

Земплар (раствор)



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)^{англ}

Форма выпуска:

Раствор для в/в введения бесцветный, прозрачный, не содержащий посторонних видимых невооруженным глазом частиц.

	1 мл
парикальцитол	5 мкг

Вспомогательные вещества: этанол 95%, пропиленгликоль, вода д/и.

1 мл - ампулы бесцветного стекла (5) - пачки картонные.

1 мл - ампулы бесцветного стекла (5) - поддоны пластиковые (1) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Препарат, регулирующий обмен кальция и фосфора. Парикальцитол - синтетический аналог биологически активного витамина D (кальцитриола). Парикальцитол оказывает биологическое действие путем взаимодействия с рецепторами витамина D, что приводит к селективной активации ответа, опосредуемого этим витамином. Витамин D и парикальцитол снижают уровень паратиреоидного гормона за счет ингибирования его синтеза и секреции. На ранних стадиях хронических заболеваний почек наблюдается снижение уровня кальцитриола.

Вторичный гиперпаратиреоз характеризуется повышением содержания паратиреоидного гормона (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)₂D₃] - 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 предстательную железу, эндотелий и иммунные клетки. Активация рецепторов необходима для нормального образования костной ткани. При заболеваниях почек подавляется активация витамина D, что приводит к увеличению уровня ПТГ, развитию вторичного гиперпаратиреоза и нарушению гомеостаза кальция и фосфора. Снижение уровня кальцитриола и повышение активности ПТГ, которые часто предшествуют изменениям плазменных уровней кальция и фосфора, вызывают изменения скорости костного обмена и могут привести к развитию почечной остеодистрофии. У больных с хроническими заболеваниями почек снижение уровня ПТГ оказывает благоприятное влияние на активность костной ЦФ, 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 устранить другие последствия недостаточности витамина D.

Фармакокинетика

Земплар (раствор)

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

В течение двух часов после в/в болюсного введения парикальцитола в дозах от 0.04 мкг/кг до 0.24 мкг/кг концентрация препарата быстро снижается; однако в последующем концентрация препарата снижается линейно, со средним $T_{1/2}$ около 15 ч. При повторном применении парикальцитола признаков кумуляции не отмечается.

Распределение

Парикальцитол активно связывается с белками плазмы (более 99%). У здоровых людей V_d в равновесном состоянии составляет около 23.8 л. У больных хроническими заболеваниями почек 5 стадии, получавших лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, V_d парикальцитола в дозе 0.24 мкг/кг составляет в среднем 31-35 л. Фармакокинетику парикальцитола изучали у больных хронической почечной недостаточностью, получавших лечение гемодиализом.

Метаболизм

В моче и кале определяются несколько метаболитов препарата. В моче неизмененный парикальцитол не обнаружен. Парикальцитол метаболизируется под действием печеночных и непеченочных ферментов, включая митохондриальный CYP24, а также CYP3A4 и UGT1A4. Идентифицированные метаболиты включают в себя продукты 24(R)-гидроксилирования (в плазме находится в низких концентрациях), а также 24,26- и 24,28-дигидроксилирования и прямого глюкуронирования. Парикальцитол не оказывает ингибирующего действия на CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A в концентрациях до 50 нМ (21 нг/мл). При сходных концентрациях парикальцитола активность CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4 увеличивается менее чем в 2 раза.

Выведение

Парикальцитол выводится путем экскреции с желчью. У здоровых людей примерно 63% препарата выводится через кишечник и 19% почками. $T_{1/2}$ парикальцитола при применении в дозах от 0.04 до 0.16 мкг/кг у здоровых добровольцев составляет в среднем 5-7 ч.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Фармакокинетика парикальцитола у людей в возрасте старше 65 лет не изучалась.

Фармакокинетика парикальцитола у детей и подростков в возрасте младше 18 лет не изучалась.

Фармакокинетика парикальцитола не зависит от пола.

Фармакокинетику парикальцитола (0.24 мкг/кг) сравнивали у больных с легким и умеренным нарушением функции печени (по классификации Чайлд-Пью) и здоровых людей. Фармакокинетика несвязанного парикальцитола была сходной в этих группах пациентов. Коррекция дозы у больных с легким или умеренным нарушением функции печени не требуется. Фармакокинетика парикальцитола у больных с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Фармакокинетику парикальцитола изучали у больных хроническими заболеваниями почек 5 стадии, получавших лечение гемодиализом или перитонеальным диализом. Гемодиализ не оказывал существенного влияния на выведение парикальцитола. Однако у больных хроническими заболеваниями почек 5 стадии выявлено снижение клиренса и увеличение $T_{1/2}$ по сравнению со здоровыми людьми.

Показания к применению:

— профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при хронической почечной недостаточности (хронические заболевания почек 5 стадии).

Противопоказания:

- гипервитаминоз D;
- совместный прием с фосфатами или производными витамина D;
- гиперкальциемия;
- детский возраст до 18 лет (клинические исследования не проводились);
- период грудного вскармливания;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

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

Способ применения и дозы:

Препарат Земплар обычно вводят в/в через катетер для гемодиализа. Если у больного отсутствует гемодиализный катетер, то препарат можно вводить медленно в/в в течение не менее 30 сек, чтобы свести к минимуму боль при инфузии. Как и другие растворы для парентерального применения, ампулу с препаратом Земплар перед введением следует осмотреть на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета. Неиспользованные остатки раствора следует вылить.

Взрослые

Начальная доза

Существуют два метода выбора начальной дозы парикальцитола. В клинических исследованиях максимальная безопасная доза достигала 40 мкг.

Выбор начальной дозы по массе тела

Рекомендуемая начальная доза парикальцитола составляет 0.04-0.1 мкг/кг (2.8-7 мкг). Ее вводят в виде болюса не чаще, чем через день во время диализа.

Выбор начальной дозы с учетом исходного уровня ПТГ

У больных хронической почечной недостаточностью (хроническими заболеваниями почек 5 стадии) для анализа уровня биологического активного интактного ПТГ используют метод второго поколения. Начальную дозу рассчитывают по формуле, приведенной ниже, и вводят в/в в виде болюса не чаще, чем через день во время диализа:

Начальная доза (мкг) = Исходный уровень ПТГ (пг/мл)/80

Титрование дозы

Общепринятые целевые уровни ПТГ у больных терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение диализом, превышают ВГН у пациентов без уремии (150-300 пг/мл) не более чем в 1.5-3 раза. Чтобы добиться этих уровней, необходимы тщательное мониторирование уровня ПТГ и индивидуальное титрование дозы.

При любых изменениях дозы необходимо чаще определять сывороточные уровни кальция (с поправкой на гипоальбуминемию) и фосфора. При повышении скорректированного уровня кальция (>11.2 мг/дл) или стойком повышении концентрации фосфора (>6.5 мг/дл) необходимо снизить дозу препарата, пока эти показатели не нормализуются. При наличии гиперкальциемии или стойкого увеличения произведения Ca × P (более 75) следует снизить дозу препарата или сделать перерыв в лечении, пока не нормализуются указанные параметры. Затем можно возобновить терапию парикальцитолом в меньшей дозе. Если больной получает кальцийсодержащий препарат, связывающий фосфаты, то целесообразно снизить его дозу, на время отменить препарат или перевести больного на препарат, не содержащий кальций. По мере уменьшения уровней ПТГ в ответ на лечение может потребоваться снижение дозы парикальцитола. Таким образом, дозу следует подбирать индивидуально.

Если добиться адекватного ответа не удастся, то дозу можно увеличивать на 2-4 мкг каждые 2-4 недели. При уменьшении уровня ПТГ <150 пг/мл дозу препарата следует снизить.

Рекомендуемая схема титрования дозы

Уровень ПТГ	Доза парикальцитола
Тот же или увеличивается	Увеличить на 2-4 мкг
Снизился на < 30%	Увеличить на 2-4 мкг
Снизился на > 30%, но < 60%	Не менять дозу
Снизился на > 60%	Снизить на 2-4 мкг
< 150 (1 пг/мл)	Снизить на 2-4 мкг
В 1.5-3 раза выше ВГН (150-300 пг/мл)	Не менять дозу

Побочное действие:

Частота нежелательных, зарегистрированных в клинических исследованиях 2 и 3 фазы

В таблице перечислены нежелательные явления любого генеза, частота которых в группе парикальцитола составляла 2% или более (больных, у которых одна и та же реакция регистрировалась повторно, учитывали 1 раз).

Частота нежелательных явлений во всех плацебо-контролируемых исследованиях		
Нежелательные явления	Парикальцитол (n=62)	Плацебо (n=51)
<i>Общие</i>		
Озноб	5%	2%
Недомогание	3%	0
Лихорадка	5%	2%
Грипп	5%	4%
Сепсис	5%	2%
<i>Со стороны сердечно-сосудистой системы</i>		
Учащенное сердцебиение	3%	0
<i>Со стороны пищеварительной системы</i>		
Сухость во рту	3%	2%
Желудочно-кишечное кровотечение	5%	2%
Тошнота	13%	8%
Рвота	8%	6%
<i>Со стороны ЦНС</i>		
Головокружение	5%	2%
<i>Со стороны дыхательной системы</i>		
Пневмония	5%	0
<i>Прочие</i>		
Отеки	7%	0

Изменения средних уровней кальция, фосфора, произведения Ca x P в открытом 13-месячном исследовании подтверждают безопасность длительной терапии парикальцитолом в этой группе больных.

Нежелательные явления в клинических исследованиях 4 фазы

В одном исследовании 4 фазы часто отмечались головная боль (2%) и извращение вкуса (2%).

Нежелательные реакции, зарегистрированные при постмаркетинговых наблюдениях

В клинической практике при использовании инъекционного парикальцитола редко регистрировались следующие нежелательные реакции:

Аллергические реакции: крапивница, отек Квинке, отек гортани.

Со стороны периферической нервной системы: извращение вкуса (металлический вкус).

Дерматологические реакции: сыпь, зуд.

Передозировка:

Симптомы: передозировка парикальцитола может привести к развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии, гиперфосфатемии и подавлению секреции ПТГ.

Острая передозировка парикальцитола может привести к развитию гиперкальциемии и требует неотложной помощи. В период подбора дозы необходимо регулярно контролировать сывороточные уровни кальция и фосфора. Длительная терапия парикальцитолом может осложниться гиперкальциемией, увеличением произведения Ca x P и кальцификацией мягких тканей (метастатический кальциноз).

Лечение: при клинически значимой гиперкальциемии необходимо немедленно снизить дозу парикальцитола или прервать лечение. Рекомендуются меры включают в себя гипокальциевую диету, отмену препаратов кальция, контроль водно-электролитного баланса, оценку ЭКГ-изменений (имеет критическое значение для больных, получающих сердечные гликозиды) и гемодиализ или перитонеальный диализ с использованием диализата, не содержащего кальций. Сывороточные уровни кальция необходимо регулярно мониторировать до их нормализации. При подавлении уровня ПТГ ниже нормы возможно развитие адинамической болезни кости - патологического состояния с низким костным обменом.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Исследования у беременных женщин не проводились. Сведений о выведении парикальцитола с грудным молоком у женщин нет. Парикальцитол можно применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает возможный риск для плода. При необходимости применения препарата в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

В соответствии с данными исследований *in vitro* парикальцитол не должен ингибировать клиренс лекарственных веществ, которые метаболизируются изоферментами CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A, или индуцировать клиренс веществ, биотрансформирующихся под действием CYP2B6, CYP2C9 или CYP3A.

Взаимодействие парикальцитола для инъекций с другими препаратами специально не изучалось.

При изучении взаимодействия кетоконазола и парикальцитола в капсулах было показано, что кетоконазол вызывает увеличение AUC парикальцитола примерно в 2 раза. Парикальцитол частично метаболизируется под действием изофермента CYP3A, а кетоконазол является мощным ингибитором этого изофермента, поэтому следует соблюдать осторожность при сочетанном применении парикальцитола с кетоконазолом и другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A.

Гиперкальциемия любого генеза усиливает интоксикацию сердечными гликозидами, поэтому необходимо соблюдать осторожность при их сочетанном применении с парикальцитолом.

Особые указания и меры предосторожности:

При титровании дозы парикальцитола может потребоваться более частое проведение лабораторных исследований. Когда доза подобрана, сывороточные уровни кальция и фосфора следует измерять, по крайней мере, 1 раз в месяц. Уровни ПТГ в сыворотке или плазме рекомендуется контролировать каждые 3 мес. Для надежного анализа биологически активного ПТГ у больных хроническими заболеваниями почек 5 стадии рекомендуется пользоваться методом второго или последующего поколения.

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

Использование в педиатрии

Опыт применения парикальцитола для инъекций у **детей и подростков в возрасте младше 18 лет** ограничен.

При нарушениях функции почек

Применяется для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при хронической почечной недостаточности (хронические заболевания почек 5 стадии).

При нарушениях функции печени

Коррекция дозы у больных с легким или умеренным нарушением функции печени не требуется. Фармакокинетика парикальцитола у больных с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

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°С; не замораживать.

Срок годности:

2 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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