

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет контроля качества
и безопасности товаров и услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «17» июля 2020 г.
№ N030540, № N030541

Общая характеристика лекарственного препарата

1. Наименование лекарственного препарата

Памидронат медак, концентрат для приготовления раствора для инфузий
30 мг/10 мл, 90 мг/30 мл

2. Качественный и количественный состав

2.1 Общее описание

Активное вещество – динатрия памидронат

2.2 Качественный и количественный состав

В каждом миллилитре концентрата для приготовления раствора для инфузий содержится 3 мг динатрия памидронат, что соответствует 2.527 мг памидроновой кислоты.

В 1 флаконе, содержащем 10 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий, содержится 30 мг динатрия памидроната.

В 1 флаконе, содержащем 30 мл концентрата для приготовления раствора для инфузий, содержится 90 мг динатрия памидроната.

Полный перечень вспомогательных веществ см. в разделе 6.1.

3. Лекарственная форма

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 30 мг/10 мл, 90 мг/30 мл

Прозрачный бесцветный раствор, практически не содержащий видимых частиц

4. Клинические данные

4.1. Показания к применению

Лечение состояний, связанных с повышенной активностью остеокластов:

- гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями
- остеолитические поражения вследствие образования костных метастазов при раке молочной железы
- остеолитические поражения при множественной миеломе III стадии.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Терапию препаратом следует проводить в условиях, позволяющих контролировать терапевтический эффект и биохимические показатели.

Применение у взрослых и пациентов пожилого возраста

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями

Перед началом лечения Памидроном медак и/или в ходе терапии рекомендуется провести регидратацию пациента с помощью 0.9 % раствора натрия хлорида.

Суммарная курсовая доза Памидроната медак зависит от исходной концентрации кальция в сыворотке крови пациента. Приведенные ниже рекомендации созданы для нескорректированных значений концентрации кальция. Тем не менее, дозы в пределах указанных диапазонов применимы и для значений, скорректированных по сывороточному белку или альбумину у гидратированных пациентов.

Максимальная скорость инфузии не должна превышать 22.5 мг/ч.

Таблица 1

Исходная концентрация кальция в сыворотке крови		Рекомендуемая общая доза памидроновой кислоты	Концентрация раствора для инфузий
ммоль/л	мг/% (мг/100 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

Суммарная доза Памидроната медак может быть назначена как в виде однократной инфузии, так и в виде нескольких инфузий в течение 2 - 4 последовательных дней.

Максимальная курсовая доза составляет 90 мг как для первичной терапии, так и для повторных курсов. Более высокие дозы не улучшают клинического ответа на терапию.

Существенное снижение концентрации кальция в сыворотке крови обычно наблюдается спустя 24 - 48 часов после введения Памидроната медак. Нормализация наступает в течение 3 - 7 дней. Если нормализация концентрации кальция в крови в этот период не достигается, возможно введение дополнительных доз препарата. Продолжительность клинического ответа может варьировать у разных пациентов. При возобновлении гиперкальциемии проводятся повторные курсы терапии Памидроном

медак. С увеличением числа курсов терапии памидроновой кислотой ее эффективность может снижаться.

Остеолитические поражения при множественной миеломе

Рекомендуемая доза Памидроната медак составляет 90 мг, один раз в 4 недели.

Остеолитические поражения вследствие образования костных метастазов при раке молочной железы

Рекомендуемая доза Памидроната медак составляет 90 мг, один раз в 4 недели. Данная доза может также назначаться с 3-х недельным интервалом, если имеется необходимость синхронизации с химиотерапией. При костных метастазах злокачественных опухолей Памидронат медак вводится в виде 2-х часовой инфузии в 250 мл раствора. При остеолитических поражениях костей при множественной миеломе препарат вводится в 500 мл раствора в виде 4-х часовой инфузии (см. таб.2).

Лечение следует продолжать до существенного улучшения общего состояния пациента.

Таблица 2

Симптомы	Схема лечения	Раствор для инфузий	Скорость инфузии
Костные метастазы	90 мг каждые 4 недели	90 мг/ 250 мл	45 мг/ч в течение 2 часов
Множественная миелома	90 мг каждые 4 недели	90 мг/ 500 мл	22.5 мг/ч в течение 4 часов

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Памидронат медак не следует назначать пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) за исключением случаев угрожающей жизни гиперкальциемии, если потенциальная польза терапии превышает риск возможных осложнений.

Как и в случае других применяемых внутривенно бисфосфонатов, рекомендуется контроль почечной функции, например, определение концентрации сывороточного креатинина перед каждым введением памидроната динатрия. У пациентов, получающих памидронат динатрия для лечения костных метастазов или множественной миеломы и демонстрирующих признаки ухудшения функции почек, применение препарата следует приостановить до восстановления почечной функции до значений в пределах 10 % отклонения от исходного значения. Данная рекомендация основана на клиническом исследовании, в котором ухудшение функции почек определялось следующим образом:

- для пациентов с исходно нормальными значениями концентрации креатинина – увеличение концентрации на 0.5 мг/дл,

- для пациентов с исходно измененными значениями концентрации креатинина – увеличение концентрации на 1.0 мг/дл.

При легко выраженном (клиренс креатинина 61 – 90 мл/мин) и средней степени выраженности (клиренс креатинина 30 – 60 мл/мин) нарушении функции почек коррекция дозы не требуется. Скорость введения препарата в этих случаях не должна превышать 90 мг/4 часа (приблизительно 20 - 22 мг/час).

Применение у пациентов с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушениями функции печени легкой и средней степени выраженности коррекции режима дозирования препарата не требуется.

Данные по клиническому использованию памидроновой кислоты у пациентов с выраженной печеночной недостаточностью в настоящее время отсутствуют.

Применение у детей

Безопасность и эффективность памидроновой кислоты у детей и подростков в возрасте < 18 лет не установлены.

Способ применения

Внутривенно в виде инфузии.

Перед использованием Памидронат медак всегда должен быть разбавлен в свободном от кальция растворе для инфузий (0.9 % натрия хлорида или 5 % глюкозы).

Необходимо использовать только свежеприготовленные и прозрачные растворы!

Из-за риска развития клинически значимых нарушений функции почек, разовая доза Памидроната медак при всех условиях не должна превышать 90 мг, также следует соблюдать рекомендованные нормы разведения и скорости введения препарата. Обычно Памидронат медак в дозе 90 мг в 250 мл инфузионного раствора вводится инфузионно в течение 2 часов. У пациентов с множественной миеломой и при обусловленной злокачественными опухолями гиперкальциемии дозу 90 мг Памидроната медак разводят до объема 500 мл и полученный раствор для инфузий вводят в течение не менее 4 часов.

Скорость инфузии строго не должна превышать 60 мг/час (1 мг/мин).

Избегать экстравазации. С целью уменьшения выраженности реакций в месте введения инфузию препарата следует проводить в относительно большую вену.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к памидроновой кислоте или к другим бисфосфонатам, а также к другим ингредиентам, входящим в состав препарата, перечисленным в разделе 6.1
- беременность (за исключением случаев жизнеугрожающей гиперкальциемии) и период лактации
- детский и подростковый возраст до 18 лет (клинический опыт применения у детей отсутствует).

С осторожностью: нарушение функции почек.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Терапию Памидронатом медак необходимо проводить под наблюдением врача, имеющего опыт проведения противоопухолевой терапии.

Памидронат медак нельзя вводить в виде болюсной инъекции, но следует вводить только после предварительного разведения, путем медленной внутривенной инфузии (см. раздел 4.2).

Перед назначением Памидроната медак пациентов необходимо обследовать и убедиться, что они адекватно регидратированы; это особенно важно в случае пациентов, получающих диуретическую терапию.

В процессе лечения Памидронатом медак (перед каждой инфузией) необходимо проводить контроль функции почек (определение сывороточных концентраций креатинина, мочевины) и электролитов сыворотки крови (кальций, фосфор).

Бисфосфонатам, включая Памидронат медак, присуща нефротоксичность, проявляющаяся ухудшением функции почек с потенциальным развитием почечной недостаточности. Сообщалось об ухудшении функции почек с прогрессированием до почечной недостаточности и диализа у пациентов, получивших начальную дозу или при однократном введении Памидроната медак. Об ухудшении почечной функции (включая почечную недостаточность) также сообщалось после продолжительного лечения Памидронатом медак у пациентов с множественной миеломой.

Памидронат медак выводится преимущественно почками (см. раздел 5.2) в неизменном виде, соответственно, риск побочных реакций со стороны почек выше у пациентов с нарушением функций почек.

Вследствие риска развития клинически значимого ухудшения функции почек с возможным прогрессированием до почечной недостаточности, доза Памидроната медак при однократном введении не должна превышать 90 мг, также необходимо придерживаться рекомендованного времени инфузии (см. раздел 4.2).

Как и в случае применения других бисфосфонатов для внутривенного введения, рекомендуется контролировать функцию почек, например, проводить определение содержания сывороточного креатинина перед каждым введением Памидроната медак.

При лечении пациентов, получающих многократные инфузии Памидроната медак в течение продолжительного периода времени, особенно при наличии сопутствующих заболеваний почек или предрасположенности к развитию почечной недостаточности (например, пациенты с множественной миеломой и/или гиперкальциемией, обусловленной опухолевым процессом), необходимо проводить оценку стандартных лабораторных и клинических показателей функции почек перед каждым введением Памидроната медак.

У пациентов, получающих Памидронат медак для лечения костных метастазов или множественной миеломы, при ухудшении показателей

почечной функции лечение препаратом должно быть приостановлено (см. раздел 4.2).

Нельзя сочетать назначение Памидроната медак с другими бисфосфонатами, поскольку эффекты их совместного применения не изучены.

При ухудшении функции почек на фоне терапии Памидронатом медак применение препарата должно быть отменено.

В связи с отсутствием клинических данных о применении препарата у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, особых рекомендаций для данной группы пациентов нет (см. раздел 4.2).

У больных, перенесших хирургическое вмешательство на щитовидной железе, повышен риск развития гипокальциемии вследствие сопутствующего гипопаратиреоидизма.

Отмечены судороги у некоторых пациентов с индуцированной опухолью гиперкальциемией в связи с изменениями уровня электролитов, связанные с этим состоянием, и его эффективного лечения.

У пациентов, страдающих заболеваниями сердца, особенно в пожилом возрасте, введение дополнительных количеств физиологического раствора может приводить к появлению или усилению симптомов сердечной недостаточности (острой левожелудочковой или хронической). Лихорадка (или гриппоподобные симптомы) также могут способствовать развитию этого осложнения.

У пациентов, страдающих анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией, необходимо регулярно оценивать гематологические показатели.

Пациенты с костными метастазами преимущественно остеолитического характера или с миеломной болезнью, подверженные риску дефицита кальция или витамина D, а также пациенты с костной болезнью Педжета, при условии отсутствия гиперкальциемии, должны получать перорально препараты кальция и витамина D для минимизации риска гипокальциемии.

Случаи остеонекроза челюсти (ОНЧ) описаны у онкологических больных на фоне противоопухолевого лечения, включающего бисфосфонаты. Факторами риска развития остеонекроза челюсти являются злокачественные опухоли, сопутствующая терапия (например, химиотерапия, лучевая терапия на область шеи и головы, глюкокортикостероиды, ингибиторы ангиогенеза), сопутствующие состояния (например, анемии, коагулопатии, инфекции), курение, стоматологические заболевания, стоматологические инвазивные процедуры (например, экстракция зуба), плохая гигиена полости рта, плохо подогнанные зубные протезы, лечение высокими дозами бисфосфонатов (риск возрастает с увеличением дозы).

Начало лечения или очередного курса терапии должно быть отложено в случае наличия у пациента незалеченных открытых повреждений мягких тканей полости рта, за исключением экстренных ситуаций.

Все пациенты должны быть проинформированы о необходимости поддерживать надлежащую гигиену полости рта, проходить рутинные осмотры полости рта, а также незамедлительно сообщать о любых

стоматологических симптомах, таких как подвижность зубов, боль или отечность, незаживающих язвах или нагноениях.

Терапии Памидронатом медак должен предшествовать осмотр полости рта.

Во время лечения инвазивные стоматологические процедуры должны производиться только после тщательной оценки ситуации, этих процедур следует избегать в случае малого временного интервала между ними и применением памидроната. При развитии остеонекроза челюсти на фоне терапии Памидронатом медак стоматологическое хирургическое лечение может провоцировать ухудшение состояния.

Нет данных о том, что прерывание лечения бисфосфонатами снижает риск остеонекроза челюсти у больных, которым требуется проведение стоматологических процедур.

План лечения пациентов с остеонекрозом челюсти должен составляться в тесном взаимодействии лечащим врачом и стоматологом или хирургом-стоматологом, имеющим опыт лечения пациентов с остеонекрозом челюсти. Если возможно, следует рассмотреть вопрос о временном приостановлении лечения памидронатом до улучшения состояния пациента и снижения факторов риска.

Сообщалось о случаях остеонекроза внешнего слухового канала на фоне лечения бисфосфонатами, в первую очередь в случае долговременной терапии. Факторами риска развития этого состояния являются сопутствующая химиотерапия, применение глюкокортикостероидов, и такие местные факторы риска как инфекция или травма. В случае развития симптомов со стороны уха, включая хронические инфекции уха, у пациентов, получающих лечение бисфосфонатами, необходимо провести обследование на предмет выявления возможного остеонекроза внешнего слухового канала. Памидронат медак содержит натрий (0.65 ммоль на 90 мг препарата), что необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на контролируемой натриевой диете.

Сообщалось о случаях атипичных подвертельных и диафизарных переломов бедренной кости на фоне лечения бисфосфонатами, преимущественно у пациентов, получавших длительную терапию остеопороза. Поперечные и короткие косые переломы могут быть локализованы по всей длине бедренной кости, от малого вертела до надмышцелкового возвышения. Возникновение атипичных переломов происходило спонтанно или в результате небольших травм. Некоторые пациенты испытывали боль в бедре или в паховой области, часто сопровождающуюся рентгенологическими признаками стрессового перелома, за недели или месяцы до его возникновения. Так как переломы часто бывают двусторонними, у пациентов с диафизарным переломом бедренной кости, получающих лечение бисфосфонатами, необходимо контролировать состояние костной ткани контралатеральной конечности. Сообщалось также о плохом заживлении таких переломов. При подозрении на наличие атипичного перелома и до получения результатов обследования следует рассмотреть вопрос о прекращении терапии бисфосфонатами, исходя из оценки отношения

предполагаемой пользы лечения к возможному риску в каждом конкретном случае.

Пациенты должны быть проинформированы о необходимости сообщать о любой боли в бедре или в паховой области во время терапии Памидроном медак. При наличии данных симптомов необходимо провести обследование для выявления возможного нарушения целостности костной ткани бедра.

Сообщалось о возникновении периодически нарушающих трудоспособность болей в костях, суставах и/или мышцах у пациентов, получающих терапию бисфосфонатами. Однако, подобные сообщения встречались нечасто. Время появления симптомов варьировало от одного дня до нескольких месяцев после начала применения препарата. У большинства пациентов наблюдалось уменьшение выраженности симптомов после прекращения лечения. У части пациентов отмечался рецидив симптомов после возобновления применения того же препарата или другого бисфосфоната.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение памидроновой кислоты с часто используемыми противоопухолевыми лекарственными препаратами не сопровождалось какими-либо значимыми взаимодействиями.

Совместное применение с другими бисфосфонатами, антигиперкальциемическими препаратами и кальцитонином может привести к развитию гипокальциемии с выраженными клиническими проявлениями (парестезия, тетания, снижение артериального давления).

Памидронат медак не следует применять совместно с другими бисфосфонатами (см. раздел 4.4).

Совместное применение памидроновой кислоты с кальцитонином у пациентов с выраженной гиперкальциемией приводит к ускоренному снижению концентрации кальция в сыворотке крови.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном применении памидроновой кислоты с другими потенциально нефротоксичными препаратами.

У больных с множественной миеломой при совместном применении памидроновой кислоты с талидомидом возрастает риск развития нарушений функции почек.

Необходимо соблюдать осторожность при совместном назначении памидроната с антиангиогенными лекарственными препаратами (поскольку у пациентов, проходивших комбинированное лечение такими препаратами, отмечалось повышение частоты развития остеонекроза челюсти).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста

Женщинам детородного возраста во время лечения необходимо использовать высокоэффективные методы контрацепции.

Беременность

Отсутствует достаточное количество данных о применении памидроновой кислоты у беременных женщин. Четких доказательств тератогенности в экспериментах на животных не выявлено. Памидронат может представлять риск для плода/новорожденного ребенка вследствие фармакологического влияния на обмен кальция. При применении памидроновой кислоты у животных в течение всего периода беременности памидронат может вызывать развитие дефектов минерализации, особенно длинных костей, что приводит к их угловой деформации.

Потенциальный риск для человека не установлен. Не следует назначать памидронат беременным женщинам за исключением случаев угрожающей жизни гиперкальциемии.

Грудное вскармливание

Согласно весьма ограниченному опыту применения, концентрация памидроновой кислоты в материнском молоке ниже предела обнаружения. Более того, вследствие низкой биодоступности препарата при пероральном применении полное всасывание памидроновой кислоты младенцем при грудном вскармливании маловероятно. Тем не менее, вследствие чрезвычайно ограниченного опыта применения и потенциальной способности памидроната оказывать значимое влияние на минерализацию костей, в период лечения грудное вскармливание не рекомендуется.

Фертильность

Нет доступных данных.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Во время лечения рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и использования механизмов в связи с риском развития побочных реакций (таких как головокружение и/или сонливости), влияющих на способность концентрировать внимание и быстроту психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Побочные эффекты памидроновой кислоты обычно легко выражены и являются преходящими. Наиболее частыми побочными эффектами являются бессимптомная гипокальциемия, гриппоподобные симптомы и субфебрильная температура (повышение температуры тела на 1 - 2°C), обычно развивающиеся в первые 48 ч после инфузии препарата. Субфебрильная температура обычно носит преходящий характер и не требует специального лечения.

Гриппоподобные реакции обычно наблюдаются только при первом применении памидроновой кислоты.

Реакции в месте введения встречаются часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), особенно в случае применения наиболее высоких доз препарата.

Частота возникновения побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), очень

редко ($< 1/10000$, включая отдельные сообщения), частота не может быть оценена (частота не может быть определена на основании имеющихся данных).

Инфекционные и паразитарные заболевания:

Очень редко

- реактивация Herpes simplex, Herpes zoster

Со стороны органов кроветворения:

Часто

- анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения

Очень редко

- лейкопения

Со стороны иммунной системы:

Нечасто

- реакции гиперчувствительности, включая анафилактоидные реакции, бронхоспазм, одышку, отек Квинке (ангионевротический отек)

Очень редко

- анафилактический шок

Со стороны нервной системы:

Часто

- клинические проявления гипокальциемии (парестезии, тетания), головная боль, бессонница, повышенная сонливость

Нечасто

- судороги, агитация, головокружение, летаргия

Очень редко

- признаки спутанности сознания, зрительные галлюцинации

Со стороны органа зрения:

Часто

- конъюнктивит

Нечасто

- увеит (ирит, иридоциклит)

Очень редко

- склерит, эписклерит, ксантопсия (видение в желтом цвете)

Частота не может быть оценена

- воспаление глазницы

Со стороны дыхательной системы:

Очень редко

- острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная болезнь легких

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

Часто

- повышение артериального давления

Нечасто

- снижение артериального давления

Очень редко

- левожелудочковая недостаточность (одышка, отек легких), застойная сердечная недостаточность (периферические отеки) вследствие перегрузки жидкостью

Частота не может быть оценена

- фибрилляция предсердий

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто

- тошнота, рвота, анорексия, боли в животе, диарея, запор, гастрит

Нечасто

- диспепсия

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто

- сыпь

Нечасто

- зуд

Со стороны костно-мышечной системы:

Часто

- преходящие боли в костях, суставах и мышцах

Нечасто

- мышечные спазмы

Редко

- атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости

Очень редко

- остеонекроз наружного слухового прохода (побочная реакция на препараты класса бисфосфонатов)

Частота не может быть оценена

- остеонекроз челюсти

Со стороны мочевыделительной системы:

Нечасто

- острая почечная недостаточность

Редко

- фокальный сегментарный гломерулосклероз, включая коллаптоидный вариант, нефротический синдром

Очень редко

- обострение сопутствующих заболеваний почек, гематурия, нарушение функции почечных канальцев, тубулоинтерстициальный нефрит, гломерулонефропатия

Изменение лабораторных показателей:

Очень часто

- гипокальциемия, гипофосфатемия

Часто

- гипокалиемия, гипомагниемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови

Нечасто

- изменение функциональных печеночных проб, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови

Очень редко

- гиперкалиемия, гипернатриемия

Нарушения в месте введения:

Часто

- боль, покраснение, отечность, уплотнение, флебит, тромбофлебит в месте введения препарата

Прочие:

Очень часто

- лихорадка и гриппоподобные симптомы, иногда сопровождающиеся недомоганием, ознобом, жаром, повышенной утомляемостью и «приливами»

Часто

- генерализованная боль

Многие из перечисленных в данном разделе побочных эффектов могут быть вызваны основным заболеванием.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет контроля качества и безопасности товаров и услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

4.9. Передозировка

При превышении рекомендованных доз препарата необходим тщательный контроль за состоянием пациента. При развитии клинически выраженной гипокальциемии (сопровождающейся парестезией, тетанией, выраженным снижением артериального давления) следует провести инфузию кальция глюконата. Острая гипокальциемия маловероятна, так как концентрация кальция в плазме крови снижается постепенно в течение нескольких дней после введения препарата.

Информация о случаях передозировки динатрия памидронатом отсутствует.

5. Фармакологические свойства

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа

Препараты для лечения заболеваний костей. Препараты, влияющие на структуру и минерализацию костей. Бисфосфонаты. Памидроновая кислота

Код АТХ М05 ВА 03

Механизм действия

Памидроновая кислота является ингибитором резорбции костной ткани, опосредуемой остеокластами. Она прочно связывается с кристаллами кальция фосфата (гидроксиапатита), препятствуя их растворению *in vitro*. Торможение резорбции костной ткани остеокластами *in vivo* как минимум частично может являться следствием связывания препарата с минералами костной ткани.

Памидроновая кислота подавляет миграцию предшественников остеокластов в костную ткань, нарушая их созревание. Однако, местный и прямой антирезорбтивный эффект связанных с костной тканью бисфосфонатов, обусловленный их сродством к минеральным компонентам кости, является превалирующим механизмом действия *in vivo* и *in vitro*.

В экспериментальных исследованиях было показано, что памидроновая кислота, в случае введения перед или во время инокуляции или трансплантации опухолевых клеток, ингибирует индуцированную опухолью остеолитический процесс.

Биохимические изменения, отражающие ингибирующий эффект памидроновой кислоты на индуцированную опухолью гиперкальциемию, проявляются в снижении концентрации кальция и фосфатов в сыворотке крови и, вторично, в снижении экскреции кальция, фосфатов и гидроксипролина с мочой. Доза 90 мг обеспечивает нормализацию концентрации кальция в сыворотке крови у более чем 90 % пациентов.

Нормализация концентрации кальция в сыворотке крови может также приводить к нормализации уровня паратиреоидного гормона в сыворотке крови у адекватно регидратированных пациентов. Уровень белка, связанного с паратиреоидным гормоном (PTHrP) в сыворотке крови, связан обратной зависимостью с ответом на памидронат. Лекарственные препараты, ингибирующие канальцевую реабсорбцию кальция или секрецию PTHrP, могут положительно влиять на терапевтический ответ у пациентов, не отвечающих на терапию памидроновой кислотой.

Гиперкальциемия может приводить к уменьшению объема внеклеточной жидкости и снижению скорости клубочковой фильтрации. Контролируя гиперкальциемию, памидроновая кислота повышает скорость клубочковой фильтрации и снижает исходно повышенную концентрацию креатинина в сыворотке крови у большинства пациентов.

При применении в сочетании с системной противоопухолевой терапией памидронат уменьшает осложнения невертебральных переломов, потребность в лучевой терапии и хирургических вмешательствах по поводу этих осложнений, увеличивает время до первого перелома.

Памидронат также способен уменьшать боль в костях примерно у 50 % женщин с распространенным раком молочной железы и клинически подтвержденными костными метастазами. Основным критерием для назначения терапии у женщин с нарушениями, выявленными при сканировании костей, при отсутствии нарушений на обычных рентгенограммах, должен быть болевой синдром.

Было показано, что памидроновая кислота уменьшает боль, снижает число патологических переломов и потребность в лучевой терапии, корректирует гиперкальциемию и улучшает качество жизни пациентов с распространенной множественной миеломой.

Метаанализ данных применения бисфосфонатов у более чем 1100 пациентов с множественной миеломой продемонстрировал, что число пациентов, нуждающихся в лечении (ЧНЛ) для предотвращения одного вертебрального перелома, равно 10, ЧНЛ для предупреждения боли у одного пациента составило 11, при этом наилучшие показатели достигались при применении памидроната и клодроната.

5.2. Фармакокинетические свойства

Памидроновая кислота проявляет выраженную тропность в отношении кальцифицированных тканей, которые считаются "местом кажущейся элиминации" памидроновой кислоты.

Абсорбция

Динатрия памидронат вводится путем внутривенной инфузии. Собственно, абсорбция завершается с прекращением инфузии.

Распределение

Концентрация памидроновой кислоты в плазме быстро возрастает сразу после начала инфузии и быстро снижается после её окончания. Период полувыведения из плазмы крови составляет около 0.8 часа. Равновесная концентрация достигается при длительности инфузии более 2 - 3 часов. При внутривенной инфузии продолжительностью более 1 часа 60 мг препарата, максимальная концентрация памидроновой кислоты в плазме составляет около 10 нмоль/мл.

Подобный процент (приблизительно 50 %) памидроновой кислоты распределяется в организме после назначения различных доз (30 - 90 мг) независимо от продолжительности инфузии (4 или 24 часа). Таким образом, накопление памидроновой кислоты в костях неограничено в количественном отношении и зависит исключительно от общей кумулятивной дозы. Доля циркулирующей памидроновой кислоты, связанной с белками плазмы, относительно мала (менее 50 %) и может повышаться при патологическом увеличении концентрации кальция.

Выведение

Памидроновая кислота не подвергается биотрансформации. После внутривенного введения около 20 – 55 % введенной дозы обнаруживается в моче в течение 72 часов в неизменном виде. Остальная часть введенной дозы задерживается в организме на неопределенно длительное время. Выведение памидроновой кислоты с мочой двухфазно, кажущиеся периоды полувыведения составляют, соответственно, 1.6 и 27 часов. Общий плазменный и почечный клиренс составляют 88 - 254 мл/мин и 38 - 60 мл/мин соответственно. В среднем плазменный клиренс составляет около 180 мл/мин. Средний почечный клиренс - 54 мл/мин. Почечный клиренс памидроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина.

Характеристика применения у пациентов

Печеночный и метаболический клиренс памидроновой кислоты незначителен. В связи с этим нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику памидроната динатрия. Тем не менее, клинические данные о пациентах с тяжелыми нарушениями функции печени отсутствуют. В связи с этим отсутствуют специальные рекомендации для пациентов этой группы.

Различий между содержанием памидроновой кислоты в плазме у пациентов с нормальной функцией почек и у пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек не существует. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30 мл/мин) содержание памидроновой кислоты (площадь под кривой «концентрация/время») было приблизительно в три раза выше, чем у пациентов с нормальными показателями функции почек (клиренс креатинина > 90 мл/мин).

Памидроновая кислота обладает низким потенциалом к взаимодействию с другими лекарственными препаратами, как на метаболическом уровне, так и на уровне связывания с белками.

5.3. Данные доклинической безопасности

В исследовании на беременных крысах была выявлена способность памидроната проникать через плацентарный барьер и накапливаться в костях эмбрионов подобно тому, как это происходит у взрослых особей. Увеличение периода гестации и родов и, как следствие, возрастание показателя смертности детенышей при применении динатрия памидроната наблюдалось при приеме препарата внутрь в ежедневной дозе 60 мг/кг (что примерно соответствует внутривенной дозе 1.2 мг/кг) и выше (в 0.7 раз больше максимальной разовой рекомендованной дозы для человека при внутривенной инфузии).

В экспериментах на беременных крысах четких доказательств тератогенности динатрия памидроната при внутривенном введении получено не было. Хотя была обнаружена связь высоких доз (12 и 15 мг/кг/день) с токсичностью для беременной самки и нарушениями внутриутробного развития (отеком плода и укорочением костей), а в дозах 6 мг/кг и выше — со снижением оксификации. Более низкие дозы внутривенно вводимого крысам динатрия памидроната (1-6 мг/кг/день) оказывали влияние на нормальный процесс родов (дистресс плода и фетотоксичность). Данные эффекты: нарушения внутриутробного развития, увеличение длительности родов и возрастание показателя смертности детенышей, возможно, обусловлены снижением уровня кальция в материнской плазме.

В исследовании на беременных кроликах вследствие токсичности для беременной самки использовали только низкие дозы внутривенно вводимого препарата, однако была выявлена связь максимальной примененной дозы (1.5 мг/кг/день) с увеличением скорости резорбции и снижением оксификации. Тем не менее, доказательств тератогенности обнаружено не было.

Токсичность памидроната характеризуется прямым (цитотоксическим) действием на органы с развитой сетью кровоснабжения, такими как желудок, легкие и почки. В исследованиях на животных поражение почечных канальцев при внутривенном введении препарата являлось стойким и значимым нежелательным эффектом лечения.

Канцерогенез и мутагенез:

При ежедневном приеме внутрь динатрия памидронат не показал канцерогенной активности через 80 недель или 104 недели исследования на мышах.

Во время проведения ряда стандартных испытаний на выявление генных мутаций и хромосомных повреждений генотоксичной активности динатрия памидроната не установлено.

6. Фармацевтические свойства

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия гидроксид

Кислота хлороводородная

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Памидроновая кислота образует комплексы с двухвалентными катионами, в связи с чем ее нельзя добавлять в растворы, содержащие кальций. Также нельзя смешивать препарат с другими лекарственными препаратами.

6.3. Срок годности (Срок хранения)

Невскрытый флакон

4 года

Восстановленный раствор

Разведенный инфузионный раствор необходимо использовать немедленно.

Если разведенный препарат не используется незамедлительно, срок хранения не должен превышать 24 ч при температуре 2 - 8 °С.

Не применять по истечении срока годности!

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Условия хранения после разведения лекарственного средства указаны в разделе 6.3.

6.5. Форма выпуска и упаковка

По 10 или 30 мл препарата помещают в стеклянный бесцветный флакон типа I, укупоренный бромбутиловой пробкой и закатанный алюминиевым колпачком с крышкой «flip - off» (ЕФ).

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении и требования к обращению

Перед применением содержимое флакона следует разбавить раствором, не содержащим кальция (0.9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы), до концентрации, не превышающей 90 мг/250 мл.

Перед применением приготовленный раствор необходимо тщательно осмотреть на предмет отсутствия посторонних частиц и взвесей.

Для проведения инфузии следует использовать только свежеприготовленный прозрачный раствор.

7. Держатель регистрационного удостоверения

медак ГмбХ, Ведель, Германия

Театерштрассе 6, 22880 Ведель

+49 4103 8006 411/+49 4103 8006 418

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

ТОО «медак фарма», Алматы, 050060, пр. Гагарина 309, офис 55, телефон, факс: +7 7273962037,

эл.адрес: info_kaz@medac.de

8. Номер регистрационного удостоверения

РК-ЛС-5№014962 (30 мг/10 мл)

РК-ЛС-5№014963 (90 мг/30 мл)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: xxxxx

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 27.03.2015

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>