Земплар



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы серого цвета, с напечатанным логотипом компании и "ZA".

	1 капс.
парикальцитол	1 мкг

Вспомогательные вещества: этанол, бутилгидрокситолуол, триглицериды среднецепочные, желатин, глицерол, титана диоксид, краситель железа оксид черный, вода очищенная, чернила черные Опакод WB (этанол, пропиленгликоль, краситель железа оксид черный, поливинилацетата фталат, вода, изопропанол, макрогол 400, аммония гидроксид).

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Капсулы светло-коричневого цвета, с напечатанным логотипом компании и "ZF".

	1 капс.
парикальцитол	2 мкг

Вспомогательные вещества: этанол, бутилгидрокситолуол, триглицериды среднецепочные, желатин, глицерол, титана диоксид, 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).

7 шт. - блистеры (1) - пачки картонные.
7 шт. - блистеры (4) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора. Парикальцитол - это синтетический аналог биологически активного витамина D (кальцитриола), в структуре которого имеются модификации боковой цепи (D2) и кольца A (19-нор). Парикальцитол селективно активирует рецепторы витамина D в паращитовидной железе без повышения активности рецепторов витамина D в кишечнике и менее активно влияет на резорбцию костной ткани. Парикальцитол также активирует рецепторы, чувствительные к кальцию в паращитовидных железах, вследствие чего уменьшает уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) путем ингибирования паратиреоидной пролиферации и уменьшения синтеза и секреции ПТГ. Оказывает минимальное воздействие на уровни кальция и фосфора, может прямо воздействовать на клетки костной ткани. Корректируя патологические уровни ПТГ и нормализуя гомеостаз кальция и фосфора, может предотвращать и лечить заболевания костной ткани, связанные с нарушением ее метаболизма вследствие хронических заболеваний почек.

Вторичный гиперпаратиреоз характеризуется повышением содержания ПТГ, которое связано с неадекватным уровнем активного витамина D. Этот витамин синтезируется в коже и поступает в организм с пищей. Витамин D

последовательно гидроксилируется в печени и почках и превращается в активную форму, которая взаимодействует с рецепторами витамина D.

Кальцитриол [1,25$(OH)_2$ D_3], так же как и парикальцитол - это эндогенный гормон, который активирует рецепторы витамина D в паращитовидных железах, кишечнике, почках и костной ткани (благодаря этому он поддерживает функцию паращитовидных желез и гомеостаз кальция и фосфора), а также во многих других тканях, включая простату, эндотелий и иммунные клетки. Активация рецепторов необходима для адекватного образования костной ткани. При заболеваниях почек подавляется активация витамина D, что приводит к увеличению уровня ПТГ, развитию вторичного гиперпаратиреоза (диагноз устанавливается, если интактный ПТГ > 70 пг/мл) и нарушению гомеостаза кальция и фосфора. Снижение уровня кальцитриола наблюдалось на ранних стадиях хронической болезни почек. Снижение уровня кальцитриола и повышение активности ПТГ, которые часто предшествуют изменениям сывороточных уровней кальция и фосфора, вызывают изменения скорости обменных процессов в костной ткани и могут привести к развитию почечной остеодистрофии. У больных с хроническими заболеваниями почек снижение уровня ПТГ оказывает благоприятное влияние на активность костной щелочной фосфатазы, обменные процессы в костной ткани и фиброз костной ткани. Терапия активным витамином D не только снижает уровень ПТГ и улучшает обменные процессы в костной ткани, но и позволяет предупредить или ликвидировать другие последствия недостаточности витамина D.

Фармакокинетика

Всасывание

Парикальцитол хорошо всасывается. У здоровых добровольцев при приеме парикальцитола внутрь в дозе 0.24 мкг/кг абсолютная биодоступность препарата в среднем составляет около 72%, C_{max} в плазме крови - 0.63 нг/мл, T_{max} - 3 ч, AUC - 5.25 нг×ч/мл. Средняя абсолютная биодоступность парикальцитола у больных, находящихся на гемодиализе и перитонеальном диализе, составляет 79% и 86%, соответственно. Исследование влияния пищи у здоровых добровольцев показало, что C_{max} и AUC не меняются при приеме парикальцитола с жирной пищей по сравнению с его приемом натощак. Таким образом, прием парикальцитола в капсулах может осуществляться вне зависимости от приема пищи.

У здоровых добровольцев C_{max} и AUC пропорционально возрастают при использовании препарата в дозах от 0.06 до 0.48 мкг/кг. После многократного приема каждый день или 3 раза в неделю постоянная концентрация парикальцитола достигается в течение семи дней, не изменяясь в дальнейшем. Кроме того, при многократном ежедневном приеме препарата у больных хроническими заболеваниями почек 4 стадии, уровень AUC был несколько ниже, чем после однократного приема препарата.

Распределение

Парикальцитол активно связывается с белками плазмы (>99%). У здоровых добровольцев после приема препарата в дозе 0.24 мкг/кг V_d составляет 34 л. Средний V_d парикальцитола у больных хроническими заболеваниями почек 3 стадии после приема 4 мкг препарата, и пациентов с хроническими заболеваниями почек 4 стадии после приема 3 мкг препарата, составляет около 44-46 л.

Метаболизм

После приема внутрь в дозе 0.48 мкг/кг исходный препарат в значительной степени метаболизируется, только 2% от принятой дозы выводится в неизмененном виде через кишечник, в моче исходный препарат не обнаруживается. Приблизительно 70% метаболитов выводится через кишечник и 18% - почками. Системное воздействие обусловлено, в основном, исходным препаратом. 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. Данные исследований in vitro подтверждают, что парикальцитол метаболизируется многочисленными печеночными и внепеченочными ферментами, 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 глюкуронизации.

Выведение

Парикальцитол выводится, главным образом, за счет гепатобилиарной экскреции. У здоровых добровольцев средний $T_{1/2}$ парикальцитола составляет от 5 до 7 ч при использовании препарата в дозе от 0.06 до 0.48 мкг/кг. Фармакокинетика парикальцитола в капсулах была исследована у пациентов с хроническими заболеваниями почек 3 и 4 стадии. После приема 4 мкг парикальцитола в капсулах, у больных хроническими заболеваниями почек 3 стадии средний $T_{1/2}$ препарата составляет 17 ч. Средний $T_{1/2}$ парикальцитола у пациентов с хроническими заболеваниями почек 4 стадии при его использовании в дозе 3 мкг составляет 20 ч. Степень накопления соответствовала $T_{1/2}$ и кратности приема препарата. Проведение гемодиализа не оказывает влияния на скорость выведения парикальцитола.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика парикальцитола при однократном приеме в дозе от 0.06 до 0.48 мкг/кг не зависит от пола.

Фармакокинетика парикальцитола (0.24 мкг/кг) у больных с легким и умеренным нарушением функции печени (по классификации Чайлд-Пью) в сравнении со здоровыми добровольцами не изменяется. Коррекция дозы у больных с легким или умеренным нарушением функции печени не требуется. Фармакокинетика парикальцитола у больных с

тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Фармакокинетический профиль при приеме парикальцитола в капсулах у больных хроническими заболеваниями почек 5 стадии, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе, сопоставим с таковым у пациентов с хроническими заболеваниями почек 3 и 4 стадии. Таким образом, никакой специальной коррекции дозы не требуется.

Показания к применению:

— профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза развивающегося при хронических заболеваниях почек 3 и 4 стадии, а также у пациентов при хронических заболеваниях почек 5 стадии, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе.

Относится к болезням:

- Перитонит

Противопоказания:

— гиипервитаминоз D;

— гиперкальциемия;

— совместный прием с фосфатами или производными витамина D;

— детский возраст до 18 лет (клинические исследования не проводились);

— период лактации;

— повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.

С *осторожностью* следует назначать препарат одновременно с сердечными гликозидами.

Способ применения и дозы:

Препарат назначают внутрь, независимо от приема пищи.

Хронические заболевания почек 3 и 4 стадии

Препарат назначают 1 раз/сут, ежедневно или 3 раза в неделю. В случае применения препарата 3 раза в неделю его необходимо принимать не чаще, чем через день. Средние недельные дозы при использовании препарата каждый день и три раза в неделю не отличаются. Несмотря на то, что режимы дозирования сходны по профилю терапевтического действия, рекомендуется ежедневный прием препарата, поскольку он способствует большей приверженности пациента к лечению и уменьшает риск случайного нарушения режима дозирования.

Стартовая доза

Стартовая доза парикальцитола определяется исходным уровнем интактного ПТГ (иПТГ)

Исходный уровень иПТГ	**Доза при ежедневном приеме**	**Доза при приеме 3 раза в неделю***
≤ 500 пг/мл	1 мкг	2 мкг
> 500 пг/мл	2 мкг	4 мкг
* Принимать не чаще, чем через день		

Титрование дозы

Доза должна быть подобрана индивидуально, в зависимости от уровня иПТГ в плазме или сыворотке крови, с учетом данных мониторирования сывороточных уровней кальция и фосфора.

Уровень иПТГ по сравнению с исходным	Доза Земплара (в капс.)	Изменение дозы с интервалом 2-4 недели	
		При ежедневном приеме	При приеме 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	Снизить[2]	1 мкг	2 мкг

[1] - принимать не чаще, чем через день.
[2] - если пациент получает препарат в минимальной дозе ежедневно или 3 раза в неделю, и требуется снижение дозы, возможно уменьшение частоты приема препарата.

Необходимо тщательно контролировать сывороточные уровни кальция и фосфора после начала приема парикальцитола, в период титрования дозы и при совместном назначении с мощными ингибиторами CYP3A. Если выявляется гиперкальциемия или стабильное повышение произведения кальция и фосфора (Ca × P), доза кальцийсодержащих фосфатсвязывающих препаратов должна быть снижена, или необходима отмена препаратов. В качестве альтернативного метода возможно снижение дозы парикальцитола или временное прерывание лечения. В случае прерывания лечения, прием препарата следует возобновлять с более низкой дозы, когда сывороточные уровни кальция и произведения Ca × P достигнут целевых значений.

Хронические заболевания почек 5 стадии

Препарат назначают 3 раза в неделю, не чаще, чем через день.

Стартовая доза

Стартовая доза (мкг) определяется из расчета: стартовый уровень иПТГ (в пг/мл)/60.

Титрование дозы

Доза должна быть подобрана индивидуально, в зависимости от уровня иПТГ, сывороточных уровней кальция и фосфора. Предлагается титрование дозы парикальцитола в капсулах по следующей формуле:

Титруемая доза (мкг) = уровень иПТГ (пг/мл) по данным последнего измерения (в пг/мл)/60.

Сывороточные уровни кальция и фосфора должны тщательно контролироваться после начала лечения, в период титрования дозы и при сопутствующем назначении мощных ингибиторов CYP3A. Если отмечается повышение сывороточного уровня кальция или произведения Ca × P, и пациент получает кальцийсодержащие фосфатсвязывающие препараты, доза последних может быть снижена, или необходима их отмена. Возможно применение не содержащих кальций фосфатсвязывающих препаратов. Если сывороточный уровень кальция > 11 мг/дл или произведение Ca × P > 70 $мг^2/дл^2$, доза препарата должна быть снижена и должна составлять на 2-4 мкг меньше, чем рассчитанная в последний раз по формуле иПТГ/60. Если требуется дополнительная коррекция дозы парикальцитола, она может быть снижена, или прием препарата может быть прерван на период, пока эти параметры не нормализуются.

Когда уровень ПТГ приближается к требуемому, может возникнуть необходимость небольшой индивидуальной коррекции дозы для достижения стабильного уровня ПТГ. В ситуациях, когда контроль за уровнем ПТГ, кальция или фосфора проводится реже, чем 1 раз в неделю, возможно использование меньшей стартовой дозы и меньшее изменение дозы при ее титровании.

Средняя доза препарата при его использовании 3 раза в неделю на первой неделе лечения в клинических исследованиях составила 11.2 мкг. В среднем доза препарата при его использовании в клинических исследованиях 3 раза в неделю составила 6.3 мкг. Максимальная безопасная доза в клинических исследованиях составила 32 мкг.

Побочное действие:

Среди побочных эффектов у пациентов с хроническими заболевания почек 3 и 4 стадии, получавших лечение парикальцитолом, наиболее часто отмечались кожные высыпания (у 2% пациентов).

Все неблагоприятные явления, как клинические, так и лабораторные, связь которых с приемом парикальцитола можно было бы охарактеризовать, по крайней мере, как возможную, представлены по системам органов и частоте развития. По частоте развития они делятся на следующие группы: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, <1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000), включая отдельные случаи.

Побочные реакции у пациентов с хроническими заболеваниями почек 3 и 4 стадии, описанные в клинических исследованиях

Со стороны ЦНС: нечасто - головокружение.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто - извращение вкуса, запоры, сухость во рту, диспепсия, гастрит, отклонение от нормы результатов печеночных тестов.

Со стороны кожных покровов: часто - кожная сыпь; нечасто кожный зуд, крапивница.

Со стороны костно-мышечной системы: нечасто - судороги мышц нижних конечностей.

Прочие: нечасто - аллергические реакции.

Побочные реакции у пациентов с хроническими заболеваниями почек 5 стадии, описанные в клиническом исследовании III фазы

Со стороны пищеварительной системы: часто - анорексия, диарея, желудочно-кишечные расстройства.

Со стороны ЦНС: часто - головокружение.

Со стороны кожных покровов: часто - акне.

Прочие: часто - боль в молочной железе, гиперкальциемия, гипокальциемия.

Нежелательные реакции, зарегистрированные при постмаркетинговых наблюдениях: отек Квинке и отек гортани.

Передозировка:

Симптомы: возможны гиперкальциемия, гиперкальциурия и гиперфосфатемия, а также выраженное снижение секреции ПТГ. Потребление больших количеств кальция и фосфора одновременно с приемом парикальцитола может привести к сходным нарушениям.

Лечение острой случайной передозировки парикальцитола требует неотложной помощи. Если факт передозировки выявляется через сравнительно небольшое время, можно вызвать рвоту или провести промывание желудка, что будет способствовать предотвращению дальнейшего всасывания парикальцитола. Если препарат уже прошел через желудок, его скорейшему выведению из кишечника может способствовать прием вазелинового масла. Следует определить сывороточную концентрацию электролитов (в особенности кальция), скорость выведения кальция с мочой и оценить изменения на ЭКГ, которые могут быть связаны с гиперкальциемией. Такой мониторинг имеет очень важное значение для больных, получающих препараты наперстянки. Прекращение потребления пищевых добавок, содержащих кальций и соблюдение диеты с низким содержанием кальция, также показаны при случайной передозировке препарата. С учетом относительно короткой продолжительности действия парикальцитола, упомянутых мер может оказаться достаточно. Для лечения тяжелой гиперкальциемии возможно использование таких препаратов, как соли фосфорных кислот и ГКС, а также форсированного диуреза.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Исследования у беременных женщин не проводились. Парикальцитол можно применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает возможный риск для плода.

Сведений о выведении парикальцитола с грудным молоком у женщин нет. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Результаты исследования in vitro свидетельствуют о том, что парикальцитол в концентрациях до 50 нМ (21 нг/мл) (примерно в 20 раз выше концентраций, наблюдавшихся после введения препарата в максимальной изученной дозе) не оказывает ингибирующего действия на CYP3A, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1. В опытах на свежей культуре гепатоцитов парикальцитол в концентрациях до 50 нМ вызывал увеличение активности CYP2B6, CYP2C9 или CYP3A менее чем в 2 раза, в то время как под влиянием индукторов этих изоферментов (положительный контроль) она увеличивалась в 6-19 раз. Следовательно, парикальцитол не должен ингибировать или индуцировать клиренс лекарственных веществ, которые метаболизируются под действием указанных ферментов.

Фармакокинетическое взаимодействие между парикальцитолом в капсулах (16 мкг) и омепразолом (40 мг внутрь) исследовалось в перекрестном исследовании у здоровых добровольцев. Фармакокинетика парикальцитола при его совместном приеме с омепразолом не изменяется.

У здоровых добровольцев C_{max} парикальцитола при совместном приеме с кетоконазолом изменяется минимально, AUC увеличивается приблизительно вдвое. Средний $T_{1/2}$ парикальцитола составляет 9.8 ч, при сопутствующем приеме

кетоконазола - 17 ч. Следует проявлять осторожность при одновременном назначении парикальцитола и кетоконазола или других известных ингибиторов CYP3A4.

Особые указания и меры предосторожности:

Чрезмерное подавление секреции ПТГ может привести к повышению сывороточного уровня кальция и снижению обменных процессов в костной ткани. Для достижения физиологических показателей необходимы контроль за состоянием пациента и индивидуальный подбор дозы.

В случае развития клинически значимой гиперкальциемии у пациента, принимающего кальцийсодержащие фосфатсвязывающие препараты, доза последнего должна быть снижена, или его прием прерван.

При начальном подборе дозы или любом ее изменении, следует определять сывороточный уровень кальция, фосфора сывороточный или плазменный уровень иПТГ, по крайней мере, каждые 2 недели в течение 3 мес после начала лечения парикальцитолом в капсулах или после изменения дозы парикальцитола, затем - ежемесячно в течение 3 мес, затем - каждые 3 мес.

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

Использование в педиатрии

Эффективность и безопасность парикальцитола у детей не изучалась.

Применение в пожилом возрасте

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

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст до 18 лет (клинические исследования не проводились).

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте, при температуре от 15° до 25°C; не замораживать. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Zemplar