

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.08.10 № 652
Реєстраційне посвідчення
№ UA/3341/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
23.12.13 № 1123

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ПАМІФОС
(PAMIFOS)

Склад:

діюча речовина: pamidronic acid;

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

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

Лікарська форма. Концентрат для приготування розчину для інфузій.

Фармакотерапевтична група.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування захворювань, що супроводжуються підвищеною активністю остеокластів:

- метастази злоякісних пухлин у кістках (переважно остеолітичного характеру) і мієломна хвороба (множинна мієлома) III стадії;
- гіперкальціємія, зумовлена злоякісними пухлинами.

Противоказання.

Підвищена чутливість до динатрію памідронату або до інших бісфосфонатів чи до компонентів препарату.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Паміфос не можна вводити внутрішньовенно струминно.

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

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

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

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

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

Застосування для лікування дорослих і пацієнтів літнього віку.

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

Паміфос застосовують у дозі 90 мг у вигляді разових інфузій, які проводяться кожні 4 тижні. У

пацієнтів з метастазами злоякісних пухлин у кістках, які отримують хіміотерапію з тритижневими інтервалами, Паміфос у дозі 90 мг також можна застосовувати з тритижневими інтервалами.

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

Гіперкальціємія, зумовлена злоякісними пухлинами.

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

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

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

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

Підвищення дози не посилює терапевтичного ефекту.

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

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок.

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

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

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

Застосування для лікування пацієнтів з порушенням функції печінки.

Відсутні дані щодо застосування динадрію памідронату пацієнтам з порушенням функції печінки, тому рекомендацій щодо застосування препарату цим пацієнтам немає.

Застосування для лікування дітей.

На сьогодні клінічний досвід застосування Паміфосу для лікування дітей і підлітків (<18 років) відсутній.

Побічні реакції.

Побічні реакції на препарат Паміфос зазвичай слабо виражені та минуці.

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

Гострі грипоподібні реакції зазвичай розвиваються тільки з першою інфузією памідронату. Місцеві запалення м'яких тканин в місці введення відбуваються часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), особливо при введенні високих доз.

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

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

Інфекції: загострення простого та оперізувального герпесу.

З боку крові: анемія, тромбоцитопенія, лімфоцитопенія, лейкопенія.

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

З боку центральної нервової системи: симптоматична гіпокальціємія (парестезія, тетанія, м'язові спазми), головний біль, безсоння, сонливість; судоми, неспокій, запаморочення, летаргія, порушення орієнтації, зорові галюцинації.

З боку органів зору: кон'юнктивіт, увеїт (ірит, іридоцикліт), склерит, епісклерит, ксантопсія, орбітальне запалення.

З боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія, ознаки лівошлуночкової недостатності (задишка, набряк легенів) або ознаки застійної серцевої недостатності (набряки), набряк легень при перевантаженні рідиною, фібриляція передсердь.

З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння: гострий респіраторний дистрес-синдром, інтерстиціальне захворювання легенів.

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

З боку шкіри: висипання; свербіж.

З боку скелетно-м'язової системи: транзиторний біль у кістках, артралгія, міалгія, генералізований біль, м'язові спазми, остеонекроз, насамперед щелепи, атипові підвертельні та діафізарні переломи стегнової кістки.

З боку нирок: гостра ниркова недостатність, центральний сегментний гломерулосклероз, включаючи руйнівний варіант, нефротичний синдром; ускладнення вже існуючих захворювань нирок, гематурія, розлади ниркових каналців, тубулоінтерстиціальний нефрит, гломерулонефропатія.

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

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

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

Нечасті випадки остеонекрозу (насамперед щелепи) були зареєстровані у пацієнтів, які лікувалися бісфосфонатами, також спостерігалися ознаки місцевої інфекції, включаючи остеомиєліт. Більшість звітів посиляється на онкохворих, яким видаляли зуби чи проводилася інша щелепна хірургія. Імовірність остеонекрозу щелепи збільшується при наявності факторів ризику, включаючи діагноз

раку, супровідної терапії (наприклад, хіміотерапії, радіотерапії, терапії кортикостероїдами) та супутніх захворювань (наприклад, анемії, коагулопатії, інфекції, попередніх захворювань ротової порожнини). Хоча причина не може бути визначена, краще уникати хірургічних втручань на щелепах, оскільки одужання може затягнутися. Випадки остеонекрозу щелепи, в основі яких лежать пухлини (прогресуючий рак молочної залози, множинна мієлома), зустрічаються частіше.

Передозування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Препарат не слід застосовувати під час вагітності.

Жінки, які проходять курс лікування препаратом Паміфос, у період лактації повинні відмовитися від годування дитини груддю.

Діти.

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

Особливі заходи безпеки.

Паміфос призначений тільки для внутрішньовенного застосування.

Готовий розчин застосовують негайно після розведення.

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

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

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

Особливості застосування.

Основні

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

Перед застосуванням препарату пацієнти мають обстежитись, щоб переконатись, що вони достатньо гідратовані. Це особливо важливо для пацієнтів, які отримують діуретики. Дуже важливо на початку лікування гіперкальціємії, що спровокована пухлиною, проведення внутрішньовенної регідrataції для відновлення діурезу. Пацієнти повинні бути адекватно гідратовані протягом усього лікування, але гіпергідrataції слід уникати.

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

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

У пацієнтів із захворюваннями серця, особливо у літніх людей, додаткове сольове навантаження (введення розчину натрію хлориду, що використовується для приготування інфузійного розчину) може спровокувати серцеву недостатність (гостру лівошлуночкову або хронічну). Розвиток пропасниці (симптомів, що нагадують грип) також може спричинювати розвиток цього ускладнення. Пацієнтам з анемією, лейкопенією, тромбоцитопенією обов'язково потрібні постійні консультації гематолога.

Безпека та ефективність памідронату динатрію для дітей та підлітків (<18 років) не встановлена.

Ниркова недостатність

Бісфосфонати, у тому числі й Паміфос, пов'язують з токсичним впливом на нирки, який

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

Препарат виділяється нирками у незміненому вигляді, тому ризик негативних ниркових реакцій, можливо, є більшим у пацієнтів зі зниженою функцією нирок.

Препарат не слід призначати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв.), за винятком випадків, загрозливих для життя – гіперкальціємії, зумовленої злоякісними пухлинами, коли користь від лікування переважає потенційний ризик. Оскільки стосовно тяжкої ниркової недостатності наявні тільки обмежені фармакокінетичні дані, рекомендацій щодо доз препарату для цієї популяції пацієнтів надати не можна.

Через ризик погіршення функції нирок, яке, можливо, прогресуватиме до ниркової недостатності, одноразова доза препарату не повинна перевищувати 90 мг, рекомендується також дотримуватися необхідної швидкості введення.

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

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

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

Пацієнти, які отримували інфузії Паміфосу для лікування кісткових метастазів або мієломи, повинні утриматися від подальшого прийому препарату, якщо функція нирок погіршилася.

Інфузії Паміфосу не можна застосовувати одночасно з іншими бісфосфонатами, тому що їх загальний вплив не вивчався.

Печінкова недостатність

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

Добавки кальцію і вітаміну D

При виникненні небезпеки нестачі кальцію або вітаміну D за відсутності гіперкальціємії пацієнтам з літніми метастазами кісток або множинною мієломою і пацієнтам з кістковою хворобою Педжета необхідно застосовувати перорально кальцій і вітамін D, щоб мінімізувати ризик гіпокальціємії у таких пацієнтів.

Остеонекроз щелепи

Остеонекроз щелепи (ОНЩ) виникає переважно у пацієнтів, які хворіють на рак і приймають бісфосфонати, в тому числі інфузії Паміфосу. Багатьом із цих пацієнтів застосовується хіміотерапія та кортикостероїди. Більшість описаних випадків пов'язані зі стоматологічними процедурами, наприклад, видаленням зубів, у багатьох пацієнтів відзначались ознаки локального інфекційного захворювання, включаючи остеомієліт. Під час лікування ці пацієнти по можливості повинні уникати інвазивних стоматологічних процедур.

У пост маркетингових дослідженнях і медичній літературі збільшилася кількість повідомлень про ОНЩ, пов'язаний з типом пухлини (рак молочної залози, множинна мієлома) і стоматологічним статусом (видалення зубів, захворювання пародонту, локальні травми, включаючи травми, пов'язані із інсталяцією зубних протезів).

Пацієнтам, яким одночасно застосовують хіміотерапію і терапію кортикостероїдами, слід підтримувати хорошу гігієну порожнини рота і перед застосуванням бісфосфонатів доцільно пройти стоматологічне обстеження із застосуванням профілактичних стоматологічних процедур.

Якщо у пацієнтів під час терапії бісфосфонатами розвивається некроз щелепи, стоматологічна хірургія може погіршити стан. Але не існує даних про те, що припинення лікування бісфосфонатами

зменшує ризик некрозу щелепи. У таких випадках слід керуватися клінічними висновками лікаря-куратора, що ґрунтується на індивідуальній оцінці користі/ризиків.

М'язово-скелетний біль

У пост-маркетингових спостереженнях було зареєстровано виражений біль у кістках, суглобах і/або м'язах, який іноді призводив до непрацездатності у пацієнтів, що приймали бісфосфонати, у тому числі інфузії Паміфос.

Однак такі повідомлення були нечастими. Час до появи симптомів після початку прийому препарату варіює від кількох днів до кількох місяців. У більшості пацієнтів ці симптоми зникали після припинення лікування. У частини пацієнтів виникав рецидив симптомів після того, як у схему лікування включали ті самі препарати або інші бісфосфонати.

Атипові переломи стегнової кістки

Атипові підвертельні і діафізарні переломи стегнової кістки відзначалися при терапії бісфосфонатами, в першу чергу у пацієнтів, які отримують тривале лікування остеопорозу. Ці поперечні або короткі косі переломи можуть відбуватися в будь-якому місці вздовж стегна трохи нижче від меншого вертіла трохи вище надмищелкового потовщення. Дані переломи мають місце після мінімальних травм або ж нетравматичних переломів, при цьому деякі пацієнти відчують біль у стегні чи в паховій ділянці, часто даний перелом має видимі риси стресового перелому, після декількох тижнів - декількох місяців вони перетворюються у перелом стегна. Переломи часто двосторонні, тому контралатеральна стегнова кістка повинна бути досліджена в пацієнтів, що лікуються бісфосфонатами, які зазнали стегнових переломів. Також повідомлялося про погане загоєння цих переломів. Повинно бути розглянуте рішення про припинення бісфосфонатної терапії у хворих, в яких підозрюють виникнення атипових переломів стегнової кістки, враховуючи стан пацієнта, на основі індивідуальної оцінки ризику-користі.

Під час лікування бісфосфонатами пацієнти повинні повідомляти про будь-яку біль в ділянці стегна, бедра або паху, і кожен пацієнт з такими симптомами повинен бути обстежений на наявність неповного перелому стегнової кістки.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

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

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

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

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

Оскільки памідронат зв'язується з кістковою тканиною, теоретично він може перешкоджати проведеному скінтиграфічному дослідженню кісткової тканини.

Фармакологічні властивості.

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

Памідронат гальмує надходження попередників остеокластів до кісткової тканини і їх подальше перетворення у зрілі остеокласти, які відповідають за резорбцію цієї тканини. Припускають, що

домінуючим механізмом дії бісфосфонатів, які вступають у зв'язок з кістковою тканиною як *in vitro*, так і *in vivo*, є їх локальний і прямий антирезорбтивний вплив.

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

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

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

Фармакокінетика.

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

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

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

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

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

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

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

Фармацевтичні характеристики.

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

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

Термін придатності. 4 роки.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. медак ГмбХ/medac GmbH.

Місцезнаходження. Феландштрассе, 3, D-20354 Гамбург, Німеччина/Fehlandtstrasse, 3, D-20354 Hamburg, Germany.

Дата останнього перегляду.