Инструкция по применению
Земплар Капсулы 1 мкг 28 шт

Характеристики

Форма выпуска: Капсулы
Страна: Ирландия
Производитель: Эббви Айрлэнд
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Парикальцитол
Количество в упаковке: 28
Дозировка действующего вещества: 1 мкг



Описание

Овальные мягкие желатиновые капсулы. Дозировка 1 мкг: серого цвета с напечатанными символами "ZA". Дозировка 2 мкг: светло-коричневого цвета с напечатанными символами "ZF". Содержимое капсул - бесцветная или желтоватая жидкость, без видимых частиц. , Антипаратиреоидное средствоМеханизм действия Парикальцитол - это синтетический аналог биологически активного витамина D (кальцитриола), в структуре которого имеются модификации боковой цепи (D2) и кольца A (19-нор). В отличие от кальцитриола парикальцитол селективно активирует рецепторы витамина D (ВДР) в паращитовидных железах без активации ВДР в кишечнике и менее активно влияет на резорбцию костной ткани. парикальцитол также активирует кальций- чувствительные рецепторы в паращитовидных железах, вследствие чего уменьшает концентрацию паратиреоидного гормона (ПТГ) путем ингибирования паратиреоидной пролиферации и уменьшения синтеза и секреции ПТГ. парикальцитол оказывает минимальное воздействие на концентрацию кальция и фосфора, может прямо воздействовать на клетки костной ткани, поддерживая объем костной ткани и улучшая минерализацию костной ткани. Коррекция патологического содержания ПТГ и нормализация гомеостаза кальция и фосфора может предотвращать и(или) лечить заболевания костной ткани, связанные с нарушением ее метаболизма вследствие хронической болезни почек (ХБП). Клиническая эффективность ХБП 3 и 4 стадии Взрослые Первичная конечная точка эффективности, подразумевавшая, по крайней мере, два последовательных снижения концентрации иПТГ ≥30 % по сравнению с исходным значением иПТГ, была достигнута у 91 % пациентов, получавших парикальцитол в капсулах, и у 13% пациентов в группе

плацебо (р Дети Безопасность и эффективность парикальцитола была оценена в 12-недельном двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании с участием пациентов в возрасте от 10 до 16 лет с ХБП 3 и 4 стадии (18 пациентов принимали парикальцитол в капсулах и 18 плацебо). 72% пациентов, принимавших парикальцитол, и 89%, принимавших плацебо, завершили 12-недельное лечение. Начальная доза капсул парикальцитола составляла 1 мкг 3 раза в неделю. Концентрации иПТГ, кальция и фосфора контролировались каждые 2-4 недели с целью поддержания концентраций в пределах целевых диапазонов (иПТГ 35-70 пг/мл у пациентов с ХБП 3 стадии, иПТГ 70-110 мг/мл у пациентов с ХБП 4 стадии, концентрация кальция менее 10,2 мг/дл, концентрация фосфора менее 5,8 мг/дл). Начиная с 4-й недели лечения, дозу можно было увеличивать на мкг каждые 4 недели, исходя из данных наблюдения и показателей биохимического анализа крови. Доза могла быть уменьшена на 1 мкг или оставаться на одном уровне, если пациент уже получал до этого дозу 1 мкг. Максимальная допустимая доза составляла 3 мкг 3 раза в неделю. Вслед за 12-недельной слепой фазой исследования 13 пациентов, принимавших в ходе исследования парикальцитол в капсулах, и 16 пациентов, принимавших плацебо, продолжили лечение парикальцитолом. Несмотря на то, что максимальная допустимая доза составляла 16 мкг 3 раза в неделю, самая высокая доза, которую принимали пациенты, составила 7 мкг 3 раза в неделю. В целом, у 16/34 (47,1%) пациентов, получавших лечение парикальцитолом, наблюдалось два последовательных снижения концентрации иПТГ по меньшей мере на 30% по сравнению с исходным значением иПТГ (первичная конечная точка эффективности), а у 10/34 (29,4%) пациентов концентрация иПТГ окончательно достигла значений в пределах целевого диапазона (вторичная конечная точка эффективности). Во время слепой фазы исследования у 5 /18 (27,8%) пациентов в группе парикальцитола и у 0/18 (0%) пациентов в группе плацебо отмечалось два последовательных снижения значения иПТГ, как минимум, на 30% от исходного уровня (р ХБП 5 стадии Взрослые Первичная конечная точка эффективности, подразумевавшая, по крайней мере, два последовательных снижения концентрации иПТГ ⩾30 % по сравнению с исходным значением иПТГ, была достигнута у 88 % пациентов, получавших парикальцитол в капсулах, и у 13 % пациентов в группе плацебо (р , Всасывание Парикальцитол обладает хорошей всасываемостью из желудочно-кишечного тракта. У здоровых добровольцев при приеме парикальцитола перорально в дозе 0,24 мкг/кг абсолютная биодоступность препарата в среднем составляла около 72 %, максимальная концентрация в плазме крови (Cmax) - 0,63 нг/мл (1,512 пкмоль/мл), время достижения Cmax - 3 часа, площадь под кривой "концентрация-время" (AUCo-&infin,) - 5,25 нг - час/мл (12,6 пкмоль - час/мл). Средняя абсолютная биодоступность парикальцитола у пациентов на гемодиализе (ГД) и перитонеальном диализе (ПД) составляет 79 % и 86 %,

соответственно, с верхней границей 95 %-ного доверительного интервала, равной 93 % и 112 % соответственно. Исследование влияния пищи на абсорбцию парикальцитола у здоровых добровольцев показало, что Cmax и AUCo-&infin, не меняются при применении парикальцитола с жирной пищей по сравнению с его применением натощак. Таким образом, прием препарата Земплар, может осуществляться вне зависимости от приема пищи. У здоровых добровольцев Cmax и AUCo-&infin, парикальцитола пропорционально возрастают при его применении в дозах от 0,06 мкг/кг до 0,48 мкг/кг. При многократном применении каждый день или три раза в неделю у здоровых добровольцев равновесная концентрация парикальцитола достигалась в течение семи дней, не изменяясь в течение долгого времени. Распределение Парикальцитол сильно связывается с белками плазмы крови (>99%). Отношение концентрации парикальцитола в клетках крови к концентрации парикальцитола в плазме составляло в среднем 0,54 в диапазоне концентраций от 0,01 до 10 нг/мл (0,024 до 24 пкмоль/мл), что указывает на очень небольшую степень связывания препарата с клетками крови. У здоровых добровольцев после применения препарата Земплар, в дозе 0,24 мкг/кг объем распределения составлял 34 л. Метаболизм Метаболизм изучался с помощью радиоактивно-меченного парикальцитола. парикальцитол, после перорального применения в дозе 0,48 мкг/кг, метаболизируется в значительной степени. Только 2 % от принятой дозы выводится через кишечник в неизмененном виде, в моче парикальцитол не обнаруживается. Приблизительно 70 % метаболитов выводится через кишечник и 18 % через почки. Системная экспозиция препарата представлена, в основном, парикальцитолом. В плазме определяются два второстепенных метаболита парикальцитола. Один из них определен как 24(R)-гидроксипарикальцитол, в то время как другой не идентифицирован. 24(R)-гидроксипарикальцитол менее активен, чем парикальцитол, в отношении подавления ПТГ. Низкая активность активного метаболита определена в доклинической модели(на крысах). Данные исследований in vitro позволяют предположить, что парикальцитол метаболизируется многочисленными печеночными и внепеченочными изоферментами, включая митохондриальный CYP24, а также CYP3A4 и UGT1A4. Идентифицированные метаболиты включают в себя продукт 24(Я)-гидроксилирования, а также продукты 24,26- и 24,28-дигидроксилирования и прямой глюкуронирования. Выведение Парикальцитол выводится главным образом за счет гепатобилиарной экскреции. У здоровых добровольцев средний период полувыведения парикальцитола составляет от пяти до семи часов при применении препарата Земплар, в дозе от 0,06 мкг/кг до 0,48 мкг/кг. Особые группы пациентов Возраст Пожилые Фармакокинетика парикальцитола не изучалась у пациентов в возрасте 65 лет и старше. Дети Значения Cmax, AUC и T1/2 парикальцитола были схожими у детей в возрасте 10-16 лет с ХБП 3 и 4 стадии (см. Таблицу 1). Таблица 1. Фармакокинетическая характеристика парикачьцитола в капсулах у детей с ХБП 3 и 4

стадии Фармакокинетический параметр Стадия ХБП 3 (n=6) 4 (n=6) Cmax (нг/мл) 0,12 ±0,06 0,14±0,05 AUC&infin,(нг-ч/мл) 2,63±0,76 3,12±0,91 CL/F (л/ч) 1,23±0,38 1,03±0,31 V/T (л) 27,8±18,6 23,4±5,8 tl/2 (ч) 13,3±4,3 15,2±4,4 *дети с ХБП 3 и 4 стадии принимали 3 капсулы парикальцитола по 1 мкг Пол Фармакокинетика парикальцитола при однократном применении в дозе от 0,06 мкг/кг до 0,48 мкг/кг не зависит от пола. Нарушение функции печени Распределение парикальцитола (0,24 мкг/кг) у пациентов с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени (по классификации Чайлд-Пью) было сравнимо с распределением парикальцитола у здоровых добровольцев. Фармакокинетика несвязанного парикальцитола была одинаковой у пациентов с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени. Коррекция дозы у пациентов с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени не требуется. Фармакокинетика парикальцитола у больных с тяжелым нарушением функции печени не изучалась. Нарушение функции почек При многократном применении препарата Земплар, один раз в день у пациентов с ХБП 4-ой стадии, AUC была несколько ниже, чем после однократного применения препарата Земплар,. Средний объем распределения парикальцитола у пациентов с хронической болезнью почек 3-ей стадии после применения 4 мкг препарата Земплар,, и пациентов с ХБП 4-ой стадии после применения 3 мкг препарата Земплар,, составляет 44-46 л. Фармакокинетический профиль при применении парикальцитола (при пероральном применении в капсулах) у пациентов с ХБП 5-ой стадии, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе сопоставим с таковым у пациентов с ХБП 3-ей и 4-ой стадии. Таким образом, специальной коррекции дозы, отличной от описанной в разделе "Способ применения и дозы", не требуется. Фармакокинетика парикальцитола (при пероральном применении в капсулах) была исследована у пациентов с ХБП 3-ей и 4-ой стадии (см. Таблицу 1). После применения 4 мкг парикальцитола (при пероральном применении в капсулах), у пациентов с ХБП 3-ей стадии средний период полувыведения парикальцитола составлял 17 часов. Средний период полувыведения парикальцитола у пациентов с ХБП 4-ой стадии при его применении в дозе 3 мкг (при пероральном применении в капсулах) составляет 20 часов. Степень кумуляции парикальцитола соответствовала периоду полувыведения и кратности применения препарата Земплар,. Проведение гемодиализа не оказывает влияния на скорость выведения парикальцитола. Таблица 1. Фармакокинетические параметры у пациентов с ХБП разных стадий в сравнении со здоровыми добровольцами Фармакокинетический параметр Здоровые добровольцы ХБП 3 стадии ХБП 4 стадии ХБП 3 стадии Пациенты на гемодиализе Пациенты на перитонеальном диализе Число субъектов в каждой группе 25 15 14 14 8 Доза (мкг/кг) 0,240 0,047 0,036 0,240 0,240 CL/F (л/ч) 3,6 ± 1,0 1,8 ±0,50 1,52 ±0,36 1,8 ±0,8 1,8 ±0,8 T,/2 (ч) 5,9 ±2,8 16,80 ±2,65 19,70 ±7,2 13,9 ±5,1 17,7 ±9,6 C (%) 0,06 ±0,01 0,06 ±0,01 0,07 ± 0,02 0,09 ± 0,04 0,13 ±0,08 * - измерено при

концентрации парикальцитола 15 нмоль. , Хроническая болезнь почек 3 и 4 стадии Препарат Земплар, капсулы показан у взрослых и детей в возрасте от 10 лет для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при ХБП 3 и 4 стадии. Хроническая болезнь почек 5 стадии Препарат Земплар, капсулы показан у взрослых для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при ХБП 5 стадии у пациентов, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе. , Беременность Недостаточно данных о применении парикальцитола у беременных женщин. Данные полученные в исследованиях, проведенных на животных, показывают, что парикальцитол вызывает репродуктивную токсичность и способен проникать через гематоплацентарный барьер. парикальцитол следует применять при беременности только в случае необходимости и в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает возможный риск для плода. Период грудного вскармливания Данные полученные в исследованиях, проведенных на животных, показывают, что парикальцитол выделяется с грудным молоком. Сведений о выведении парикальцитола с грудным молоком у женщин нет. При необходимости применения препарата Земплар, грудное вскармливание необходимо прекратить. Возможно продолжать грудное вскармливание с отказом от приема препарата Земплар,, при этом необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии препаратом Земплар, для матери. , Гиперкальциемия Острая передозировка парикальцитолом может привести к возникновению неотложного состояния гиперкальциемии. Чрезмерное подавление секреции ПТГ может привести к повышению сывороточной концентрации кальция и снижению обменных процессов в костной ткани. Для достижения соответствующих физиологических показателей необходимы контроль за состоянием пациента и индивидуальный подбор дозы препарата Земплар,. Хроническая гиперкальциемия может привести к генерализованному кальцинозу сосудов и кальцинозу других мягких тканей. В случае развития клинически значимой гиперкальциемии у пациента, принимающего парикальцитол совместно с кальцийсодержащими фосфатсвязывающими препаратами, доза последних должна быть снижена, или их применение должно быть прекращено. Токсичность сердечных гликозидов Токсичность сердечных гликозидов усиливается при гиперкальциемии. Сердечные гликозиды следует применять с осторожностью при совместном применении с парикальцитолом. Следует проявлять осторожность при совместном применении парикальцитола с кетоконазолом. Препарат Земплар,, капсулы в качестве вспомогательного вещества содержит этанол (менее 100 мг на одну капсулу (дозировки 1 мкг и 2 мкг). этанол может быть потенциально опасен для пациентов с заболеваниями печени, алкоголизмом, эпилепсией, беременных женщин и детей. Лабораторные исследования При начальном подборе дозы или любом ее изменении, следует определять сывороточные концентрации кальция, фосфора, сывороточная

или плазменная концентрация иПТГ, по крайней мере, каждые 2 недели в течение 3 месяцев после начала лечения препаратом Земплар, или после изменения дозы препарата Земплар,, затем каждый месяц в течение 3 месяцев, затем каждые 3 месяца. У пациентов на преддиализном этапе, парикальцитол, как и другие активаторы рецептора витамина D, может увеличивать концентрацию креатинина в сыворотке крови (и, следовательно, уменьшить расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ)) без изменения истинной скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Применение у детей Данные о безопасности и эффективности применения препарата Земплар, капсулы у детей в возрасте до 10 лет с ХБП 3 и 4 стадии отсутствуют. Данные о безопасности и эффективности применения препарата Земплар, капсулы у детей в возрасте до 18 лет с ХБП 5 стадии отсутствуют. Применение у пожилых людей Не было выявлено различий эффективности или безопасности у пациентов в возрасте 65 лет и старше.Влияние на способность управлять трансп. ср. и мех.:Отсутствуют данные по влиянию препарата на способность управления автомобилем и работу с механизмами. Однако, так как возможно возникновение таких побочных явлений, как головокружение, обморок и др., рекомендуется во время терапии препаратом Земплар, воздержаться от управления автомобилем и занятий другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций до тех пор, пока не станет известно, как лекарственный препарат влияет на конкретного пациента. , Совместное применение с сердечными гликозидами, кетоконазолом и другими мощными ингибиторами CYP3A4. , Гиперчувствительность к парикальцитолу или любым вспомогательным веществам препарата Земплар,. Симптомы интоксикации витамином D. Гиперкальциемия. Совместное применение с фосфатами или производными витамина D. Детский возраст до 10 лет при ХБП 3 и 4 стадии (клинические исследования не проводились). Детский возраст до 18 лет при ХБП 5 стадии Совместное применение с алюминийсодержащими препаратами (например, антацидами, фосфат-связывающими препаратами) на постоянной основе и магнийсодержащими препаратами (например, антацидами). , Внутрь. Препарат Земплар, можно принимать независимо от приема пищи. Взрослые ХБП 3 и 4 стадии Препарат Земплар, рекомендуется принимать один раз в день, ежедневно или три раза в неделю. В случае применения препарата Земплар, три раза в неделю его необходимо принимать не чаще, чем один раз в два дня. Средние недельные дозы при применении препарата Земплар, каждый день и три раза в неделю не отличаются. Несмотря на то, что клинический эффект не отличается при разных режимах дозирования, рекомендуется ежедневное применение препарата Земплар,, поскольку он способствует большей приверженности пациента к лечению и уменьшает риск случайного нарушения режима дозирования. Начальная доза Начальная доза препарата Земплар, определяется на основании исходной концентрации иПТГ.

Исходная концентрация иПТГ Доза при ежедневном применении Доза при применении 3 раза в неделю* ⩽500 пг/мл (56 пкмоль/л) 1 мкг 2 мкг >500 пг/мл (56 пкмоль/л) 2 мкг 4 мкг * - принимать не чаще, чем 1 раз в 2 дня. Подбор дозы Доза препарата Земплар, должна быть подобрана индивидуально на основании уровня иПТГ в плазме или сыворотке крови, с учетом сывороточных концентраций кальция и фосфора. Ниже предлагается подход к подбору дозы. Концентрация иПТГ по сравнению с исходным Доза препарата Земплар, (в лекарственной форме капсулы) Изменение дозы с интервалом 2-4 недели При ежедневном применении При применении 3 раза в неделю1 Тот же или увеличился Увеличить 1 мкг 2 мкг Снизился на Снизился на 30%, но ⩽ 60 % Оставить прежней Снизился на > 60 % Снизить2 1 мкг 2 мкг иПТГ (7 пкмоль/л) 1 - принимать не чаще, чем 1 раз в 2 дня. 2 - если пациент получает препарат Земплар, в минимальной дозе ежедневно или 3 раза в неделю, и у него требуется снижение дозы, то частота применения препарата Земплар, может быть уменьшена. У пациентов необходимо тщательно контролировать сывороточные концентрации кальция и фосфора после начала применения препарата Земплар,, в период подбора дозы и при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента системы цитохрома Р450 3А. Если при применении препарата Земплар, у пациента развивается гиперкальциемия или стабильное повышение произведения кальция и фосфора составляет более чем 55 мг2/дл2 (4,4 ммоль2/л2), то доза кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов должна быть снижена, или необходима отмена таких препаратов, при необходимости возможно снижение дозы препарата Земплар, или временная отмена применения препарата Земплар,. В случае временной отмены применения препарата Земплар,, возобновление его применения следует начинать с более низкой дозы, когда значения сывороточных концентраций кальция и произведения кальция и фосфора находятся в целевом диапазоне. ХБП 5 стадии Препарат Земплар, рекомендуется принимать три раза в неделю, но не чаще, чем один раз в два дня. Начальная доза Расчет начальной дозы препарата Земплар, осуществляется по следующей формуле: Подбор дозы Последующие дозы препарата Земплар, должны быть подобраны индивидуально, в зависимости от исходного уровня иПТГ, сывороточных концентраций кальция и фосфора. Подбор дозы препарата Земплар, осуществляется по следующей формуле: Сывороточные концентрации кальция и фосфора должны тщательно контролироваться после начала лечения, в период подбора дозы и при совместном применении мощных ингибиторов Р450 3А. Если при применении препарата Земплар, у пациента развивается гиперкальциемия или стабильное повышение произведения кальция и фосфора, то доза кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов должна быть снижена, или необходима отмена таких препаратов, или пациенты могут быть переведены на терапию некальциевыми фосфатсвязывающими препаратами. Если сывороточная концентрация кальция >11,0мг/дл (2,8 ммоль2 / л2) или произведение кальция и

фосфора > 70 мг 2 /дл 2 (5,6 ммоль2 / л2), то доза препарата Земплар должна быть снижена и должна составлять на 2-4 мкг меньше, чем рассчитанная ранее по формуле иПТГ/60 (или иПТГ/7). Если требуется дополнительная коррекция дозы препарата Земплар,, то при необходимости возможно снижение дозы препарата Земплар" или временная отмена применения препарата Земплар, вплоть до нормализации вышеописанных параметров. Когда концентрация иПТЕ приближается к целевому диапазону (150-300 пг/мл), может возникнуть необходимость в небольшой индивидуальной коррекции дозы препарата Земплар, для достижения стабильного уровня ПТГ. В случае, если контроль уровня ПТГ и концентрации кальция или фосфора проводится реже, чем один раз в неделю, то рекомендуется использование меньшей начальной дозы и меньшее изменение дозы препарата Земплар, при ее подборе. Средняя доза препарата Земплар, при его использовании три раза в неделю на первой неделе лечения в клинических исследованиях составляла 11,2 мкг. В среднем доза препарата Земплар, , при его использовании в клинических исследованиях три раза в неделю, составляла 6,3 мкг. Максимальная безопасная разовая доза препарата Земплар, в клинических исследованиях составляла 32 мкг. Дети ХБП 3 и 4 стадии Начальная доза Рекомендованная начальная доза препарата Земплар, - 1 мкг 3 раза в неделю, но не чаще, чем 1 раз в 2 дня. Подбор дозы Доза препарата Земплар, должна подбираться индивидуально на основании уровня иПТГ в плазме или сыворотке крови, с учетом сывороточных концентраций кальция и фосфора для поддержания уровня иПТГ в диапазоне 35-69 пг/мл (ХБП 3 стадии) и 70-110 пг/мл (ХБП 4 стадии). Дозу препарата Земплар, можно увеличивать на 1 мкг каждые 4 недели. В любой момент каждая принимаемая доза может быть уменьшена на 1 мкг. Прием препарата может быть прекращен у пациентов, принимающих препарат в дозе мкг 3 раза в неделю, с последующим возобновлением приема препарата при необходимости. Особые группы пациентов Нарушение функции печени Коррекция дозы у пациентов с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени не требуется. Фармакокинетика парикальцитола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась. Трансплантация почки Пациенты после трансплантации почки с ХБП стадии 3 и 4 и вторичным гиперпаратиреозом не изучались в ходе 3-й фазы клинических исследований. На основании опубликованных литературных данных начальная доза и алгоритм подбора дозы у пациентов после трансплантации почки с ХБП стадии 3 и 4 и вторичным гиперпаратиреозом подбирается так же, как и у пациентов без трансплантации почки с ХБП стадии 3 и 4 и вторичным гиперпаратиреозом. Концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови следует тщательно контролировать после начала применения препарата, во время подбора дозы и при совместном применении препарата Земплар, с сильными ингибиторами цитохрома Р450 3А. Применение у детей Данные о безопасности и эффективности применения препарата Земплар, капсулы у детей в возрасте до 10 лет с ХБП 3 и 4

стадии отсутствуют. Данные о безопасности и эффективности применения препарата Земплар, капсулы у детей в возрасте до 18 лет с ХБП 5 стадии отсутствую , Передозировка препарата Земплар, может вызвать гиперкальциемию, гиперкальциурию и гиперфосфатемию, а также выраженное снижение секреции ПТГ. Потребление больших количеств кальция и фосфора одновременно с применением препарата Земплар, может привести к сходным нарушениям. Признаки и симптомы интоксикации витамином D, связанные с гиперкальциемией включают в себя: Ранние: слабость, головная боль, сонливость, тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки рта, запор, боли в мышцах, боли в костях и металлический привкус во рту. Поздние: анорексия, потеря массы тела, конъюнктивит (кальцинирующий), панкреатит, светобоязнь, ринорея, зуд, гипертермия, снижение полового влечения, повышенная концентрация азота мочевины крови, гиперхолестеринемия, повышенная концентрация АСТ и АЛТ, эктопическая кальцификация, повышение артериального давления, сердечная аритмия, сонливость и редко - психоз. Были зарегистрированы случаи передозировки с летальным исходом. Лечение Лечение острой случайной передозировки препаратом Земплар, требует неотложной помощи. Если факт передозировки выявлен через сравнительно небольшое время, можно вызвать рвоту или провести промывание желудка, что будет способствовать предотвращению дальнейшего всасывания парикальцитола. Если предполагается, что препарат уже прошел через желудок, то его скорейшему выведению из кишечника может способствовать прием вазелинового масла. Необходимо контролировать сывороточную концентрацию электролитов (в особенности кальция), скорость выведения кальция через почки и оценить изменения на ЭКГ, которые могут быть связаны с гиперкальциемией. Такой мониторинг имеет очень важное значение у пациентов, получающих сердечные гликозиды. Прекращение потребления пищевых добавок, содержащих кальций, и соблюдение диеты с низким содержанием кальция также показаны при случайной передозировке препарата. Так как парикальцитол обладает относительно короткой продолжительностью фармакологического действия, выполнение дальнейших действий, как правило, не требуется. Для лечения тяжелой гиперкальциемии возможно использование таких препаратов, как соли фосфорных кислот и глюкокортикостероиды, также возможно проведение форсированного диуреза. Парикальцитол существенно не выводится при диализе. , Взрослые Безопасность парикальцитола была оценена в трех 24-недельных двойных слепых, плацебоконтролируемых, многоцентровых клинических исследованиях с участием 220 взрослых пациентов с ХБП 3 и 4 стадии, а также в одном 12-недельном двойном слепом плацебоконтролируемом многоцентровом клиническом исследовании с участием 88 взрослых пациентов с ХБП 5 стадии. Кроме того, имеется опыт применения препарата Земплар, капсулы в пострегистрационном периоде. Соответствующие результаты были получены при проведении трех дополнительных

исследований и двух исследований по применению препарата Земплар, у детей. Наиболее распространенными нежелательными реакциями при применении препарата Земплар, являлись гиперкальциемия и повышение уровня фосфата кальция. В клинических исследованиях ХБП 3, 4 и 5 стадии частота развития гиперкальциемии в группе препарата Земплар, составила 3/167 (2%) по сравнению с плацебо 0/137 (0%), а частота повышения произведения фосфора и кальция - 19/167 (1%) по сравнению с плацебо (8/137, 6%). Побочные реакции, наблюдавшиеся при применении препарата Земплар, капсулы, представлены в Таблице 3 и классифицированы в соответствии с системно-органными классами и частотой развития. Побочные реакции приведены с указанием частоты (очень часто ⩾1/10, часто ⩾1/100, но Таблица 3. Побочные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде при применении препарата Земплар, капсулы Системно-органный класс Частота возникновения* Побочная реакция Инфекционные и паразитарные заболевания Нечасто Пневмония Нарушения со стороны иммунной системы Нечасто Гиперчувствительность Неизвестно Ангионевротический отек, отек гортани Нарушения со стороны эндокринной системы Нечасто Гипопаратиреоз Нарушения со стороны обмена веществ и питания Часто Гиперкальциемия, гиперфосфатемия Нечасто Снижение аппетита, гипокальциемия Нарушения нервной системы Нечасто Головокружение, дисгевзия, головная боль Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы Нечасто Учащенное сердцебиение Желудочно-кишечные расстройства Нечасто Дискомфорт в области живота, боли в верхней части живота, запор, диарея, сухость во рту, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота, рвота Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей Нечасто Акне, кожный зуд, сыпь, крапивница Нарушения со стороны скелетной мускулатуры и соединительной ткани Нечасто Мышечные спазмы, миалгия Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желёз Нечасто Болезненность молочных желез Общие расстройства и нарушения в месте введения Нечасто Астения, недомогание, периферические отеки, боли Отклонения результатов лабораторных и инструментальных исследований Часто Повышение уровня фосфата кальция Нечасто Повышение уровня креатинина крови**, отклонения от нормы активности "печеночных" ферментов * Частота нежелательных реакций по данным применения в пострегистрационном периоде не может быть установлена, поэтому была зарегистрирована как неизвестная. ** Данная нежелательная реакция наблюдалась в ходе исследований у пациентов с преддиализной стадией заболевания. Применение у детей У детей в возрасте 10 лет и старше профиль безопасности аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у взрослых. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших препарат Земплар, капсулы: гиперкальциемия (3/34, 9%), гиперфосфатемия (1/34,3%), головная боль (1 /34,3%) и тошнота (1/34,3%). , 1 капсула препарата Земплар, содержит Дозировка 1

мкг Действующее вещество: парикальцитол - 1 мкг. Вспомогательные вещества: этанол безводный - 0,71мг, бутилгидрокситолуол - 0,008 мг, триглицериды среднецепочные - 70,28 мг, желатин - 52,1мг, глицерол - 23,1 мг, титана диоксид - 0,555 мг, краситель железа оксид черный - 0,042 мг, вода очищенная - q.s., чернила черные Опакод, WB - следы (этанол, пропиленгликоль, краситель железа оксид черный, поливинилацетата фталат, вода, изопропанол, макрогол 400, аммония гидроксид (28 %)). Дозировка 2 мкг Действующее вещество: парикальцитол - 2 мкг. Вспомогательные вещества: этанол безводный - 1,42 мг, бутилгидрокситолуол - 0,016 мг, триглицериды среднецепочные-140,56 мг, желатин - 75,34 мг, глицерол - 33,41 мг, титана диоксид - 0,636 мг, краситель железа оксид красный - 0,181 мг, краситель железа оксид желтый - 0,542 мг, вода очищенная - q.s., чернила черные Опакод, WB - следы (этанол, пропиленгликоль, краситель железа оксид черный, поливинилацетата фталат, вода, изопропанол, макрогол 400, аммония гидроксид (28 %)). , , Хранить при температуре от 15оС до 25оС. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте. , Известно, что кетоконазол является неспецифическим ингибитором нескольких изоферментов цитохрома Р450. Имеющиеся данные, полученные в исследованиях in vivo и in vitro, дают основания полагать, что кетоконазол может взаимодействовать с ферментами, которые отвечают за метаболизм парикальцитола и других аналогов витамина D. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении парикальцитола с кетоконазолом. Влияние многократного приема кетоконазола при назначении в дозе 200 мг два раза в сутки в течение 5 дней на фармакокинетику парикальцитола (в лекарственной форме - капсулы) изучали у здоровых добровольцев. Cmax парикальцитола практически не изменялась, но AUCo-&infin, при назначении кетоконазола увеличивалась приблизительно в два раза. Средний период полувыведения парикальцитола при назначении кетоконазола составлял 17,0 часов по сравнению с 9,8 часов, при назначении парикальцитола без кетоконазола. Результаты этого исследования показывают, что после перорального или внутривенного введения парикальцитола максимальная AUQinf парикальцитола в результате лекарственного взаимодействия с кетоконазолом, вероятно, увеличивается не более чем в два раза. Специальных исследований лекарственных взаимодействий не проводилось. Токсичность сердечных гликозидов усиливается при гиперкальциемии (любой этиологии), поэтому следует соблюдать осторожность при одновременном назначении сердечных гликозидов с парикальцитолом. Не следует назначать препараты, связанные с фосфором или витамином D, одновременно с парикальцитолом вследствие повышенного риска развития гиперкальциемии и увеличения произведения Ca x P. Высокие дозы калыдийсодержащих препаратов или тиазидных диуретиков могут повысить риск развития гиперкальциемии. Не следует назначать магнийсодержащие препараты (например, антациды) одновременно с препаратами витамина D, вследствие риска развития гипермагниемии. Препараты,

содержащие алюминий (например антациды, препараты, связывающие фосфаты) не следует длительно назначать одновременно с препаратами витамина D, вследствие возможного увеличения концентрации алюминия в крови и токсического действия алюминия на костную ткань. Препараты, которые ухудшают всасывание в кишечнике жирорастворимых витаминов, такие как колестирамин, могут нарушать всасывание препарата Земплар, (в лекарственной форме - капсулы). Не ожидается влияния парикальцитола на клиренс препаратов, метаболизируемых как ферментами системы цитохрома Р450 (CYP3A, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, СмР2С9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1), так и на клиренс препаратов, метаболизируемых ферментами CYP2B6, CYP2C9 или CYP3A. , true

Действующее вещество

Парикальцитол

Форма выпуска

Капсулы

Особые указания

Капсулы