

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ПАМІФОС
(PAMIFOS)

Склад:

діюча речовина: pamidronic acid;

1 мл концентрату містить динатрію памідронату 3 мг, що відповідає 2,527 мг памідронової кислоти;

допоміжні речовини: натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТС M05B A03.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування захворювань, що супроводжуються підвищеною активністю остеокластів:

метастази злоякісних пухлин у кістках (переважно остеолітичного характеру) і мієломна хвороба (множинна мієлома) III стадії;

гіперкальціємія, зумовлена злоякісними пухлинами.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до динатрію памідронату або інших бісфосфонатів чи до компонентів препарату. Ниркова недостатність. Період вагітності і годування груддю. Дитячий вік до 18 років.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Паміфос не можна вводити внутрішньовенно струминно.

Концентрат для інфузій перед введенням слід додатково розвести розчином для інфузій, який не містить кальцію (наприклад, 0,9 % розчином натрію хлориду або 5 % розчином глюкози).

Концентрація Паміфосу в інфузійному розчині не повинна перевищувати 90 мг/250 мл. Отриманий внаслідок цього розчин Паміфосу вводять внутрішньовенно повільно шляхом інфузії.

Швидкість інфузії препарату не має перевищувати 60 мг/год (1 мг/хв). Як правило, доза Паміфосу, що становить 90 мг і міститься в 250 мл інфузійного розчину, вводиться протягом 2 годин.

Для пацієнтів з мієломною хворобою і при гіперкальціємії, зумовленій злоякісними пухлинами, рекомендується не перевищувати дозу Паміфосу, що становить 90 мг, і вводити її в 500 мл інфузійного розчину більше 4 годин.

Щоб звести до мінімуму локальні реакції у місці інфузії препарату, ін'єкційну голку необхідно акуратно встановити у просвіті вени відносно великого калібру.

Застосування для лікування дорослих і пацієнтів літнього віку.

Метастази злоякісних пухлин у кістках (переважно остеолітичного характеру) і мієломна хвороба.

Паміфос застосовують у дозі 90 мг у вигляді разових інфузій, які проводяться кожні 4 тижні. У пацієнтів з метастазами злоякісних пухлин у кістках, які отримують хіміотерапію з тритижневими інтервалами, Паміфос у дозі 90 мг також можна застосовувати з тритижневими інтервалами.

Показання	Зразок лікування	Розчин для інфузій, мг/мл	Швидкість інфузії, мг/год
Метастази у кістках	90 мг/2 год кожні 4 тижні	90/250	45
Множинна мієлома	90 мг/4 год кожні 4 тижні	90/500	22,5

Гіперкальціємія, зумовлена злоякісними пухлинами.

Перед початком застосування Паміфосу або в ході терапії рекомендується провести регідратацію хворого за допомогою 0,9 % розчину натрію хлориду. Сумарна доза Паміфосу, яка застосовується протягом курсу лікування, залежить від початкового рівня кальцію у сироватці крові пацієнта. Наведені нижче рекомендації складені на підставі клінічних даних стосовно невідкоригованих значень концентрації кальцію. Однак наведені у таблиці діапазони доз Паміфосу можна застосовувати і для тих значень рівня кальцію, які відкориговані після регідратації пацієнтів з урахуванням рівня білка або альбуміну сироватки крові.

Початковий рівень кальцію у крові		Рекомендована сумарна доза Паміфосу (мг)
(ммоль/л)	(мг %)	
Не більше 3,0	Не більше 12,0	15 - 30
3,0 - 3,5	12,0 - 14,0	30 - 60
3,5 - 4,0	14,0 - 16,0	60 - 90
Понад 4,0		90

Сумарну дозу Паміфосу можна ввести як протягом одноразової інфузії, так і за допомогою кількох інфузій, що здійснюються протягом 2 - 4 послідовних днів.

Максимальна курсова доза препарату (і для першого, і для наступних курсів лікування) становить 90 мг.

Підвищення дози не посилює терапевтичного ефекту.

Істотне зниження концентрації кальцію у сироватці крові, як правило, спостерігається через 24 - 48 годин після введення Паміфосу, а нормалізація цього показника протягом 3 - 7 днів. Якщо нормалізація рівня кальцію у крові в межах вказаного часу не досягається, можливе додаткове введення препарату. Тривалість збереження отриманого ефекту в окремих груп хворих різна. При відновленні гіперкальціємії проводяться повторні курси введення Паміфосу. Клінічний досвід, накопичений до цього часу, свідчить про те, що зі збільшенням кількості курсів введення препарату ефективність Паміфос може знижуватися.

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок.

Препарат не слід застосовувати для лікування хворих з тяжкими порушеннями функцій нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв), за винятком випадків, що несуть загрозу для життя, гіперкальціємії, зумовленої злоякісними пухлинами, де результат є вищим за потенційний ризик.

Як і при застосуванні інших внутрішньовенних бісфосфонатів, рекомендується контролювати функцію нирок, наприклад, досліджувати креатинін сироватки крові до введення кожної дози препарату. У пацієнтів з метастазами злоякісних пухлин у кістках, які отримують Паміфос, потрібно припинити терапію, якщо є ознаки погіршення функції нирок, доки функція нирок не повернеться на 10 % до початкового значення. Ця рекомендація заснована на клінічних дослідженнях, у яких погіршення функції нирок було визначено як:

для пацієнтів з нормальним початковим креатиніном, збільшення на 0,5 мг/дл;

для пацієнтів з початковим креатиніном, що не відповідає нормі, збільшення на 1 мг/дл.

Фармакокінетичні дослідження, які проводились у пацієнтів з пухлинами з нормальною чи зниженою функцією нирок, показали, що регулювання дози не потрібно при станах від незначного (кліренс креатиніну 61 - 90 мл/хв) до помірного погіршення функції нирок (кліренс креатиніну 30 - 60 мл/хв). Для таких пацієнтів інфузія не повинна перевищувати 90 мг/4 год (приблизно 20 - 22 мг/год).

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функції печінки.

Фармакокінетичні дослідження показали, що для пацієнтів з порушенням функції печінки, з помірною патологією функції печінки корекція дози препарату не потрібна.

Застосування для лікування дітей.

На сьогодні клінічний досвід застосування Паміфосу для лікування дітей відсутній.

Побічні реакції.

Побічні реакції на препарат Паміфос зазвичай слабо виражені та минуці.

Небажаними реакціями, які зустрічаються найчастіше, є безсимптомна гіпокальціємія і пропасниця (підвищення температури тіла на 1 - 2 °C), які зазвичай розвивається у перші 48 годин після інфузії препарату. Пропасниця, як правило, минає самостійно і не потребує лікування.

В одному з клінічних випробувань порівнювались побічні реакції при вживанні золедронату (4 мг) та памідронату (90 мг); кількість мерехтінь передсердь була вищою в групі, що приймала памідронат (12/556, 2,2 %) у порівнянні з дослідною групою, що приймала золедронат (3/563, 0,5 %). Такий факт був виявлений при клінічних випробуваннях, в яких брали участь пацієнти з постменопаузним остеопорозом. Група пацієнтів, що вживала золедронову кислоту (5 мг) мала вищий рівень мерехтіння передсердя у порівнянні з плацебо (1,3 % проти 0,6 %). Механізм виникнення мерехтінь передсердь невідомий.

Критерії оцінки частоти небажаних реакцій: дуже часто (1/10), часто (1/100, 1/10), іноді (1/1 000, 1/100), рідко (1/10 000, 1/1 000), дуже рідко (1/10 000), невідомі (які не можуть бути очікуваними).

Інфекції: часто – у багатьох пацієнтів виникали ознаки локального інфекційного ускладнення, включаючи остеомієліт; дуже рідко – загострення простого та оперізувального герпесу.

З боку крові: часто – анемія, тромбоцитопенія, лімфоцитопенія; дуже рідко – лейкопенія.

З боку імунної системи: іноді – анафілактичний шок, алергічні реакції, включаючи анафілактоїдні реакції, бронхоспазм/задишка, набряк Квінке.

З боку центральної нервової системи: часто – симптоматична гіпокальціємія (парестезія, тетанія), головний біль, безсоння, сонливість; іноді – судоми, неспокій, запаморочення, летаргія; дуже рідко – порушення орієнтації, зорові галюцинації.

З боку органів чуття: часто – кон'юнктивіт; іноді – увеїт (ірит, іридоцикліт); дуже рідко – склерит, епісклерит, ксантопсія.

З боку серцево-судинної системи: часто – артеріальна гіпертензія; іноді – артеріальна гіпотензія; дуже рідко – ознаки лівошлуночкової недостатності (задишка, набряк легенів) або ознаки застійної серцевої недостатності (набряки).

З боку ШКТ: часто – нудота, блювання, анорексія, біль у животі, діарея, запор, гастрит; іноді – диспепсія.

З боку шкіри: часто – висип; іноді – свербіж.

З боку скелетно-м'язової системи: часто – транзиторний біль у кістках, артралгії, міалгії, генералізований біль; іноді – м'язові спазми.

З боку нирок: іноді – гостра ниркова недостатність; рідко – центральний сегментний гломерулосклероз, включаючи руйнівний варіант, нефротичний синдром; дуже рідко – погіршення перебігу супутнього захворювання нирок, гематурія.

Загальні порушення: дуже часто – пропасниця і грипоподібні симптоми, які іноді супроводжуються нездужанням, ознобом, відчуттям втоми і припливами; часто – у місці інфузії препарату виникає біль, почервоніння, набряклість, затвердіння, флебіт, тромбофлебіт.

Біохімічні розлади: дуже часто – гіпокальціємія, гіпофосфатемія; часто – гіпокаліємія, гіпомагніємія, підвищення концентрації креатиніну в сироватці крові; іноді – зміни функціональних печінкових проб, підвищення концентрації сечовини в сироватці крові; дуже рідко – гіперкаліємія, гіпернатріємія.

Більшість з вищеперелічених небажаних явищ можуть бути пов'язані з основним захворюванням.

Дуже рідкі випадки остеонекрозу (в основному щелепи) були відзначені у пацієнтів, які лікувалися бісфосфонатами. Більшість звітів посилається на онкохворих, яким видаляли зуби чи проводилася інша щелепна хірургія. Імовірність остеонекрозу щелепи збільшується при наявності факторів ризику, включаючи діагноз раку, супровідної терапії (наприклад, хіміотерапії, радіотерапії, терапії

кортикостероїдами) та супутніх захворювань (наприклад, анемії, коагулопатії, інфекції, попередніх захворювань ротової порожнини). Хоча причина не може бути визначена, краще уникати хірургічних втручань на щелепах, оскільки одужання може затягнутися.

Передозування.

Необхідно уважно стежити за станом пацієнтів, які отримали дозу препарату, що перевищує рекомендовану. Клінічні ознаки гіпокальціємії (парестезії, тетанія і гіпотензія) можуть бути усунені інфузією кальцію глюконату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Клінічного досвіду, який би давав підстави рекомендувати застосування Паміфосу в період вагітності, поки що немає. Тому цей препарат під час вагітності застосовувати не слід, за винятком випадків гіперкальціємії, що становить загрозу життю.

Жінки, які проходять курс лікування препаратом Паміфос, в період годування груддю мають відмовитися від годування дитини.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату у дітей віком до 18 років не відомі, тому не слід призначати Паміфос цій категорії пацієнтів.

Особливі заходи безпеки.

Паміфос призначений тільки для внутрішньовенного застосування.

Готовий розчин застосовується негайно після розведення.

Паміфос містить 0,65 ммоль натрію у максимальній дозі 90 мг. Це слід враховувати пацієнтам, яким потрібно контролювати вміст натрію в їжі.

Не застосовувати Паміфос з іншими бісфосфонатами, оскільки наслідки такого комбінованого лікування не вивчалися.

Судоми можуть виникати у пацієнтів із гіперкальціємією, зумовленою злоякісними пухлинами, яким вводили інші електроліти.

Особливості застосування.

Препарат Паміфос не вводять внутрішньовенно струминно, а тільки шляхом повільної внутрішньовенної інфузії після попереднього розведення.

Бісфосфонати, у тому числі й Паміфос, пов'язані з токсичним впливом на нирки, який проявляється погіршенням функції нирок і потенційною нирковою недостатністю. Через ризик клінічно існуючого погіршення функції нирок, яке, можливо, прогресуватиме до ниркової недостатності, одноразова доза препарату не має перевищувати 90 мг.

Перед використанням препарату пацієнти мають обстежитись, щоб переконатись, що вони достатньо гідратовані. Це особливо важливо для пацієнтів, які отримують діуретики.

У пацієнтів після прийому початкової або разової дози можливе погіршення функції нирок, яке прогресуватиме до ниркової недостатності і діалізу.

Як і при використанні інших внутрішньовенних бісфосфонатів, рекомендується контролювати функцію нирок, наприклад, досліджувати креатинін сироватки крові до введення кожної дози препарату.

У ході проведення терапії препаратом Паміфос слід регулярно контролювати стандартні гіперкальціємієзв'язані метаболічні параметри, включаючи концентрацію кальцію і фосфатів в сироватці крові. Ризик розвитку гіпокальціємії підвищений у хворих, які перенесли хірургічне втручання на щитоподібній залозі з приводу прихованого гіпарпаратиреозу.

У пацієнтів, яким протягом тривалого часу часто проводять інфузії Паміфосу, особливо в тих випадках, коли в них є супутні захворювання нирок або відзначається схильність до ураження нирок унаслідок основного захворювання (наприклад, при мієломній хворобі і/або гіперкальціємії, зумовленій злоякісними пухлинами), необхідно періодично оцінювати функцію нирок (використовуючи

результати стандартних лабораторних аналізів і клінічні дані).

Препарат виділяється незмінним через нирки, тому ризик негативних ниркових реакцій, можливо, є більшим у пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

Ця рекомендація впливає з повідомлень про можливість погіршення функції нирок (навіть до розвитку ниркової недостатності) під час тривалого лікування Паміфосом пацієнтів з мієломною хворобою. Однак, оскільки у цих випадках відзначалося також прогресування основного захворювання і/або супутніх захворювань нирок, характер причинно-наслідкових взаємовідносин між погіршенням ниркової функції і застосуванням Паміфосу залишився нез'ясованим.

Введення розчину натрію хлориду, що використовується для приготування інфузійного розчину, може призводити до появи або посилення ознак серцевої недостатності (гострої лівошлуночкової або хронічної) у пацієнтів, які мають захворювання серця, особливо у пацієнтів літнього віку. Розвиток пропасниці (симптомів, що нагадують грип) також може спричинювати розвиток цього ускладнення. Остеонекроз щелепи виникає у пацієнтів, які хворіють на рак і приймають бісфосфонати. Багатьом із цих пацієнтів застосовується хіміотерапія та кортикостероїди. Більшість описаних випадків пов'язані зі стоматологічними процедурами, наприклад, видалення зубів, у багатьох пацієнтів відзначались ознаки локального інфекційного захворювання, включаючи остеомиєліт. У пацієнтів, яким одночасно застосовують хіміотерапію, терапію кортикостероїдами, недостатня гігієна рота, -перед застосуванням бісфосфонатів слід розглянути можливість стоматологічного обстеження із застосуванням профілактичних стоматологічних процедур. Цим пацієнтам, по можливості, слід уникати інвазивних стоматологічних процедур.

М'язово-скелетний біль: повідомлялось про виражений біль у кістках, суглобах і/або м'язах, який призводив до непрацездатності. Час до появи симптомів після початку прийому препарату варіює від кількох діб до кількох місяців. У більшості пацієнтів ці симптоми зникали після припинення лікування. У частини пацієнтів виникав рецидив симптомів після того, як у схему лікування включали ті самі препарати або інші бісфосфонати.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Слід застерігати пацієнтів, що після інфузії Паміфосу зрідка можуть розвинутися сонливість і/або запаморочення. У таких випадках рекомендується відмовитися від керування автотранспортом, іншими потенційно небезпечними механізмами або від діяльності, яка може стати небезпечною внаслідок зниження швидкості реакції пацієнта.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сумісне застосування Паміфосу з протипухлинними засобами, які часто застосовуються, не супроводжувалося будь-якою значущою взаємодією.

При комбінованому застосуванні Паміфосу і кальцитоніну у хворих з вираженою гіперкальціємією відзначався синергізм дії, що призводило до більш значного зниження концентрації кальцію у сироватці крові.

Обережність необхідна при застосуванні препарату разом з іншими потенційно нефротоксичними препаратами.

У хворих на множинну мієлomu ризик ниркової дисфункції може бути збільшеним, якщо препарат використовувати у комбінації з талідомідом.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Динатрію памідронат – активна речовина препарату Паміфос є сильнодіючим інгібітором резорбції кісткової тканини, яка здійснюється остеокластами. Памідронат вступає у тісний зв'язок з кристалами гідроксіапатиту кісткової тканини та інгібує утворення і розчинення цих кристалів *in vitro*. Вважається, що й *in vivo* гальмування резорбції кісткової тканини може пояснюватися

зв'язуванням памідронату з мінеральними речовинами.

Памідронат гальмує надходження попередників остеокластів до кісткової тканини і їх подальше перетворення у зрілі остеокласти, які відповідають за резорбцію цієї тканини. Припускають, що домінуючим механізмом дії бісфосфонатів, які вступають у зв'язок з кістковою тканиною як *in vitro*, так і *in vivo*, є їх локальний і прямий антирезорбтивний вплив.

Гіперкальціємія може призводити до зменшення об'єму позаклітинної рідини і зниження швидкості клубочкової ниркової фільтрації. Паміфос, зменшуючи вираженість гіперкальціємії, підвищує швидкість клубочкової фільтрації, що у більшості хворих супроводжується зниженням початково підвищеного рівня креатиніну в сироватці крові.

Результати клінічних досліджень застосування Паміфосу у хворих з кістковими метастазами (переважно остеолітичного характеру) злоякісних пухлин і мієломною хворобою показали, що препарат усуває або уповільнює прогресування змін скелета і їх наслідків (переломи, компресія спинного мозку, гіперкальціємія, потреба у променевої терапії і хірургічних втручаннях), а також знижує вираженість болю, зумовленого ураженням кісток.

Коли Паміфос застосовувалась у комбінації зі стандартною протипухлинною терапією, відзначалося уповільнення прогресування кісткових метастазів. Крім того, було відзначено, що у тих випадках, коли мала місце рефрактерність кісткових метастазів до цитотоксичної і гормональної терапії, під впливом Паміфосу відзначалася стабілізація цих змін або навіть розвиток склеротичного процесу.

Фармакокінетика.

Загальні властивості. Памідронат має високу спорідненість із кальцифікованими тканинами. У період проведення експериментальних досліджень повного виведення памідронату з організму тварин не відзначалось. Тому кальцифіковані тканини вважаються «місцем уявної елімінації» памідронату.

Всмоктування. Динатрію памідронат застосовується шляхом внутрішньовенних інфузій. За визначенням, після завершення інфузії абсорбція вважається повною.

Розподіл. Від початку інфузії концентрації памідронату в плазмі крові швидко збільшуються, а в кінці інфузії – так само швидко знижуються. Уявний період напівжиття памідронату у плазмі становить 0,8 години. Тому рівноважні концентрації памідронату досягаються при тривалості інфузії більше 2-3 годин. При внутрішньовенній інфузії 60 мг препарату, що триває більше 1 години, максимальна концентрація памідронату у плазмі крові становить приблизно 10 нмоль/мл.

Кількість динатрію памідронату у процентному вираженні, що затримується в організмі після введення кожної дози препарату, у людини і тварини однакова. Таким чином, кумуляція памідронату у кістковій тканині не обмежена об'ємом цієї тканини, а залежить виключно від сумарної дози введеного препарату. Зв'язування циркулюючого памідронату з білками плазми відносно незначне (приблизно 54 %) і підвищується у випадку патологічного збільшення вмісту кальцію у крові.

Виведення. Вважається, що памідронат не зазнає біотрансформації при виведенні. Після внутрішньовенного введення (інфузії) приблизно 20 - 55 % введеної дози памідронату виявляється у сечі протягом 72 годин у незмінному стані. Решта затримується в організмі на невизначено тривалий час (у будь-якому випадку виведення памідронату не було зареєстровано в період проведення експериментальних досліджень). Та частина препарату (у процентному вираженні), що затримується в організмі, не залежить ні від введеної дози (у межах 15 - 180 мг), ні від швидкості інфузії (у межах 1,25 - 60 мг/год).

Виведення памідронату із сечею двофазне, уявні періоди напіввиведення становлять відповідно 1,6 і 27 годин. Загальний плазмований кліренс становить приблизно 180 мл/хв, а нирковий кліренс – 54 мл/хв. Нирковий кліренс памідронату корелює з кліренсом креатиніну.

Фармакокінетика в окремих груп пацієнтів. Печінковий і метаболічний кліренс памідронату незначний. Очевидно, саме тому порушення функції печінки не впливає на фармакокінетику памідронату. Також унаслідок цього потенціал Паміфосу у плані взаємодії з іншими лікарськими засобами незначний як на метаболічному рівні, так і на рівні зв'язування з білками плазми крові. У пацієнтів зі значними порушеннями функції нирок (при кліренсі креатиніну 30 мл/хв) середнє значення площі під кривою «концентрація-час» (AUC) збільшується приблизно вдвічі. Швидкість екскреції памідронату із сечею знижується зі зниженням кліренсу креатиніну, хоча загальна кількість памідронату, що екскретується із сечею, істотно не залежить від зміни функції нирок. Тому затримка памідронату в організмі однакова у пацієнтів з порушеннями функції нирок і без таких. При застосуванні Паміфосу для лікування хворих з порушеннями функції нирок у рекомендованій дозі

спеціальної корекції дози не потрібно.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин, вільний від видимих частинок.

Несумісність. Не слід призначати препарат разом з іншими бісфосфонатами, а також використовувати для приготування розчину препарати, які містять кальцій.

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці. Концентрат не потребує особливих умов зберігання.

Упаковка. По 5 мл (15 мг), або по 10 мл (30 мг), або по 20 мл (60 мг), або по 30 мл (90 мг) у флаконі №1. По 1 флакону в картонній коробці з маркуванням українською мовою.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. медак ГмбХ.

Місцезнаходження. Феландштрассе, 3
20354, Німеччина.