

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Dinatriumpamidronaatpentahydraat, overeenkomende met 15 of 30 mg dinatriumpamidronaat (anh).  
Water voor injectie 5 of 10 ml. De ampullen met water voor injectie van 5 ml worden geleverd bij de injectieflacons van 15 mg en de ampullen met water voor injectie van 10 ml worden geleverd bij de injectieflacons van 30 mg.

Voor hulpstoffen, zie 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Behandeling van tumor-geïnduceerde hypercalciëmie (TIH).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Aredia dient alleen te worden gebruikt door artsen die ervaring hebben met de toediening van intraveneuze bisfosfonaten.

Aredia mag nooit als een bolus-injectie worden toegediend (zie 4.4 "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").  
Het poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie dient eerst te worden opgelost in steriel water voor injectie (15 mg in 5 ml en 30 mg in 10 ml).  
Het is van belang dat het poeder volledig opgelost is, voordat de gereconstitueerde oplossing verder verdund wordt. De gereconstitueerde oplossing wordt toegevoegd aan een daarmee verenigbare, voor intraveneuze infusie bestemde, calciumvrije oplossing (b.v. NaCl 0,9% m/v of 5% glucose) en langzaam geïnfundeerd.

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
 Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

De infusiesnelheid mag de 15 mg/uur nooit overschrijden en de concentratie Aredia in de infuusvloeistof mag niet hoger zijn dan 30 mg/250 ml, aangezien hypercalciëmie ten gevolge van een maligne aandoening kan leiden tot subklinische nierfunctiestoornissen. Derhalve moet de gereconstitueerde oplossing worden toegevoegd aan minimaal 120 ml (15 mg) respectievelijk 240 ml (30 mg) infusievloeistof. Om de kans op lokale reacties op de infusieplaats tot een minimum te beperken, dient de canule in een relatief grote ader te worden ingebracht. De werkzaamheid en de veiligheid bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Aredia mag pas worden toegediend na adequate rehydratie. De aanbevolen totale doses voor iedere kuur met dinatriumpamidronaat hangen samen met de aanvangsconcentraties van calcium in het plasma. De volgende richtlijnen zijn ontleend aan klinische gegevens bij ongecorrigeerde calciumwaarden. De aangegeven doseringen zijn echter ook toepasbaar bij calciumwaarden, gecorrigeerd voor serumproteïnen bij gerehydrateerde patiënten.

Initiële concentratie calcium in het serum		Aanbevolen totale
(mmol/L)	(mg %)	dosis (mg)
tot 3,0	tot 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		90

De totale dosis Aredia kan als een éénmalige infusie worden toegediend, of verdeeld over 2-4 opeenvolgende dagen. De maximale dosis van dinatriumpamidronaat per therapeutische kuur is 90 mg zowel voor de aanvangstherapie als voor de herhaalde behandeling.

In het algemeen wordt een belangrijke afname in de calciumconcentratie in het serum gezien tussen 24 en 48 uur na toediening van Aredia, en een normalisatie wordt gewoonlijk bereikt binnen 3-7 dagen. Indien binnen deze periode geen normalisatie wordt bereikt, kan een volgende dosis worden gegeven. De duur van de respons kan variëren van patiënt tot patiënt en de behandeling kan worden herhaald wanneer de hypercalciëmie terugkeert. De tot dusverre opgedane klinische ervaring heeft aan het licht gebracht dat er naarmate het aantal behandelingen toeneemt of in gevallen van een gevorderd stadium van kanker mogelijk een zwakker therapeutisch effect optreedt.

Toediening bij patiënten met gestoorde nierfunctie:

Reductie van de dosering is wellicht aan te bevelen wanneer sprake is van een matig gestoorde nierfunctie met serumcreatininewaarden van 220-430

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

$\mu\text{mol/l}$ . (Zie voor serumcreatininewaarden boven 430  $\mu\text{mol/l}$  4.3 "Contra-indicaties").

Toediening bij patiënten met gestoorde leverfunctie:  
Een farmacokinetische studie geeft aan dat er geen dosis aanpassing nodig is bij patiënten met een licht tot matig abnormale lever functie (zie 5.2 "Farmacokinetische eigenschappen")

### **4.3 Contra-indicaties**

Bekende overgevoeligheid voor Aredia of andere bisfosfonaten.  
Aan patiënten met ernstige nierinsufficiëntie (serumcreatininewaarden groter dan 430  $\mu\text{mol/l}$ ) moet Aredia niet worden toegediend, omdat de effecten van Aredia bij zulke patiënten nog niet bekend zijn.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Dinatriumpamidronaat mag nooit als bolusinjectie worden gegeven omdat er calciumneerslagen in de nier kunnen ontstaan en bovendien ernstige lokale reacties of thromboflebitis. De inhoud van de vial moet altijd worden verdund en daarna worden toegediend als een langzame intraveneuze infusie (zie 4.2 "Dosering en wijze van toediening").  
Dien het dinatriumpamidronaat nooit toe samen met andere bisfosfonaten omdat de gecombineerde effecten niet onderzocht zijn.

Bij toediening van Aredia zijn zowel vroege als late (na 48 uur) allergische reacties gerapporteerd (zie 4.8 "Bijwerkingen").

De elektrolyten, calcium en fosfaat in het serum na de aanvang van de therapie met Aredia gevolgd worden.

Bij patiënten die behandeld worden met Aredia, in het bijzonder diegenen met reeds bestaande nierziekten, moet periodiek een evaluatie van de standaard laboratorium- en klinische parameters van de nierfunctie uitgevoerd worden. Aredia is niet onderzocht bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Bij deze patiënten moet de arts beslissen of de risico's opwegen tegen de potentiële voordelen.

Omdat er geen klinische gegevens beschikbaar zijn van patiënten met een ernstige leverafwijking kunnen er geen speciale aanbevelingen gedaan worden voor deze patiënten populatie.

Bij patiënten met hartziekten, en in het bijzonder oudere patiënten, kan een additionele NaCl-belasting hartfalen bespoedigen (linker ventrikelfalen of congestief hartfalen).

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

De kans op het ontstaan van hypocalciëmie, gepaard gaande met klachten van tintelingen en paresthesieën, is aanwezig, in het bijzonder bij de hogere doseringen.

Er is tot nu toe nog geen klinische ervaring opgedaan met het gebruik van Aredia bij kinderen.

Hypercalciëmie kan nierinsufficiëntie veroorzaken of verergeren. Bij klinisch onderzoek van bisfosfonaten bij patiënten met hypercalciëmie ten gevolge van maligne aandoeningen is incidenteel een lichte tot matige afwijking van de nierfunctie waargenomen (verhoogd serumcreatinine en/of bloedureum). Deze veranderingen bleken na beëindiging van de kuur reversibel of zij bleven constant. Bij enkele patiënten met een reeds bestaande nierinsufficiëntie, of bij hen die potentieel nefrotoxische farmaca hadden ontvangen, werd echter soms een verdergaande vermindering van de nierfunctie vastgesteld.

Het verdient daarom aanbeveling tijdens de behandeling met Aredia de nierfunctie adequaat te controleren (serumcreatinine en/of bloedureum).

Hypercalciëmie veroorzaakt door hyperparathyreoïdie reageert niet op bisfosfonaten. Bij patiënten met maligne aandoeningen kunnen beide vormen van hypercalciëmie naast elkaar vóórkomen en een behandeling met bisfosfonaten kan in dergelijke gevallen onvoldoende effect teweeg brengen.

Osteonecrose van het kaakbeen werd gerapporteerd bij kankerpatiënten die behandelingschema's kregen met onder andere bisfosfonaten. Vele van deze patiënten kregen ook chemotherapie en corticosteroiden. Het merendeel van deze gevallen werd in verband gebracht met tandheelkundige ingrepen, waaronder tandextracties. Velen vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis.

Een tandheelkundig onderzoek met geschikte preventieve tandheelkunde moet worden overwogen alvorens een behandeling met bisfosfonaten wordt ingesteld bij patiënten met concomitante risicofactoren (b.v. kanker, chemotherapie, corticosteroiden, gebrekkige mondhygiëne).

Gedurende hun behandeling moeten deze patiënten invasieve tandheelkundige ingrepen vermijden, indien mogelijk. Bij patiënten die osteonecrose van het kaakbeen ontwikkelen tijdens een therapie met bisfosfonaten, kan een tandheelkundige ingreep de toestand verergeren. Voor patiënten bij wie een tandheelkundige ingreep vereist is, zijn er geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat stopzetting van de behandeling met bisfosfonaten het risico op osteonecrose van het kaakbeen vermindert. Het klinisch oordeel van de behandelende arts zal het behandelingschema

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

van elke patiënt bepalen op basis van een individuele baten/risico beoordeling.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Dien het dinatriumpamidronaat nooit toe samen met andere bisfosfonaten omdat de gecombineerde effecten niet onderzocht zijn. (Zie 4.4 onder "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Doordat dinatriumpamidronaat aan beenweefsel gebonden wordt kan het scintigrafie van botten storen.

Aredia mag niet gelijktijdig worden toegepast met calciumbevattende infusievloeistoffen.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Over het gebruik van deze stof tijdens de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Over de effecten in dierproeven bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Aredia dient tijdens de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt indien er geen veiliger alternatief is.

Moeders die dit geneesmiddel gebruiken moeten ervan af zien hun zuigeling borstvoeding te geven.

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen**

Patiënten moeten gewaarschuwd worden dat in zeldzame gevallen slaperigheid en/of duizeligheid na toediening van Aredia kunnen optreden. In dergelijke gevallen wordt het besturen van voertuigen, het bedienen van mogelijk gevaarlijke machines en andere activiteiten die volledige aandacht vereisen afgeraden.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen van Aredia zijn doorgaans mild en voorbijgaand. De meest voorkomende bijwerkingen zijn asymptomatische hypocalciëmie en koorts (een lichaamstemperatuurverhoging van meer dan 1 °C die 48 uur kan aanhouden).

De koorts verdwijnt gewoonlijk spontaan en hoeft niet te worden behandeld. Symptomatische hypocalciëmie treedt zelden op.

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
 Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

Frequentie schatting: zeer vaak > 10%; vaak > 1 - 10%; soms of zelden > 0,01 - 1%; zeer zelden, inclusief incidentele meldingen < 0,01%.

#### *Totale lichaam*

Zeer vaak: Koorts en griepachtige verschijnselen soms gepaard gaande met malaise, rigor, vermoeidheid en blozen.

#### *Lokale reacties*

Vaak: Reacties op de plaats van infusie: pijn, roodheid, zwelling, verharding, flebitis, thromboflebitis.

#### *Skeletspieren*

Vaak: Voorbijgaande pijn in de beenderen, artralgie, spierpijn, gegeneraliseerde pijn.  
 Soms of zelden: Spierkrampen.

#### *Maag/darmkanaal*

Vaak: Misselijkheid, braken.  
 Soms of zelden: Anorexie, buikpijn, diarree, obstipatie, dyspepsie.  
 Incidentele meldingen: Gastritis.

#### *Centraal zenuwstelsel*

Vaak: Hoofdpijn.  
 Soms of zelden: Symptomatische hypocalciëmie, agitatie, verwardheid, duizeligheid, slapeloosheid, slaperigheid, lethargie.  
 Incidentele meldingen: aanvallen, visuele hallucinaties.

#### *Bloed*

Vaak: Lymfocytopenie.  
 Soms of zelden: Anemie, Leukopenie.  
 Incidentele meldingen: Trombocytopenie.

#### *Cardiovasculair systeem*

Vaak: Hypotensie, hypertensie.  
 Incidentele meldingen: Decompensatio cordis veroorzaakt door rehydratie.

#### *Nieren*

Incidentele meldingen: Hematurie, acuut nierfalen, verslechtering van een reeds bestaande nierziekte.

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
 Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

#### *Huid*

Soms of zelden: Huiduitslag, jeuk.

#### *Zintuigen*

Incidentele meldingen: Conjunctivitis, uveitis (iritis, iridocyclitis), scleritis, episcleritis, xanthopsie.

#### *Overigen*

Soms of zelden: Allergische reacties, inclusief anafylactische reacties, bronchospasme/dyspneu, Quincke's (angioneurotisch) oedeem  
 Zeer zelden: Anafylactische shock  
 Incidentele meldingen: Reactivatie van herpes simplex en herpes zoster.

#### *Biochemische veranderingen*

Zeer vaak: Hypocalciëmie, hypofosfatemie.  
 Vaak: Hypomagnesiëmie.  
 Soms of zelden: Hyperkaliëmie, hypokaliëmie, hypernatriëmie.  
 Incidentele meldingen: Abnormale leverfunctie-bepalingen, verhoging van serumcreatinine en ureum.

*Veel van deze bijwerkingen kunnen gerelateerd zijn aan de onderliggende aandoening.*

Tijdens en/of na infusie van andere bisfosfonaten zijn een metaalsmaak, een gewijzigde smaak of verlies van smaak waargenomen. Deze verschijnselen bleken overigens binnen enkele uren te verdwijnen. Aangezien dinatriumpamidronaat ook een bisfosfonaat is, kan dit effect mogelijk ook bij toepassing van Aredia optreden.

Post-marketing: zeer zeldzame gevallen van osteonecrose (voornamelijk van de kaakbeenderen) werden gerapporteerd bij patiënten behandeld met bisfosfonaten. Velen vertoonden tekenen van lokale infectie, waaronder osteomyelitis. Het merendeel van deze gevallen heeft betrekking op kankerpatiënten volgend op een tandextractie of een andere tandheelkundige ingreep. Osteonecrose van de kaakbeenderen heeft verschillende, goed gedocumenteerde risicofactoren, waaronder een diagnose van kanker, concomitante therapieën (b.v. chemotherapie, radiotherapie, corticosteroiden) en co-morbide omstandigheden (b.v. anemie, coagulopathieën, infectie, voorafbestaande mondaandoeningen). Hoewel de causaliteit niet kan worden bepaald, is het verstandig om tandheelkundige ingrepen te vermijden aangezien het herstel kan worden vertraagd (zie 4.4, "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

## **4.9 Overdosering**

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

Er zijn geen gevallen van overdosering gemeld.

Lichte, voorbijgaande hypocalciëmie is waargenomen als de toegediende dosis te hoog was in verhouding tot de aanvangswaarden van de calciumgehalten in het serum. Een lichte paresthesie was het enige symptoom.

Patiënten die hogere dan aanbevolen doseringen hebben gehad dienen zorgvuldig bewaakt te worden. Ingeval er een klinisch significante acute hypocalciëmie optreedt met paresthesie, tetanie en hypotensie, kan het calciumgehalte genormaliseerd worden door toediening van een calciumgluconaat-bevattend infuus.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische groep: bisfosfonaten (ATC code M05B A03).

Dinatriumpamidronaat, het werkzaam bestanddeel van Aredia, is een krachtige remmer van de resorptie van botweefsel door osteoclasten. Dinatriumpamidronaat bindt sterk aan hydroxyapatietkristallen en remt de vorming en de oplossing van deze kristallen in vitro. In vivo kan de remming van de resorptie van botweefsel in elk geval deels verantwoordelijk zijn voor de binding van het geneesmiddel aan de mineralen in het bot.

Dinatriumpamidronaat onderdrukt de opname van de precursors van de osteoclasten in het bot en de daaropvolgende omzetting in de rijpe, resorberende osteoclasten. Echter, de farmacologische werking is toe te schrijven aan het remmend effect op de botresorptie door chemische adsorptie aan de hydroxyapatietkristallen en/of rechtstreeks effect op de osteoclasten.

De door dinatriumpamidronaat bereikte vermindering van de botresorptie bij hypercalciëmie als gevolg van een maligne aandoening komt tot uiting in een daling van de calciumconcentratie in het serum en, als gevolg hiervan, een verminderde uitscheiding van hydroxyproline, calcium en fosfaat in de urine.

Hypercalciëmie kan leiden tot een daling van het circulerende volume en tot een verminderde glomulaire filtratiesnelheid. De daling van de glomulaire filtratiesnelheid veroorzaakt een verhoogde plasmaconcentratie van creatinine.

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
 Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

Doordat Aredia de hypercalciëmie tegengaat, treedt bij de meeste patiënten een verbetering op van de glomerulaire filtratiesnelheid en een vermindering van de concentraties van creatinine in het plasma.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### *Algemene eigenschappen*

Pamidronaat vertoont een sterke affiniteit voor "calcified tissues", en totale eliminatie van pamidronaat uit het lichaam is binnen het tijdsbestek van de experimentele studies niet waargenomen. De "calcified tissues" worden hierdoor als ogenschijnlijke eliminatieweg beschouwd.

### *Absorptie*

Dinatriumpamidronaat wordt gegeven d.m.v. een intraveneuze infusie. Per definitie is de absorptie voltooid wanneer de infusie is voltooid.

### *Distributie*

De volgende gegevens zijn verkregen uit studies met patiënten. De plasmaconcentratie van pamidronaat stijgt snel na de aanvang van de infusie en daalt snel wanneer de infusie wordt gestopt. De schijnbare halfwaardetijd in het plasma is ongeveer 0,8 uur. Schijnbare steady-state concentraties worden hierdoor bereikt met infusies met een duur van meer dan 2-3 uur. Maximale plasmaconcentraties van ongeveer 10 nmol/ml pamidronaat worden bereikt na intraveneuze infusie van 60 mg gegeven over een uur.

Bij mens en dier wordt er, onafhankelijk van de dosis, ongeveer 70% door het lichaam vastgehouden. Hieruit volgt dat de accumulatie van pamidronaat in het bot niet capaciteitsgebonden is.

Het percentage circulerend aan plasmaeiwitten gebonden pamidronaat is relatief laag (ongeveer 54%), en stijgt wanneer calciumconcentraties verhoogd zijn tot de pathofysiologische range.

### *Eliminatie*

Pamidronaat lijkt niet door biotransformatie te worden geëlimineerd, en wordt bijna exclusief geëlimineerd door renale excretie. Na intraveneuze infusie kan er, binnen 72 uur, ongeveer 20-55% van de dosis in de urine terug gevonden worden als onveranderd pamidronaat. Binnen het tijdsbestek van experimentele studies bleef de overgebleven fractie in het lichaam. Het percentage dat achterblijft in het lichaam is onafhankelijk van de dosis (15-180 mg) en de infusiesnelheid (1,25-60 mg/h). De eliminatie van pamidronaat in de urine van kankerpatiënten is biexponentieel, met schijnbare halfwaardetijden van ongeveer 1,6 en 22 uur. De schijnbare totale plasmaklaring bedraagt ongeveer 180 ml/min en de schijnbare renale klaring bedraagt ongeveer 54 ml/min. Er is een tendens dat de renale klaring van pamidronaat correleert met de creatinineklaring.

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
 Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

### *Karakteristieken bij patiënten*

De hepatische en metabolische klaring van pamidronaat zijn onbetekenend. Derhalve is de kans op geneesmiddelinteracties met Aredia, zowel op metabool niveau als op het niveau van de eiwitbinding, slechts gering (zie hierboven).

### *Hepatische stoornissen*

De farmacokinetiek van pamidronaat is bestudeerd in mannelijke kankerpatiënten, die een risico op uitzaaiing in de botten hebben, met een normale leverfunctie (n=6) en een lichte tot matige leverfunctiestoornis (n=9). Elke patiënt ontving een enkele 90 mg dosis van Aredia met behulp van een infuus gedurende 4 uur. Alhoewel er een statistisch significant verschil in de farmacokinetiek was tussen de patiënten met een normale en een beschadigde leverfunctie, wordt dit verschil niet als klinisch relevant beschouwd. Patiënten met een leverstoornis vertoonden hogere gemiddelde AUC (39,7%) en C<sub>max</sub> (28,6%) waarden. Desalniettemin, was pamidronaat nog steeds snel geklaard vanuit het plasma. Geneesmiddelwaarden werden niet aangetoond in patiënten na 12 tot 36 uur na toediening per infuus. Omdat Aredia wordt toegediend op maandelijks basis is het niet te verwachten dat het geneesmiddel accumuleert. Er worden geen aanpassingen in de Aredia dosering aanbevolen voor patiënten met lichte tot matige abnormale leverfuncties (zie 4.2 “Dosering en wijze van toediening”).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Geen bijzondere gegevens.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

- Mannitol
- Fosforzuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dinatriumpamidronaat vormt complexen met tweewaardige kationen en mag niet vermengd worden met calcium-bevattende intraveneuze infusievloeistoffen.

### **6.3 Houdbaarheid**

De houdbaarheid van Aredia bedraagt 3 jaar.

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

Wanneer Aredia is gereconstitueerd met steriel water voor injectie is het bij 8 °C gedurende 24 uur houdbaar. Gereconstitueerde oplossingen, welke verder zijn verdund met een van de aanbevolen oplosmiddelen voor intraveneuze infusie, moeten binnen 24 uur, vanaf het tijdstip waarop reconstitutie plaatsvond, bij kamertemperatuur (15-25 °C), gebruikt worden. Indien reconstitutie/bijmenging niet onder strict aseptische condities plaatsvindt moet de houdbaarheid van het gereconstitueerde produkt vanuit microbiologisch oogpunt worden beperkt tot maximaal 24 uur bij 2-8 °C. Vernietig ongebruikte restanten.

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven 30°C. Niet in de koelkast of vriezer bewaren.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Kleurloze glazen injectieflacons van 10 ml, met een sluiting van een butylrubberderivaat.  
(4 injectieflacons met 4 ampullen oplosmiddel water voor injectie).

#### **6.6 Instructies voor gebruik en verwerking**

Het poeder voor oplossing voor intraveneuze infusie dient eerst te worden opgelost in steriel water voor injectie (15 mg in 5 ml en 30 mg in 10 ml). Deze ampullen met steriel water voor injectie worden samen met de injectieflacons geleverd (ampullen van 5 ml bij de injectieflacons van 15 mg en ampullen van 10 ml bij de injectieflacons van 30 ml). De pH van de gereconstitueerde oplossingen bedraagt 6,0-7,4. De gereconstitueerde oplossing dient te worden verdund met een calciumvrije infusie-oplossing (0,9% natriumchloride of 5% glucose) voor toediening. Het is van belang dat het poeder volledig opgelost is voordat de gereconstitueerde oplossing wordt opgezogen om te verdunnen. Aangezien de concentratie van dinatriumpamidronaat niet hoger mag zijn dan 15 mg/125 ml moet de gereconstitueerde oplossing worden toegevoegd aan minimaal 120 ml (15 mg) respectievelijk 240 ml (30 mg) infusievloeistof.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Novartis Pharma B.V.  
Postbus 241

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 15 mg  
Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze infusie 30 mg

6800 LZ Arnhem.

**8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

In het register ingeschreven onder:

Aredia 15, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze  
infusie 15 mg RVG 13609

Aredia 30, poeder en oplosmiddel voor oplossing voor intraveneuze  
infusie 30 mg RVG 15673

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE  
VERGUNNING**

22 oktober 1990, resp. 9 mei 1994

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke herziening betreft 4.4 en 4.8  
Goedgekeurd 25 OKT 2005