



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**Регистрационное удостоверение
лекарственного препарата для медицинского применения**

ЛСР-010759/09

(номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата)

Наименование держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	ООО "ЭббВи", Россия
Адрес местонахождения держателя (владельца) регистрационного удостоверения лекарственного препарата	125047, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1
Дата государственной регистрации лекарственного препарата	29.12.2009
Срок действия регистрационного удостоверения лекарственного препарата	бессрочно
Дата внесения изменений в регистрационное удостоверение лекарственного препарата (дата замены регистрационного удостоверения лекарственного препарата)	27.05.2019
Информация о зарегистрированном лекарственном препарате:	
Торговое наименование	Земплар®
Международное непатентованное, или группировочное, или химическое наименование	Парикальцитол
Лекарственная форма	капсулы
Дозировка	1 мкг, 2 мкг
Качественный состав и количественный состав действующих веществ и качественный состав вспомогательных веществ	
парикальцитол 1/2 мкг, вспомогательные вещества (этанол безводный, бутилгидрокситолуол, триглицериды среднецепочные, оболочка капсулы [желатин, глицерол, титана диоксид, -/краситель железа оксид черный, -/краситель железа оксид красный, -/краситель железа оксид желтый, вода очищенная, чернила черные (Опакод®) WB (этанол, пропиленгликоль, краситель железа оксид черный, поливинилацетата фталат, вода, изопропанол, макрогол 400, аммония гидроксид (28 %))])	
Форма выпуска (лекарственная форма, дозировка, первичная упаковка, количество лекарственной формы в первичной упаковке, количество первичной упаковки в потребительской упаковке, комплектность)	капсулы, 1 мкг, 2 мкг (блистер) 7/14 x 1/2/4 (пачка картонная) Упаковка "In Bulk": капсулы, 1 мкг, 2 мкг (блистер) 7/14 x 1-100 (пачка картонная)
Реквизиты нормативной документации	ЛСР-010759/09-270519

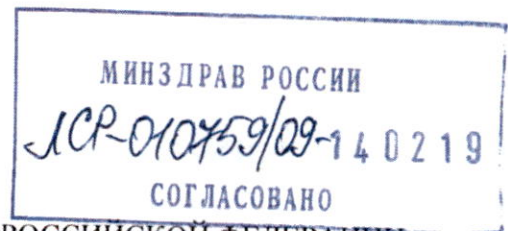
024263

Производственные площадки, участвующие в процессе производства лекарственного препарата, с указанием стадий производства, названий и фактических адресов местонахождения	
<i>Производство готовой лекарственной формы</i>	Каталент Фарма Солюшнз ЛЛС, США / Catalent Pharma Solutions LLC, USA
2725 Scherer Drive North, St. Petersburg, Florida 33716-1016, USA	
<i>Первичная упаковка</i>	Эйсика Куинборо Лимитед, Великобритания / Aesica Queenborough Limited, United Kingdom
North Road, Queenborough, Kent ME11 5EL, United Kingdom	
<i>Вторичная/потребительская упаковка</i>	Эйсика Куинборо Лимитед, Великобритания / Aesica Queenborough Limited, United Kingdom
North Road, Queenborough, Kent ME11 5EL, United Kingdom	
<i>Вторичная/потребительская упаковка</i>	Акционерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Россия
157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново	
<i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i>	Эйсика Куинборо Лимитед, Великобритания / Aesica Queenborough Limited, United Kingdom
North Road, Queenborough, Kent ME11 5EL, United Kingdom	
<i>Производитель (Выпускающий контроль качества)</i>	Акционерное общество "ОРТАТ" (АО "ОРТАТ"), Россия
157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново	

Заместитель Министра



Н.А. Хорова



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

Земплар®
наименование лекарственного препарата

Капсулы, 1 мкг, 2 мкг
лекарственная форма, дозировка

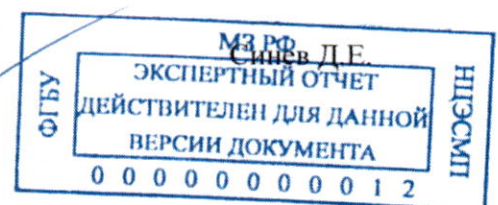
Каталент Фарма Солюшнз ЛЛС, США
наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «14» 02 19 г.

Старая редакция	Новая редакция
Описание Овальные мягкие желатиновые капсулы. Дозировка 1 мкг: серого цвета с напечатанным символом «А» и «ZA». Дозировка 2 мкг: светло-коричневого цвета с напечатанным символом «А» и «ZF». Содержимое капсул — бесцветная или желтоватая жидкость, без видимых частиц.	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.

Менеджер по регуляторным вопросам
ООО «ЭббВи», Россия



114137

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Земплар®

Регистрационный номер

МИНЗДРАВ РОССИИ

сер-010759/09-150814

СОГЛАСОВАНО

Торговое наименование препарата

Земплар®

Международное непатентованное наименование

Парикальцитол

Лекарственная форма

Капсулы

Состав

1 капсула препарата Земплар® содержит

Дозировка 1 мкг

Активное вещество: парикальцитол — 1 мкг.

Вспомогательные вещества: этанол — 0,71 мг, бутилгидрокситолуол — 0,008 мг, триглицериды среднецепочные — 70,28 мг, желатин — 52,1 мг, 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

Активное вещество: парикальцитол — 2 мкг.

Вспомогательные вещества: этанол — 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 %)).

Дозировка 4 мкг

Активное вещество: парикальцитол — 4 мкг.

Вспомогательные вещества: этанол — 1,42 мг, бутилгидрокситолуол — 0,016 мг, триглицериды среднецепочные — 140,56 мг, желатин — 75,57 мг, глицерол — 33,52 мг, титана диоксид — 0,709 мг, краситель железа оксид желтый — 0,161 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 %)).

Описание

Овальные мягкие желатиновые капсулы.

Дозировка 1 мкг: серого цвета с напечатанным символом «**A**» и «ZA».

Дозировка 2 мкг: светло-коричневого цвета с напечатанным символом «**A**» и «ZF».

Дозировка 4 мкг: светло-желтого цвета с напечатанным символом «**A**» и «ZK».

Содержимое капсул — бесцветная или желтоватая жидкость, без видимых частиц.

Фармакотерапевтическая группа

Кальциево-фосфорного обмена регулятор.

Код АТХ

H05BX02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм 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 активизирует рецепторы витамина D (РВД) в паращитовидных железах без активации РВД в кишечнике и менее активно влияет на резорбцию костной ткани. Парикальцитол также активизирует 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.

Клиническая эффективность

Хроническая болезнь почек 3 и 4 стадии

Первичная конечная точка эффективности, подразумевавшая, по крайней мере, два последовательных снижения концентрации иПТГ $\geq 30\%$ по сравнению с исходным значением иПТГ, была достигнута у 91 % пациентов, получавших парикальцитол в капсулах, и у 13 % пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$). Активность сывороточной щелочной фосфатазы костной ткани, как и концентрация остеокальцина в сыворотке крови достоверно снижались ($p < 0,001$) у пациентов, получавших парикальцитол в капсулах, по сравнению с пациентами в группе плацебо, что связано с коррекцией ускоренного процесса обновления костной ткани вследствие вторичного гиперпаратиреоза. Ухудшения параметров функции почек на основании расчетной скорости клубочковой фильтрации (по формуле MDRD) и повышения концентрации креатинина в сыворотке крови у пациентов, получавших парикальцитол в капсулах, по сравнению с пациентами в группе плацебо обнаружено не было. У достоверно большего количества пациентов, получавших парикальцитол в капсулах, было отмечено уменьшение содержания белка в моче на основании результатов полуколичественного анализа, по сравнению с пациентами в группе плацебо.

Хроническая болезнь почек 5 стадии

Первичная конечная точка эффективности, подразумевавшая, по крайней мере, два последовательных снижения концентрации иПТГ $\geq 30\%$ по сравнению с исходным значением иПТГ, была достигнута у 88 % пациентов, получавших парикальцитол в капсулах, и у 13 % пациентов в группе плацебо ($p < 0,001$).

Применение у детей

Безопасность и эффективность препарата Земплар® (в лекарственной форме — раствор для внутривенного введения) изучались в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 12 недель, которое включало 29 детей в возрасте 5-19 лет с терминальной стадией почечной недостаточности, находившихся на гемодиализе. Шесть наиболее молодых пациентов в исследовании, получавших препарат

Земплар® (в лекарственной форме — раствор для внутривенного введения), были в возрасте 5–12 лет. Начальная доза препарата Земплар® (в лекарственной форме — раствор для внутривенного введения) составляла 0,04 мкг/кг 3 раза в неделю, на основании исходной концентрации иПТГ менее 500 пг/мл, или 0,08 мкг/кг 3 раза в неделю на основании исходной концентрации иПТГ ≥ 500 пг/мл, соответственно. Дозу препарата Земплар® (в лекарственной форме — раствор для внутривенного введения) корректировали на 0,04 мкг/кг в зависимости от сывороточной концентрации иПТГ, кальция и произведения $\text{Ca} \times \text{P}$. 67 % пациентов, получавших препарат Земплар® (в лекарственной форме — раствор для внутривенного введения), и 14 % пациентов в группе плацебо завершили исследование. У 60 % пациентов в группе, получавшей препарат Земплар® (в лекарственной форме — раствор для внутривенного введения), были зарегистрированы 2 последовательных снижения концентрации иПТГ на 30 % по сравнению с исходным значением иПТГ в сравнении с 21 % пациентов в группе плацебо. 71 % пациентов в группе плацебо прекратили исследование вследствие чрезмерного повышения концентрации иПТГ. Ни у одного из участников в группе, получавшей препарат Земплар® (в лекарственной форме — раствор для внутривенного введения), или группе плацебо не развилась гиперкальциемия. Данных для пациентов в возрасте до 5 лет не получено.

Фармакокинетика

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 (C_{max}) — 0,63 нг/мл (1,512 пкмоль/мл), время достижения C_{max} — 3 часа, площадь под кривой «концентрация-время» ($\text{AUC}_{0-\infty}$) — 5,25 нг · час/мл (12,6 пкмоль · час/мл). Средняя абсолютная биодоступность парикальцитола у больных 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 C_{max} и $\text{AUC}_{0-\infty}$ 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 $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ 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 неизменном 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(R)-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

Фармакокинетика парикальцитола не изучалась у пациентов в возрасте до 18 лет.

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 больных 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 больных с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени. Коррекция дозы у больных 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 больных с хронической болезнью почек 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 хронической болезнью почек 4-ой стадии после применения 3 мкг препарата Земплар®, составляет 44–46 л.

Фармакокинетический профиль при применении парикальцитола (при пероральном применении в капсулах) у больных с хронической болезнью почек 5-ой стадии, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе сопоставим с таковым у пациентов с хронической болезнью почек 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 хронической болезнью почек 3-ей и 4-ой стадии (см. Таблицу 1). После применения 4 мкг парикальцитола (при пероральном применении в капсулах), у больных с хронической болезнью почек 3-ей стадии средний период полувыведения парикальцитола составлял 17 часов. Средний период полувыведения парикальцитола у пациентов с хронической болезнью почек 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 парикальцитола у пациентов с хронической болезнью почек 3-ей и 4-ой стадии.

Фармакокинетический параметр	Здоровые добровольцы	Хроническая болезнь почек 3 стадии	Хроническая болезнь почек 4 стадии	Хроническая болезнь почек 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)	$3,6 \pm 1,0$	$1,77 \pm 0,50$	$1,52 \pm 0,36$	$1,8 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,8$
T _{1/2} (ч)	$5,9 \pm 2,8$	$16,80 \pm 2,65$	$19,70 \pm 7,2$	$13,9 \pm 5,1$	$17,7 \pm 9,6$
f _u (%)	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,08$
* – измерено при концентрации парикальцитола 15 нмоль.					

Показания к применению

Профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при хронической болезни почек 3-ей и 4-ой стадии, а также у пациентов с хронической болезнью почек 5-ой стадии, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к парикальцитулу или любым вспомогательным веществам препарата Земплар®.
- Симптомы интоксикации витамином D.
- Гиперкальциемия.
- Совместное применение с фосфатами или производными витамина D.
- Детский возраст до 18 лет (клинические исследования не проводились).

- Совместное применение с алюминийсодержащими препаратами (например, антацидами, фосфат-связывающими препаратами) на постоянной основе и магнийсодержащими препаратами (например, антацидами).

С осторожностью

Совместное применение с сердечными гликозидами, кетоконазолом и другими мощными ингибиторами CYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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.

Способ применения и дозы

Внутрь. Препарат Земплар® можно принимать независимо от приема пищи.

Хроническая болезнь почек 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.

Стартовая доза

Стартовая доза препарата Земплар® определяется на основании исходного уровня 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 один раз в два 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 неделю ¹
Тот же или увеличился	Увеличить	1 мкг	2 мкг
Снизился на < 30 %			
Снизился на ≥ 30 %, но ≤ 60 %	Оставить прежней	—	—
Снизился на > 60 %	Снизить ²	1 мкг	2 мкг
иПТГ < 60 пг/мл (7 пкмоль/л)			

1 — принимать не чаще, чем один раз в два дня.

2 — если пациент получает препарат Земплар® в минимальной дозе ежедневно или три 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.

Хроническая болезнь почек 5 стадии

Препарат Земплар[®] рекомендуется принимать три раза в неделю, не чаще, чем один раз в два дня.

Стартовая доза

Расчет стартовой дозы препарата Земплар[®] осуществляется по следующей формуле:

$$\text{Стартовая доза (мкг)} = \frac{\text{Исходный уровень иПТГ в пг / мл}}{60}$$

или

$$\text{Стартовая доза (мкг)} = \frac{\text{Исходный уровень иПТГ в пикомоль / л}}{7}$$

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:

$$\text{Титруемая доза (мкг)} = \frac{\text{Уровень иПТГ в пг / мл по данным последнего измерения}}{60}$$

или

$$\text{Титруемая доза (мкг)} = \frac{\text{Уровень иПТГ в пикомоль / л по данным последнего измерения}}{7}$$

Сывороточные концентрации кальция и фосфора должны тщательно контролироваться после начала лечения, в период подбора дозы и при совместном применении мощных ингибиторов P450 3A. 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 $> 11,0$ мг/дл ($2,8$ ммоль²/л²) или произведение кальция и фосфора > 70 мг²/дл² ($5,6$ 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 иПТГ 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 стартовой 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.

Особые группы пациентов

Нарушение функции печени

Коррекция дозы у больных с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени не требуется. Фармакокинетика парикальцитола у больных с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Применение у детей

Эффективность и безопасность препарата Земплар® (в лекарственной форме капсулы) у детей не изучалась.

Применение у пожилых людей

Не было выявлено различий эффективности или безопасности у пациентов в возрасте 65–75 лет и у более молодых пациентов, но более высокая чувствительность некоторых пожилых людей к препарату не может быть исключена.

Побочное действие

Побочные реакции, как клинические, так и лабораторные, связь которых с применением парикальцитола можно было бы охарактеризовать, по крайней мере, как возможную, представлены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой развития. Побочные реакции приведены ниже с указанием частоты (очень часто $\geq 1/10$; часто $\geq 1/100$, но $< 1/10$; нечасто $\geq 1/1000$, но $< 1/100$; редко $\geq 1/10000$, но $< 1/1000$; очень редко $< 1/10000$), включая отдельные сообщения.

Пациенты с хронической болезнью почек 3 и 4 стадии

При применении препарата Земплар® наиболее частой побочной реакцией была сыпь (у 2 % пациентов).

Безопасность парикальцитола была оценена в трех 24-недельных двойных слепых, плацебо-контролируемых, многоцентровых клинических исследованиях с участием 220 пациентов с хронической болезнью почек 3 и 4 стадии. В данных исследованиях не наблюдалось никаких статистически значимых различий между группой плацебо и группой, принимающей парикальцитол, в частоте возникновения гиперкальциемии (парикальцитол (2/106; 2 %) по сравнению с плацебо (0/111; 0 %)) или повышенной концентрации соединений кальция и фосфора (парикальцитол (13/106; 12 %) по сравнению с плацебо (7/111; 6 %)).

Доля пациентов, досрочно исключенных из исследования из-за побочных реакций, составила 6 % для группы, получавшей парикальцитол и 4 % для группы плацебо. Это различие не является статистически значимым.

Побочные реакции у пациентов с хронической болезнью почек 3 и 4 стадии, описанные в клинических исследованиях

Орган или система органов	Частота возникновения	Побочная реакция

Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность.
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головокружение, дисгевзия.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Неприятные ощущения в области живота.
	Нечасто	Запор, сухость слизистой оболочки рта.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь.
	Нечасто	Кожный зуд, крапивница.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные спазмы.
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Отклонение от нормы активности «печеночных» ферментов.

Пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии

При применении препарата Земплар® в клинических исследованиях не было отмечено статистически значимых или клинически существенных различий в типах и частоте возникновения побочных реакций между группой, получавшей парикальцитол и группой плацебо. Доля пациентов, досрочно исключенных из исследования из-за побочных реакций, составила 7 % для группы, получавшей парикальцитол и 7 % для группы плацебо.

Побочные реакции у пациентов с хронической болезнью почек 5 стадии, описанные в клинических исследованиях

Орган или система органов	Частота возникновения	Побочная реакция
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Гиперкальциемия, гипокальциемия,

		сниженный аппетит.
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Акне.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Часто	Болезненность молочных желез.

Постмаркетинговые данные и данные клинических исследований при введении препарата парентерально

Орган или система органов	Частота возникновения	Побочная реакция
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Увеличенное время кровотечения, увеличение концентрации аспаратаминотрансферазы, отклонение от нормы лабораторных исследований, снижение массы тела, увеличение концентрации креатинина в сыворотке крови*.
	Часто	Увеличение произведения $Ca \times P$
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Остановка сердца, аритмия, трепетание предсердий.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Анемия, лейкопения, лимфаденопатия.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Гиперкальциемия, гиперфосфатемия.
	Нечасто	Гиперкалиемия, гипокальциемия, анорексия.

Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль, дисгевзия.
	Нечасто	Кома, инсульт, преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения, обморок, миоклония, гипестезия, парестезия, головокружение.
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Глаукома, конъюнктивит.
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения	Нечасто	Нарушения со стороны органа слуха.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек легких, астма, одышка, носовое кровотечение, кашель.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Нечасто	Ректальное кровотечение, колит, диарея, гастрит, диспепсия, дисфагия, боль в области живота, запор, тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки рта, нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.
	Неизвестно	Кровотечение из желудочно-кишечного тракта.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Зуд.
	Нечасто	Буллезный дерматит, алопеция, гирсутизм, сыпь, гипергидроз.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Артралгия, тугоподвижность суставов, боль в спине, мышечные судороги, боль в

		мышцах.
Нарушения со стороны эндокринной системы	Часто	Гипопаратиреоз.
	Нечасто	Гиперпаратиреоз.
Инфекционные и паразитарные заболевания	Нечасто	Сепсис, пневмония, инфекции, фарингит, вагинальные инфекции, грипп.
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	Рак молочной железы.
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Повышение/снижение артериального давления.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто	Нарушение походки, отеки, периферические отеки, боль, боль в месте инъекции, лихорадка, боль в области грудной клетки, обострение основного заболевания, слабость, чувство дискомфорта, чувство жажды.
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность.
	Неизвестно	Отек гортани, отек Квинке, крапивница.
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	Нечасто	Боль в молочных железах, эректильная дисфункция.
Нарушения со стороны психики	Нечасто	Спутанность сознания, делирий, деперсонализация, агитация, бессонница, повышенная возбудимость.

* — данные побочные реакции наблюдались у преддиализных пациентов.

19

Побочные реакции приведены ниже в соответствии с поражением органов и систем органов, частота которых неизвестна.

Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции, крапивница, отек Квинке и отек гортани.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гиперкальциемия.

Лабораторные и инструментальные данные: увеличение значения произведения кальция и фосфора (увеличение обусловлено повышением концентрации Са), увеличение концентрации креатинина в крови.

Передозировка

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.

Лечение острой случайной передозировки препарата 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 больных, 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.

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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Известно, что кетоконазол является неспецифическим ингибитором нескольких изоферментов цитохрома P450. 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. $C_{\max}$ парикальцитола практически не изменялась, но $AUC_{0-\infty}$ 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 AUC_{INF} 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 парикальцитоном.

Не следует назначать препараты, связанные с фосфором или витамином D, одновременно с парикальцитолом вследствие повышенного риска развития гиперкальциемии и увеличения производства $\text{Ca} \times \text{P}$.

Высокие дозы кальцийсодержащих 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).

Особые указания

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 применение данного препарата должно быть временно отменено.

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, 2 мкг и 4 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 (pСКФ)) без изменения истинной скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Применение у детей

Эффективность и безопасность препарата Земплар® у детей не изучалась.

Применение у пожилых людей

Не было выявлено различий эффективности или безопасности у больных в возрасте 65 лет и старше.

Влияние на способность к вождению автотранспорта, управление механизмами

Данных по влиянию препарата на способность управления автомобилем и работу с механизмами нет. 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.

Форма выпуска

Капсулы 1 мкг, 2 мкг и 4 мкг.

7 капсул или 14 капсул в блистере из ПВХ/ПВДХ/полимерной пленки и алюминиевой фольги; 1, 2 или 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре от 15°C до 25°C. Не замораживать.

2:

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Владелец регистрационного удостоверения

ООО «ЭббВи», Россия

125171, г. Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 1

Производитель

Для дозировки 1 мкг:

Каталент Фарма Солюшнз Инк.,

14 Скулхаус роуд, Сомерсет, Нью Джерси, 08873-1213, США

Catalent Pharma Solutions Inc

14 Schoolhouse Road, Somerset, New Jersey, 08873-1213, USA

Для дозировок 2 мкг и 4 мкг:

Каталент Фарма Солюшнз ЛЛС,

2725 Шерер Драйв, Ст. Петербург, Флорида, 33716-1016, США

Catalent Pharma Solutions LLC,

2725 Scherer Drive, St Petersburg, Florida, 33716-1016, USA

Упаковано

Эйсика Куинборо Лимитед, Великобритания, Куинборо, Кент ME11 5EL, Великобритания

Aesica Queenborough Limited, UK, Queenborough, Kent ME11 5EL, UK

или

ЗАО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский р-н, с. Северное, мкр-н Харитонов, тел./факс
(4942) 650-806

Представительство в России:

ООО «ЭббВи»

141400 Московская область, г. Химки, ул. Ленинградская, владение 39, стр.5, Химки Бизнес Парк.

тел. (495) 258 42 77

факс (495) 258 42 87

Менеджер регуляторного отдела

ООО «ЭббВи», Россия

CCDS03570713



И.И. Мишин