

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
**Земплар®**

**Регистрационный номер:** ЛСР-004781/09

**Торговое наименование:** Земплар®

**Международное непатентованное наименование:** парикальцитол

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения

**Состав**

*Действующее вещество:* парикальцитол 5 мкг;

*Вспомогательные вещества:* этанол, пропиленгликоль, вода для инъекций.

**Описание**

Прозрачный бесцветный раствор.

**Фармакотерапевтическая группа:** антипаратиреоидное средство

**Код АТХ:** N05BX02

**Фармакологические свойства**

*Механизм действия*

Парикальцитол – это синтетический аналог биологически активного витамина D (кальцитриола), в структуре которого имеются модификации боковой цепи (D2) и кольца А (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).

### Фармакодинамика

Вторичный гиперпаратиреоз характеризуется повышением содержания паратиреоидного гормона (ПТГ), которое связано с неадекватным уровнем активного витамина D. Этот витамин синтезируется в коже в виде витамина D<sub>3</sub> и поступает в организм с пищей в виде витамина D<sub>2</sub> или D<sub>3</sub>. Витамины D<sub>2</sub> и D<sub>3</sub> последовательно гидроксилируются в печени и почках для связывания и активации рецепторов витамина D (ВДР). Эндогенный активатор ВДР кальцитриол [1,25(ОН)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] – это 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, а впоследствии – к развитию вторичного гиперпаратиреоза и нарушению гомеостаза кальция и фосфора. Снижение уровня кальцитриола и, как следствие, повышение уровня ПТГ, которые зачастую предшествуют изменениям плазменных уровней кальция и фосфора, влияют на скорость обновления костной ткани и могут привести к развитию почечной остеодистрофии. У пациентов с ХБП 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 устранить другие последствия дефицита витамина D.

### Фармакокинетика

В течение двух часов после введения парикальцитола внутривенно в дозах от 0,04 до 0,24 мкг/кг концентрация парикальцитола быстро снижается; однако в последующем концентрация парикальцитола снижается логарифмически-линейно, со средним периодом полувыведения около 15 часов. При повторном применении парикальцитола признаков

кумуляции не отмечается.

#### Всасывание

Не применимо.

#### Распределение

Парикальцитол активно связывается с белками плазмы (>99%). У здоровых людей объем распределения в равновесном состоянии составляет около 23,8 л. У **пациентов с ХБП 5 стадии**, получавших лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, объем распределения парикальцитола в дозе 0,24 мкг/кг составляет в среднем 31-35 л. Фармакокинетику парикальцитола изучали у **пациентов с хронической почечной недостаточностью ХБП 5 стадии**, получавших лечение гемодиализом.

**Парикальцитол вводится болюсно внутривенно.**

#### Метаболизм

В моче и кале определяются несколько метаболитов **парикальцитола**. В моче неизмененный парикальцитол не обнаружен. **Данные, полученные в исследовании *in vitro*, дают основание предполагать, что парикальцитол метаболизируется под действием многочисленных печеночных и непеченочных ферментов, включая митохондриальный CYP24, а также CYP3A4 и UGT1A4.** Идентифицированные метаболиты включают в себя продукты 24(R)-гидроксилирования (в плазме находятся 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 **главным образом за счет гепатобилиарной экскреции**. У здоровых **добровольцев** примерно 63 % препарата выводится через кишечник и 19 % почками. У **здоровых добровольцев** **средний период полувыведения парикальцитола составлял 5-7 часов при применении парикальцитола в дозе от 0,04 мкг/кг до 0,16 мкг/кг.**

**Среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение фармакокинетических параметров парикальцитола у пациентов с ХБП 5 стадии, получавших однократную внутривенную болюсную дозу 0,24 мкг/кг**

	ХБП 5 стадии на гемодиализе (n=14)	ХБП 5 стадии на перитонеальном диализе (n=8)
$C_{max}$ (нг/мл)	1,680 $\pm$ 0,511	1,832 $\pm$ 0,315
AUC <sub>0-<math>\infty</math></sub> (нг·ч/мл)	14,51 $\pm$ 4,12	16,01 $\pm$ 5,98
$\beta$ (1/ч)	0,050 $\pm$ 0,023	0,045 $\pm$ 0,026
t1/2 (ч)*	13,9 $\pm$ 7,3	15,4 $\pm$ 10,5
CL (л/ч)	1,49 $\pm$ 0,60	1,54 $\pm$ 0,95
Vd $_{\beta}$ (л)	30,8 $\pm$ 7,5	34,9 $\pm$ 9,5

\* - среднее допустимое  $\pm$  псевдостандартное отклонение

Особые группы пациентов

*Дети*

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

*Пожилые люди*

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

*Нарушение функции почек*

Фармакокинетику парикальцитола изучали у пациентов с ХБП 5 стадии, получавших лечение гемодиализом или перитонеальным диализом. Гемодиализ не оказывал существенного влияния на выведение парикальцитола. Однако у пациентов с ХБП 5 стадии выявили снижение клиренса и увеличение периода полувыведения по сравнению со здоровыми добровольцами.

*Нарушение функции печени*

Фармакокинетику парикальцитола (0,24 мкг/кг) сравнивали у пациентов с легким (n=5) и умеренным (n=5) нарушением функции печени (по шкале Чайлд-Пью) и здоровых добровольцев (n=10). Фармакокинетика несвязанного парикальцитола была сходной в данных группах.

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

## *Пол*

Фармакокинетика парикальцитола не зависит от пола.

## **Показания к применению**

Профилактика и лечение вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при хронической почечной недостаточности (ХБП 5 стадии).

## **Противопоказания**

- Гипервитаминоз D
- Одновременное применение с фосфатами и/или производными витамина D
- Одновременное применение с препаратами, содержащими магний
- Одновременное применение с тиазидными диуретиками
- Длительное совместное применение с препаратами алюминия
- Гиперкальциемия
- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата
- Детский возраст до 18 лет (опыт применения у детей ограничен)
- Применение при грудном вскармливании

## **С осторожностью**

Совместный прием с сердечными гликозидами.

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### *Беременность*

Установлено, что парикальцитол вызывает минимальное снижение жизнеспособности плода (5 %) при применении 1 раз в сутки у кроликов в дозе, составляющей 0,5 от дозы 0,24 мкг/кг у человека (рассчитанную с учетом площади поверхности тела, мкг/м<sup>2</sup>), и при применении у крыс в дозе, в 2 раза превышающей дозу 0,24 мкг/кг у человека (рассчитанную с учетом экспозиции в плазме крови). При максимальной применяемой в испытаниях дозе (20 мкг/кг 3 раза/нед у крыс, в 13 раз превышающей дозу 0,24 мкг/кг у человека, рассчитанную с учетом площади поверхности тела), оказывающей токсическое воздействие на организм матери (гиперкальциемия), наблюдалось значительное увеличение смертности новорожденных крыс. Другого влияния на развитие потомства не

отмечалось. Парикальцитол не обладал тератогенными эффектами в применяемых в испытаниях дозах.

Недостаточно данных о применении парикальцитола у беременных женщин. Парикальцитол следует применять при беременности только в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает возможный риск для плода.

#### *Период грудного вскармливания*

Данные, полученные в исследованиях, проведенных на крысах, показывают, что парикальцитол выделяется с грудным молоком. Сведения о выведении парикальцитола с грудным молоком у женщин отсутствуют.

При необходимости применения препарата Земплар® грудное вскармливание необходимо прекратить.

### **Способ применения и дозы**

Препарат Земплар® обычно вводят внутривенно через катетер для гемодиализа. Если у пациента отсутствует гемодиализный катетер, то препарат можно вводить медленно внутривенно в течение не менее 30 секунд, чтобы свести к минимуму боль при инфузии. Как и другие растворы для парентерального применения ампулу или флакон с препаратом Земплар® перед введением следует осмотреть на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета.

Остатки раствора в ампуле или флаконе следует уничтожить.

#### *Начальная доза*

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

#### *Подбор начальной дозы по массе тела*

Рекомендуемую начальную дозу парикальцитола – 0,04–0,1 мкг/кг (2,8–7 мкг) – вводят в виде болюса не чаще, чем через день во время диализа.

#### *Подбор начальной дозы с учетом исходного уровня ПТГ*

У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХБП 5 стадии) для анализа уровня биологического активного интактного ПТГ использовали метод второго поколения. Начальную дозу рассчитывали по формуле, приведенной ниже, и вводили внутривенно в виде болюса не чаще, чем через день во время диализа:

$$\text{Начальная доза (мкг)} = \frac{\text{исходный уровень ПТГ (пг/мл)}}{80}$$

### Титрование дозы

Общепринятые целевые уровни ПТГ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение диализом, превышают верхнюю границу нормы у пациентов без уремии (150–300 пг/мл) не более чем в 1,5–3 раза. Чтобы добиться этих уровней, необходимы тщательное монитирование 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  $Ca \times P$  (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 пациент получает кальций-содержащий препарат, связывающий фосфаты, то целесообразно снизить его дозу, на время отменить препарат или перевести пациента 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 пг/мл	Снизить на 2–4 мкг
В 1,5–3 раза выше верхней границы нормы (150–300 пг/мл)	Не менять дозу

Как только доза подобрана, необходимо контролировать концентрации кальция и фосфора в сыворотке по крайней мере один раз в месяц.

Контроль концентрации интактного ПТГ рекомендуется проводить не реже одного раза в

три месяца. В период титрования дозы парикальцитола может потребоваться более частый лабораторный контроль данных показателей.

#### *Пациенты с печеночной недостаточностью*

Концентрации несвязанного парикальцитола у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности схожи с таковыми у здоровых добровольцев. Коррекция дозы препарата у данной группы пациентов не требуется. Опыт применения препарата у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности отсутствует.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата у детей не установлены. Данные по применению препарата у детей в возрасте до 5 лет отсутствуют. Применение препарата Земплар® у детей противопоказано.

#### *Пациенты пожилого возраста (> 65 лет)*

Существует ограниченный опыт применения препарата у пациентов 65 лет и старше в ходе клинических исследований фазы III. Не наблюдалось различий в эффективности или безопасности между пациентами данной группы и пациентами молодого возраста.

### **Побочное действие**

В клинических исследованиях II-IV фазы с контролем плацебо или активным препаратом сравнения примерно 600 пациентов получали препарат Земплар®. Общая частота развития побочных реакций составляла 6 %.

Самой частой побочной реакцией, связанной с терапией препаратом Земплар®, была гиперкальциемия, развившаяся у 4,7% пациентов. Гиперкальциемия зависит от степени избыточного подавления синтеза ПТГ и при надлежащем подборе дозы может быть минимизирована.

Ниже перечислены нежелательные реакции с следующей частотой развития: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто (от  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечасто (от  $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редко (от  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10\ 000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). Внутри каждой группы частоты развития нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

<b>Системно-органный класс</b>	<b>Частота развития</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
Инфекции и инвазии	Нечасто	Пневмония, грипп, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит



<b>Системно-органный класс</b>	<b>Частота развития</b>	<b>Нежелательная реакция</b>
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Нечасто	Рак молочной железы
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нечасто	Анемия
Эндокринные нарушения	Нечасто	Гипопаратиреоз
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперкальциемия
	Нечасто	Гипокальциемия, гиперфосфатемия, снижение аппетита
Психические нарушения	Нечасто	Делирий, спутанность сознания, агитация, бессонница, нервозность, беспокойство
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Дисгевзия, головная боль
	Нечасто	Острое нарушение мозгового кровообращения, обморок, миоклонус, головокружение, гипестезия, парестезия
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Конъюнктивит
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Остановка сердца, трепетание предсердий, ощущение сердцебиения*
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Нечасто	Отек легких, одышка, ортопноэ, кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение*, диарея, запор

Системно-органный класс	Частота развития	Нежелательная реакция
	Нечасто	Ишемическая болезнь кишечника, ректальное кровотечение, рвота, неприятные ощущения в области живота, сухость во рту
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Алоpecia, зудящая сыпь, кожный зуд, ощущение жжения кожи, образование пузырей
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Боль в суставах, скованность суставов, миалгия, подергивание мышц
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Эректильная дисфункция, боль в области молочных желез
Общие нарушения и реакции в месте введения	Часто	Лихорадка, озноб*, боль в месте введения
	Нечасто	Нарушение походки, отек, общая слабость, недомогание, утомляемость, ухудшение состояния
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение уровня аспартатаминотрансферазы, отклонения лабораторных показателей от нормы, снижение массы тела

\*Ощущение сердцебиения, желудочно-кишечное кровотечение и озноб – нежелательные явления, частота развития которых была выше, чем при применении плацебо (по оценке исследователя, связь с применением препарата отсутствует).

*Дополнительные нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований IV фазы, других клинических исследований и в пострегистрационный период*

*Инфекции и инвазии*

Сепсис, вагинальная инфекция.

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы*

Лимфаденопатия.

*Нарушения со стороны иммунной системы*

Гиперчувствительность, ангионевротический отек, отек гортани.

*Эндокринные нарушения*

Гиперпаратиреоз.

*Нарушения метаболизма и питания*

Гиперкалиемия.

*Нарушения со стороны нервной системы*

Отсутствие реакции на раздражители.

*Нарушения со стороны органа зрения*

Глаукома, гиперемия.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта*

Дискомфорт в ухе.

*Нарушения со стороны сердца*

Аритмия.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения*

Свистящее дыхание.

*Желудочно-кишечные нарушения*

Дисфагия, гастрит, тошнота.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

Гирсутизм, ночная потливость, сыпь, крапивница.

*Общие нарушения и реакции в месте введения*

Чувство дискомфорта в груди, боль в грудной клетке, отек, плохое самочувствие, трансудация в месте инъекции, периферический отек, боль, жажда.

*Лабораторные и инструментальные данные*

Увеличение времени кровотечения, нерегулярное сердцебиение.

**Передозировка**

Случаи передозировки парикальцитола не зарегистрированы.

Передозировка парикальцитола может привести к развитию гиперкальциемии, гиперкальциурии, гиперфосфатемии и избыточному подавлению секреции ПТГ.

При передозировке парикальцитола следует следить за признаками и симптомами гиперкальциемии (уровнем кальция в крови). Лечение гиперкальциемии следует начать в

случае необходимости.

Симптоматика передозировки парикальцитола в целом сходна с симптоматикой передозировки витамином D: слабость, головная боль, сонливость, тошнота, рвота, сухость во рту, запор, мышечная боль, боль в костях, металлический привкус во рту, анорексия, боль в животе, неприятные ощущения в эпигастральной области.

Парикальцитол мало выводится при гемодиализе. Лечение пациентов с клинически значимой гиперкальциемией включает немедленное снижение дозы или прекращение лечения парикальцитолом, диету с низким содержанием кальция, прекращение приема пищевых добавок с кальцием, повышение двигательной активности пациента, контроль водно-электролитного баланса, контроль отклонений ЭКГ (особенно важно у пациентов, принимающих сердечные гликозиды), а также проведение гемодиализа или перитонеального диализа с использованием диализата, не содержащего кальций (по показаниям).

При нормализации сывороточной концентрации кальция лечение парикальцитолом можно возобновить в меньшей дозе. В случае стойкого или выраженного повышения сывороточной концентрации кальция следует рассмотреть несколько вариантов лечения, в том числе применение фосфатов, глюкокортикостероидов, а также препаратов для стимуляции диуреза.

Препарат Земплар<sup>®</sup>, раствор для внутривенного введения, в качестве вспомогательного вещества содержит пропиленгликоль (30 % об./об.). При применении пропиленгликоля в высоких дозах наблюдались единичные случаи угнетения центральной нервной системы, гемолиза и лактацидоза. При применении препарата Земплар<sup>®</sup> в рекомендуемых дозах не предполагается развития данных побочных реакций, так как пропиленгликоль выводится в процессе диализа; однако необходимо учитывать риск развития данных побочных реакций в случае передозировки препаратом Земплар<sup>®</sup>.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Результаты исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что парикальцитол не оказывает ингибирующее действие на цитохромы CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A в концентрациях до 50 нМ (21 нг/мл) (приблизительно в 20 раз выше концентрации при максимальной испытанной дозе). При испытаниях на свежеприготовленных культурах первичных гепатоцитов активность цитохромов CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A возросла менее чем в 2 раза при воздействии парикальцитола в концентрациях до 50 нМ, в то время как активность положительного

контроля увеличилась в 6-19 раз. Таким образом, не предполагается, что парикальцитол оказывает ингибирующее или индуцирующее действие на выведение препаратов, метаболизируемых данными ферментами.

Взаимодействие парикальцитола для инъекций с другими препаратами отдельно не изучалось. Взаимодействие парикальцитола с кетоконазолом изучалось в лекарственной форме «капсулы».

При изучении взаимодействия кетоконазола и парикальцитола в капсулах было показано, что кетоконазол вызывает увеличение  $AUC_{0-\infty}$  парикальцитола примерно в два раза. Период полувыведения парикальцитола составлял 17,0 ч при совместном применении с кетоконазолом по сравнению с 9,8 ч, при применении парикальцитола в режиме монотерапии. Парикальцитол частично метаболизируется под действием изофермента CYP3A, а кетоконазол является мощным ингибитором изофермента CYP3A, поэтому следует соблюдать осторожность при совместном применении парикальцитола с кетоконазолом и другими мощными ингибиторами изофермента CYP3A.

Совместное применение фосфатов или лекарственных препаратов, в состав которых входит витамин D, с парикальцитолом противопоказано в связи с повышенным риском гиперкальциемии и повышения значения произведения  $Ca \times P$ .

Одновременное применение высоких доз препаратов, содержащих кальций, либо тиазидных диуретиков и парикальцитола может увеличивать риск гиперкальциемии. Совместное применение парикальцитола с тиазидными диуретиками противопоказано.

Совместное применение препаратов, содержащих магний (например, антацидов) с аналогами витамина D и парикальцитолом противопоказано в связи с возможностью развития гипермагниемии.

Длительное применение препаратов, содержащих алюминий (например, некоторых антацидов и фосфатсвязывающих препаратов), совместно с аналогами витамина D и парикальцитолом противопоказано в связи с возможностью увеличения сывороточной концентрации алюминия и его токсического воздействия на кости.

Гиперкальциемия любой природы усугубляет интоксикацию сердечными гликозидами, поэтому необходимо соблюдать осторожность при их одновременном применении с парикальцитолом.

### **Особые указания**

#### Гиперкальциемия

Острая передозировка парикальцитолом может привести к развитию гиперкальциемии и

потребовать неотложной помощи.

В период подбора дозы необходимо регулярно контролировать сывороточные концентрации кальция и фосфора. При развитии клинически значимой гиперкальциемии дозу парикальцитола следует уменьшить или прервать. Когда доза подобрана, сывороточные концентрации кальция и фосфора следует измерять, по крайней мере один раз в месяц. Длительная терапия парикальцитолом может повысить риск развития гиперкальциемии, увеличения значения  $Ca \times P$  и кальцификации мягких тканей (метастатический кальциноз).

Хроническая гиперкальциемия может привести к генерализованной кальцификации сосудов и других мягких тканей.

Для достижения соответствующих физиологических показателей необходимы контроль за состоянием пациента и индивидуальный подбор дозы препарата Земплар®.

В случае развития клинически значимой гиперкальциемии у пациента, принимающего парикальцитол совместно с кальцийсодержащими фосфат-связывающими препаратами, доза последних должна быть снижена, или применение данного препарата должно быть временно отменено (см. раздел «Способ применения и дозы»). Лечение пациентов с клинически значимой гиперкальциемией включает немедленное снижение дозы или прекращение лечения парикальцитолом, диету с низким содержанием кальция, прекращение приема пищевых добавок с кальцием, повышение двигательной активности пациента, контроль водно-электролитного баланса, контроль отклонений ЭКГ (особенно важно у пациентов, принимающих сердечные гликозиды), а также проведение гемодиализа или перитонеального диализа с использованием диализата, не содержащего кальций (по показаниям). Следует тщательно контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови до тех пор, пока не наступит нормокальциемия.

#### Фосфаты или лекарственные препараты, в состав которых входит витамин D

Недопустимо совместное применение фосфатов или лекарственных препаратов, в состав которых входит витамин D, с парикальцитолом.

#### Сердечные гликозиды

Токсичность сердечных гликозидов усиливается при гиперкальциемии. Сердечные гликозиды следует применять с осторожностью при совместном применении с парикальцитолом.

#### Кетоконазол

Следует проявлять осторожность при совместном применении парикальцитола с кетоконазолом.

### Адинамическая болезнь костей

При снижении концентрации ПТГ ниже нормы возможно развитие адинамической болезни кости – патологического состояния с низким костным обменом.

### Этанол

Препарат Земплар<sup>®</sup>, раствор для внутривенного введения, в качестве вспомогательного вещества содержит этанол (20 % об./об.). 1 мл препарата Земплар<sup>®</sup> содержит около 1,3 г этанола. Этанол может быть потенциально опасен для пациентов с заболеваниями печени, алкоголизмом, эпилепсией, беременных женщин и детей.

### Лабораторные тесты

При титровании дозы парикальцитола может потребоваться более частое проведение лабораторных исследований. Когда доза подобрана, сывороточные концентрации кальция и фосфора следует измерять не реже одного раза в месяц. Концентрации ПТГ в сыворотке или плазме рекомендуется контролировать каждые 3 месяца (см. раздел «Способ применения и дозы»).

### Применение у детей

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

### Применение у пожилых людей

Не было выявлено различий эффективности или безопасности у **пациентов** старше 65 лет.

### ***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<sup>®</sup> воздержаться от управления автомобилем и занятий другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

### **Форма выпуска**

Раствор для внутривенного введения, 5 мкг/мл.

1 мл или 2 мл в ампулы из бесцветного стекла типа I (Евр.Фарм.) с точкой надлома. По 5 ампул вместе с инструкцией по применению в картонной пачке с перегородками, или по 5 ампул в пластиковом поддоне, по одному пластиковому поддону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

1 мл во флаконы из бесцветного стекла типа I (Евр.Фарм.), укупоренные резиновой

пробкой и алюминиевым обжимным колпачком с полипропиленовой отрывной крышкой. По 5 флаконов в пластиковом или картонном поддоне, по одному или по два поддона вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

#### **Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25 °С. Препарат следует хранить в местах, недоступных для детей.

#### **Срок годности**

Препарат в ампулах: 2 года.

Препарат во флаконах: 3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия отпуска**

По рецепту.

#### **Владелец регистрационного удостоверения**

ООО «ЭббВи», Россия

125196, г. Москва, ул. Лесная, д. 7, этаж 4, помещение 1

#### **Производитель**

*Производитель готовой лекарственной формы / фасовщик (первичная упаковка) / упаковщик (вторичная упаковка)*

Авара Лискате Фармасьютикал Сервисез С.п.А., Италия

Виа Фоссе Ардеатине, 2, 20060 Лискате (МИ), Италия

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A., Italy

Via Fosse Ardeatine, 2, 20060 Liscate (MI), Italy

#### **Выпускающий контроль качества**

ЭббВи С.Р.Л., Италия

С.Р. 148 Понтина 52 км с.н.к. - 04011 Камповерде ди Априлия (ЛТ), Италия

AbbVie S.R.L., Italy

S.R. 148 Pontina 52 km snc - 04011 Campoverde di Aprilia (LT), Italy

*В случае вторичной упаковки/выпускающего контроля качества препарата на*



территории РФ указывают:

**Производитель готовой лекарственной формы/фасовщик (первичная упаковка)**

Авара Лискате Фармасьютикал Сервисез С.п.А., Италия

Виа Фоссе Ардеатине, 2, 20060 Лискате (МИ), Италия

Avara Liscate Pharmaceutical Services S.p.A., Italy

Via Fosse Ardeatine, 2, 20060 Liscate (MI), Italy

**Упаковщик (вторичная упаковка)/выпускающий контроль качества**

АО «ОРТАТ», Россия

157092, Костромская обл., Сусанинский район, с. Северное, мкр. Харитоново,

тел./факс (4942) 650-806

**Наименование и адрес организации, уполномоченной принимать претензии на лекарственный препарат:**

ООО «ЭббВи», Россия

125196, г. Москва, ул. Лесная, д.7,

БЦ «Белые Сады», здание «А»

тел. (495) 258 42 77

факс (495) 258 42 87

CCDS03170815

Старший специалист по регуляторным вопросам

ООО «ЭббВи», Россия



Крупнова П.А.