

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Тауарлар мен көрсетілетін  
қызметтердің сапасы мен  
қауіпсіздігін бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2020 жылғы «17» шілдедегі  
№ N030540, № N030541  
бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

## **Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы**

### **1. Дәрілік препараттың атауы**

Памидронат медак, инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат  
30 мг/10 мл, 90 мг/30 мл

### **2. Сапалық және сандық құрамы**

#### **2.1 Жалпы сипаттамасы**

Белсенді зат – динатрий памидронат

#### **2.2 Сапалық және сандық құрамы**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентраттың әр миллилитрінде 3 мг динатрий памидронат бар, ол 2.527 мг памидрон қышқылына сәйкес келеді.

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған 10 мл концентраты бар 1 құтыда 30 мг динатрий памидронат бар.

Инфузияға үшін ерітінді дайындауға арналған 30 мл концентраты бар 1 құтыда 90 мг динатрий памидронат бар.

Қосымша заттарының толық тізімін 6.1 бөлімінен қараңыз

### **3. Дәрілік түрі**

Инфузия үшін ерітінді дайындауға арналған концентрат 30 мг/10 мл, 90 мг/30 мл

Көрінетін бөлшектері жоқ дерлік мөлдір түссіз ерітінді

### **4. Клиникалық деректер**

#### **4.1. Қолданылуы**

Остеокластардың жоғары белсенділігімен байланысты жай-күйлерді емдеуде:

- қатерлі ісіктер себебінен болатын гиперкальциемия
- сүт безінің обырында сүйек метастаздарының түзілуі салдарынан остеолизистік зақымданулар

- III сатыдағы көптеген миелома кезіндегі остеолизистік зақымданулар.

#### 4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Препаратпен емдеуді емдік әсерін және биохимиялық көрсеткіштерін бақылау мүмкін болатын жағдайларда жүргізу керек.

#### *Ересектерде және егде жастағы пациенттерде қолдану*

##### Қатерлі ісіктер себеп болатын гиперкальциемия

Памидронат медакпен емдеуді бастар алдында және/немесе ем барысында 0,9% натрий хлориді ерітіндісінің көмегімен пациентке регидратация жүргізу ұсынылады.

Памидронат медактың жиынтық курстық дозасы пациенттің қан сарысуындағы бастапқы кальций концентрациясына байланысты. Төменде берілген нұсқаулар кальций концентрацияларының түзетілмеген мәндері жасалған. Дегенмен де, көрсетілген диапазондар шегіндегі дозаларды гидратацияланған пациенттерде сарысулық ақуыз немесе альбумин бойынша түзетілген мәндер үшін де қолдануға болады.

Ең жоғары инфузия жылдамдығы 22,5 мг/сағаттан аспауы тиіс.

1 кесте

Қан сарысуындағы кальцийдің бастапқы концентрациясы		Памидрон қышқылының ұсынылатын жалпы дозасы	Инфузияға арналған ерітінді концентрациясы
ммоль/л	мг/% (мг/100 мл)	мг	мг/мл
<3.0	<12.0	15 - 30	30/125
3.0 - 3.5	12.0 - 14.0	30 - 60	30/125 60/250
3.5 - 4.0	14.0 - 16.0	60 - 90	60/250 90/500
>4.0	>16.0	90	90/500

Памидронат медак жиынтық дозасын бір реттік инфузия түрінде де, 2-4 бірізді күн ішінде бірнеше инфузиялар түрінде де тағайындауға болады.

Ең жоғары курстық дозасы бастапқы ем үшін де, қайталанатын курстар үшін де 90 мг құрайды. Ең жоғары дозалар емге берілетін клиникалық жауапты жақсартпайды.

Қан сарысуында кальций концентрациясының едәуір төмендеуі Памидронат медак енгізуден кейін 24-48 сағаттан соң байқалады. Қалыпқа түсу 3 - 7 күн ішінде басталады. Егер осы кезеңде қандағы кальций концентрациясының қалыпқа түсуіне қол жетпесе, препараттың қосымша

дозаларын енгізуге болады. Өртүрлі пациенттерде клиникалық жауап ұзақтығы өзгеріп отыруы мүмкін. Гиперкальциемия жаңғырғанда Памидронат медакпен қайталап емдеу курстары өткізіледі. Памидрон қышқылымен емдеу курстары санының артуымен оның тиімділігі төмендеуі мүмкін.

**Көптеген миелома кезіндегі остеолизистік зақымданулар**

Памидронат медактың ұсынылатын дозасы 4 аптада бір рет 90 мг құрайды.

**Сүт безі обырында сүйек метастаздарының түзілуі салдарынан болатын остеолизистік зақымданулар**

Памидронат медактың ұсынылатын дозасы 4 аптада бір рет 90 мг құрайды. Осы дозаны, егер химиялық еммен үйлестіру қажет болса, 3 апталық аралықпен тағайындауға да болады. Қатерлі ісіктердің сүйектегі метастаздарында Памидронат медак 250 мл ерітіндідегі 2 сағаттық инфузия түрінде енгізіледі. Көптеген миелома кезіндегі сүйектердің остеолизистік зақымдануларында препарат 4 сағаттық инфузия түріндегі 500 мл ерітіндіде енгізіледі (2 кестені қараңыз).

Емдеуді пациенттің жалпы жағдайын айтарлықтай жақсартуға дейін жалғастыру керек.

2 кесте

Симптомдары	Емдеу сызбасы	Инфузияға арналған ерітінді	Инфузия жылдамдығы
Сүйек метастаздары	Әр 4 аптада 90 мг	90 мг/ 250 мл	2 сағат бойы 45 мг/ сағ.
Көптеген миелома	Әр 4 аптада 90 мг	90 мг/ 500 мл	4 сағат бойы 22.5 мг/сағ.

***Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттерде қолдану***

Памидронат медакты, егер емнің ықтималды пайдасы болуы мүмкін асқынулар қаупінен артық болатын өмірге қатерлі гиперкальциемия жағдайларын қоспағанда, ауыр бүйрек жеткіліксіздігі (креатинин клиренсі 30 мл/мин аз) бар пациенттерге тағайындауға болмайды.

Вена ішіне қолданылатын басқа бисфосфонаттар жағдайындағы сияқты, динатрий памидронатын әр енгізу алдында бүйрек функциясын бақылау, мысалы, сарысулық креатинин концентрациясын анықтау ұсынылады. Сүйек метастаздарын немесе көптеген миеломаны емдеу үшін динатрий памидронатын қабылдайтын және бүйрек функциясының нашарлау белгілерін көріністейтін пациенттерде препаратты қолдануды бүйрек функциясы бастапқы мәнінен 10% ауытқу шегіндегі мәндеріне дейін

қалпына келгенше тоқтата тұру керек. Осы нұсқау бүйрек функциясының нашарлауы келесі үлгіде белгіленген клиникалық зерттеуге негізделген:

- креатинин концентрациясының бастапқы мәндері қалыпты пациенттер үшін – концентрацияның 0,5 мг/дл ұлғаюы,

- креатинин концентрациясының бастапқы мәндері өзгерген пациенттер үшін – концентрацияның 1,0 мг/дл ұлғаюы.

Бүйрек функциясы бұзылуының жеңіл білінетін (креатинин клиренсі 61-ден 90 мл/мин) және орташа дәрежедегі айқындылығында (креатинин клиренсі 30-60 мл/мин) дозаны түзету қажет емес. Бұл жағдайларда препаратты енгізу жылдамдығы 90 мг/4 сағаттан (шамамен 20-22 мг/сағат) аспауы тиіс.

*Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде қолдану*

Жеңіл және орташа дәрежеде білінетін бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттерде препаратты дозалау режимін түзету қажет емес.

Қазіргі уақытта бауыр жеткіліксіздігі айқын пациенттерде памидрон қышқылын клиникалық пайдалану жөнінде деректер жоқ.

*Балаларда қолдану*

Балалар мен < 18 жастағы жасөспірімдерде памидрон қышқылының қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталған жоқ.

*Қолдану тәсілі*

Инфузия түрінде вена ішіне.

Қолданар алдында Памидронат медак әрдайым кальцийден бос инфузияға арналған ерітіндіде (0.9% натрий хлориді немесе 5% глюкоза) сұйылтылуы тиіс.

Тек жаңа дайындалған және мөлдір ерітінділерді пайдалану керек!

Бүйрек функциясының клиникалық маңызды бұзылуының даму қаупіне байланысты барлық жағдайларда Памидронат медактың бір реттік дозасы 90 мг-нан аспауы тиіс, сондай-ақ препаратты ерітудің ұсынылған нормалары мен енгізу жылдамдығы сақталуы тиіс. Әдетте Памидронат медак 90 мг дозада 250 мл инфузиялық ерітіндіде 2 сағат ішінде инфузиялық түрде енгізіледі. Көптеген миеломасы бар пациенттерде және қатерлі ісіктермен байланысты гиперкальциемия кезінде 90 мг Памидронат медак дозасын 500 мл көлемге дейін сұйылтады және инфузия үшін алынған ерітіндіні кемінде 4 сағат бойы енгізеді.

Инфузия жылдамдығы қатаң түрде 60 мг/сағ (1 мг/мин) аспауы тиіс.

Экстравазациядан аулақ болу. Препараттың инфузиясын енгізген жерде реакциялардың айқындылығын азайту мақсатында салыстырмалы түрде үлкен венаға жүргізілуі керек.

### **4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- памидрон қышқылына немесе басқа бисфосфонаттарға, сондай-ақ 6.1 бөлімде тізбеленген препарат құрамына кіретін басқа ингредиенттерге аса жоғары сезімталдық

- жүктілік (өмірге қатерлі гиперкальциемия жағдайларын қоспағанда) және лактация кезеңі
- балалар және 18 жасқа дейінгі жасөспірімдерге (балаларда қолданудың клиникалық тәжірибесі жоқ).

**Сақтықпен:** бүйрек функциясының бұзылуы.

#### **4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары**

Памидрон қышқылын жиі пайдаланылатын ісікке қарсы дәрілік препараттармен бірге қолдану қандай да бір мәнді өзара әрекеттесумен қатар жүрмеген.

Памидронат медакты болюсті инъекция түрінде енгізуге болмайды, бірақ тек алдын ала сұйылтудан кейін, венаішілік баяу инфузия жолымен енгізу керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Памидронат медакты тағайындаар алдында пациенттерді бақылап-тексеріп, олардың тиісті регидратацияланғанына көз жеткізу қажет; бұл диурездік ем қабылдап жүрген пациенттер жағдайында өте маңызды.

Памидронат медакпен емдеу барысында (әрбір инфузия алдында) бүйрек функциясын (креатинин, мочевианың сарысу концентрациясын анықтау) және қан сарысуының электролиттерін (кальций, фосфор) бақылау қажет.

Памидронат медакты қоса, бисфосфонаттарға бүйрек функциясы нашарлауымен бүйрек жеткіліксіздігінің потенциалды дамуымен байқалатын нефроуыттылық тән. Бастапқы дозаны алған пациенттерде немесе Памидронат медакты бір рет енгізгенде бүйрек жеткіліксіздігі мен диализге дейін өршіп, бүйрек функциясының нашарлағаны туралы хабарланған болатын. Бүйрек функциясының нашарлауы (бүйрек жеткіліксіздігін қоса) туралы көптеген миеломасы бар пациенттерде Памидронат медакпен ұзақ емделгеннен кейін де хабарланған.

Памидронат медак негізінен өзгермеген түрде бүйрекпен шығарылады (5.2 бөлімін қараңыз), тиісінше, бүйрек функциясы бұзылған пациенттерде бүйрек тарапынан жағымсыз реакциялар қаупі жоғары.

Бүйрек функциясының бүйрек жеткіліксіздігіне дейін үдеу мүмкіндігі бар клиникалық мәнді бұзылулар даму қаупіне орай, Памидронат медак дозасы бір реттік енгізгенде 90 мг-ден аспауы тиіс, сонымен бірге, инфузияның ұсынылған уақытын ұстануы қажет (4.2 бөлімін қараңыз).

Басқа бисфосфонаттарды вена ішіне енгізу үшін қолданған жағдайдағы сияқты, бүйрек функциясын бақылау ұсынылады, мысалы, Памидронат медакты әрбір енгізердің алдында сарысулық креатинин мөлшерін анықтау.

Ұзақ уақыт кезеңінде Памидронат медактың көп мәрте инфузиясын алатын пациенттерді емдеген кезде, әсіресе бүйректің қатар жүретін аурулары немесе бүйрек жеткіліксіздігінің дамуына бейімділік болған кезде (мысалы, ісік үдерісімен байланысты көптеген миеломасы және/немесе гиперкальциемиясы бар пациенттер) Памидронатын медакты әрбір енгізер алдында бүйрек функциясының стандартты зертханалық және клиникалық көрсеткіштеріне бағалау жүргізу қажет.

Сүйек метастаздарын немесе көптеген миеломаларды емдеу үшін Памидронат медак алатын пациенттерде бүйрек функциясының көрсеткіштері нашарлаған кезде препаратпен емдеу тоқтатылуы тиіс (4.2 бөлімін қараңыз).

Памидронат медак тағайындалуын басқа бисфосфонаттармен біріктіруге болмайды, себебі оларды біріктіріп қолданудың әсері зерттелмеген.

Памидронат медакпен емдеу аясында бүйрек функциясы нашарлаған жағдайда препаратты қолдану тоқтатылуы тиіс.

Бауырдың ауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде препаратты қолдану туралы клиникалық деректердің болмауына байланысты пациенттердің осы тобы үшін ерекше ұсынымдар жоқ (4.2 бөлімін қараңыз).

Қалқанша безіне хирургиялық араласуды бастан өткерген науқастарда гипокальциемияның даму қаупі жоғары.

Ісікпен индукцияланған гиперкальциемиясы бар кейбір пациенттерде, осы жағдаймен және оны тиімді емдеумен байланысты электролиттер деңгейінің өзгеруіне орай құрысулар байқалған.

Жүрек ауруларынан зардап шегетін, әсіресе, егде жастағы пациенттерде физиологиялық ерітіндінің қосымша мөлшерлерін енгізу жүрек жеткіліксіздігі симптомдарының (жедел сол жақ қарынша немесе созылмалы) білінуіне немесе күшеюіне әкелуі мүмкін. Қызба да (немесе тұмау тәрізді симптомдар) осы асқынудың дамуына ықпал етуі мүмкін.

Анемия, лейкопения, тромбоцитопениядан зардап шегетін пациенттерде гематологиялық көрсеткіштерді жүйелі бағалау қажет.

Кальций немесе D дәруменінің тапшылығы қаупіне ұшыраған, көбінесе остеолизистік сипаттағы сүйек метастаздары немесе миелома ауруы бар пациенттер, сондай-ақ Педжет сүйек ауруына шалдыққан пациенттер гиперкальциемия болмаған жағдайда гипокальциемия қаупін азайта түсу үшін ішуге арналған кальций препараттарын және D дәруменін қабылдауы тиіс.

Жақсүйек остеонекрозы (ЖОН) жағдайлары бисфосфонаттар қамтылған ісікке қарсы ем аясындағы онкологиялық науқастарда сипатталған. Жақсүйек остеонекрозын дамытатын қауіп факторлары қатерлі ісіктер, қатарлас ем (мысалы, химиялық ем, бас және мойын аумағын сәулемен емдеу, глюкокортикостероидтар, ангиогенез тежегіштері), қатарлас жайкүйлер (мысалы, анемия, коагулопатия, инфекция), шылым шегу, стоматологиялық аурулар, стоматологиялық инвазиялық емшаралар (мысалы, тіс экстракциясы), ауыз қуысының нашар гигиенасы, нашар жасалған тіс протездері, бисфосфонаттардың жоғары дозаларымен емдеу (дозаны арттырумен қауіп артады) болып табылады.

Шұғыл жағдайларды қоспағанда, пациентте ауыз қуысының жұмсақ тіндерінің емделмеген ашық зақымданулары болған жағдайда емдеудің немесе кезекті емдеу курсының басталуы кейінге қалдырылуы тиіс.

Барлық пациенттер ауыз қуысының талапқа сай гигиенасын сақтау, ауыз қуысының дағдылы ағымдағы тексерулерінен өту, сондай-ақ тістің қозғалғыштығы, ауыруы немесе ісінгіштігі сияқты кез келген

стоматологиялық симптомдар, жазылып болмайтын ойық жаралар немесе іріңдеп кету туралы кідіріссіз мәлімдеу қажеттілігінен хабардар болуы тиіс.

Памидронат медакпен емдеудің алдында ауыз қуысы тексеруден өткізілуі тиіс.

Емделу кезінде инвазиялық стоматологиялық емшаралар оқиғаны мүқият бағалаудан кейін ғана жүргізілуі тиіс, олар мен памидронат қолдану арасында уақыт аралығы аз болған жағдайда осы емшаралардан аулақ болу керек. Памидронат медакпен ем аясында жақсүйек остеонекрозы дамығанда стоматологиялық хирургиялық ем жағдайдың нашарлауына түрткі болуы мүмкін.

Стоматологиялық емшаралар өткізу қажет болатын науқастарда бисфосфонаттармен емді тоқтатудың жақсүйек остеонекрозы қаупін төмендететіні туралы деректер жоқ.

Жақсүйек остеонекрозы бар пациенттерді емдеу жоспары емдеуші дәрігермен және стоматологпен немесе жақсүйек остеонекрозы бар пациенттерді емдеу тәжірибесі бар хирург-стоматологпен тығыз өзара ынтымақтастықта құрастырылуы тиіс. Егер мүмкін болса, пациент жағдайы жақсарғанша және қауіп факторлары төмендегенше памидронатпен емделуді уақытша тоқтату мәселесін қарастыру керек.

Бисфосфонаттармен емдеу аясында, бірінші кезекте, ұзақ мерзімді ем жағдайында сыртқы есту жолының остеонекрозы жағдайлары хабарланған. Осы жай-күй дамуының қауіп факторлары қатарлас химиялық ем, глюкокортикостероидтар қолдану және инфекция немесе жарақаттану сияқты жергілікті қауіп факторлары болып табылады. Созылмалы құлақ инфекцияларын қоса, құлақ тарапынан симптомдар дамыған жағдайда бисфосфонаттармен ем қабылдайтын пациенттерде сыртқы есту жолының болжамды остеонекрозын анықтау тұрғысынан тексеру өткізу қажет.

Памидронат медак құрамында натрий (90 мг препаратқа 0.65 ммоль) бар, препарат бақыланатын натрий диетасында жүрген пациенттерге тағайындалғанда оны ескеру қажет.

Бисфосфонаттармен емдеу аясында, көбінесе ұзақ уақыт остеопороз емін қабылдаған пациенттерде ортан жіліктің атипиялық ұршық асты және диафизарлы сынулар жағдайлары хабарланды. Көлденең және қысқа қисық сынықтар кіші ұршық басынан айдаршық үсті томпағына дейін ортан жіліктің ұзына бойы шоғырлануы мүмкін. Атипиялық сынықтардың пайда болуы өздігінен немесе аздаған жарақаттар нәтижесінде жүреді. Кейбір пациенттер стрестік сынудың рентгенологиялық белгілерімен жиі қатар жүретін санның немесе шап аумағының ауыруын оның туындауына дейін бір апта немесе ай бұрын сезінді. Сынық көбіне екі жақты болатындықтан, бисфосфонаттармен ем қабылдайтын ортан жіліктің диафизарлы сынулары бар пациенттерде контралатеральді аяқ-қол сүйек тінінің жай-күйін бақылауға алу керек. Бұл сынықтардың нашар бітуі де хабарланған. Атипиялық сынық барынан күдіктенгенде және тексеру нәтижелері алынғанша әрбір нақты жағдайда емнен болуы мүмкін пайданың

болжамды қауіпке қатынасын бағалау негізінде бисфосфонаттармен емді тоқтату мәселесін қарастыру керек.

Пациенттерге Памидронат медакпен емделу кезінде сандағы немесе шап аумағындағы кез келген ауыру туралы хабарлау қажеттілігі ескертілуі тиіс. Осындай симптомдар болғанда санның сүйек тіні бүтіндігінің бұзылу мүмкіндігін анықтауға тексеру өткізу қажет.

Бисфосфонаттармен ем алатын пациенттерде еңбекке жарамсыздыққа әкелетін сүйектер, буындар және/немесе бұлшықеттердің мезгіл-мезгіл ауыруларының туындауы хабарланған. Алайда осындай хабарламалар кездесуі жиі емес. Симптомдардың білінетін уақыты препаратты қолдану басталған соң бір күннен бірнеше айға дейін ауытқиды. Пациенттердің көпшілігінде емді тоқтатудан кейін симптомдар айқындылығының азаюы байқалды. Пациенттердің бір бөлігінде сол немесе басқа бисфосфонат қолдануды жаңғыртқан соң симптомдар қайталануы болды.

#### **4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі**

Памидрон қышқылын жиі пайдаланылатын ісікке қарсы дәрілік препараттармен бірге қолдану қандай да бір мәнді өзара әрекеттесумен қатар жүрмеген.

Басқа бисфосфонаттармен, гиперкальциемияға қарсы препараттармен және кальцитонинмен бірге қолдану айқын клиникалық көріністері (парестезия, тетания, артериялық қысымның төмендеуі) бар гипокальциемияның дамуына әкелуі мүмкін.

Памидронат медакты басқа бисфосфонаттармен бірге қолдануға болмайды (4.4 бөлімін қараңыз).

Айқын гиперкальциемиясы бар пациенттерде памидрон қышқылын кальцитонинмен бірге қолдану қан сарысуында кальций концентрациясының жедел төмендеуіне әкеледі.

Памидрон қышқылын басқа нефроуыттылығы зор дәрілік препараттармен бірге қолданғанда сақ болу қажет.

Көптеген миеломасы бар пациенттерде памидрон қышқылын талидаמידпен бірге қолданғанда бүйрек функциясы бұзылуларының даму қаупі артады.

Памидронат ангиогенге қарсы дәрілік препараттармен бірге тағайындағанда (осы препараттармен біріктірілген емнен өткен пациенттерде жақсүйек остеонекрозы даму жиілігінің жоғарылауы білінген).

#### **4.6. Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Бала туатын жастағы әйелдер*

Бала туатын жастағы әйелдерге емделу кезінде тиімділігі жоғары контрацепция әдістерін пайдалану қажет.

*Жүктілік*

Жүкті әйелдерде памидрон қышқылын қолдану жөнінде жеткілікті көлемде деректер жоқ. Жануарларға жасалған тәжірибелерде нақты



тератогенділік дәлелдері анықталмаған. Памидронат кальций алмасуға фармакологиялық әсер ететіндіктен шарана/жаңа туған нәрестеге қауіп төндіруі мүмкін. Памидрон қышқылын жануарларда қолданғанда жүктіліктің бүкіл кезеңі бойына памидронат, әсіресе, ұзын сүйектердің минералдану ақауларының дамуын туындатуы мүмкін, бұл олардың қиғаш майысып кетуіне әкеледі.

Адам үшін ықтималды қауіп анықталмаған. Памидронатты, өмірге қатерлі гиперкальциемия жағдайларын қоспағанда, жүкті әйелдерге тағайындауға болмайды.

#### *Бала емізу*

Өте шектеулі қолдану тәжірибесіне сай, памидрон қышқылының ана сүтіндегі концентрациясы табылу шегінен төмен. Оның үстіне, ішу арқылы қолданғанда препарат биожетімділігі төмен екендіктен емшекпен қоректенетін сәбиге памидрон қышқылының толық сіңу ықтималдығы аз. Дегенмен де, қолдану тәжірибесі тым шектеулі және памидронаттың сүйек минералдануына елеулі ықпал ету қабілеті зор екендіктен, емделу кезеңінде бала емізуге кеңес берілмейді.

#### *Фертильділік*

Қолжетімді деректер жоқ.

### **4.7. Көлік құралдарын басқару және қауіптілігі зор механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері**

Емделу кезінде зейін қою қабілетіне және психомоторлық реакциялар шапшаңдығына ықпал ететін жағымсыз реакциялардың (бас айналу және/немесе ұйқышылдық сияқты) даму қаупіне байланысты көлік құралдарын басқару және механизмдерді пайдаланудан бас тартуға кеңес беріледі.

### **4.8. Жағымсыз реакциялар**

Памидрон қышқылының жағымсыз әсерлері әдетте жеңіл білінеді және өтпелі болады. Ең көп жиі жағымсыз әсерлері – әдетте препарат инфузиясынан кейін алғашқы 48 сағатта дамитын симптомсыз гипокальциемия, тұмау тәрізді симптомдар және субфебрильді температура (дене температурасының 1-2°C көтерілуі). Субфебрильді температура әдетте өткінші сипатта болады және арнайы емдеуді талап етпейді.

Тұмау тәрізді реакциялар әдетте памидрон қышқылын бірінші қолданғанда ғана байқалады.

Енгізген жердегі реакциялар, әсіресе, препараттың ең жоғары дозаларын қолданған жағдайда жиі кездеседі ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).

Жағымсыз әсерлерінің туындау жиілігі: өте жиі ( $\geq 1/10$ ), жиі ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), жиі емес ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), сирек ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), өте сирек ( $< 1/10000$ , жекелеген хабарламаларды қоса), Жиілігін бағалау мүмкін емес (қолда бар деректер негізінде жиілігін анықтау мүмкін болмайды).

Инфекциялық және паразиттік аурулар:

*Өте сирек*

- Herpes simplex, Herpes zoster қайта белсенділенуі

Қан түзу ағзалары тарапынан:

*Жиі*

- анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения

*Өте сирек*

- лейкопения

Иммундық жүйе тарапынан:

*Жиі емес*

- аса жоғары сезімталдық реакциялары, анафилактоидтық реакцияларды, бронх түйілуін, ентігу, Квинке ісінуін (ангионевроздық ісіну) қоса

*Өте сирек*

- анафилаксиялық шок

Жүйке жүйесі тарапынан:

*Жиі*

- гипокальциемияның клиникалық көріністері (парестезиялар, тетания), бас ауыру, ұйқысыздық, қатты ұйқышылдық

*Жиі емес*

- құрысулар, ажитация, бас айналу, летаргия

*Өте сирек*

- сананың шатасу белгілері, көру арқылы елестеулер

Көру ағзасы тарапынан:

*Жиі*

- конъюнктивит

*Жиі емес*

- увеит (ирит, иридоциклит)

*Өте сирек*

- склерит, эписклерит, ксантопсия (сары түсте көру)

*Жиілігін бағалау мүмкін емес* - көз шарасының қабынуы.

Тыныс алу жүйесі тарапынан:

*Өте сирек*

- жедел респираторлық дистресс-синдром, интерстициальді өкпе ауруы

Жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан:

*Жиі*

- артериялық қысымның көтерілуі

*Өте сирек*

- сол жақ қарынша жеткіліксіздігі (ентігу, өкпе ісінуі), артық сұйықтық жүктемесі салдарынан болатын іркілісті жүрек жеткіліксіздігі (шеткері ісінулер)

*Жиілігін бағалау мүмкін емес*

- жүрекшелер фибрилляциясы.

Асқазан-ішек жолы тарапынан:

*Жиі*

- жүрек айну, құсу, анорексия, іштің ауырулары, диарея, іш кату, гастрит

*Жиі емес*

- диспепсия

Тері және тері асты тіндері тарапынан:

*Жиі*

- бөртпе

*Жиі емес*

- қышыну

Сүйек-бұлшықет жүйесі тарапынан:

*Жиі*

- сүйектер, буындар және бұлшықеттердің өткінші ауыруы

*Жиі емес*

- бұлшықеттердің түйілуі

*Сирек*

- ортан жіліктің ұршық асты және диафизарлы атипиялық сынулары

*Өте сирек*

- сыртқы есту жолының остеонекрозы (бисфосфонаттар класы препараттарына жағымсыз реакция)

*Жиілігін бағалау мүмкін емес* - жақсүйек остеонекрозы

Несеп шығару жүйесі тарапынан:

*Жиі емес*

- жедел бүйрек жеткіліксіздігі

*Сирек*

- фокальді сегментарлық гломерулосклероз, коллаптоидты нұсқасын қоса, нефроздық синдром

*Өте сирек*

- қатарлас бүйрек ауруларының өршуі, гематурия, бүйрек өзекшелері функциясының бұзылуы, тубулоинтерстициальді нефрит, гломерулонефропатия

Зертханалық көрсеткіштер өзгерісі:

*Өте жиі*

- гипокальциемия, гипофосфатемия

*Жиі*

- гипокалиемия, гипомагниемия, қан сарысуында креатинин концентрациясының артуы

*Жиі емес*

- функционалдық бауыр сынамаларының өзгеруі, қан сарысуындағы мочевино концентрациясының ұлғаюы

*Өте сирек*

- гиперкалиемия, гипернатриемия

Енгізген жердегі бұзылулар:

*Жиі*

- препаратты енгізген жердегі ауыру, қызару, ісіну, катаю, флебит, тромбофлебит

Басқалары:

### *Өте жиі*

- қызба және кейде дімкәстанумен, қалтыраумен, ысынумен, қатты қажумен және «қан кернеулермен» қатар жүретін тұмау тәрізді симптомдар

### *Жиі*

- жайылған ауыру

Осы бөлімде атап көрсетілген жағымсыз әсерлердің көбі негізгі аурудан туындауы мүмкін.

### **Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау**

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелуінен кейінгі күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялары туралы хабарлаудың ұлттық жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

## **4.9. Артық дозалануы**

Препарат ұсынылатын дозаларынан асып кеткенде пациенттің жай-күйін мұқият бақылау қажет. Клиникалық айқын гипокальциемияның (парестезия, тетания, артериялық қысымның айқын төмендеуімен қатар жүретін) дамуында кальций глюконаты инфузиясын жасаған жөн. Препарат енгізуден кейін қан плазмасындағы кальций концентрациясы бірнеше күн ішінде біртіндеп төмендейтіндіктен, жедел гипокальциемия ықтималдығы аз.

Динарий памидронатпен артық дозалану жағдайлары туралы деректер жоқ.

## **5. Фармакологиялық қасиеттері**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

#### **Фармакотерапиялық тобы**

Сүйек ауруларын емдеуге арналған препараттар. Сүйектердің құрылымына және минералдануына әсер ететін препараттар. Бисфосфонаттар.

Памидрон қышқылы

АТХ коды M05 BA 03

Әсер ету механизмі

Памидрон қышқылы остеокластар арқылы сүйек тінінің кері сіңірілу тежегіші болып табылады. Ол кальций фосфаты (гидроксиапатит) кристалдарымен берік байланысып, олардың еруін *in vitro* тежейді. Остеокластар сүйек тінінің кері сіңірілуін *in vivo* тежеуі кем дегенде ішінара препараттың сүйек тіні минералдарымен байланысу салдары болуы мүмкін.

Памидрон қышқылы остеокластар ізашарларының сүйек тініне көшуін бәсеңдетіп, олардың жетілуін бұзады. Алайда, олардың сүйек минералдық компоненттеріне тектестігінен болатын сүйек тінімен байланысқан бисфосфонаттардың сіңірілуге қарсы жергілікті және тікелей әсері *in vivo* және *in vitro* үстемдік ететін әсер ету механизмі болып табылады.

Тәжірибелік зерттеулерде памидрон қышқылының, ісік жасушаларын инокуляциялау немесе трансплантациялау алдында немесе кезінде енгізілген жағдайда, ісік индукциялайтын остеолизисті тежеуі көрсетілген.

Памидрон қышқылының ісік индукциялаған гиперкальциемияны тежеу әсерін көріністейтін биохимиялық өзгерістер қан сарысуында кальций және фосфат концентрациясының төмендеуімен және, салдарлы сипатта, кальций, фосфаттар және гидроксипролиннің несеппен экскрециясының төмендеуімен көрініс береді. 90 мг доза 90%-дан астам пациенттердің қан сарысуында кальций концентрациясының қалыпқа түсуін қамтамасыз етеді.

Қан сарысуында кальций концентрациясының қалыпқа түсуі талапқа сай регидратацияланған пациенттерде қан сарысуында паратиреоидты гормон деңгейін қалыпқа түсіруі де мүмкін. Қан сарысуында паратиреоидты гормонмен (PTHrP) байланысты ақуыз деңгейі памидронатқа берілген жауаппен кері тәуелділікте байланысқан. Кальцийдің өзекшелік кері сіңірілуін немесе PTHrP секрециясын тежейтін дәрілік препараттар памидрон қышқылымен емдеуге жауап бермейтін пациенттерде емдік жауапқа оң әсер етуі мүмкін.

Гиперкальциемия жасушадан тыс сұйықтық көлемінің азаюына және шумақтық сүзіліс жылдамдығының төмендеуіне әкелуі мүмкін. Гиперкальциемияның бақылануымен, памидрон қышқылы пациенттердің көпшілігінде шумақтық сүзіліс жылдамдығын арттырады және қан сарысуында креатининнің бастапқы жоғары концентрациясын төмендетеді.

Ісікке қарсы жүйелі еммен біріктіріп қолданғанда памидронат вертебральді емес сыну асқынуларын, осы асқынулар себебінен сәулемен емдеу және хирургиялық араласулар қажеттілігін азайтады, бірінші сынуға дейінгі уақытты ұзартады.

Памидронат сүт безінің кең таралған обыры және клиникалық расталған сүйек метастаздары бар әйелдердің 50% шамасында сүйектердің ауыруын да азайтуға қабілетті. Әдеттегі рентгенограммаларда бұзылулар болмағанда, сүйектерді сканирлеу кезінде анықталған бұзылулары бар әйелдерде ем тағайындау үшін негізгі критерий ауыру синдромы болуы тиіс.

Памидрон қышқылының ауыруды азайтуы, патологиялық сынулар санын және сәулемен емдеу қажеттілігін төмендетуі, гиперкальциемияны түзетуі және кең таралған көптеген миеломасы бар пациенттердің тіршілік сапасын жақсартуы көрсетілген.

Көптеген миеломасы бар 1100-дан астам пациентте бисфосфонаттарды қолдану деректерінің мета-талдауында бір вертебральді сынудың алдын

алу емін қажет ететін пациенттер санының (ЕПС) 10-ға тең екені, бір пациентте ауырудың алдын алуға арналған ЕПС 11 кұрауы, осы орайда ең үздік көрсеткіштерге памидронат пен клондронат қолдану кезінде жеткені көріністеледі.

## **5.2. Фармакокинетикалық қасиеттері**

«Памидрон қышқылының болжамды элиминация орыны» болып саналатын кальцификацияланған тіндерге қатысты памидрон қышқылы айқын тектестік танытады.

### **Абсорбциясы**

Динарий памидронат венаішілік инфузия арқылы енгізіледі. Шын мәнінде, абсорбциясы инфузияны тоқтатумен аяқталады.

### **Таралуы**

Плазмада памидрон қышқылы концентрациясы инфузия басталған соң бірден ұлғаяды және ол аяқталған соң бірден төмендейді. Қан плазмасынан жартылай шығарылу кезеңі 0.8 сағатқа жуық кұрайды. Тепе-тең концентрациясына 2-3 сағаттан артық инфузия ұзақтығымен жетеді. Вена ішіне 60 мг препаратты 1 сағаттан артық ұзақтықпен инфузия жасағанда плазмадағы памидрон қышқылының ең жоғары концентрациясы 10 нмоль/мл жуық кұрайды.

Памидрон қышқылының осындай пайызы (шамамен 50 %) инфузия ұзақтығына қарамастан (4 немесе 24 сағат) әртүрлі дозалар (30-90 мг) тағайындаудан кейін организмде таралады. Осылайша, памидрон қышқылының сүйектерде жиналуы мөлшері жағынан шектеусіз және тек қана жалпы жинақталған дозасына байланысты. Плазма ақуыздарымен байланысқан айналымдағы памидрон қышқылының үлесі салыстырмалы түрде аз (50 % - дан аз) және кальций концентрациясы патологиялық жоғарылағанда артуы мүмкін.

### **Шығарылуы**

Памидрон қышқылы биотрансформацияға ұшырамайды. Вена ішіне енгізуден кейін енгізілген дозаның 20-55% жуығы өзгеріссіз күйде 72 сағат ішінде несептен табылады. Енгізілген дозаның қалған бөлігі организмде ұзақтығы белгісіз уақытта кідіреді. Памидрон қышқылының несеппен шығарылуы екі фазалы, болжамды жартылай шығарылу кезеңдері 1,6 және 27 сағат кұрайды. Жалпы плазмалық және бүйректік клиренсі, тиісінше, 88-254 мл/мин және 38-60 мл/мин кұрайды. Орта есеппен плазмалық клиренсі 180 мл/мин жуық кұрайды. Орташа бүйректік клиренсі - 54 мл/мин. Памидрон қышқылының бүйректік клиренсі креатинин клиренсімен өзара байланысқа түседі.

### **Пациенттерде қолдану сипаттамасы**

Памидрон қышқылының бауырлық және метаболизмдік клиренсі мардымсыз. Осыған орай, бауыр функциясының бұзылуы динарий памидронаты фармакокинетикасына ықпал етпейді. Дегенмен де, бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттер туралы клиникалық деректер жоқ. Осыған орай, осы топ пациенттері үшін арнаулы нұсқаулар

жоқ. Бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде және бүйрек функциясының жеңіл немесе орташа бұзылулары бар пациенттерде плазмадағы памидрон қышқылы мөлшерінің арасында айырмашылықтар жоқ. Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде (креатинин клиренсі 30 мл/мин) памидрон қышқылының мөлшері («концентрация/уақыт» қисығы астындағы аудан) бүйрек функциясының көрсеткіштері қалыпты (креатинин клиренсі > 90 мл/мин) пациенттердегіден шамамен үш есе жоғары болды.

Памидрон қышқылының метаболизмдік деңгейде де, ақуыздармен байланысу деңгейінде де басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесу қуаты төмен.

### **5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Буаз егеуқұйрықтардағы зерттеуде памидронаттың плацентарлық бөгет арқылы еніп, эмбриондардың сүйектерінде, ересек дарақтарында жүруіне ұқсас жиналу мүмкіндігі

анықталды. Гестация мен босану кезеңінің ұзаруы және соның салдарынан, динатрий памидронатты қолданған кезде төлдер өлім-жітімі көрсеткішінің өсуі препаратты күн сайын 60 мг/кг (бұл венаішілік дозаға шамамен 1.2 мг/кг сәйкес келеді) және одан жоғары дозада (венаішілік инфузия кезінде адам үшін ең жоғары бір реттік ұсынылған дозадан 0.7 есе артық) ішке қабылдағанда байқалды.

Буаз егеуқұйрықтарға жүргізілген тәжірибелерде вена ішіне динатрий памидронатын енгізгенде тератогендігіне айқын дәлелдер алынған жоқ. Дегенмен, буаз ұрғашыларыны уыттылығымен және құрсақішілік дамудың бұзылуымен (ұрықтың ісінуі және сүйектердің қысқаруы), ал 6 мг/кг және одан жоғары дозаларда оссификацияның төмендеуімен жоғары дозалар (күніне 12 және 15 мг/кг) байланысты екендігі анықталмаған.

Егеуқұйрықтарға вена ішіне динатрий памидронатының енгізілетін (күніне 1 - 6 мг/кг/) неғұрлым төмен дозалары босанудың қалыпты процесіне (ұрықтың дистрессі және фетоуыттылық) әсер етті. Мұндай әсерлері: құрсақішілік дамудың бұзылуы, босану ұзақтығының созылып кетуі және төлдер өлім-жітімі көрсеткішінің өсуі ана плазмасында кальций деңгейінің төмендеуімен байланысты болуы мүмкін.

Буаз үй қояндардағы зерттеулерде жүкті әйел үшін уыттылығы салдарынан вена ішіне енгізілетін препараттың төменгі дозасын ғана пайдаланды, алайда резорбция жылдамдығының артуымен және оссификацияның төмендеуімен ең жоғары қолданылған дозаның (күніне 1.5 мг/кг) байланысы анықталды. Дегенмен, тератогендік дәлелдер табылған жоқ.

Памидронаттың уыттылығы асқазан, өкпе және бүйрек сияқты қанмен жабдықтау желісі дамыған органдарға тікелей (цитоуытты) әсерімен сипатталады. Жануарларға жүргізілген зерттеулерде препаратты вена ішіне енгізгенде бүйрек өзекшелерінің зақымдануы емдеудің тұрақты және маңызды жағымсыз әсері болып табылған.

Канцерогенез және мутагенез:

күнділікті ішке қабылдаған кезде тышқандарға жүргізілген зерттеудің 80 аптасынан немесе 104 аптасынан кейін динатрий памидронаты канцерогендік белсенділігін көрсетпеген.

Гендік мутациялар мен гендік хромосомдық зақымдануларды анықтауға арналған бірқатар стандартты сынақтар жүргізу кезінде динатрий памидронатының уыттылық белсенділігі анықталмаған.

## **6. Фармацевтикалық қасиеттері**

### **6.1. Қосымша заттар тізбесі**

Натрий гидроксиді

Хлорсутек қышқылы

Инъекцияға арналған су

### **6.2. Үйлесімсіздігі**

Памидрон қышқылы екі валентті катиондармен кешендер құрады, осыған байланысты оны кальций бар ерітінділерге қосуға болмайды. Сондай-ақ препаратты басқа дәрілік препараттармен араластыруға болмайды.

### **6.3. Жарамдылық мерзімі (Сақтау мерзімі)**

Ашылмаған құты

4 жыл

Қалпына келтірілген ерітінді

Сұйылтылған инфузиялық ерітіндіні дереу пайдалану қажет.

Егер сұйылтылған препарат дереу пайдаланылмаса, сақтау мерзімі 2 - 8°C температурада 24 сағаттан аспауы тиіс.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды!

### **6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары**

Түпнұсқалық қаптамада 25 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Дәрілік затты сұйылтқаннан кейінгі сақтау шарттары 6.3-бөлімде көрсетілген.

### **6.5. Шығарылу түрі және қаптамасы**

Бромбутил тығынмен тығындалған және «flip - off» (ЕФ\*) қақпақшасы бар алюминий қалпақшамен бұралып жабылған I типті түссіз шыны құтыға 10 немесе 30 мл препараттан салады.

Медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге 1 құтыдан картон қорапшаға салынады.

### **6.6. Жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары және қолдануға қойылатын талаптар**

Қолданар алдында құтының ішіндегісін құрамында кальций жоқ ерітіндімен (0.9% натрий хлориді ерітіндісімен немесе 5% декстроз ерітіндісімен), 90 мг/250 мл аспайтын концентрацияға дейін араластыру керек.



Қолданар алдында дайындалған ерітіндіні бөгде бөлшектер мен қоспалардың болмауы тұрғысынан мұқият қарау қажет.

Инфузия жүргізу үшін жаңа дайындалған мөлдір ерітіндіні ғана пайдалану керек.

## **7. Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

медак ГмбХ, Ведель, Германия

Театерштрассе 6, 22880 Ведель

+49 4103 8006 411/+49 4103 8006 418

### **7.1.Тіркеу куәлігі ұстаушысының өкілі**

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта) «медак фарма» ЖШС, Алматы, 050060, Гагарин к-сі 309, 55 кеңсе, телефон, факс: +7 7273962037,

эл.пошта: [info\\_kaz@medac.de](mailto:info_kaz@medac.de)

## **8. Тіркеу куәлігінің нөмірі**

ҚР-ДЗ-5№014962 (30 мг/10 мл)

ҚР-ДЗ -5№014963 (90 мг/30 мл)

## **9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ)**

Алғашқы тіркелген күні: xxxxx

Тіркеуді (қайта тіркеуді) соңғы растау күні): 27.03.2015

## **10. МӘТІНІ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады