

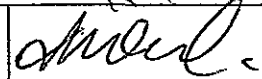
**1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Aredia®

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11634-11636  
разрешение за употреба № 17.10.05

681/13.09.05

**2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН 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, 60 или 90 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 разтвор за инфузия.

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ****4.1. 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 употреба**

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 разрежи с разтвори, несъдържащи калций (т.е. 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

Препоръчва се болните да бъдат рехидратирани с физиологичен разтвор преди и 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.

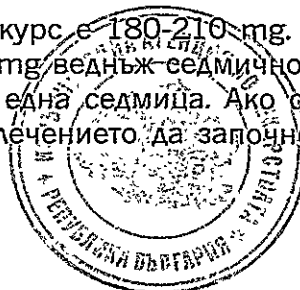
Начален серумен калций		Препоръчвана обща доза доза (mg)
mmol/l	mg %	
до 3,0	до 12,0	15-30
3,0 - 3,5	12 - 14,0	30-60
3,5 - 4,0	14,0 - 16,0	60-90
>4,0		90

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 180-210 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, 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 61-90 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 20-22 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).

### Употреба при деца

Няма клинични наблюдения върху приложението на Aredia при деца.

### 4.3. Противопоказания

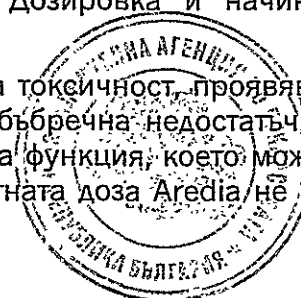
Известна свръхчувствителност към romegranate, други бифосфонати или някое от помощните вещества на Aredia.

### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

#### Специални противопоказания

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

Бифосфонатите, в това число Aredia, се свързват с бъбречна токсичност, проявяваща се като влошаване на бъбречната функция и потенциална бъбречна недостатъчност. Поради риск от клинично значимо влошаване на бъбречната функция, което може да прогресира до поява на бъбречна недостатъчност, еднократната доза Aredia не бива



да надвишава 90 mg и препоръчителното време на вливане следва да се спазва (виж 4.2. Дозировка и начин на прилагане).

Както при другите бифосфонати, се препоръчва мониториране на бъбречната функция, например измерване на серумния креатинин преди всяка доза Aredia. Пациентите, лекувани с Aredia при костни метастази, терапията с Aredia трябва да бъде преустановена при влошаване на бъбречната функция (виж 4.2. Дозировка и начин на прилагане). Aredia не бива да се прилага едновременно с други бифосфонати, тъй като комбинираните им ефекти не са били проучени.

### Специални предупреждения

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 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.

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

Влошаване на бъбречната функция (в това число бъбречна недостатъчност) са докладвани след дългосрочно лечение с Aredia при пациенти с множествен миелом.

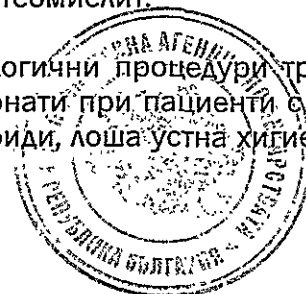
Тъй като няма клинични данни при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност, не може да бъдат дадени специфични препоръки за пациентите от тази популация.

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

Пациентите с костна болест на Пейджет, които са изложени на по-висок риск от дефицит на калций или витамин Д, трябва да получават перорално калциеви препарати и витамин Д, за да се намали рискът от хипокалциемия.

Остеонекроза на челюстта е докладвана при пациенти с рак, чийто терапевтичен режим включва бифосфонати. Много от тези пациенти също са получавали химиотерапия и кортикостероиди. По-голямата част от докладваните случаи се свързва със стоматологична процедура като екстракция на зъб. Много от пациентите са имали признаци на локална инфекция включително остеомиелит.

Стоматологичен преглед, както и превантивни стоматологични процедури трябва да се имат предвид преди започване на лечение с бифосфонати при пациенти с няколко рискови фактора (напр. рак, химиотерапия, кортикостероиди, лоша устна хигиена).



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.

#### **4.5. Лекарствени и други взаимодействия**

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 thalidomide.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

При опити с животни памидронат не е показал тератогенен потенциал и не е оказал влияние върху репродуктивната функция. При плъхове, наблюдаваните пролонгирано раждане и намалена преживяемост на малките, най-вероятно са причинени от намаление на серумните нива на калций на майката. Установено е, че при бременни плъхове памидронатът преминава плацентарната бариера и се натрупва във fetalната кост по начин, подобен на този при възрастните животни.

Няма клинични проучвания, подкрепящи използването на Aredia при бременни. Ето защо Aredia не бива да се използва при бременни, с изключение на животозастрашаващи състояния на хиперкалциемия.

Проучване на кърмещи плъхове показва, че памидронатът преминава в кърмата. Поради тази причина, майките, лекувани с Aredia не бива 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 често ( $\geq 1/10$ ), често ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ), необичайно ( $\geq 1/1000$ ,  $<1/100$ ), рядко ( $\geq 1/10000$ ,  $<1/1000$ ), много рядко ( $<1/10000$ ), в това число изолирани случаи.

##### **Инфекция**

Много рядко: Реактивиране на Herpes simplex, реактивиране на Herpes zoster

##### **Кръв**

Чести: Анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения

Много рядки: Левкопения

##### **Имунна система**

Необичайни: Алергични реакции, включително анафилактични реакции, бронхоспазм/диспнея, ангионевротичен едем на Квинке (Quincke)

Много рядки: Анафилактичен шок

##### **Централна нервна система**

Чести: Симптоматична хипокалциемия (парестезия, тетания), главоболие, безсъние, сънливост.

Необичайни: Пристъпи, възбуда, замаяност, летаргия.

Много рядки: Обърканост, зрителни халюцинации.

##### **Сетивни органи:**

Чести: Конюнктивит.

Необичайни: Увеит (ирит, иридоциклит).

Много рядки: Склерит, еписклерит, ксантопсия.

##### **Сърдечносъдова система**

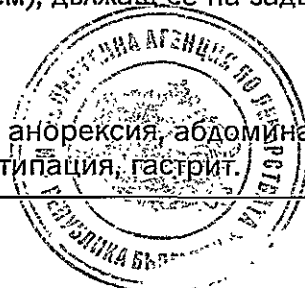
Чести: Хипертония

Необичайни: Хипотония.

Много рядки: Левокамерна сърдечна недостатъчност (диспнея, белодробен едем), застойна сърдечна недостатъчност (едем), дължащ се на задържане на течности.

##### **Гастроинтестинален тракт**

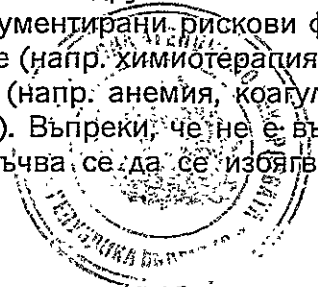
Чести: Гадене, повръщане, анорексия, абдоминална болка, диария, констипация, гастрит.



Необичайни:	Диспепсия.
<b>Кожа</b>	
Чести:	Обрив.
Необичайни:	Пруритус.
<b>Мускулно-скелетна система</b>	
Чести:	Преходна костна болка, артралгия, миалгия, генерализирана болка.
Необичайни:	Мускулни крампи.
<b>Бъбречна система</b>	
Необичайни:	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.
Необичайни:	Отклонения от нормалните стойности на чернодробните тестове, повишение на серумните нива на урея.
Много редки:	Хиперкалиемия, хипернатриемия.

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

Данни натрупани след разрешаване на лекарствения продукт за употреба: много редки случаи на остеонекроза (главно на челюстите) се докладва при пациентите, лекувани с бифосфонати. Много от пациентите са имали признаци на локална инфекция включително остеомиелит. По-голямата част от съобщенията се отнасят за онкологично болни пациенти след зъбна екстракция или друга зъбна хирургия. Остеонекозата 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).

#### 4.9. Предозиране

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

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

#### 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 Aredia 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, Aredia 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 показаха, че Aredia 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, Aredia 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 Aredia. Клиничната и биохимична ремисия на заболяването се доказват чрез сцинтиграфия 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 с урината следва биоекспоненциална крива, с време на полуживот от около 1,6 и 27 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 междолекарствени 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 метод 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 (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.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1. Списък на помощните вещества

Флакони: mannitol, phosphoric acid.

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

### 6.2. Физико-химични 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 Aredia.

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

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

### 6.3. Срок на годност

Флакони, съдържащи 30 mg, 60 mg и 90 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 Aredia 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 запоени ампули от безцветно стъкло.

#### **6.6. Препоръки при употреба**

Най-напред прахообразното вещество във флаконите трябва да се разтвори със стерилна вода за инжекции, т.е. 30 mg, 60 mg или 90 mg в 10 ml. Стерилната вода за инжекции се съхранява в ампули, които се предлагат заедно с флаконите. рН на прясно приготвения разтвор е 6,0-7,4. 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. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Novartis Pharma Services Inc.  
Lichtstrasse 35  
CH-4056 Basel  
Switzerland

### **8. РЕГИСТРАЦИОНЕН № В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ЗЛАХМ**

Aredia powd. inf. 30 mg – 20010287  
Aredia powd. inf. 60 mg – 20020589  
Aredia powd. inf. 90 mg – 20020590

### **9. ДАТА НА ПЪРВОТО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

26.04.1994 г.

### **10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА: 16.11.2004 г.**

