

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

AREDIA 15 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje
AREDIA 30 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilna učinkovina je dinatrijev 3-amino-1-hidroksipropiliden-1,1-bifosfonat pentahidrat (dinatrijev pamidronat).

Ena viala vsebuje 15 mg ali 30 mg sterilnega praška dinatrijevega pamidronata. Viali je priložena ampula z vehiklom, ki vsebuje bodisi 5 ml ali 10 ml sterilne vode za injekcije. 5 ml ampula je priložena 15 mg viali, 10 ml ampula pa je priložena 30 mg viali.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje

bel prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje stanj, povezanih z zvečano aktivnostjo osteoklastov:

- pretežno litične metastaze v kosteh in multipli mielom;
- tumorsko povzročena hiperkalcemija;
- Pagetova bolezen kosti.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Zdravila Aredia ne smemo nikoli dati v obliki bolusne injekcije (glejte poglavje 4.4). Raztopino zdravila Aredia, pripravljeno iz praška v viali, je treba razredčiti v infuzijski raztopini, ki ne vsebuje kalcija (na primer raztopini natrijevega klorida v koncentraciji 9 mg/ml ali raztopini glukoze v koncentraciji 50 mg/ml) in jo infundirati počasi. Zdravila Aredia se ne sme mešati z infuzijskimi raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z raztopino Ringerjevega laktata, in jo je treba dajati kot samostojno intravensko raztopino z ločenim infuzijskim sistemom.

Hitrost infundiranja ne sme preseči 60 mg/h (1 mg/min), koncentracija zdravila Aredia v infuzijski raztopini pa ne sme preseči 90 mg/250 ml. 90-miligramski odmerek običajno damo kot 2-urno infuzijo v 250 ml infuzijske raztopine. Pri bolnikih z multiplim mielomom in bolnikih s tumorsko povzročeno hiperkalcemijo je priporočeno, naj se ne prekorači odmerek 90 mg v 500 ml v času 4-ih ur.

Kanilo skrbno uvedite v razmeroma veliko veno, s čimer boste kar najbolj zmanjšali lokalne reakcije na mestu infuzije.

Odmerjanje

Odrasli in starejši (stari 65 let in več)

Pretežno litične kostne metastaze in multipli mielom

Priporočeni odmerek zdravila Aredia za zdravljenje pretežno litičnih kostnih metastaz in multiplega mieloma je 90 mg v obliki ene infuzije vsake 4 tedne.

Pri bolnikih s kostnimi zasevki, ki dobivajo kemoterapijo v 3-tedenskih presledkih, smemo 90 mg zdravila Aredia dajati tudi v 3-tedenskih razmakih.

Tumorsko povzročena hiperkalcemija

Bolnike je treba pred in med apliciranjem zdravila Aredia primerno rehidrirati.

Celotni odmerek zdravila Aredia, ki naj se uporabi za en cikel zdravljenja, je odvisen od bolnikove začetne koncentracije kalcija v serumu. Spodnje smernice temeljijo na kliničnih podatkih o nekorigiranih vrednostih kalcija, vendar odmerki znotraj razponov veljajo tudi za vrednosti kalcija, korigirane glede na beljakovine ali albumine v serumu pri rehidriranih bolnikih.

Preglednica 1: Priporočeni odmerki glede na raven kalcija v serumu

začetni kalcij v serumu		priporočeni celotni odmerek (mg)
(mmol/l)	(mg %)	
do 3,0	do 12,0	15 – 30
3,0 – 3,5	12,0 – 14,0	30 – 60
3,5 – 4,0	14,0 – 16,0	60 – 90
> 4,0	> 16,0	90

Celotni odmerek zdravila Aredia lahko damo bodisi v eni sami infuziji bodisi v več infuzijah v obdobju 2 do 4 zaporednih dni. Največji odmerek na cikel zdravljenja je 90 mg tako za začetni kot za ponovne cikle.

V 24 do 48 urah po uporabi zdravila Aredia običajno ugotovimo pomembno znižanje serumskega kalcija, vrednosti pa se navadno normalizirajo v 3 do 7 dneh. Če v tem času ne dosežemo normalnih vrednosti kalcija, se lahko da nadaljnji odmerek. Trajanje odziva se med bolniki razlikuje, zdravljenje pa lahko ob ponovitvi hiperkalcemije ponovimo. Dosedanje klinične izkušnje kažejo, da se lahko učinkovitost zdravila Aredia ob naraščanju števila terapij zmanjša.

Pagetova bolezen kosti

Priporočeni celotni odmerek zdravila Aredia za posamezen cikel zdravljenja je 180 do 210 mg. Ta odmerek je mogoče dati bodisi v 6 ločenih odmerkih po 30 mg enkrat na teden (celotni odmerek 180 mg) bodisi v 3 ločenih odmerkih po 60 mg vsak drugi teden. Pri odmerjanju po 60 mg je priporočljivo začeti zdravljenje z začetnim odmerkom 30 mg (tako da je celotni odmerek 210 mg). To shemo zdravljenja, brez začetnega odmerka, je mogoče po 6 mesecih ponoviti, dokler ne pride do remisije bolezni, ponovi pa se tudi v primeru ponovitve bolezni.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Bolnikom s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina <30 ml/min (0.5 ml/s)) zdravila Aredia ne smemo dajati, razen v primerih smrtno nevarne s tumorjem povzročene hiperkalcemije, pri kateri korist odtehta možno tveganje.

Kot pri drugih intravenskih difosfonatih se priporoča spremljanje delovanja ledvic, na primer merjenje serumskega kreatinina pred vsakim odmerkom zdravila Aredia. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Aredia zaradi zasevkov v kosteh ali zaradi multiplega mieloma in pri katerih se pojavijo znaki poslabšanja delovanja ledvic, je treba zdravljenje z zdravilom Aredia prekiniti, dokler se ledvična

funkcija ne vrne v okvir 10 % odstopanja od izhodiščne vrednosti. To priporočilo temelji na klinični študiji, v kateri so poslabšanje delovanja ledvic opredelili takole:

- za bolnike z normalnim izhodiščnim kreatininom zvišanje za 0,5 mg/dl;
- za bolnike z nenormalnim izhodiščnim kreatininom zvišanje za 1,0 mg/dl.

Farmakokinetična študija, opravljena na bolnikih z rakom in normalno ali okvarjeno funkcijo ledvic, kaže, da pri bolnikih z blago (očistek kreatinina 61 do 90 ml/min (1.025 do 1.5 ml/s)) do zmerno ledvično okvaro (očistek kreatinina 30 do 60 ml/min (0.5 do 1 ml/s)) prilagajanje odmerjanja ni potrebno. Pri takih bolnikih hitrost infuzije ne sme preseči 90 mg/4 h (približno 20 do 22 mg/h).

Okvara jeter

Farmakokinetična študija kaže, da pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih s hudo okvaro jeter uporabe zdravila Aredia niso proučevali, zato je pri dajanju zdravila Aredia tem bolnikom potrebna previdnost (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Na voljo je malo podatkov glede učinkovitosti in varnosti uporabe zdravila Aredia pri pediatričnih bolnikih, zato se uporabe zdravila Aredia pri otrocih ne priporoča.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na pamidronat ali druge difosfonate ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Zdravila Aredia ne smemo nikoli dati v obliki bolusne injekcije, ampak ga moramo vedno razredčiti in dati kot počasno intravensko infuzijo (glejte poglavje 4.2).

Pred aplikacijo zdravila Aredia je treba bolnike pregledati in se prepričati, ali so primerno hidrirani. To je posebno pomembno pri bolnikih, ki prejemajo diuretična zdravila.

Po uvedbi zdravljenja z zdravilom Aredia je treba spremljati standardne s hiperkalcemijo povezane presnovne parametre, vključno s kalcijem, fosfati, magnezijem in kalijem v serumu. Bolniki, ki so bili operirani na ščitnici, utegnejo biti še posebej dovzetni za razvoj hipokalcemije zaradi relativnega hipoparatiroidizma.

Pri bolnikih z boleznimi srca, posebno pri starejših, lahko dodatna obremenitev s fiziološko raztopino pospeši nastanek srčnega popuščanja (popuščanje levega prekata ali kongestivno popuščanje srca), zato se je treba izogibati prekomerni hidraciji, še posebej pri bolnikih s tveganjem za popuščanje srca. K poslabšanju stanja lahko prispeva tudi povišana telesna temperatura (gripi podobni simptomi).

Pri bolnikih z anemijo, levkopenijo ali trombocitopenijo so potrebne redne hematološke kontrole.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

Difosfonate, vključno z zdravilom Aredia, povezujejo s toksičnostjo za ledvice, ki se kaže kot poslabšanje delovanja ledvic in potencialna odpoved ledvic. O poslabšanju delovanja ledvic in napredovanju bolezni do odpovedi ledvic ter dialize so poročali pri bolnikih po začetnem odmerjanju oziroma po enem samem odmerku zdravila Aredia. O poslabšanju delovanja ledvic (vključno z odpovedjo ledvic) so poročali tudi pri bolnikih z multiplim mielomom po dolgotrajnem zdravljenju z zdravilom Aredia.

Zdravilo Aredia se nespremenjeno izloča predvsem skozi ledvice (glejte poglavje 5.2), tako da je nevarnost neželenih učinkov na ledvicah večja pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic.

Zaradi nevarnosti klinično pomembnega poslabšanja funkcije ledvic, ki lahko napreduje v odpoved ledvic, posamezni odmerki zdravila Aredia ne smejo preseči 90 mg, upoštevati pa je treba tudi priporočeni čas infuzije (glejte poglavje 4.2).

Kot pri drugih intravenskih difosfonatih se priporoča spremljanje delovanja ledvic, na primer merjenje serumskega kreatinina pred vsakim odmerjanjem zdravila Aredia.

Pri bolnikih, ki dolgotrajno prejema pogoste infuzije zdravila Aredia, posebno tistih, ki imajo predobstoječo bolezen ledvic ali so nagnjeni k okvari ledvic (na primer bolniki z multiplim mielomom in/ali tumorsko povzročeno hiperkalciemijo), je treba ovrednotiti standardne laboratorijske in klinične parametre delovanja ledvic pred vsakim odmerjanjem zdravila Aredia.

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Aredia zaradi zasevkov v kosteh ali zaradi multiplega mieloma, je treba dajanje zdravila prekiniti, če se ledvična funkcija poslabša (glejte poglavje 4.2).

Zdravila Aredia se ne sme dajati sočasno z drugimi difosfonati, ker njihovi kombinirani učinki niso raziskani.

Okvara jeter

Ker kliničnih podatkov pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni na voljo, za to skupino bolnikov ni mogoče dati posebnih priporočil. Pri dajanju zdravila Aredia tem bolnikom je zato potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Nosečnost in dojenje

Zdravila Aredia se ne sme dajati nosečnicam, razen v primerih hiperkalciemije, ki bi ogrožala življenje. V času zdravljenja se je potrebno izogibati dojenju (glejte poglavje 4.6).

Nadomeščanje kalcija in vitamina D

Bolnikom s pretežno litičnimi metastazami v kosteh ali multiplim mielomom, ki nimajo hiperkalciemije in bi pri njih lahko prišlo do pomanjkanja kalcija ali vitamina D, ter bolnikom s Pagetovo boleznijo kosti, je treba dodajati kalcij in vitamin D v peroralni obliki, da bi čimbolj zmanjšali nevarnost hipokalciemije.

Osteonekroza čeljustnic

O osteonekrozi čeljustnic so poročali predvsem pri bolnikih z rakom, ki so se zdravili z difosfonati, vključno z zdravilom Aredia. Številni od teh bolnikov so prejeli tudi kemoterapijo in kortikosteroide. Mnogi so imeli znake lokalne infekcije vključno z osteomielitisom.

Izkušnje v obdobju trženja in objavljeni primeri nakazujejo večjo pogostnost osteonekroze čeljustnic pri nekaterih vrstah raka (napredovali rak dojke, multipli mielom) in določenih težavah z zobmi (ekstrakcija zoba, periodontalna bolezen, lokalne poškodbe, vključno s slabo prilegajočo se zobno protezo).

Bolniki morajo skrbeti za ustrezno ustno higieno in pred zdravljenjem z difosfonati opraviti zobozdravstveni pregled in potrebne preventivne zobozdravstvene posege.

Med zdravljenjem naj se ti bolniki kolikor mogoče izogibajo invazivnim zobozdravstvenim postopkom. Pri bolnikih, ki se jim med difosfonatnim zdravljenjem razvije osteonekroza čeljustnic, lahko zobozdravstvene operacije stanje poslabšajo. Za bolnike, pri katerih so potrebni zobozdravstveni posegi, ni na voljo podatkov, ki bi kazali, ali prekinitev difosfonatnega zdravljenja zmanjša nevarnost osteonekroze čeljustnic. Načrt zdravljenja vsakega bolnika naj usmerja klinična presoja lečečega zdravnika na podlagi ocene razmerja med koristmi in tveganjem za vsakega bolnika posebej.

Atipičen zlom stegenice

Pri zdravljenju z difosfonati, še posebej pri dolgotrajnem zdravljenju osteoporoze, so poročali o atipičnih subtrohanternih zlomih stegenice in zlomih diafize stegenice. Ti prečni ali kratki poševni zlomi se lahko pojavljajo kjerkoli na stegenici, od mesta tik pod malim trohanterjem do tik nad suprakondilarno grčo. Zlomi so se pojavljali po minimalni poškodbi ali brez nje. Nekateri bolniki občutijo bolečino v stegnu ali dimljah, ki je pogosto povezana z značilnostmi stresnega zloma in se pojavi več tednov ali mesecev pred pojavom popolnega zloma stegenice. Zlomi so pogosto obojestranski; zato je treba pri bolnikih, ki so utrpeli zlom srednjega dela stegenice in se zdravijo z difosfonati, pregledati tudi drugo stegenico. Poročali so tudi o slabem celjenju teh zlomov. Pri bolnikih, pri katerih obstaja sum na atipičen zlom stegenice, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z difosfonati do pregleda, na katerem bo ovrednoteno razmerje med koristmi in tveganji za posameznega bolnika.

Bolnikom je treba svetovati, naj v času zdravljenja z difosfonati sporočijo kakršnekoli bolečine v stegnu, kolku ali dimljah, vsakega bolnika z navedenimi simptomi pa je treba pregledati glede nepopolnega zloma stegenice.

Mišičnoskeletne bolečine

Iz izkušenj v obdobju trženja pri bolnikih, ki so dobivali difosfonate, vključno z zdravilom Aredia, so poročali o hudih bolečinah v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki so bolnike občasno onesposobile. Čas do pojava simptomov je bil različen: od enega dneva do nekaj mesecev po začetku zdravljenja. Pri večini bolnikov je prišlo do olajšanja po prekinitvi zdravljenja. Pri nekaterih od teh bolnikov so se simptomi ponovili ob ponovni uporabi istega zdravila ali drugega difosfonata.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilo Aredia kaže majhen potencial za interakcije z drugimi zdravili (glejte poglavje 5.2). Zdravilo Aredia se daje sočasno s pogosto uporabljanimi zdravili za zdravljenje raka, ne da bi prišlo do medsebojnega delovanja.

Opažene interakcije, ki jih je treba upoštevati

Pri bolnikih s težko hiperkalcemijo se zdravilo Aredia uporablja v kombinaciji s kalcitoninom, kar ima za posledico sinergističen učinek, ki povzroči hitrejši padec serumskega kalcija.

Predvidene interakcije, ki jih je treba upoštevati

Pri uporabi zdravila Aredia z drugimi potencialno nefrotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost.

Pri bolnikih z multiplim mielomom se utegne nevarnost poslabšanja delovanja ledvic zvečati, če zdravilo Aredia dajemo v kombinaciji s talidomidom.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi in kontracepcijski ukrepi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

O uporabi zdravila Aredia pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih niso dale nedvoumnih dokazov za teratogeno delovanje zdravila (glejte poglavje 5.3). Pamidronat lahko s svojim farmakološkim delovanjem na homeostazo kalcija predstavlja tveganje za plod/novorojenčka. Pamidronat, apliciran živalim v študiji med celotnim obdobjem gestacije, lahko povzroča motnje mineralizacije kosti, zlasti pri dolgih kosteh, pri katerih je zato prišlo do vzdolžne ukrivljenosti.

Možno tveganje za ljudi ni znano, zato se zdravila Aredia ne sme dajati nosečnicam razen v primerih hiperkalcemije, ki bi ogrožala življenje.

Dojenje

Na voljo je zelo malo podatkov, le-ti pa kažejo, da je koncentracija pamidronata v materinem mleku pod mejo merljivosti. Poleg tega je pri peroralnem vnosu biološka uporabnost učinkovine majhna, zato skorajda ni možnosti, da bi pri dojenem otroku prišlo do absorpcije pamidronata v celoti (glejte poglavje 5.2). Ker pa je izkušenj res izjemno malo in obstaja možnost, da bi pamidronat pomembno vplival na mineralizacijo kosti, se je treba v času zdravljenja izogibati dojenju.

Plodnost

Podatkov ni na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti, da se po infuziji zdravila Aredia lahko pojavi somnolenca in/ali omotica. V takem primeru bolniki ne smejo upravljati motornih vozil, uporabljati potencialno nevarnih strojev in opravljati drugih dejavnosti, ki bi zaradi zmanjšane zbranosti lahko postale nevarne.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Neželeni učinki zdravila Aredia so navadno blagi in prehodni. Najpogostejša neželena učinka sta asimptomatska hipokalcemija in povišana telesna temperatura (zvišanje telesne temperature za 1 do 2 °C), ki se značilno pojavljata v prvih 48 urah po infuziji. Povišana telesna temperatura navadno izzveni sama od sebe in je ni potrebno zdraviti.

Mnogi od navedenih neželenih učinkov so lahko povezani z osnovno boleznijo.

Pregled neželenih učinkov iz kliničnih preskušanj

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj (preglednica 2) so naštet v skladu s skupinami organskih sistemov po klasifikaciji MedDRA. Znotraj vsake skupine organskih sistemov so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, najbolj pogosti najprej. Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Poleg tega so neželeni učinki v razvrstitvah pogostnosti razvrščeni po naslednjem dogovoru (CIOMS III): zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), pogostnost neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Neželeni učinki

Infekcijske in parazitske bolezni zelo redki:	reaktivacija okužbe z virusom Herpes simplex, reaktivacija okužbe z virusom Herpes zoster
Bolezni krvi in limfatičnega sistema pogosti:	anemija, trombocitopenija, limfocitopenija, levkopenija
Bolezni imunskega sistema občasni:	alergijske reakcije vključno z anafilaktoidnimi reakcijami, bronhospazem/dispneja, Quinckejev (angionevrotični) edem
zelo redki:	anafilaktični šok
Presnovne in prehranske motnje zelo pogosti:	hipokalcemija, hipofosfatemija
pogosti:	hipokaliemija, hipomagneziemija
zelo redki:	hiperkaliemija, hipernatriemija
Bolezni živčevja pogosti:	simptomatska hipokalcemija (tetanija, parestezije), glavobol, nespečnost, somnolenca
občasni:	konvulzije, letargija, agitiranost, omotica

zelo redki:	zmedenost, vidne halucinacije
Očesne bolezni	
pogosti:	konjunktivitis
občasni:	uveitis (iritis, iridociklitis)
zelo redki:	skleritis, episkleritis, ksantopsija
Srčne bolezni	
pogosti:	atrijska fibrilacija
zelo redki:	popuščanje levega prekata (dispneja, pljučni edem), kongestivno popuščanje srca (edem) zaradi preobremenitve s tekočino
Žilne bolezni	
pogosti:	hipertenzija
občasni:	hipotenzija
Bolezni prebavil	
pogosti:	navzea, bruhanje, anoreksija, bolečine v trebuhu, driska, obstipacija, gastritis
občasni:	dispepsija
Bolezni kože in podkožja	
pogosti:	izpuščaj
občasni:	pruritus
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
pogosti:	prehodna bolečina v kosteh, artralgija, mialgija, generalizirana bolečina
občasni:	mišični krči
Bolezni sečil	
občasni:	akutna odpoved ledvic
redki:	fokalna segmentna glomeruloskleroza vključno s kolapsno različico, nefrotski sindrom
zelo redki:	poslabšanje predobstoječe bolezni ledvic, hematurija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
zelo pogosti:	povišana telesna temperatura in gripi podobni simptomi, ki jih včasih spremljajo splošno slabo počutje, okorelost, utrujenost in vročinski oblivi
pogosti:	reakcije na mestu infundiranja (bolečina, rdečina, otekline, zatrdlina, flebitis, tromboflebitis)
Preiskave	
pogosti:	zvišanje serumskega kreatinina
občasni:	nenormalni jetrni funkcijski testi, zvišanje serumske sečnine

Neželeni učinki iz spontanih poročanj in literaturnih primerov (pogostnost neznana)

Naslednje neželene učinke so opisovali med uporabo zdravila Aredia po pridobitvi dovoljenja za promet. Ker ni mogoče določiti velikosti populacije, iz katere izhajajo opisani primeri, in nanje vplivajo moteči dejavniki, ni mogoče zanesljivo ugotoviti njihove pogostnosti (zato so kategorizirani kot pogostnost neznana) oziroma vzročne povezave z izpostavljenostjo zdravilu.

Očesne bolezni: vnetje v očesni votlini.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora: sindrom dihalne stiske pri odraslih, intersticijska bolezen pljuč.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva: hude bolečine v kosteh, sklepih in/ali mišicah, ki bolnika občasno onemogočijo, osteonekroza čeljustnic. Pri uporabi difosfonatov, med

katere sodi tudi zdravilo Aredia, so poročali o primerih atipičnih subtrohanternih in diafiznih zlomov stegenice (neželeni učinek, ki je značilen za to skupino zdravil).

Bolezni sečil: bolezni ledvičnih tubulov, tubulointersticijski nefritis in glomerulonefropatije.

Opis izbranih neželenih učinkov (značilnih za to skupino zdravil)

Atrijska fibrilacija: V enem kliničnem preskušanju, v katerem so primerjali učinke zoledronske kisline (4 mg) in pamidronata (90 mg), so ugotovili večje število z atrijsko fibrilacijo povezanih neželenih učinkov v skupini, ki je prejela pamidronat (12/556, 2,2%), kot v skupini, ki je prejela zoledronsko kislino (3/563, 0,5 %). O izoliranih primerih večje pojavnosti atrijske fibrilacije so poročali tudi v nekaj študijah z drugimi difosfonati. Mehanizem večje pogostnosti pojavljanja atrijske fibrilacije pri posameznih študijah z nekaterimi difosfonati, vključno z zdravilom Aredia, ni znan.

Osteonekroza čeljustnic: Primere osteonekroze (predvsem osteonekroze čeljustnic) so opisovali večinoma pri bolnikih z rakom, ki so se zdravili z difosfonati, kar vključuje tudi zdravilo Aredia (pogostnost občasna). Številni od teh bolnikov so imeli znake lokalne infekcije, vključno z osteomielitisom. Večina teh poročil se je nanašala na bolnike z rakom po ekstrakciji zoba ali drugih stomatoloških kirurških posegih. Za osteonekrozo čeljustnic obstaja več dobro dokumentiranih dejavnikov tveganja, vključno z diagnozo raka, drugimi sočasnimi terapijami (npr. kemoterapija, radioterapija, kortikosteroidi) in sočasnimi boleznimi ali motnjami (npr. anemija, koagulopatije, okužbe, obstoječe ustne bolezni). Čeprav vzročne povezave niso ugotovili, se je smiselno izogibati stomatološkemu kirurškemu posegom, ker je lahko v tem primeru okrevanje podaljšano (glejte poglavje 4.4). Podatki nakazujejo večjo pogostnost osteonekroze čeljustnic pri nekaterih vrstah raka (napredovali rak dojke in multipli mielom).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: +386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolnike, ki so dobili večje odmerke od priporočenih, je treba skrbno spremljati. V primeru klinično pomembne hipokalcemije s parestezijami, tetanijo in hipotenzijo lahko težave odpravimo z infuzijo kalcijevega glukonata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z učinkom na strukturo in mineralizacijo kosti, oznaka ATC: M05BA03.

Mehanizem delovanja

Natrijev pamidronat, aktivna učinkovina zdravila Aredia, je močan zaviralec osteoklastične resorpcije kosti. Močno se veže na kristale hidroksiapatita in zavira nastajanje in raztapljanje teh kristalov *in vitro*. Inhibicija osteoklastne resorpcije kosti *in vivo* je lahko vsaj deloma posledica vezave zdravila na kostne minerale.

Pamidronat preprečuje dostop predstopenj osteoklastov v kost in njihovo poznejšo transformacijo v zrele osteoklaste, ki resorbirajo kost. Izgleda pa, da je prevladujoči način delovanja na kost vezanega difosfonata *in vitro* in *in vivo* lokalni in direktni antiresorptivni učinek.

Farmakodinamični učinki

Ekperimentalne študije so pokazale, da pamidronat zavira tumorsko povzročeno osteolizo, če ga damo bodisi pred bodisi sočasno z inokulacijo s tumorskimi celicami ali transplantacijo tumorskih celic. Za biokemijske spremembe, ki zrcalijo zaviralni učinek zdravila Aredia na tumorsko povzročeno hiperkalcemijo, je značilno znižanje serumskega kalcija in fosfata, sekundarno pa zmanjšanje izločanja kalcija, fosfata in hidroksiprolina v urinu.

Hiperkalcemija lahko povzroči zmanjšanje volumna ekstracelularne tekočine in zmanjšanje hitrosti glomerulne filtracije (GF). Zdravilo Aredia z obvladovanjem hiperkalcemije pri večini bolnikov izboljša GF in zniža zvišano koncentracijo serumskega kreatinina.

Klinični preskusi pri bolnikih s pretežno litičnimi kostnimi zasevki ali multiplim mielomom so pokazali, da je zdravilo Aredia preprečilo ali zakasnilo z okostjem povezane dogodke (hiperkalcemijo, frakture, zdravljenje z obsevanjem, operacije na kosteh, kompresijo hrbtenjače) in zmanjšalo bolečine v kosteh. Kadar so zdravilo Aredia uporabljali v kombinaciji s standardnim zdravljenjem proti raku, je povzročilo zakasnitev napredovanja zasevkov v kosteh. Poleg tega se lahko pri osteolitičnih kostnih metastazah, ki so se izkazale za neodzivne na citotoksično in hormonsko zdravljenje, pokažejo rentgenološki znaki stabilizacije bolezni ali skleroze.

Pagetova bolezen kosti, za katero so značilni lokalni predeli zvečane resorpcije in nastajanja kosti s kakovostno spremenjenim preoblikovanjem kosti, se dobro odziva na zdravljenje z zdravilom Aredia. Klinično in biokemijsko remisijo bolezni so pokazali s scintigrafijo kosti, znižanjem hidroksiprolina v urinu in serumske alkalne fosfataze in z izboljšanjem simptomov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Splošne značilnosti

Pamidronat ima veliko afiniteto za kalcificirana tkiva in popolne odstranitve pamidronata iz telesa v časovnem okviru eksperimentalnih študij niso opazili. Kalcificirana tkiva zato veljajo za mesto "navidezne eliminacije".

Absorpcija

Dinatrijev pamidronat dajemo v intravenski infuziji. Absorpcija je torej popolna, po definiciji, ob koncu infuzije.

Porazdelitev

Po začetku infuzije se plazemska koncentracija pamidronata hitro zviša, po prekinitvi infuzije pa hitro pade. Navidezni razpolovni čas v plazmi je okrog 0,8 ure. Zato se navidezne koncentracije v stanju ravnovesja dosežejo z infuzijami, ki trajajo dlje kot 2 do 3 ure. Največje plazemske koncentracije pamidronata, ki so okrog 10 nmol/ml, so dosežene po intravenski infuziji odmerka 60 mg, danega v času 1 ure.

Pri živalih in človeku se v telesu zadrži podoben odstotek odmerka po vsakem odmerku dinatrijevega pamidronata. Kopičenje pamidronata v kosteh torej ni omejeno s kapaciteto in je odvisno samo od celotnega apliciranega kumulativnega odmerka.

Odstotek po krvi krožečega pamidronata, vezanega na plazemske beljakovine, je razmeroma majhen (okrog 54 %) in se zveča, kadar se koncentracija kalcija patološko zveča.

Biotransformacija

Jetni in presnovni očistek pamidronata sta manj pomembna. Zdravilo Aredia tako kaže majhen potencial za medsebojno delovanje z zdravili tako na presnovni ravni kot na ravni vezave na beljakovine (glejte zgoraj).

Izločanje

Ni videti, da bi se pamidronat odstranjeval iz telesa z biotransformacijo. Odstranjuje se skoraj izključno z izločanjem skozi ledvici. Po intravenski infuziji se v prvih 72 urah v urinu izloči okrog 20 do 55 % odmerka v obliki nespremenjenega pamidronata. V časovnem okviru eksperimentalnih študij se preostali delež odmerka zadrži v telesu. Odstotek v telesu zadržanega odmerka je neodvisen tako od odmerka (v razponu od 15 do 180 mg) kot od hitrosti infuzije (v razponu od 1,25 do 60 mg/h). Eliminacija pamidronata v urinu je bieksponencialna, z navideznima razpolovnima časoma okrog 1,6 ure in 27 ur. Navidezni celotni plazemski očistek je okrog 180 ml/min (3 ml/s), navidezni ledvični očistek pa okrog 54 ml/min (0,9 ml/s). Ledvični očistek pamidronata kaže tendenco soodvisnosti z očistkom kreatinina.

Posebne skupine bolnikov

Okvare jeter

Farmakokinetiko pamidronata so proučevali pri bolnikih moškega spola z rakom, pri katerih je bila nevarnost zasevkov v kosteh, z normalnim delovanjem jeter (n=6) in blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter (n=9). Vsak bolnik je prejel en sam 90-miligramski odmerek zdravila Aredia, infundiran v času 4-ih ur. Čeprav je bila v farmakokinetiki med bolniki z normalnim in tistimi z zmanjšanim delovanjem jeter statistično značilna razlika, razlika ni bila ocenjena kot klinično pomembna. Bolniki z okvaro jeter so kazali višje vrednosti povprečne površine pod krivuljo (AUC 39,7 %) in maksimalne koncentracije (C_{max} 28,6 %). Kljub temu se je pamidronat še vedno hitro očistil iz plazme. 12 do 36 ur po infuziji zdravila so bile koncentracije učinkovine pri bolnikih pod mejo zaznavnosti. Ker se zdravilo Aredia daje v mesečnih presledkih, ne pričakujemo kopičenja zdravila. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter se spreminjanja sheme odmerjanja zdravila Aredia ne priporoča (glejte poglavje 4.2).

Okvare ledvic

Farmakokinetična raziskava, opravljena pri bolnikih z rakom, ni pokazala nobenih razlik plazemske AUC pamidronata med bolniki z normalno funkcijo ledvic in bolniki z blago do zmerno ledvično okvaro. Pri bolnikih s težko okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min (0,5 ml/s)) je bila AUC pamidronata približno trikrat višja kot pri bolnikih z normalno funkcijo ledvic (očistek kreatinina > 90 ml/min (1,5 ml/s)).

Starejši bolniki

Za to populacijo ni na voljo ustreznih podatkov.

Pediatrična populacija

Za to populacijo ni na voljo ustreznih podatkov.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Za toksičnost enkratnega odmerka pamidronata po i.v. izpostavljenosti so značilni neposredni (citotoksični) učinki na organe z obilno preskrbo s krvjo, posebno ledvici.

Vpliv toksičnosti na sposobnost razmnoževanja

V študijah z bolusnimi intravenskimi odmerki pri podganah in kuncih so ugotovili, da pamidronat povzroča maternalno toksičnost in vpliva na zarodek/plod, če se uporablja v času razvoja organov v odmerkih, ki so 0,6 do 8,3-krat višji od najvišjega priporočenega enkratnega odmerka za intravensko infundiranje pri človeku. Ker se je pokazalo, da zdravilo Aredia pri podganah lahko prehaja preko placentarne bariere in da ima pri podganah in kuncih jasne maternalne in ne-teratogene učinke na zarodek/plod, se ga ženskam med nosečnostjo ne sme dajati.

Difosfonati se vgradijo v kostni matriks, od koder se postopoma sproščajo v obdobjih od več tednov do več let. Obseg vgradnje difosfonata v kost pri odraslem in s tem tudi količina difosfonata, ki se lahko sprošča nazaj v sistemski obtok, je neposredno odvisna od skupnega odmerka in trajanja uporabe difosfonatov. Na voljo je le malo podatkov o tveganju za plod pri človeku, vendar vemo, da difosfonati škodujejo plodu pri živalih. Podatki iz študij na živalih nakazujejo, da je pri plodu privzem difosfonatov v kost večji kot pri materi. Zato obstaja teoretično tveganje za plod (npr. razvoj skeletnih in drugih nepravilnosti), če ženska zanosi po zaključku cikla difosfonatnega zdravljenja. Vpliv dejavnikov, kot so čas med ukinitvijo zdravljenja z difosfonati in zanositvijo, vrsta uporabljenega difosfonata in način aplikacije (intravenski v primerjavi s peroralnim), na navedeno tveganje ni ugotovljen.

Študija pri doječih podganah je pokazala, da pamidronat prehaja v mleko.

Mutagenost in kancerogeni potencial

Učinkovina ni mutagena in ne kaže kancerogenega potenciala.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Viale s praškom:
manitol,
fosforjeva (V) kislina (za uravnavanje pH).

Ampule z vehiklom:
voda za injekcije.

6.2 Inkompatibilnosti

Študije s steklenicami in tudi z infuzijskimi vrečkami, izdelanimi iz polivinilklorida in polietilena (tovarniško napolnjenimi z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml) niso pokazale inkompatibilnosti z zdravilom Aredia.

Da ne bi prišlo do možnih inkompatibilnosti, je treba pripravljeno raztopino zdravila Aredia razredčiti z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml.

Pripravljene raztopine zdravila Aredia ne smemo mešati z raztopinami, ki vsebujejo kalcij ali druge dvovalentne katione, na primer z Ringerjevo raztopino.

6.3 Rok uporabnosti

Viale s 15 mg oziroma 30 mg praška in ampule z vehiklom: 3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Pripravljena raztopina je kemično in fizikalno obstojna pri sobni temperaturi 24 ur. Vendar je z mikrobiološkega stališča zaželeno, da zdravilo porabite takoj po aseptični pripravi in razredčenju.

Če se zdravila ne uporabi takoj, je za trajanje in razmere shranjevanja pred uporabo odgovoren zdravstveni delavec. Celotni čas od priprave, razredčenja in hranjenja v hladilniku pri 2 do 8 °C, do zaključene aplikacije ne sme preseči 24 ur.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Brezbarvne steklene vial (steklo tipa III) z volumnom 10 ml in pokrovčkom iz derivata butilne gume.

Vehikel je pakiran v zataljenih brezbarvnih steklenih ampulah (steklo tipa I).

Aredia 15 mg: škatla vsebuje 4 vial po 15 mg in 4 ampule po 5 ml vode za injekcije.

Aredia 30 mg: škatla vsebuje 2 viali po 30 mg in 2 ampuli po 10 ml vode za injekcije.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Prašek v vialah je treba najprej raztopiti v sterilni vodi za injekcije, t.j. 15 mg v 5 ml, 30 mg pa v 10 ml. Sterilna voda za injekcije je na voljo v ampulah, ki so priložene vialam. pH pripravljene raztopine je 6,0-7,0. Pripravljeno raztopino je treba pred uporabo dodatno razredčiti z infuzijsko raztopino, ki ne vsebuje kalcija (raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml ali raztopino glukoze 50 mg/ml). Pomembno je, da se prašek popolnoma raztopi, preden odvezmete pripravljeno raztopino za razredčenje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

Dodatne informacije

Za vse morebitne dodatne informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

Novartis Pharma Services Inc.
Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57
SI-1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Aredia 15 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje: 5363-I-784/09

Aredia 30 mg prašek in vehikel za koncentrat za raztopino za infundiranje: 5363-I-785/09

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03. 11. 1998

Datum zadnjega podaljšanja: 02. 07. 2009

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13. 03. 2014