

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению препарата**  
**Памидронат медак**  
**(Pamidronat medac)**

**Регистрационный номер:** ЛСР-006190/08 от 04.08.2008

**Торговое название препарата:** Памидронат медак

**Международное непатентованное название:** памидроновая кислота (pamidronic acid)

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав**

1 мл препарата содержит:

*активное вещество:* динатрия памидронат 3 мг (соответствует 2,527 мг памидроновой кислоты)

*вспомогательные вещества:* натрия гидроксид, кислота хлористоводородная, вода для инъекций.

Флакон с препаратом заполнен азотом для создания инертной атмосферы.

**Описание**

Прозрачная бесцветная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** ингибитор резорбции костной ткани, бисфосфонат

**Код АТХ:** M05 BA 03

**Фармакологические свойства**

**Фармакодинамика**

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

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

Биохимические изменения, характеризующие угнетающий эффект памидроновой кислоты на индуцированную опухолью гиперкальциемию, проявляются снижением показателей кальция, фосфатов и, вторично, снижением экскреции кальция, фосфатов и гидроксипролина с мочой. Доза 90 мг обеспечивает нормокальциемию у более, чем 90% пациентов.

Гиперкальциемия может приводить к снижению объёма внеклеточной жидкости и снижению объёма клубочковой фильтрации. Контролируя гиперкальциемию, памидроновая кислота улучшает клубочковую фильтрацию и снижает повышенные показатели креатинина у большинства пациентов.

У пациентов с костными метастазами (преимущественно остеолитического характера) злокачественных опухолей и миеломной болезнью препарат предотвращает или замедляет прогрессирование изменений скелета и их последствий (гиперкальциемия, переломы, потребность в лучевой терапии и хирургических вмешательствах, компрессия спинного мозга), а также уменьшает боль в костях.

## **Фармакокинетика**

Памидроновая кислота имеет выраженную тропность по отношению к кальцифицированным тканям, которые считаются "местом кажущейся элиминации" памидроновой кислоты.

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 в течение более чем 2-3 часов. При внутривенной инфузии 60 мг препарата продолжительностью более 1 часа, максимальная концентрация памидроновой кислоты в плазме (C<sub>max</sub>) составляет около 10 нмоль/мл.

Близкий 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. Количество циркулирующей памидроновой кислоты, связанной с белками плазмы, относительно низкое (менее 50%) и может повышаться при патологическом увеличении концентрации кальция.

Считается, что памидроновая кислота не подвергается биотрансформации и выводится почти исключительно почками. После внутривенного введения около 20-55% введенной дозы обнаруживается в моче в течение 72 часов в неизменном виде. Остаточные фракции от введенной дозы могут обнаруживаться в организме. 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/минуту и 38-60 мл/минуту соответственно. В среднем плазменный клиренс составляет около 180 мл/минуту. Средний почечный клиренс - 54 мл/минуту. Почечный клиренс памидроновой кислоты коррелирует с клиренсом креатинина.

Печеночный и метаболический клиренс памидроновой кислоты незначителен. В связи с этим нарушение функции печени не влияет на фармакокинетику памидроната динатрия. Разницы 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 больных с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина 30 мл/минуту) содержание памидроната было приблизительно в три раза выше, чем у пациентов с нормальными показателями функции почек (клиренс креатинина > 90 мл/минуту).

## **Показания к применению**

Заболевания, сопровождающиеся повышенной активностью остеокластов:

- костные метастазы злокачественных опухолей (преимущественно остеолитического характера) и миеломная болезнь (множественная миелома);
- гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.

## **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к памидроновой кислоте или другим бисфосфонатам, а также к другим ингредиентам, входящим в состав препарата.
- Беременность и период кормления грудью.
- Детский возраст (опыт применения у детей отсутствует)

**С осторожностью:** нарушение функции почек.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

*Беременность*

Отсутствует достаточное количество данных о применении памидроновой кислоты в период беременности. Четких доказательств тератогенности в экспериментах на животных не выявлено. Памидроновая кислота может представлять риск для плода/новорожденного ребенка вследствие фармакологического влияния на обмен кальция. В исследованиях на животных были получены данные, что при применении памидроновой кислоты в период беременности возможно развитие дефектов минерализации, особенно длинных костей, что приводит к их угловой деформации. Потенциальный риск для человека не установлен. Не следует назначать памидроновую кислоту в период беременности 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 значительное всасывание памидроновой кислоты при грудном вскармливании маловероятно. Тем не менее, вследствие чрезвычайно ограниченного опыта применения и потенциальной способности памидроновой кислоты оказывать значимое влияние на минерализацию костей, в период лечения грудное вскармливание не рекомендуется.

#### **Способ применения и дозы**

Внутривенно в виде инфузии. Скорость инфузии не должна превышать 60 мг/час (1 мг/мин). Избегать экстравазации.

#### *Применение у взрослых и пациентов пожилого возраста*

**Костные метастазы злокачественных опухолей (преимущественно остеолитического характера) и миеломная болезнь.** 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 препарат вводится в виде 2-х часовой инфузии. При остеолитических поражениях костей при множественной миеломе препарат вводится в 500 мл раствора в виде 4-х часовой инфузии.

**Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.** Перед началом применения Памидроната медак или в ходе терапии рекомендуется провести регидратацию больного с помощью 0.9% раствора натрия хлорида. Суммарная курсовая доза Памидроната медак зависит от исходного уровня кальция в сыворотке крови пациента. Указанные ниже рекомендации созданы для нескоррегированных значений концентрации кальция в сыворотке крови.

Исходный уровень кальция в сыворотке крови		Рекомендуемая общая доза памидроновой кислоты	Концентрация раствора для инфузий
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	<u>30/125</u> 60/250
3,5-4,0	14,0-16,0	60-90	<u>60/250</u> 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. Особо заметное снижение уровня кальция в сыворотке крови наблюдается спустя 24-48 часов после введения Памидроната медак. Нормализация наступает на 3-7 день. В случае если нормальный уровень кальция в крови не достигается в этот период, возможно повторное введение препарата. Продолжительность клинического ответа может варьировать у разных пациентов. При возобновлении гиперкальциемии проводятся повторные курсы терапии Памидронатом медак. С увеличением числа курсов терапии Памидронатом медак, эффективность препарата может снижаться.

#### *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.

При слабо выраженной (клиренс креатинина 61–90 мл/мин.) и умеренно выраженной (клиренс креатинина 30–60 мл/мин.) почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Скорость вводимого препарата в этих случаях не должна превышать 90 мг/4 часа (приблизительно 20-22 мг/час).

При появлении признаков нарушения функции почек, назначение Памидроната медак должно быть отменено до восстановления функции почек (превышение концентрации креатинина не более чем на 10% от исходного уровня).

#### *Применение у пациентов с нарушением функции печени*

Для пациентов с легкими и умеренными нарушениями функции печени коррекции режима дозирования препарата не требуется.

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

#### **Правила приготовления инфузионного раствора.**

Перед применением содержимое флакона следует развести раствором, не содержащим кальция (5% раствором декстрозы или 0,9% раствором натрия хлорида).

Концентрация Памидроната медак в инфузионном растворе не должна превышать 90 мг/250 мл.

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

#### **Побочное действие**

Побочные эффекты памидроновой кислоты обычно слабо 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 носит преходящий характер и не требует специального лечения.

Обычно гриппоподобные реакции наблюдаются только при первом применении памидроновой кислоты.

Реакции в месте введения встречаются часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), особенно в случае инфузии максимальных 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).

**Со стороны системы кроветворения:** часто – анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения; очень редко – лейкопения.

**Со стороны иммунной системы:** нечасто – реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции, бронхоспазм, одышку, отек Квинке (ангионевротический отек); очень редко – анафилактический шок, реактивация вирусов herpes simplex и herpes zoster.

**Со стороны нервной системы:** часто – клинические проявления гипокальциемии (парестезии, тетания, мышечный спазм), головная боль; бессонница, повышенная сонливость; нечасто – эпилептические припадки, тревожность, головокружение, заторможенность; 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 накопления избыточной жидкости; 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 кожных покровов:** часто - сыпь; нечасто – зуд.

**Со стороны костно-мышечной системы:** часто – преходящие боли в костях, мышцах и суставах; нечасто - мышечные спазмы, остеонекроз (преимущественно нижней челюсти); редко – атипичные подвертельные и диафизарные переломы бедренной кости.

**Со стороны мочевыделительной системы:** нечасто – острая почечная недостаточность; редко – фокально - сегментарный гломерулосклероз, включая коллапс, нефротический синдром, очень редко – обострение сопутствующих заболеваний почек, гематурия, нарушение функции почечных канальцев, туболоинтерстициальный нефрит, гломерулонефропатия.

**Местные реакции:** часто – боль, покраснение, отечность, уплотнение, флебит, тромбфлебит в месте введения препарата.

**Со стороны 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; очень редко – гиперкалиемия, гипернатриемия.

**Прочие:** очень часто – лихорадка и гриппоподобные симптомы, сопровождающиеся недомоганием, ознобом, повышенной утомляемостью и «приливами»; часто – генерализованная боль.

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

### **Передозировка**

При превышении рекомендованных доз препарата необходим тщательный контроль за состоянием пациента. Антидот не известен. При развитии клинических признаков гипокальциемии (парестезии, тетания, выраженное снижение АД) следует провести инфузию кальция глюконата.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Совместное применение памидроновой кислоты с часто применяемыми противоопухолевыми средствами не сопровождалось какими-либо значимыми взаимодействиями.

Совместное применение с другими бисфосфонатами, антигиперкальциемическими препаратами и кальцитонином может привести к развитию гипокальциемии с выраженными клиническими проявлениями (парестезии, тетании, снижению артериального давления).

Комбинация памидроновой кислоты с кальцитонином у пациентов с выраженной гиперкальциемией способствует более выраженному снижению концентрации кальция в сыворотке крови.

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

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

*Фармацевтическая несовместимость.* Памидроновая кислота образует комплексы с двухвалентными катионами, в связи с чем ее нельзя добавлять в растворы, содержащие кальций. Препарат также нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

### **Особые указания**

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

Памидронат медак нельзя вводить внутривенно струйно, его следует вводить только после предварительного разведения, путем медленной внутривенной инфузии.

Из-за риска развития клинически значимых нарушений функции почек, разовая доза Памидроната медак 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 в течение 2 часов. У пациентов с миеломной болезнью и при гиперкальциемии, обусловленной злокачественными опухолями, дозу Памидроната медак, составляющую 90 мг, разводят в 500 мл инфузионного раствора и вводят в течение 4 часов и более.

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

При ухудшении функции почек на фоне терапии Памидронатом медак введение препарата должно быть прекращено.

Риск развития гипокальциемии повышен у больных, перенесших хирургическое вмешательство на щитовидной железе, вследствие сопутствующего гипопаратиреоидизма. У пациентов, страдающих анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией, должны регулярно оцениваться гематологические показатели.

У пациентов, страдающих заболеваниями сердца, особенно у пациентов пожилого возраста, введение дополнительных количеств физиологического раствора может приводить к появлению или усилению признаков сердечной недостаточности (острой левожелудочковой или хронической). Лихорадка (или гриппоподобный синдром) также может способствовать развитию этого осложнения.

Случаи остеонекроза челюсти описаны у онкологических больных на фоне противоопухолевого лечения, включающего бисфосфонаты. Факторами риска развития остеонекрозов челюсти являются злокачественные опухоли, сопутствующая терапия (например, химиотерапия, лучевая терапия, глюкокортикостероиды) и сопутствующие состояния (например, анемии, коагулопатии, инфекции, предрасположенность к заболеваниям полости рта).

Большинство описанных случаев были непосредственно связаны со стоматологическими процедурами, такими, как экстракция зуба. Многие из этих пациентов получали полихимиотерапию или глюкокортикостероиды и имели признаки местного инфекционно-воспалительного процесса, включая остеомиелит.

Терапии Памидронатом медак должен предшествовать осмотр полости рта.

Во время лечения эти пациенты должны по возможности избегать инвазивных стоматологических процедур. При развитии остеонекроза челюсти на фоне терапии Памидронатом медак хирургическое лечение может провоцировать ухудшение состояния. Больным, нуждающимся в стоматологическом лечении, предлагается прерывистый курс терапии Памидронатом медак, уменьшающий риск развития остеонекроза челюсти. План лечения конкретного пациента должен основываться на индивидуальной оценке соотношения риск/польза.

Памидронат медак содержит натрий (0,65 ммоль на 90 мг препарата), что необходимо учитывать при назначении препарата пациентам, находящимся на низкосолевой диете.

Женщины репродуктивного возраста должны применять высокоэффективные методы контрацепции.

Сообщалось об атипичных подвертельных и диафизарных переломах бедренной кости на фоне терапии 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 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 Памидронатом 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 приема препарата. У большинства пациентов наблюдалось уменьшение выраженности симптомов после прекращения лечения. У части пациентов отмечался рецидив симптомов после возобновления приема того же препарата или другого бисфосфоната.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами**

Во время лечения рекомендуется воздержаться от вождения транспорта и управления механизмами в связи с риском развития побочных реакций (головокружения и/или сонливости), влияющих на способность концентрировать внимание и быстроту психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 3 мг/мл.

По 15мг/5мл, 30мг/10 мл, 60мг/20мл или 90мг/30мл в бесцветных стеклянных флаконах, закрытых пробкой из бромобутиловой резины с алюминиевой обкаткой и пластиковой защитной крышкой.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

#### **Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке.

Не замораживать!

Хранить в недоступном для детей месте!

#### **Срок годности**

4 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

#### **Владелец регистрационного удостоверения:**

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

#### **Производитель**

Производитель готовой лекарственной формы:

ИДТ Биологика ГмбХ,

Ам Фармапарк, 06861, Дессау-Росслау, Германия

(Am Pharmapark 06861 Dessau-Rosslau, Germany)

Производитель, осуществляющий вторичную упаковку и выпускающий контроль качества:

медак ГмбХ

Театрштрассе 6, 22880 Ведель, Германия

(Theaterstrasse 6, 22880 Wedel, Germany)

Претензии от потребителей и рекламации по качеству препарата направлять по адресу:

#### **Представитель производителя в РФ**

ООО «Тируфарм»

125424 Москва, Сходненский туп., д. 4

Телефон/факс: (495) 971-3291