

P

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

AREDIA® 30 mg powder and solvent for solution for infusion

АРЕДИА 30 mg прах и разтворител за инфузионен разтвор

<b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА</b>
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 5998/12.10.09
Към РУ 42-67/19.02.09
Дата: 12/05.10.2009
Съставител:

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарственото вещество е disodium 3-amino-1-hydroxypropylidene-1,1-biphosphonate pentahydrate (pamidronat disodium) [двунатриев 3-амино-1-хидроксипропилиден-1,1- бифосфонатен пентахидрат (динатриев памидронат)].

Един флакон съдържа 30 mg стерилен лиофилизиран динатриев памидронат. Флаконите се придружават от ампули с разтворител. Една ампула разтворител съдържа 10 ml стерилна вода за инжектиране.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах и разтворител за инфузионен разтвор.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на състояния, свързани с увеличена остеокластна активност:

- предимно литични костни метастази и мултиплен миелом
- тумор-индуцирана хиперкалциемия
- Болест на Пейджет

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Aredia не се прилага никога като болусна инжекция (виж 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Прясно приготвеният разтвор на Aredia от флаконите с прах би трябвало да се разрежда с разтвори, несъдържащи калций (напр. 0,9% натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза) и да се влива бавно.

Скоростта на инфузия не бива да надвишава 60 mg/h (1 mg/min), като концентрацията на Aredia в инфузионния разтвор не бива да надвишава 90 mg/250 ml. Дозата от 90 mg нормално би трябвало да се влее за период от 2 часа в 250 ml инфузионен разтвор. При болни с мултиплен миелом, обаче, както и при болни с тумор-индуцирана хиперкалциемия, се препоръчва да не се надвишава дозата от 90 mg в 500 ml разтвор в продължение на 4 часа.

За да се намалят до минимум локалните възпалителни реакции на мястото на инфузията, абокатът трябва да се постави в голяма вена.

#### Възрастни и хора в напреднала възраст

#### Предимно литични костни метастази и мултиплен миелом

Препоръчаната доза Aredia за лечение на предимно литични костни метастази и мултиплен миелом е 90 mg, поставени еднократно на всеки 4 седмици.

Болни с костни метастази, които провеждат химиотерапия през 3-седмичен интервал, биха могли да получават 90 mg Aredia през 3 седмици.

#### Тумор-индуцирана хиперкалциемия



Пациентите трябва да се рехидратират адекватно преди или по време на лечението с Aredia.

Общата доза Aredia, която се използва за лечебния курс, зависи от началното ниво на серумен калций на болния. По-долу посочените препоръки са взети от клиничните данни за некоригирани нива на калций. Дозите, в рамките на посочените, също може да бъдат използвани за калциево ниво, коригирано според белтъчното или албуминово съдържание на рехидратирани пациенти.

Таблица 1.

Начален серумен калций		Препоръчвана обща доза
mmol/l	mg %	доза (mg)
до 3,0	до 12,0	15-30
3,0 - 3,5	12 - 14,0	30-60
3,5 - 4,0	14,0 - 16,0	60-90
>4,0		90

Общата доза Aredia може да се приложи или като еднократна инфузия, или като многократни инфузии в продължение на 2-4 последователни дни. Максималната доза за един лечебен курс е 90 mg както за началния, така и за следващите терапевтични курсове.

Значително намаление на серумния калций обикновено се наблюдава 24 до 48 часа след прилагането на Aredia, като нормализирането обикновено се наблюдава в рамките на 3 до 7 дни. Ако не се достигне нормокалциемия за това време, може да се даде допълнителна доза. Продължителността на отговора може да варира при отделните пациенти, като лечебният курс може да се повтаря винаги, при поява на хиперкалциемия. Клиничният опит показва, че Aredia става все по-малко ефективна с нарастване броя на лечебните курсове.

#### Костна болест на Пейджет

Препоръчаната обща доза Aredia за един лечебен курс е 180 до 210 mg. Тя може да бъде приложена или като 6 единични дози от по 30 mg веднъж седмично (обща доза 180 mg), или в 3 единични дози от по 60 mg през една седмица. Ако се използват единични дози от 60 mg, то тогава се препоръчва лечението да започне с начална доза 30 mg (обща доза 210 mg). Този режим, като се пропусне първоначалната доза от 30 mg, може да се повтори след 6 месеца до постигане на ремисия на заболяването и при поява на рецидив.

#### Бъбречно увреждане

Aredia не бива да се прилага при пациенти с тежко бъбречно нарушение (креатининов клирънс <30 ml/min), с изключение на случаите на живото-застрашаваща хиперкалциемия, където ползите превишават потенциалния риск.

Както при другите i.v. бифосфонати, се препоръчва мониториране на бъбречната функция, например измерване на серумния креатинин преди всяка доза Aredia. При пациенти, получаващи Aredia като лечение при костни метастази или мултиплен миелом, при които се наблюдават данни за влошаване на бъбречната функция, терапията с Aredia трябва да бъде преустановена до възстановяване на бъбречната функция до 10% от изходната стойност. Тази препоръка се базира на клинично проучване, при което бъбречното влошаване се дефинира както следва:

- За пациенти с нормален изходен креатинин, повишаване с 0,5 mg/dl
- За пациенти с аномален креатинин, повишение от 1,0 mg/dl.

Фармакокинетично проучване, проведено при пациенти с рак и нормална или нарушена бъбречна функция показва, че не е необходимо адаптиране на дозата при леко (креатининов клирънс от 30 до 60 ml/min) до умерено бъбречно нарушение (креатининов клирънс 30-60 ml/min). При такива пациенти, скоростта на инфузия не бива да превишава 90 mg/4 h (приблизително 20-42 mg/h).



### **Чернодробно увреждане**

Фармакокинетично проучване показва, че не е необходима промяна на дозата при пациенти с леко до умерено нарушение на чернодробната функция (вж. 5.2 Фармакокинетични свойства – чернодробно увреждане). Aredia не е изследвана при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

### **Употреба при деца**

Няма клинични наблюдения върху приложението на Aredia при деца.

## **4.3 Противопоказания**

Aredia е противопоказна при:

- пациенти с известна свръхчувствителност към памидронат, други бифосфонати или някое от помощните вещества на Aredia.
- бременност
- кърмене.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### **Общи**

Aredia не трябва да се прилага никога като болусна инжекция, а трябва винаги да се разтвори и да се приложи чрез бавна венозна инфузия (вж. 4.2. Дозировка и начин на прилагане).

Преди започване на терапия с Aredia трябва да се осигури, пациентите да бъдат добре хидратирани. Това е особено важно при пациенти, използващи диуретици.

При започване на лечение с Aredia трябва да се мониторира серумните нива на електролитите, калция и фосфора. Болните с предшестващо оперативно лечение на щитовидната жлеза са особено предразположени към развитие на хипокалциемия поради относителен хипопаратиреоидизъм.

При пациенти с кардиологично заболяване, особено в напреднала възраст, допълнителното вливане на физиологичен разтвор може да отключи или влоши сърдечна недостатъчност (левостранна сърдечна недостатъчност или застойна сърдечна недостатъчност). Треска (грипоподобни симптоми) може също да допринесе за такова влошаване.

### **Бъбречна недостатъчност**

Бифосфонатите, в това число Aredia, се свързват с бъбречна токсичност, проявяваща се като влошаване на бъбречната функция и потенциална бъбречна недостатъчност. Влошаване на бъбречната функция до бъбречна недостатъчност и необходимост от диализа е наблюдавана при пациенти след прилагане на начална или единична доза Aredia. Влошаване на бъбречната функция (включително бъбречна недостатъчност) са наблюдавани и след продължителна терапия с Aredia при пациенти с мултиплен миелом.

Aredia се екскретира в непроменен вид през бъбреците (вж. 5.2 Фармакокинетични свойства), и поради тази причина рискът от нежелани реакции от страна на бъбреците може да е по-изявен при пациенти с бъбречни нарушения.

Поради риск от клинично значимо влошаване на бъбречната функция, което може да прогресира до бъбречна недостатъчност, еднократната доза Aredia не бива да надвишава 90 mg и препоръчителното време на вливане следва да се спазва (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Както при другите i.v. бифосфонати, се препоръчва мониториране на бъбречната функция, например измерване на серумния креатинин преди всяка доза Aredia.

При болните, които получават често инфузии на Aredia за продължителен период от време, особено тези, с предшестващо бъбречно нарушение или предиспозиция към бъбречно увреждане (т.е. болни с мултиплен миелом и/или тумор-индуцирана хиперкалциемия), би трябвало периодично да се проследяват стандартните лабораторни и клинични параметри за бъбречна функция преди всяка доза Aredia.



Терапията трябва да бъде преустановена при влошаване на бъбречната функция при пациенти, лекувани с Aredia от костни метастази или мултиплен миелом, (виж 4.2. Дозировка и начин на приложение).

Aredia не бива да се прилага едновременно с други бифосфонати, тъй като комбинираните им ефекти не са били проучени.

### **Чернодробна недостатъчност**

Тъй като няма клинични данни при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, не може да бъдат дадени специфични препоръки за пациентите от тази популация (виж 4.2 Дозировка и начин на приложение и 5.2 Фармакокинетични свойства).

### **Добавяне на калций и витамин Д**

При липса на хиперкалциемия пациентите с предимно литични костни метастази или мултиплен миелом, които са изложени на по-висок риск от дефицит на калций или витамин Д и пациентите с костна болест на Пейджет, трябва да получават перорално калциеви продукти и витамин Д, за да се намали рискът от хипокалциемия.

### **Остеонекроза на челюстта**

Остеонекроза на челюстта (ОНЧ) е докладвана предимно при пациенти с рак, лекувани с бифосфонати, включително Aredia. Много от тези пациенти също са получавали химиотерапия и кортикостероиди. Много от пациентите са имали признаци на локална инфекция включително остеомиелит.

Пост маркетинговият опит и литературните данни показват по-голяма честота на докладване на ОНЧ свързани с туморния тип (напреднал рак на гърдата, мултиплен миелом) и зъбния статус (зъбна екстракция, парадонтоза, локална травма, включително неудобни зъбни протези).

Пациентите с рак трябва да поддържат добра хигиена на устата и да провеждат профилактични стоматологични прегледи преди започване на лечение с бифосфонати.

По време на лечението при тези пациенти трябва, по възможност, да се избягват инвазивни стоматологични процедури. При пациентите, при които се развие остеонекроза на челюстта по време на лечение с бифосфонати, стоматологична интервенция би могла да влоши състоянието. При пациентите, при които се налагат стоматологични процедури няма данни, които да свидетелстват, че преустановяването на терапията с бифосфонати понижава риска от остеонекроза на челюстта. Терапевтичният план трябва да се ръководи от клинична преценка на лекуващия лекар при всеки пациент, основавайки се на индивидуалната оценка на съотношението полза/риск.

### **Мускулно скелетна болка**

В пост маркетингови проучвания е докладвано за тежки и внезапно настъпващи костни, ставни и/или мускулни болки след приемане на бифосфонати. Все пак, тези доклади са нечести. Тази група лекарства включва и Aredia (динатриев памидронат за инфузия). Времето до поява на симптомите варира от един ден до няколко месеца след започване на терапията. След спиране на терапията при повечето пациенти симптомите отзвучават. При част от пациентите, при подновяване на терапията със същото лекарство или друг бифосфонат наблюдаваните симптоми се проявяват отново.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Aredia е прилагана едновременно с други, често използвани противоракови лекарства без да се наблюдават значими взаимодействия.

Aredia е използвана в комбинация с калцитонин при болни с тежка хиперкалциемия, в резултат на което е наблюдаван синергичен ефект, водещ до по-бързо спадане на серумния калций.



Необходимо е повишено внимание, когато Aredia се прилага едновременно с други лекарства с нефротоксичен потенциал.

При пациенти с мултиплен миелом, рискът от бъбречно нарушение може да се повиши, когато Aredia се прилага в комбинация с талидомид.

#### 4.6 Бременност и кърмене

При плъхове е установено, че Aredia преминава през плацентата, а при плъхове и зайци предизвиква проявата на предавани по майчина линия не тератогенни ембрио/фетални ефекти (виж 5.3 Предклинични данни за безопасност)

Няма адекватни изследвания на бременни жени и клинични проучвания, подкрепящи използването на Aredia при бременни. Ето защо Aredia не трябва да се използва при бременни (виж 4.3 Противопоказания).

Проучване на кърмещи плъхове показва, че памидронатът преминава в кърмата. Поради тази причина, майките, лекувани с Aredia не трябва да кърмят.

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че в редки случаи след инфузия на Aredia може да се наблюдават сънливост и/или замаяност, в тези случаи не бива да се шофира, както и да се работи с потенциално опасни машини, нито да се извършват дейности, предизвикващи опасност, поради риск от намалено внимание.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите реакции на Aredia са обикновено леки и временни. Най-честите нежелани реакции са безсимптомна хипокалциемия и фебрилитет (увеличение на телесната температура с 1-2°C), които обикновено се наблюдават в рамките на първите 48 часа след инфузията. Фебрилитетът претърпява обикновено спонтанно обратно развитие и не се налага по-нататъшно лечение. Симптоматичната хипокалциемия е рядка.

Оценка на честотата: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), редки ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), много рядки ( $<1/10000$ ), в това число изолирани случаи.

Таблица 2

<b>Инфекции</b>	
Много рядки:	Реактивиране на Herpes simplex, реактивиране на Herpes zoster
<b>Кръв</b>	
Чести:	Анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения
Много редки:	Левкопения
<b>Имунна система</b>	
Нечести:	Алергични реакции, включително анафилактични реакции, бронхоспазъм/диспнея, ангионевротичен едем на Квинке (Quincke)
Много редки:	Анафилактичен шок
<b>Централна нервна система</b>	
Чести:	Симптоматична хипокалциемия (парестезия, тетания), главоболие, безсъние, сънливост.
Нечести:	Пристъпи, възбуда, замаяност, летаргия.



Много редки:	Обърканост, зрителни халюцинации.
<b>Сетивни органи:</b>	
Чести:	Конюнктивит.
Нечести:	Увеит (ирит, иридоциклит).
Много редки:	Склерит, еписклерит, ксантопсия.
<b>Сърдечносъдова система</b>	
Чести:	Хипертония
Нечести:	Хипотония.
Много редки:	Левосторонна сърдечна недостатъчност (диспнея, белодробен едем), застойна сърдечна недостатъчност (едем), дължащ се на задържане на течности.
<b>Гастроинтестинален тракт</b>	
Чести:	Гадене, повръщане, анорексия, абдоминална болка, диария, констипация, гастрит.
Нечести:	Диспепсия.
<b>Кожа</b>	
Чести:	Обрив.
Нечести:	Пруритус.
<b>Мускулно-скелетна система</b>	
Чести:	Преходна костна болка, артралгия, миалгия, генерализирана болка.
Нечести:	Мускулни крампи.
<b>Бъбречна система</b>	
Нечести:	Остра бъбречна недостатъчност
Редки:	Огнищна сегментна гломерулосклероза, включително с колапс, нефротичен синдром.
Много рядко:	Влошаване на съществуващо бъбречно заболяване, хематурия.
<b>Общи нарушения и реакции в мястото на приложение</b>	
Много чести:	Треска и подобни на грип симптоми, понякога придружавани от прилошаване, скованост, умора и горещи вълни.
Чести:	Реакции в мястото на прилагане (болка, подуване, индурация, флебит, тромбофлебит).
<b>Биохимични промени</b>	
Много чести:	Хипокалциемия, хипофосфатемия.
Чести:	Хипокалиемия, хипомагнезия, повишение на серумния креатинин.
Нечести:	Отклонения от нормалните стойности на чернодробните тестове, повишение на серумните аланин аминотрансферази и аспартат аминотрансферази на урея.
Много редки:	Хиперкалиемия, хипернатриемия.



Много от тези нежелани реакции може да са свързани с подлежащото заболяване.

Предсърдно мъждене: При клинично проучване, сравняващо ефектите на золедронова киселина (4 mg) и памидронат (90 mg), броят на нежеланите събития свързани с предсърдно мъждене е бил по-голям в групата с памидронат (12/556, 2,2%), спрямо групата приемаща золедронова киселина (3/563, 0,5%). При няколко проучвания с други бифосфонати също са наблюдавани отделни случаи на повишена честота на нежеланите събития, свързани с предсърдно мъждене. Механизмът, на който се дължи по-честата поява на предсърдно мъждене при някои отделни проучвания с бифосфонати, включително и с Aredia, е неизвестен.

#### **Постмаркетингов опит**

Следните нежелани реакции са били докладвани при прилагането на Aredia след пускането ѝ на пазара. Тъй като съобщенията са от популация с неопределена големина и зависят от различни фактори, е трудно да се определи честотата на нежеланите събития и причинно-следствената връзка.

Случаи на остеонекроза (главно на челюстите) се докладват предимно при пациентите с ракови заболявания, лекувани с бифосфонати включително и Aredia (нечести). Много от тези пациенти са имали признаци на локална инфекция включително остеомиелит и болшинството от съобщенията се отнасят за онкологично болни пациенти след зъбна екстракция или друга зъбна хирургия. Остеонекрозата на челюстите има множество добре документирани рискови фактори, включително онкологична диагноза, съпътстващо лечение (напр. химиотерапия, лъчева терапия, кортикостероиди) и съпътстващи заболявания (напр. анемия, коагулопатии, инфекция, съществуващо заболяване на устната кухина). Въпреки, че не е възможно да се установи причинно-следствената връзка, препоръчва се да се избягва зъбна хирургия, тъй като периодът на възстановяване може да бъде по-продължителен (вж. раздел 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба). Данните показват по-голяма честота на докладване на ОНЧ свързани с туморния тип (напреднал рак на млечната жлеза, мултиплен миелом).

#### **4.9 Предозиране**

Болните, приели дози, по-високи от препоръчаните, трябва внимателно да се мониторират. В случай на клинично значима хипокалциемия с парестезии, тетания и хипотония, е необходима инфузия на калциев глюконат.

### **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

#### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на костната резорбция (АТС код M05B A 03).

Динатриевият памидронат, лекарственото вещество на Aredia, е мощен инхибитор на остеокластната костна резорбция. Свързва се здраво с хидроксиапатитните кристали и инхибира формирането и разтварянето на тези кристали *in vitro*. Инхибирането на остеокластната костна резорбция *in vivo* е възможно частично да се дължи на свързване на лекарството с минералното костно вещество.

Памидронатът потиска растежа на остеокластните прекурсори в костта, както и последващата им трансформация в зрели, резорбтивни остеокласти. Локалният и директен антирезорбтивен ефект на свързания в костите бифосфонат вероятно е доминиращият начин на действие *in vivo* и *in vitro*.

Експерименталните проучвания показват, че памидронатът инхибира тумор-индуцираната остеолиза, когато се дава преди или по време на инокулацията или трансплантацията с туморни



клетки. Биохимичните промени, отразяващи инхибиращия ефект на Agedia върху тумор-индуцираната хиперкалциемия, се характеризират с намаление на серумния калций и фосфат, и на второ място с намаление на уринната екскреция на калций, фосфати и хидроксипролин.

Хиперкалциемията може да доведе до намаляване на обема на екстрацелуларна течност и намаление на скоростта на гломерулната филтрация. Чрез контрол върху хиперкалциемията, Agedia подобрява скоростта на гломерулната филтрация и намалява повишеното ниво на креатинин при повечето пациенти.

Клиничните проучвания при болни с предимно литични костни метастази или мултиплен миелом показваха, че Agedia предпазва или забавя събитията, свързани с костната патология (хиперкалциемия, фрактури, радиационна терапия, хирургия на костта, компресия на гръбначния мозък) и намалява костните болки. Когато се използва в комбинация със стандартната противотуморна терапия, Agedia забавя развитието на костните метастази. В допълнение, остеолитичните костни метастази, рефрактерни на цитотоксичната или хормонална терапия, дават рентгенови доказателства за стабилизиране на заболяването или склероза.

Болестта на Пейджет, характеризираща се с места на повишена костна резорбция и формиране на нова кост, с количествени промени в ремоделирането на костта, се повлиява добре при лечение с Agedia. Клиничната и биохимична ремисия на заболяването се доказват чрез скинтиграфия на костите, намаление на хидроксипролина в урината и серумната алкална фосфатаза, както и симптоматично подобрение.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Общи характеристики

Памидронатът има силен афинитет към калцифицираните тъкани, като цялостно елиминиране на памидронат от тялото не се наблюдава по време на експерименталните проучвания. Поради тази причина калцифицираните тъкани може да се разглеждат като място на привидно елиминиране.

### Абсорбция

Динатриевият памидронат се прилага чрез интравенозна инфузия. По дефиниция абсорбцията е завършена в края на инфузията.

### Разпределение

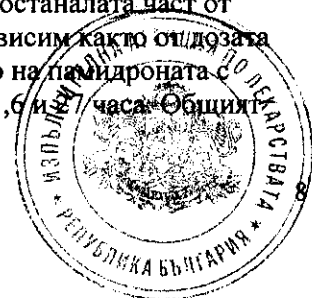
Плазмената концентрация на памидронат се повишава бързо след началото на инфузията и спада бързо след спиране на инфузията. Времето на полуживот е около 0,8 часа. Привидни steady state концентрации се постигат с инфузии, продължаващи повече от 2-3 часа. Максималната плазмена концентрация на памидронат - 10 pmol/ml - се получава след интравенозна инфузия на 60 mg, приложени в продължение на 1 час.

Както при животните, така и при човека, подобни концентрации се поддържат в тялото след всяка доза динатриев памидронат. По този начин, натрупването на памидронат в костта не е с ограничен капацитет, а е процес, зависим единствено от общата приложена кумулативна доза.

Процентът на циркулиращия памидронат, свързан с плазмените протеини, е относително нисък (около 54%) и се увеличава, когато калциевите концентрации са патологично увеличени.

### Елиминиране

Памидронатът не се елиминира чрез биотрансформация и се елиминира почти изцяло чрез бъбречна екскреция. В рамките на 72 часа след интравенозна инфузия, около 20-55% от дозата се открива непроменена в урината. В хода на експерименталните проучвания останалата част от дозата се задържа в тялото. Процентът на задържаната в тялото доза е независим както от дозата (15-180 mg), така и от скоростта на инфузия (1,25-60 mg/h). Елиминирането на памидроната в урината следва биоекспоненциална крива, с време на полуживот от около 1,6 часа. Общият





плазмен клирънс е около 180 ml/min., а действителният бъбречен клирънс е около 54 ml/min. Има тенденция бъбречният плазмен клирънс на памидронат да корелира с креатининовия клирънс.

#### **Особени популации пациенти**

Чернодробният и метаболитен клирънс на памидронат са незначителни. Aredia притежава нисък потенциал за междулекарствени взаимодействия, както на ниво метаболизъм, така и на ниво белтъчно свързване (виж по-горе).

#### **Чернодробни увреждания**

Фармакокинетиката на памидронат е изследвана при онкологично болни мъже с риск от костни метастази и нормална чернодробна функция (n=6) и лека до умерена чернодробна дисфункция (n=9). Всеки пациент получава еднократно 90 mg Aredia чрез инфузия за повече от 4 часа. Въпреки, че има статистически значима разлика във фармакокинетиката между пациентите с нормална и увредена чернодробна функция, разликата не се приема за клинично значима. Пациентите с чернодробни увреждания показват по-висока стойност на средната AUC (39,7%) и C<sub>max</sub> (28,6%). Въпреки това памидроната все пак бързо се елиминира от плазмата. Лекарството не се открива при пациенти до 12-36 часа след инфузията. Тъй като Aredia се прилага на месечни интервали, не се очаква кумулиране. Не се препоръчва смяна на дозовия режим на Aredia при пациенти с леко до умерено нарушена чернодробна функция (вж. 4.2. Дозировка и начин на приложение).

#### **Бъбречни увреждания**

Фармакокинетично проучване, проведено при пациенти с рак не показва разлики в плазмената AUC на памидронат между пациенти с нормална бъбречна функция и пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. При пациенти с тежки бъбречни увреждания (креатининов клирънс <30 ml/min), AUC на памидронат е приблизително 3 пъти по-висок от този при пациентите с нормална бъбречна функция (креатининов клирънс >90 ml/min).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Токсичността на памидронат се характеризира с директни (цитотоксични) ефекти върху органите с богато кръвоснабдяване, особено бъбреците, след венозното вливане. Съединението не е мутагенно и не показва канцерогенен потенциал.

Болусните интравенозни проучвания при плъхове и зайци потвърдиха, че памидронат предизвиква токсичност и ембрио/фетални ефекти когато се прилага по време на органогенезата в дози от 6.0 до 8.3 пъти по-високи от максималните препоръчителни дози за еднократна интравенозна инфузия при човек. Тъй като бе демонстрирано, че памидронат преминава плацентарната бариера при плъхове предизвиква проявата на предавани по майчина линия не тератогенни ембрио/фетални ефекти при плъхове и зайци, той не трябва да се прилага при жени по време на бременност.

Бифосфонатите се включват в костния матрикс, откъдето постепенно се освобождават в продължение на седмици до години. Степента на свързване на бифосфонатите с костта при възрастни пациенти и съответното количество, което може да се освободи обратно в системното кръвообращение е директно свързано с общата доза и продължителността на използването на бифосфонати. Въпреки, че има само ограничени данни за риска за плода при хора, бифосфонатите причиняват увреда в животински фетуси и от данните при животни се предполага, че количеството на бифосфонатите в костите на плода е по-голямо от това в костите на майката. Поради тази причина, теоретично съществува риск за увреждане на плода (напр. скелетни или други аномалии), ако жената забременее след приключване на курс с бифосфонатна терапия. Не е установено въздействието на променливите като напр. време между прекъсване на бифосфонатната терапия и зачеването, конкретния вид прилаган бифосфонат и начина на приложение (интравенозно спрямо перорално) върху този риск.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Флакони: манитол, фосфорна киселина.

Ампули с разтворител: вода за инжекции (water for injection).



## 6.2 Несъвместимости

Изследвания със стъклени бутилки, както и с инфузионни банки от полиетиленхлорид и полиетилен (предварително напълнени с 0.9% т/об. разтвор на натриев хлорид или 5% т/об. глюкозен разтвор) не показват несъвместимост с Agedia.

За да се избегне потенциално възникване на несъвместимости, готовият разтвор на Agedia трябва да се разрежда с 0.9% т/об. разтвор на натриев хлорид или 5% т/об. глюкозен разтвор.

Готовият разтвор на Agedia не трябва да се смесва с калций-съдържащи разтвори като напр. разтвор на Рингер.

## 6.3 Срок на годност

Флакони, съдържащи 30 mg прах и ампули с разтворител: 3 години.

## 6.4 Специални условия за съхранение

Пазете флаконите от топлина (съхранявайте под 30°C).

Готовият разтвор на Agedia е стабилен в продължение на 24 часа при стайна температура. Все пак от микробиологична гледна точка е за предпочитане продуктът да се използва незабавно след асептично разтваряне и разреждане.

Ако не се използва веднага, продължителността и условията за съхранение преди употреба остават на отговорност на медицинския персонал. Общото време между разтваряне, разреждане, съхранение в хладилник от 2 до 8°C и окончателното приложение не бива да превишава 24 часа.

## 6.5 Данни за опаковката

Безцветни стъклени флакони от 10 ml с капачки, направени от гумен бутилов дериват. Разтворителят е опакован в запоеени ампули от безцветно стъкло.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Най-напред прахообразното вещество във флаконите трябва да се разтвори със стерилна вода за инжекции, т.е. 30 mg в 10 ml. Стерилната вода за инжекции се съхранява в ампули, които се предлагат заедно с флаконите. рН на прясно приготвения разтвор е 6,0-7,0. Полученият разтвор би трябвало да бъде допълнително разреден с разтвор, несъдържащ калций (0,9% разтвор на натриев хлорид или 5% разтвор на глюкоза), преди да се приложи. Важно е прахообразната субстанция да бъде изцяло разтворена, преди първоначалният разтвор да се доразреди.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Pharma GmbH,  
Roonstrasse 25, 90429 Nuernberg, Германия

## 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20010287

## 9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

26.04.1994 г.

## 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

19.05.2009 г.

