tas-soltu tal-ghadma tal-koxxa f'pazjenti fuq trattament fit-tul għall-osteoporozzi. Kellem lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza ugiġh, dgħufija jew skumdità fl-ghadma 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-ghadma tal-koxxa.

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

Reazzjonijiet allergiċi severi li jinkludu sturdamenti u diffikultà fit-tehid tan-nifs, nefha l-iktar fuq il-wiċċ u l-grizmejn, inzul tal-pressjoni tad-demem, deidrazzjoni li seħhet sekondarjament ma' sintomi ta' wara d-doża bħal deni, remettar u diarreja.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispiżjar jew l-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla f'Appendiċi V. Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tghin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif tahzen Zoledronic acid Teva Generics

It-tabib, l-ispiżjar jew in-ners tiegħek jafu kif jaħżnu Zoledronic acid Teva Generics b'mod xieraq.

- Żommu din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlahaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-borża wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen f'temperatura taħt 30°C.
- Wara l-ftuh tal-borża, l-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C u 25°C. Minn perspettiva mikrobijologika, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma jintużax mill-ewwel, iż-żmien ta' hażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet tal-hażna huma r-responsabbiltà ta' min qed jużah u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura bejn 2°C – 8°C. Halli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tagħtiha.
- Tużax din il-medicina jekk tinnota xi tidnis jew frak fis-soluzzjoni.
- Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg (jew mal-iskart domestiku). Staqsi lill-ispiżjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fiha Zoledronic acid Teva Generics

- Is-sustanza attiva hi zoledronic acid. Borża wahda fiha 5 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
Kull ml tas-soluzzjoni fih 0.05 mg zoledronic acid (bħala monohydrate).
- Is-sustanzi l-ohra huma mannitol, sodium citrate u ilma għall-injezzjonijiet.

Kif jidher Zoledronic acid Teva Generics u l-kontenut tal-pakkett

Zoledronic acid Teva Generics huwa soluzzjoni ċara u mingħajr kulur għall-infuzjoni. Jiġi f'borża ta' fojl tal-polyolefin/styrene-ethylene-butylene (SEB) b'borża fuq barra tal-fojl. Kull borża fiha 100 ml ta' soluzzjoni. Huwa jiġi f'pakketti multipli li fihom 5 jew 10 boroż.

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

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
2100 Gödöllő
L-Ungerija

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

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228400

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Österreich

ratiopharm Arzenimittel
Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97007-0

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

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

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

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

Sorsi ohra ta' informazzjoni

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

TAGHRIF GHALL-PROFESSJONIST DWAR IL-KURA TAS-SAHHA

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

Kif tipprepara u tagħti Zoledronic acid Teva Generics f'boroż

- Zoledronic acid Teva Generics 5 mg soluzzjoni għall-infuzjoni f'boroż hija lesta għall-użu.

Biex tintuża darba biss. Kwalunkwe soluzzjoni li ma tintużax għandha tintrema. Għandha tintuża biss soluzzjoni ċara li ma jkunx fiha frak jew tibdil fil-kulur. Zoledronic acid Teva Generics m'għandux jithallat jew jinghata minn ġol-vina ma' xi prodott mediċinali oħra u għandu jinghata minn pajp tal-infuzjoni ventat b'rata fissa. Il-hin tal-infuzjoni m'għandux ikun anqas minn 15-il minuta. Zoledronic acid Teva Generics m'għandux jithalla iġi f'kuntatt ma' ebda soluzzjonijiet li fihom il-kalcju. Jekk tinżamm fil-frigġ, halli s-soluzzjoni mkessha tilhaq it-temperatura tal-kamra qabel tinghata. Waqt il-preparazzjoni tas-soluzzjoni għandhom jintużaw proċeduri aseptiċi. L-infuzjoni għandha ssir skont Prattika Medika Standard.

Kif taħzen Zoledronic acid Teva Generics

- Żommu din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din Zoledronic acid Teva Generics wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-borża.
- Aħżen f' temperatura taħt 30°C.
- L-istabilità kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ta' 2 sa 8°C u 25°C. Minn perspettiva mikrobijoloġika, il-prodott għandu jintuża mill-ewwel. Jekk ma jintużax mill-ewwel, il-hin tal-ħażna 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.