

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

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 концентрована, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин без видимих частинок.

Фармакотерапевтична група.

Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток. Бісфосфонати. Код АТХ М05В А03.

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 та 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 початкового підвищеного рівня креатиніну в сироватці крові.

Результати клінічних досліджень застосування Паміфосу хворим із 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 променевій терапії і хірургічних втручаннях), а також знижує вираженість болю, зумовленого ураженням кісток.

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

Пацієнти із хворобою Педжета, яка характеризується місцевим підвищенням кісткової резорбції і формування змін у кістковій тканині, добре реагували на лікування Паміфосом. Клінічна та біохімічна ремісія захворювання була продемонстрована на кістках сцинтиграфії, яка зменшує сечовий гідроксипролін та лужну фосфатазу у сироватці крові, а також симптоматичне поліпшення.

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 концентрація памідронату в плазмі крові швидко збільшується, а в кінці інфузії так само швидко знижується. Уявний період напіврозпаду памідронату у плазмі крові 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 людей і тварин однакова. Таким чином, кумуляція памідронату у кістковій тканині не обмежена об'ємом цієї тканини, а залежить винятково від сумарної дози введеного препарату. Зв'язування циркулюючого памідронату з білками плазми крові 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 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/годину). Виведення памідронату із сечею двофазне, уявні періоди напіввиведення становлять відповідно 1,6 і 27 годин. Загальний плазматичний 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 щодо 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 із порушеннями функції нирок і без порушень функції нирок. При застосуванні Паміфосу для лікування хворих із порушеннями функції нирок у рекомендованій дозі спеціальної корекції дози не потрібно.

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;
- хвороба Педжета.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до динатрію памідронату або до інших бісфосфонатів чи до будь-яких компонентів препарату.
- Застосування у період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Сумісне застосування лікарського засобу Паміфос із протипухлинними засобами, які часто застосовуються, не супроводжувалося будь-якою значущою взаємодією.

Одночасне застосування інших бісфосфонатів, антигіперкальцемічних засобів та кальцитоніну може призвести до гіпокальціємії з відповідними клінічними симптомами (парестезія, тетанія, артеріальна гіпотензія).

Не застосовувати одночасно з іншими бісфосфонатами.

При комбінованому застосуванні Паміфосу і кальцитоніну у хворих із 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 мієлому ризик ниркової дисфункції може бути збільшеним, якщо препарат застосовувати у комбінації з талідомідом. Оскільки памідронат зв'язується з кістковою тканиною, теоретично він може перешкоджати проведенню сцинтиграфічного дослідження кісткової тканини. Слід з обережністю застосовувати памідронат у комбінації з антиангіогенними препаратами, оскільки

у пацієнтів, які одночасно лікувалися цими препаратами, спостерігалось збільшення частоти випадків остеонекрозу щелепи (ОНЩ).

Особливості застосування.

- Паміфос призначений тільки для внутрішньовенного застосування.
- Готовий розчин застосовувати 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 препарат з іншими бісфосфонатами, оскільки наслідки такого комбінованого лікування не вивчали.
- Судоми можуть виникати у пацієнтів із гіперкальціємією (зумовленою злоякісними пухлинами), яким вводили інші електроліти.

Основні

Препарат Паміфос не слід вводити внутрішньовенно струминно, а тільки шляхом повільної внутрішньовенної інфузії після попереднього розведення. Перед застосуванням препарату Паміфос 3 мг/мл пацієнтів необхідно обстежити, щоб переконатися, що вони мають достатню кількість рідини в організмі. Це особливо важливо для пацієнтів, які отримують діуретики. Дуже важливо на початку лікування гіперкальціємії, що спровокована пухлиною, проведення внутрішньовенної регідrataції для відновлення діурезу. Пацієнти повинні мати достатню кількість рідини в організмі перед і протягом усього лікування натрію памідронатом, але гіпергідrataції слід уникати. З початку проведення терапії препаратом Паміфос необхідно контролювати стандартні метаболічні параметри, включаючи концентрацію кальцію і фосфатів у сироватці крові. Ризик розвитку гіпокальціємії підвищений у хворих, які перенесли хірургічне втручання на щитовидній залозі з приводу прихованого гіпаратиреозу.

У деяких пацієнтів з гіперкальціємією, зумовленою злоякісними пухлинами, були спровоковані випадки судом через зміни в електролітному складі, пов'язані з цим захворюванням із його ефективним лікуванням.

У пацієнтів із захворюваннями серця, особливо у людей літнього віку, введення розчину натрію хлориду, що використовується для приготування інфузійного розчину, може спровокувати серцеву недостатність (гостру лівошлуночкову або хронічну). Розвиток пропасниці (симптомів, що нагадують грип) також може спричиняти розвиток цього ускладнення.

Пацієнтам з анемією, лейкопенією, тромбоцитопенією слід регулярно проводити гематологічні дослідження. Безпека та ефективність застосування памідронату динатрію для дітей та підлітків не встановлені.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

Ниркова недостатність

Були повідомлення про порушення функції нирок (включаючи ниркову недостатність) через

тривале застосування Паміфосу пацієнтам із множинною мієломою. Бісфосфонати, у тому числі й Паміфос, пов'язують з токсичним впливом на нирки, який проявляється порушенням функції нирок і потенційною нирковою недостатністю. У пацієнтів після прийому початкової або одноразової дози препарату можливе порушення функції нирок, яке прогресуватиме до ниркової недостатності й діалізу. Препарат виділяється нирками у незміненому вигляді, тому ризик негативних ниркових реакцій, можливо, є більшим у пацієнтів зі зниженою функцією нирок. Препарат не слід призначати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), за винятком випадків, загрозливих для життя, – гіперкальціємії, зумовленої злоякісними пухлинами, коли користь від лікування переважає потенційний ризик. Оскільки стосовно тяжкої ниркової недостатності наявні тільки обмежені фармакокінетичні дані, рекомендацій щодо доз препарату для цієї популяції пацієнтів надати не можна. Через ризик порушення функції нирок, яке, можливо, прогресуватиме до ниркової недостатності, одноразова доза препарату не повинна перевищувати 90 мг, рекомендується також дотримуватися необхідної швидкості введення. Як і при застосуванні інших внутрішньовенних бісфосфонатів, рекомендується контролювати функцію нирок, наприклад досліджувати креатинін сироватки крові до введення кожної дози препарату. У пацієнтів, яким протягом тривалого часу часто проводять інфузії Паміфосу, особливо у 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). Ця рекомендація впливає з повідомлень про можливість порушення функції нирок (навіть до розвитку ниркової недостатності) під час тривалого лікування Паміфосом пацієнтів із мієломною хворобою. Однак, оскільки у цих випадках відзначалося також прогресування основного захворювання і/або супутніх захворювань нирок, характер причинно-наслідкового зв'язку між порушенням функції нирок і застосуванням Паміфосу залишився нез'ясованим. Пацієнти, які отримували інфузії Паміфосу для лікування кісткових метастазів або мієломи, повинні утриматися від подальшого прийому препарату, якщо функція нирок порушилася. Інфузії Паміфосу не можна застосовувати одночасно з іншими бісфосфонатами, тому що їх загальний вплив не вивчався.

Печінкова недостатність

Оскільки немає даних щодо застосування препарату пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю, конкретні рекомендації щодо доз препарату для цієї популяції пацієнтів відсутні.

Добавки кальцію і вітаміну D

У разі відсутності гіперкальціємії у пацієнтів з літичними метастазами кісток або множинною мієломою і в пацієнтів із хворобою Педжета, можливий ризик виникнення дефіциту кальцію або вітаміну D; необхідно застосовувати перорально кальцій і вітамін D, щоб мінімізувати ризик гіпокальціємії у таких пацієнтів.

Остеонекроз щелепи (ОНЩ)

У клінічних випробуваннях і в постмаркетинговий період повідомлялося про ОНЩ у пацієнтів, які отримували памідронат. Початок лікування/новий курс лікування слід відкласти для хворих з незагоєними відкритими ураженнями м'яких тканин у порожнині рота, за винятком випадків невідкладних станів. У пацієнтів із супутніми факторами ризику до лікування бісфосфонатами доцільно провести стоматологічне обстеження із застосуванням профілактичних стоматологічних процедур та зробити індивідуальну оцінку співвідношення ризик/користь.

Оцінюючи ризик розвитку ОНЩ, слід враховувати такі фактори ризику:

- активність бісфосфонатів (високий ризик у разі застосування сильнодіючих речовин), шлях введення (високий ризик при парентеральному введенні) і накопичена доза бісфосфонатів;
- рак, супутні патологічні стани (наприклад, анемія, коагулопатії, інфекція), куріння;
- супутня терапія: хіміотерапія, інгібітори ангіогенезу, променева терапія шиї і голови, кортикостероїди;
- стоматологічні захворювання в анамнезі, погана гігієна порожнини рота, захворювання пародонта, інвазивні стоматологічні процедури (наприклад, видалення зубів), а також погане припасування протезів.

Під час лікування Паміфосом (3 мг/мл) всім пацієнтам рекомендується підтримувати належну гігієну порожнини рота, проходити регулярні огляди у стоматолога і негайно повідомляти про появу таких симптомів, як рухливість зубів, біль або припухлість, незагойні виразки або виділення. У той же час інвазивні стоматологічні процедури слід проводити тільки після ретельного обстеження, уникаючи контакту з памідроновою кислотою. Якщо у пацієнтів під час терапії бісфосфонатами розвивається остеонекроз щелепи, стоматологічна хірургія може погіршити стан. Але не існує даних про те, що припинення терапії бісфосфонатами зменшує ризик остеонекрозу щелепи у пацієнтів, які потребують проведення стоматологічних процедур. Випадки остеонекрозу (насамперед щелепи) були зареєстровані у пацієнтів, які лікувалися бісфосфонатами, також спостерігалися ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомієліт. Більшість звітів посиляється на онкохворих, яким видаляли зуби чи проводили іншу щелепну хірургію. Імовірність остеонекрозу щелепи збільшується при наявності факторів ризику, включаючи діагноз рак, супровідної терапії (наприклад, хіміотерапія, радіотерапія, терапія кортикостероїдами) та супутніх захворювань (наприклад, анемія, коагулопатія, інфекція, попередні захворювання ротової порожнини). Хоча причина не може бути визначена, краще уникати хірургічних втручань на щелепах, оскільки одужання може затягнутися. Ведення пацієнта, у якого розвинувся остеонекроз щелепи, слід здійснювати у тісній співпраці із стоматологом або хірургом-стоматологом із досвідом лікування остеонекрозу щелепи. Лікування памідроновою кислотою слід тимчасово припинити до поліпшення стану і пом'якшення факторів ризику, якщо це можливо.

Остеонекроз зовнішнього слухового проходу

Про остеонекроз зовнішнього слухового проходу повідомлялося, в основному, у зв'язку з тривалою терапією бісфосфонатами. Фактори ризику остеонекрозу зовнішнього слухового проходу включають застосування стероїду й хіміотерапії та місцеві фактори ризику, такі як інфекції або травми. Імовірність остеонекрозу зовнішнього слухового проходу слід враховувати у хворих, які отримують бісфосфонати і звертаються з симптомами з боку вуха, в тому числі із симптомами хронічних інфекцій вуха.

М'язово-скелетний біль

У постмаркетингових спостереженнях було зареєстровано виражений біль у кістках, суглобах і/або м'язах, який іноді призводив до непрацездатності у пацієнтів, які приймали бісфосфонати, у тому числі інфузії Паміфос. Однак такі повідомлення були нечастими. Час до появи симптомів після початку прийому препарату варіює від кількох днів 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.

Атипові переломи стегнової кістки

Атипові підвертельні і діафізарні переломи стегнової кістки відзначалися при терапії бісфосфонатами, насамперед у пацієнтів, які отримують тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можуть відбуватися у будь-якому місці вздовж стегна. Дані переломи мають місце після мінімальних травм або ж нетравматичних переломів, при цьому деякі пацієнти відчують біль у стегні чи в паховій ділянці, часто даний перелом має видимі риси стресового перелому, після кількох тижнів – кількох місяців вони перетворюються у перелом стегна. Переломи часто двобічні, тому контралатеральна стегнова кістка повинна бути досліджена у пацієнтів, які лікуються бісфосфонатами, які зазнали стегнових переломів. Також повідомлялося про погане загоєння цих переломів. Слід розглянути рішення про припинення бісфосфонатної терапії у хворих, в яких підозрюють виникнення атипових переломів стегнової кістки, враховуючи стан пацієнта, на основі індивідуальної оцінки ризику-користі. Під час лікування бісфосфонатами пацієнти повинні повідомляти про будь-який біль у ділянці стегна або паху, кожен пацієнт із такими симптомами повинен бути обстежений на наявність неповного перелому стегнової кістки.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не слід застосовувати у період вагітності, за винятком випадків гіперкальціємії, що є небезпечними для життя. Жінки, які проходять курс лікування препаратом Паміфос, у період лактації повинні відмовитися від годування дитини груддю. Жінки репродуктивного віку повинні застосовувати високоефективні контрацептивні засоби у період лікування.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або 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, що може стати небезпечною внаслідок зниження швидкості реакції пацієнта.

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 вводити внутрішньовенно повільно шляхом інфузії. Швидкість інфузії препарату не повинна перевищувати 60 мг/годину (1 мг/хв). Зазвичай дозу Паміфосу, що становить 90 мг і міститься у 250 мл інфузійного розчину, вводять протягом 2 годин. Для пацієнтів із мієломною хворобою і при гіперкальціємії, зумовленій злоякісними пухлинами, не рекомендується перевищувати дозу Паміфосу, що становить 90 мг, і вводити її у

500 мл інфузійного розчину більше 4 годин. Щоб звести до мінімуму реакції у місці інфузії препарату, ін'єкційну голку необхідно акуратно встановити у просвіті вени відносно великого діаметра. Динатрію памідронат слід застосовувати під наглядом лікаря, який має в розпорядженні обладнання для моніторингу клінічних та біохімічних ефектів. Пацієнтам, які лікуються Паміфосом 3 мг/мл, слід надати інструкцію для медичного застосування препарату.

Використовувати лише свіжоприготований та прозорий розчин.

З мікробіологічної точки зору продукт необхідно використати негайно. Якщо не застосувати його негайно, термін зберігання та умови зберігання під час застосування є відповідальністю користувача і зазвичай не перевищують 24 годин при температурі від 2–8 °С, за винятком випадків, коли розведення відбувається в контрольованих та валідованих асептичних умовах.

Після розведення в 5 % розчині глюкози або в 0,9 % розчині натрію хлориду хімічна та фізична стабільність при використанні була продемонстрована протягом 96 годин при 25 °С.

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

Паміфос слід застосовувати у дозі 90 мг у вигляді одноразових інфузій, які проводити 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 години кожні 4 тижні	90/250	45
Множинна мієлома	90 мг/4 години кожні 4 тижні	90/500	22,5

Гіперкальціємія, зумовлена злоякісними пухлинами.

Перед початком застосування Паміфосу або у процесі 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 щодо 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 препарату (мг)	Концентрація препарату у розчині, мг/мл	Максимальна швидкість інфузії, мг/год
(ммоль/л)	(мг %)			
Не більше 3	Не більше 12	15-30	30/125	22,5
3-3,5	12-14	30-60	30/125 60/250	22,5
3,5-4	14-16	60-90	60/250 90/500	22,5
Понад 4	більше 16	90	90/500	22,5

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 зазвичай 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 слід проводити повторні курси введення Паміфосу. Клінічний досвід, накопичений до цього часу, свідчить про те, що зі збільшенням кількості курсів введення препарату ефективність Паміфосу може знижуватися.

Хвороба Педжета.

Рекомендований курс лікування становить у сумарній дозі від 180 до 210 мг, які слід вводити в одиничних дозах або 30 мг 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів поспіль, або 60 мг кожні 2 тижні протягом 6 тижнів. Досвід застосування на даний час показує, що будь-які легкі і скороминущі побічні ефекти зазвичай виникають після першої дози. Тому при використанні уніфікованих доз 60 мг рекомендується розпочинати лікування з початкової дози 30 мг з подальшим застосуванням 60 мг раз на 2 тижні (загальна доза становить 210 мг). Кожна доза 30 мг або 60 мг повинна бути розведена в 125 мл або 250 мл 0,9 % розчину хлориду натрію відповідно, швидкість введення не повинна перевищувати 60 мг/год (1 мг/хв). Цей курс або підвищені рівні дозування відповідно до тяжкості захворювання, аж до максимальної загальної дози 360 мг (у вигляді розділених доз 60 мг), можна повторювати кожні 6 місяців до досягнення ремісії захворювання, і якщо відбувається рецидив.

Застосування для лікування пацієнтів із порушеннями функції нирок.

Препарат не слід застосовувати для лікування хворих із тяжкими порушеннями функції 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 або множинною мієломою, які отримують лікарський засіб Паміфос, потрібно припинити терапію, якщо є ознаки порушення функції нирок, доки функція нирок не повернеться на 10 % до початкового значення. Ці рекомендації ґрунтуються на клінічних дослідженнях, у яких порушення функції нирок визначалося таким чином:

- у пацієнтів з нормальним початковим рівнем креатиніну – підвищення на 0,5 мг/мл;
- у пацієнтів з відхиленням від норми початковим рівнем креатиніну – підвищення на 1,0 мг/дл.

Фармакокінетичні дослідження, які проводили у пацієнтів з пухлинами, з нормальною чи зниженою функцією нирок, показали, що регулювання дози не потрібне при станах від незначного (кліренс креатиніну 61-90 мл/хв) до помірного порушення 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 із порушеннями функції печінки.

Фармакокінетичні дослідження показали, що пацієнтам із порушеннями функції печінки від незначного до помірного ступеня тяжкості корекція дози препарату не потрібна. Динатрію памідронат не досліджували у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції печінки, тому рекомендацій щодо застосування препарату цим пацієнтам немає.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату дітям невідомі, тому не слід призначати Паміфос цій категорії пацієнтів.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Побічні реакції на препарат Паміфос зазвичай слабо виражені та минуші.

Небажаними реакціями, які зустрічаються найчастіше, є безсимптомна гіпокальціємія і пропасниця (підвищення температури тіла на 1-2 °C), що зазвичай розвиваються у перші 48 годин після інфузії препарату. Пропасниця, як правило, минає самостійно і не потребує лікування. Гострі грипоподібні реакції зазвичай розвиваються тільки з першою інфузією памідронату. Місцеві запалення м'яких тканин у місці введення відбуваються часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), особливо при введенні високих доз.

В одному з клінічних випробувань порівнювалися побічні реакції при застосуванні золедронату (4 мг) та памідронату (90 мг); кількість мерехтінь передсердь була вищою в групі, яка приймала

памідронат (12/556, 2,2 %), порівняно з дослідною групою, яка приймала золедронат (3/563, 0,5 %). Такий факт був виявлений при клінічних випробуваннях, у яких брали участь пацієнти з постменопаузним остеопорозом. Група пацієнтів, яка приймала золедронову кислоту (5 мг), мала вищий рівень мерехтіння передсердя порівняно з плацебо (1,3 % проти 0,6 %). Механізм виникнення мерехтіння передсердь невідомий.

У постмаркетингових спостереженнях були зареєстровані такі реакції: атипові підвертельні і діафізарні переломи стегнової кістки (побічна реакція лікарських засобів класу бісфосфонатів).

Критерії оцінки частоти побічних реакцій: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (не може бути оцінена).

Інфекції: дуже часто - реактивація *Herpes simplex* і *Herpes zoster*.

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

З боку імунної системи: нечасто - алергічні реакції, включаючи анафілактоїдні реакції, бронхоспазм/задишка, ангіоневротичний набряк; дуже рідко - анафілактичний шок.

З боку центральної нервової системи: часто - симптоматична гіпокальціємія (парестезія, тетанія, м'язові спазми), головний біль, безсоння, сонливість; нечасто - судоми, збудження, запаморочення, летаргія; дуже рідко - сплутаність свідомості, зорові галюцинації.

З боку органів зору: часто - кон'юнктивіт; нечасто - увеїт (ірит, іридоцикліт); дуже рідко - склерит, епісклерит, ксантопсія; частота невідома - орбітальне запалення.

З боку серцево-судинної системи: часто - артеріальна гіпертензія; нечасто - артеріальна гіпотензія; дуже рідко - лівошлуночкова недостатність (задишка, набряк легенів) або застійна серцева недостатність (набряки) внаслідок гіперволемії; частота невідома - фібриляція передсердь.

З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння: дуже рідко - гострий респіраторний дистрес-синдром, інтерстиціальне захворювання легенів.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто - нудота, блювання, анорексія, біль у животі, діарея, запор, гастрит; нечасто - диспепсія.

З боку шкіри: часто - висипання; нечасто - свербіж.

З боку скелетно-м'язової системи: часто - транзиторний біль у кістках, артралгія, міалгія; нечасто - м'язові спазми; рідко - атипові підвертельні та діафізарні переломи стегнової кістки; дуже рідко - остеонекроз зовнішнього слухового проходу (побічна реакція, притаманна класу бісфосфонатів); частота невідома - остеонекроз щелепи.

З боку нирок: нечасто - гостра ниркова недостатність; рідко - фокально-сегментарний гломерулосклероз, включаючи руйнівний варіант, нефротичний синдром; дуже рідко - ускладнення вже наявних захворювань нирок, гематурія, розлади ниркових каналців, тубулоінтерстиціальний нефрит, гломерулонефропатія.

Загальні порушення: дуже часто - пропасниця і грипоподібні симптоми, що рідко супроводжуються нездужанням, ознобом, відчуттям підвищення втомлюваності і припливами; часто - реакції у місці введення препарату (біль, почервоніння, набряклість, затвердіння,

флебіт, тромбофлебіт), генералізований біль;

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

Остеонекроз щелепи

Випадки остеонекрозу (щелепи) були зареєстровані, в основному, в онкологічних хворих, які лікувалися препаратами, що пригнічують резорбцію кісток, такими як Паміфос 3 мг/мл. Більшість із цих пацієнтів також отримували хіміотерапію і кортикостероїди і мали ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомиєліт. Більшість звітів посиляється на онкохворих, яким видаляли зуби чи проводили іншу щелепну хірургію.

Випадки остеонекрозу щелепи, в основі яких лежать пухлини (прогресуючий рак молочної залози, множинна мієлома), зустрічаються частіше.

Звітність про підозрювані небажані реакції

Звітність про підозрювані небажані реакції лікарського засобу після отримання реєстраційного статусу має важливе значення. Це дає змогу продовжувати моніторинг співвідношення користі/ризиків лікарського засобу. Лікарі просять повідомляти про будь-які підозрювані небажані реакції (подробити нижче).

Термін придатності. 4 роки.

Умови зберігання.

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

Несумісність.

Не слід змішувати препарат разом з іншими бісфосфонатами, а також використовувати для приготування розчину препарати, що містять кальцій.

Упаковка. По 5 мл, 10 мл, 20 мл, 30 мл у флаконі № 1. По 1 флакону в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Медак Гезельшафт фюр клініше Шпеціальпрепарате мбХ, Німеччина.

Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate m.b.H., Germany.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Театерштрассе, 6, 22880 Ведель, Німеччина.

Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany.