МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ПОМЕГАРА (POMEGARA)

Регистрационный номер:

Торговое название: Помегара

Международное непатентованное название: памидроновая кислота (pamidronic acid).

Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий.

Состав

1 мл препарата содержит:

активное вещество: динатрия памидронат (полученный из: памидроновой кислоты 5,05 мг / 7,58 мг, натрия гидроксида 1,72 мг / 2,58 мг) 6 мг / 9 мг;

вспомогательные вещества: маннитол 40,0 мг / 37,5 мг, вода для инъекций до 1 мл

Описание

Прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: костной резорбции ингибитор, бисфосфонат

Код АТХ: M05BA03

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Памидроновая кислота является ингибитором резорбции костной ткани, опосредуемой остеокластами. Памидроновая кислота образует стойкое соединение с кристаллами гидроксиапатита костной ткани и ингибирует растворение этих кристаллов *in vitro*.

Считается, что и *in vivo* торможение резорбции костной ткани может, по крайней мере, частично, объясняться связыванием памидроновой кислоты с минеральными веществами.

Памидроновая кислота тормозит поступление предшественников остеокластов в костную ткань и их последующее превращение в зрелые остеокласты, ответственные за резорбцию этой ткани.

У пациентов со злокачественными новообразованиями памидроновая кислота подавляет остеолизис и при наличии гиперкальциемии, вызванной опухолью, снижает уровни кальция и фосфора в сыворотке крови и уменьшает их выведение, а также выведение гидроксипролина с мочой.

Уменьшая выраженность гиперкальциемии, повышает скорость клубочковой фильтрации, что у большинства больных сопровождается снижением исходно повышенной концентрации креатинина в сыворотке крови.

Фармакокинетика

Памидроновая кислота имеет высокое сродство к кальцифицированным тканям, которые считаются «местом кажущейся элиминации» памидроновой кислоты.

После начала инфузии концентрация памидроновой кислоты в плазме крови быстро увеличивается, а по окончании инфузии – так же быстро снижается. Кажущийся период полувыведения памидроновой кислоты в плазме составляет около 0,8 часов. Поэтому равновесная концентрация памидроновой кислоты достигается при длительности инфузии более 2-3 часов.

Кумуляция памидроновой кислоты в костной ткани не ограничена объемом этой ткани, а зависит исключительно от суммарной дозы введенного препарата.

Связь циркулирующей памидроновой кислоты с белками плазмы крови составляет около 54 % и повышается в случае превышения верхнего предела нормального значения концентрации кальция в крови.

Считается, что памидроновая кислота не подвергается биотрансформации и выводится почти исключительно почками. После внутривенной инфузии примерно 20-55 % введенной дозы памидроновой кислоты обнаруживается в моче в течение 72 часов в неизмененном виде.

Оставшееся количество задерживается в организме на неопределенно длительное время. Выведение памидроновой кислоты с мочой двухфазно, видимые периоды полувыведения составляют, соответственно, 1,6 и 27 часов.

При нарушении функции печени отмечались более высокие средние значения площади под кривой "концентрация-время" (AUC) (39.7 %) и Cmax (28.6 %). Тем не менее, памидроновая кислота все так же быстро выводилась из плазмы. Спустя 12-36 часов после инфузии препарат в плазме не определялся. Поскольку препарат применяется только 1 раз в месяц, кумуляции памидроновой кислоты не происходит.

При значительных нарушениях функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) среднее значение AUC увеличивается примерно в 3 раза. Хотя скорость экскреции памидроновой кислоты снижается в зависимости от клиренса креатинина, общее количество памидроновой кислоты, выводимое почками, при этом существенно не меняется.

Показания к применению

- Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями.
- Заболевания, сопровождающиеся повышенной активностью остеокластов: костные метастазы злокачественных опухолей (преимущественно остеолитического характера) и множественная миелома.
- Костная болезнь Педжета.

Противопоказания

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

С осторожностью: нарушение функции почек.

Беременность и период лактации

Достоверных клинических исследований препарата на беременных женщинах не проводилось. Памидроновая кислота может оказывать вредное воздействие на эмбрион. Не следует применять препарат во время беременности, за исключением случаев гиперкальциемии, угрожающей жизни (у животных не наблюдается тератогенного действия памидроновой кислоты, а также негативного влияния в отношении репродуктивной функции и фертильности).

При приеме памидроновой кислоты в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Способ применения и дозы

Внутривенно в виде инфузии со скоростью введения не более 1 мг/мин.

Применение у взрослых и пациентов пожилого возраста

Гиперкальциемия, обусловленная злокачественными опухолями. Перед началом применения Помегары или в ходе терапии рекомендуется провести регидратацию больного с помощью 0,9 % раствора натрия хлорида. Суммарная доза Помегары, используемая в течение курса лечения, зависит от исходного уровня кальция в сыворотке крови пациента. Ниже в таблице приведены рекомендации по выбору необходимой дозы памидроновой кислоты в зависимости от значений концентрации кальция в сыворотке крови.

Исходный уровень кальция в крови		Рекомендуемая суммарная доза памидроновой кислоты
(ммоль/л)	(мг%)	(мг)
не более 3,0	Не более 12,0	15 -30
3,0 – 3,5	12,0 -14,0	30 -60
3,5 – 4,0	14,0 -16,0	60 -90
более 4,0		90

Суммарная доза Помегары может быть введена как за один раз, так и в виде нескольких инфузий, осуществляемых в течение 2-4-х последовательных дней. Максимальная курсовая доза препарата (и для первого, и для последующих курсов лечения) составляет 90 мг. Существенное снижение концентрации кальция в сыворотке крови обычно наблюдается через 24 - 48 часов после введения памидроновой кислоты, нормализация этого показателя - в течение 3 - 7 дней. Если нормализация уровня кальция в крови в пределах указанного времени не достигается, возможно дополнительное введение препарата. Длительность сохранения полученного эффекта у отдельных больных различна. При возобновлении гиперкальциемии проводятся повторные курсы терапии памидроновой кислоты. С увеличением числа курсов введения эффективность памидроновой кислоты может снижаться.

Костные метастазы злокачественных опухолей (преимущественно остеолитического характера) и миеломная болезнь. Рекомендуемая доза составляет 90 мг, один раз в 4 недели. У пациентов с костными метастазами злокачественных опухолей, получающих химиотерапию с 3-х недельными интервалами, Помегара в дозе 90 мг также может применяться с 3-х недельными интервалами.

Костная болезнь Педжета. Рекомендуемая суммарная доза Помегары при проведении курса лечения составляет 180 - 210 мг. Суммарная доза препарата, составляющая 180 мг, может быть введена либо в виде 6 инфузий (по 30 мг 1 раз в неделю), либо в виде 3 инфузий (по 60 мг 1 раз в 2 недели). Если предположительно суммарная доза должна составить 210 мг, то для первого введения рекомендуется применять дозу 30 мг. Данный режим дозирования (но уже с пропуском начальной дозы 30 мг) можно повторять через 6 месяцев до достижения ремиссии заболевания или в случае обострения.

Применение у пациентов с нарушением функции почек

Памидроновую кислоту не рекомендуется назначать пациентам с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), за исключением случаев угрожающей жизни гиперкальциемии, если потенциальная польза применения превышает риск возможных осложнений.

У пациентов со слабо (клиренс креатинина 61 - 90 мл/мин) или умеренно (клиренс креатинина 30-60 мл/мин) выраженными нарушениями функции почек, коррекции режима дозирования препарата не требуется. Скорость инфузии памидроновой кислоты у таких пациентов не должна превышать 90 мг/4 часа (приблизительно 20 - 22 мг/ч).

При появлении признаков нарушения функции почек, терапия памидроновой кислотой должна быть отменена 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 коррекция режима дозирования препарата не требуется.

Правила приготовления инфузионного раствора.

Содержимое флакона перед введением следует дополнительно развести раствором для инфузий, не содержащим кальция (например, 0,9 % раствором натрия хлорида или 5 % раствором декстрозы) до концентрации не превышающей 90 мг/250 мл.

Побочное действие

Побочные реакции при применении памидроновой кислоты обычно слабо выражены и имеют временный характер. Наиболее частыми нежелательными реакциями являются бессимптомная гипокальциемия и лихорадка (повышение температуры тела на 1-2 °С), обычно развивающиеся в первые 48 ч после инфузии препарата. Лихорадка обычно проходит самостоятельно и не требует лечения.

Критерии оценки частоты нежелательных явлений: "очень часто" - ≥10%, " часто" от ≥1% до <10%, "иногда" от ≥0.1% до <1%, "редко" - от ≥0.01% до <0.1%, "очень редко" - <0.001%, включая отдельные сообщения.

Со стороны крови и лимфатической системы: часто - анемия, тромбоцитопения, лимфоцитопения; очень редко – лейкопения.

Со стороны иммунной системы: иногда – аллергические реакции, включая анафилактоидные реакции, бронхоспазм/одышку, отек Квинке; очень редко – анафилактический шок.

Со стороны нервной системы: часто - парестезии, тетания (как проявления гипокальциемии), головная боль, бессонница или повышенная сонливость; иногда – судороги, ажитация, головокружение; очень редко - спутанность сознания, зрительные галлюцинации.

Со стороны органов чувств: часто – конъюнктивит; иногда - увеит (ирит, иридоциклит); очень редко - склерит, эписклерит, ксантопсия (видение предметов в желтом цвете).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: часто – выраженное повышение артериального давления (АД); иногда - выраженное снижение АД; очень редко – одышка, отек легких (как признаки левожелудочковой недостаточности), отеки (как признак застойной сердечной недостаточности) вследствие перегрузки вводимой жидкостью.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - тошнота, рвота, анорексия, боль в животе, диарея, запор, гастрит; иногда – диспепсия.

Со стороны кожных покровов: часто – сыпь; иногда - зуд.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: часто - транзиторные боли в костях, боли в суставах, миалгии; иногда - мышечные спазмы.

Со стороны мочевыделительной системы: иногда – острая почечная недостаточность; редко – фокальный сегментарный гломерулосклероз, включая коллаптоидный вариант, нефротический синдром; очень редко – обострение сопутствующих заболеваний почек, гематурия.

Обострение инфекционных заболеваний: очень редко – реактивация латентных вирусных инфекций (Herpes simplex, Herpes Zoster).

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

Лабораторные показатели: очень часто - гипокальциемия, гипофосфатемия; часто – гипокалиемия, гипомагниемия, повышение концентрации креатинина в сыворотке крови; иногда - изменения функциональных печеночных проб, повышение концентрации мочевины в сыворотке крови; очень редко - гиперкалиемия, гипернатриемия

Прочие: очень часто - лихорадка и гриппоподобные симптомы, иногда сопровождающиеся недомоганием, ознобом, чувством усталости и приливами.

Очень редко – развитие остеонекроза (преимущественно челюсти, обычно после экстракции зуба или другого стоматологического вмешательства). Четкая причинная связь развития остеонекроза не установлена.

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.

Взаимодействия с другими лекарственными средствами

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

При комбинированном применении с кальцитонином у больных с выраженной гиперкальциемией отмечался синергизм действия, что приводило к более быстрому снижению концентрации кальция в сыворотке крови.

Необходима осторожность при одновременном назначении с другими препаратами, обладающими нефротоксическим действием.

У больных с миеломной болезнью при совместном применении с толбутамидом возрастает риск развития нарушений функции почек.

Фармацевтическая несовместимость. Памидроновая кислота может образовывать комплексы с двухвалентными катионами и поэтому её не следует добавлять в растворы для внутривенного введения, содержащие кальций (например, с раствором Рингера).

Особые указания

Применение бисфосфонатов, включая памидроновую кислоту, может привести к нарушению функции почек. Из-за риска развития клинически значимых нарушений функции почек, разовая доза не должна превышать 90 мг, также следует соблюдать рекомендованные нормы разведения и скорости введения препарата. Обычно памидроновая кислота 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 памидроновой кислоты, составляющую 90 мг, разводят в 500 мл инфузионного раствора и вводят в течение более 4 часов.

В процессе лечения необходим мониторинг функции почек (определение сывороточных концентраций креатинина перед каждой инфузией памидроновой кислоты), концентрации электролитов, кальция и фосфора в сыворотке крови.

Риск развития гипокальциемии повышен у больных, перенесших хирургическое вмешательство на щитовидной железе, по причине скрытого гипопаратиреоза.

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.

С целью снижения риска развития гипокальциемии пациентам с костной болезнью Педжета, у которых повышен риск развития дефицита кальция и витамина D, следует дополнительно назначать эти препараты внутрь.

Памидроновую кислоту не следует применять совместно с другими бисфосфонатами, поскольку последствия такого комбинированного лечения не изучались.

Отмечались случаи остеонекроза челюсти у пациентов с онкологическими заболеваниями, получавших бисфосфонаты (в том числе памидроновую кислоту).

В связи с этим, перед назначением онкологическим больным памидроновой кислоты, как и других бисфосфонатов, пациентам необходимо пройти стоматологическое обследование и провести все необходимые профилактические процедуры. В период лечения строго соблюдать гигиену полости рта и по возможности избегать стоматологических операций.

Влияние на способность к вождению автомобиля и работе с механизмами

Некоторые побочные действия препарата, такие как сонливость и/или головокружение, могут отрицательно влиять на способность управления автомобилем и выполнения потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 6 мг/мл или 9 мг/мл.

По 10 мл препарата во флакон бесцветного стекла USP тип I, укупоренный резиновой крышкой, закатанный алюминиевым колпачком и закрытый пластиковой крышкой для контроля первого вскрытия.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в пачке картонной.

Условия хранения

При температуре от 15 до 25 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года

Препарат не следует использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель:

Генфа Медика С.А., Швейцария, произведено Омега Лабораториз Лтд, Канада

Genfa Medica S.A., Switzerland, manufactured by Omega Laboratories Ltd., Canada

Адрес: Шмен дю Павильон 5, 1218 Гран-Саконне, Швейцария

Chemine Du Pavillon 5, 1218 Grand-Saconnex, Switzerland

Адрес производства: 10 850 Хамон, Монреаль, Квебек, Канада, H3M 3A2

10 850 Hamon Montreal, Quebec, Canada, H3M 3A2

Адрес представительства компании «Генфа Медика С.А.», Швейцария

119421, Москва, Ленинский проспект д. 99

Тел. (495) 662 50 65, факс (495) 662 50 61

Представитель фирмы

Генфа Медика С.А. Швейцария Genfa Medica S.A. Switzerland

Представительство компании Разрешение ГРП при МЗ РФ № 11173 МОСКВА

Н.Ф. Денисова