

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

ДЕКАЛЬПАР, 1 мкг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: парикальцитол.

Каждая капсула содержит 1,0 мкг парикальцитола.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: этанол, глицерин (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Овальные мягкие желатиновые капсулы серого цвета со швом.

Содержимое капсул – бесцветная или желтоватая жидкость без видимых частиц.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат ДЕКАЛЬПАР показан к применению у взрослых и детей от 10 лет и старше для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при хронической болезни почек (ХБП) 3-й и 4-й стадии.

Препарат ДЕКАЛЬПАР показан к применению у взрослых для профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при ХБП 5-й стадии, находящихся на гемодиализе или перитонеальном диализе.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*ХБП 3-й и 4-й стадии*

Препарат ДЕКАЛЬПАР рекомендуется принимать 1 раз в день ежедневно или 3 раза в неделю. В случае применения препарата ДЕКАЛЬПАР 3 раза в неделю его необходимо принимать не чаще чем 1 раз в 2 дня. Средние недельные дозы при применении препарата ДЕКАЛЬПАР каждый день и 3 раза в неделю не различаются. Несмотря на то что клинический эффект не различается при разных режимах дозирования, рекомендуется ежедневное применение препарата ДЕКАЛЬПАР, поскольку он способствует большей приверженности пациента к лечению и уменьшает риск случайного нарушения режима дозирования.

Начальная доза

Начальная доза препарата ДЕКАЛЬПАР определяется на основании исходной концентрации интактного паратиреоидного гормона (иПТГ) (табл. 1).

Таблица 1. Начальная доза препарата ДЕКАЛЬПАР в зависимости от концентрации иПТГ

Исходная концентрация иПТГ	Доза при ежедневном применении	Доза при применении 3 раза в неделю*
≤500 пг/мл (56 пмоль/л)	1 мкг	2 мкг
>500 пг/мл (56 пмоль/л)	2 мкг	4 мкг

* Принимать не чаще чем 1 раз в 2 дня.

Подбор дозы

Доза препарата ДЕКАЛЬПАР должна быть подобрана индивидуально, на основании уровня иПТГ в плазме или сыворотке крови, с учетом сывороточных концентраций кальция и фосфора. В таблице 2 предлагается подход к подбору дозы.

Таблица 2. Подбор дозы препарата ДЕКАЛЬПАР

Концентрация иПТГ по сравнению с исходной	Доза препарата ДЕКАЛЬПАР (в лекарственной форме капсулы)	Изменение дозы с интервалом 2–4 недели	
		При ежедневном применении	При применении 3 раза в неделю ¹
Та же или увеличилась	Увеличить	1 мкг	2 мкг
Снизилась на <30%			
Снизилась на ≥30%, но ≤60%	Оставить прежней	—	—
Снизилась на > 60%	Снизить ²	1 мкг	2 мкг
иПТГ <60 пг/мл (7 пмоль/л)			

¹ Принимать не чаще чем 1 раз в 2 дня.

² Если пациент получает препарат ДЕКАЛЬПАР в минимальной дозе ежедневно или 3 раза в неделю и требуется снижение дозы, можно уменьшить частоту применения препарата ДЕКАЛЬПАР.

У пациентов необходимо тщательно контролировать сывороточные концентрации кальция и фосфора после начала применения препарата ДЕКАЛЬПАР, в период подбора дозы и при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента системы цитохрома P4503A. Если при применении препарата ДЕКАЛЬПАР у пациента развивается гиперкальциемия или стабильное повышение произведения кальция и фосфора составляет более чем $55 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$ ($4,4 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$), то или доза кальцийсодержащих фосфат-связывающих препаратов должна быть снижена, или необходима отмена таких препаратов; при необходимости возможно снижение дозы препарата ДЕКАЛЬПАР или временная отмена применения препарата ДЕКАЛЬПАР. В случае временной отмены применения препарата ДЕКАЛЬПАР возобновление его применения следует начинать с более низкой дозы, когда значения сывороточных концентраций кальция и произведения кальция и фосфора находятся в целевом диапазоне.

ХБП 5-й стадии

Препарат ДЕКАЛЬПАР рекомендуется принимать 3 раза в неделю, но не чаще чем 1 раз в 2 дня.

Начальная доза

Расчет начальной дозы осуществляется по следующей формуле:

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

или

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

Максимальная рекомендуемая начальная доза составляет 32 мкг.

Подбор дозы

Последующие дозы препарата ДЕКАЛЬПАР должны быть подобраны индивидуально, в зависимости от исходного уровня иПТГ, сывороточных концентраций кальция и фосфора. Подбор дозы препарата ДЕКАЛЬПАР осуществляется по следующей формуле:

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

или

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

Сывороточные концентрации кальция и фосфора должны тщательно контролироваться после начала лечения, в период подбора дозы и при совместном применении мощных ингибиторов системы цитохрома Р450 3А. Если при применении препарата ДЕКАЛЬПАР у пациента развивается гиперкальциемия или стабильное повышение произведения кальция и фосфора, то или доза кальцийсодержащих фосфат-связывающих препаратов должна быть снижена, или необходима отмена таких препаратов; или пациенты могут быть переведены на терапию некальциевыми фосфат-связывающими препаратами.

Если сывороточная концентрация кальция $>11,0$ мг/дл ($2,8$ ммоль/л), или произведение кальция и фосфора >70 мг²/дл² ($5,6$ ммоль²/л²), или иПТГ ≤ 150 пг/мл, то доза препарата ДЕКАЛЬПАР 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 ДЕКАЛЬПАР, то при необходимости возможно снижение дозы препарата ДЕКАЛЬПАР или временная отмена применения препарата ДЕКАЛЬПАР 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 ДЕКАЛЬПАР для достижения стабильного уровня иПТГ. В случае если контроль уровня иПТГ и концентрации кальция или фосфора проводится реже чем 1 раз в неделю, рекомендуется использование меньшей начальной дозы и меньшее изменение дозы препарата ДЕКАЛЬПАР при ее подборе.

Средняя доза парикальцитола при его использовании 3 раза в неделю на первой неделе лечения в клинических исследованиях составляла 11,2 мкг. В среднем доза парикальцитола при его использовании в клинических исследованиях 3 раза в неделю составляла 6,3 мкг. Максимальная безопасная разовая доза парикальцитола в клинических исследованиях составляла 32 мкг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекция дозы препарата у пациентов с легкими или умеренно выраженными нарушениями функции печени не требуется. Фармакокинетика парикальцитола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась (см. раздел 5.2).

Пациенты после трансплантации почек

Пациенты после трансплантации почки с ХБП стадий 3 и 4 и вторичным гиперпаратиреозом не изучались в ходе 3-й фазы клинических исследований. На основании опубликованных литературных данных, начальная доза и алгоритм подбора дозы у пациентов после трансплантации почки с ХБП стадий 3 и 4 и вторичным гиперпаратиреозом подбирается так же, как и у пациентов без трансплантации почки с ХБП стадий 3 и 4 и вторичным гиперпаратиреозом. Концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови следует тщательно контролировать после начала применения препарата, во время подбора дозы и при совместном применении препарата ДЕКАЛЬПАР с сильными ингибиторами цитохрома P450 3A.

Дети

ХБП 3-й и 4-й стадии

Начальная доза

Рекомендованная начальная доза препарата ДЕКАЛЬПАР – 1 мкг 3 раза в неделю, но не чаще чем 1 раз в 2 дня.

Подбор дозы

Доза препарата ДЕКАЛЬПАР должна подбираться индивидуально, на основании уровня иПТГ в плазме или сыворотке крови, с учетом сывороточных концентраций кальция и фосфора для поддержания уровня иПТГ в диапазоне 35–69 пг/мл (ХБП 3-й стадии) и 70–110 пг/мл (ХБП 4-й стадии).

Дозу препарата ДЕКАЛЬПАР можно увеличивать на 1 мкг каждые 4 недели. В любой момент каждая принимаемая доза может быть уменьшена на 1 мкг. Прием препарата может быть прекращен у пациентов, принимающих препарат в дозе 1 мкг 3 раза в неделю, с последующим возобновлением приема препарата при необходимости.

Безопасность и эффективность парикальцитола в форме капсул у детей в возрасте до 10 лет с ХБП 3-й и 4-й стадии не установлены.

ХБП 5-й стадии

Безопасность и эффективность парикальцитола в форме капсул у детей в возрасте до 18 лет с ХБП 5-й стадии не установлены.

Способ применения

Внутрь. Препарат ДЕКАЛЬПАР можно принимать независимо приема пищи.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к парикальцитолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Симптомы интоксикации витамином D.
- Гиперкальциемия.

- Совместное применение с фосфатами или производными витамина D.
- Детский возраст до 10 лет при ХБП 3-й и 4-й стадии (клинические исследования не проводились).
- Детский возраст до 18 лет при ХБП 5-й стадии.
- Совместное применение с алюминийсодержащими препаратами (например, антацидами, фосфат-связывающими препаратами) на постоянной основе и магнийсодержащими препаратами (например, антацидами).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

При применении препарата следует соблюдать осторожность в случае совместного применения с сердечными гликозидами, кетоконазолом и другими мощными ингибиторами CYP3A4.

Гиперкальциемия

Острая передозировка парикальцитолом может привести к возникновению неотложного состояния – гиперкальциемии. Чрезмерное подавление секреции паратиреоидного гормона (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 парикальцитолом.

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 фосфат-связывающими препаратами, доза последних должна быть снижена или их применение должно быть прекращено.

У пациентов на преддиализном этапе парикальцитол, как и другие активаторы рецептора витамина D, может увеличивать концентрацию креатинина в сыворотке крови (и, следовательно, уменьшать расчетную скорость клубочковой фильтрации (pСКФ)) без изменения истинной скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Вспомогательные вещества

Данный лекарственный препарат содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее чем 100 мг на капсулу 1 мг. Этанол может быть потенциально опасен для пациентов с заболеваниями печени, алкоголизмом, эпилепсией, беременных женщин и детей.

Препарат содержит более 10 мг глицерина в одной дозе. Глицерин может вызывать головную боль, расстройство желудка и диарею (понос).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

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 парикальцитолом и других аналогов витамина D. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении парикальцитолом с кетоконазолом. Влияние многократного приема кетоконазола при назначении в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней на фармакокинетику парикальцитолом (в лекарственной форме «капсулы») изучали у здоровых добровольцев. Максимальная концентрация (C_{max}) парикальцитолом практически не изменялась, но площадь под кривой «плазменная концентрация–время» с момента приема лекарственного препарата до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) при назначении

кетокконазола увеличивалась приблизительно в 2 раза. Средний период полувыведения ($t_{1/2}$) парикальцитолола при назначении кетокконазола составлял 17,0 часа по сравнению с 9,8 часа, при назначении парикальцитолола без кетокконазола (см. раздел 4.4). Результаты этого исследования показывают, что после перорального или внутривенного введения парикальцитолола максимальная $AUC_{0-\infty}$ парикальцитолола в результате лекарственного взаимодействия с кетокконазолом, вероятно, увеличивается не более чем в 2 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 парикальцитололом.

Не следует назначать препараты, связанные с фосфором или витамином D, одновременно с парикальцитололом вследствие повышенного риска развития гиперкальциемии и увеличения производства Са и Р (см. раздел 4.4).

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 парикальцитолола (в лекарственной форме «капсулы»).

Не ожидается влияния парикальцитолола на клиренс препаратов, метаболизируемых как ферментами системы цитохрома P450 (CYP3A, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP2E1), так и ферментами CYP2B6, CYP2C19 и CYP3A.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Недостаточно данных о применении парикальцитолола у беременных женщин.

Данные, полученные в исследованиях, проведенных на животных, показывают, что парикальцитол вызывает репродуктивную токсичность и способен проникать через гематоэнцефалический барьер.

Парикальцитол следует применять при беременности только в случае необходимости и в том случае, если потенциальная польза для матери оправдывает возможный риск для плода.

Лактация

Данные полученные в исследованиях, проведенных на животных, показывают, что парикальцитол выделяется с грудным молоком. Сведений о выведении парикальцитолола с грудным молоком у женщин нет.

При необходимости применения парикальцитолола грудное вскармливание необходимо прекратить. Можно продолжать грудное вскармливание с отказом от приема парикальцитолола, при этом необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу терапии парикальцитололом для матери.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Отсутствуют данные по влиянию парикальцитола на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Однако, так как возможно возникновение таких нежелательных реакций, как головокружение, обморок и др., рекомендуется во время терапии парикальцитолом воздержаться от управления транспортными средствами и занятий другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций, до тех пор, пока не станет известно, как парикальцитол влияет на конкретного пациента.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность парикальцитола была оценена в трех 24-недельных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследованиях с участием 220 взрослых пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадии, а также в одном 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании с участием 88 взрослых пациентов с ХБП 5-й стадии. Кроме того, имеется опыт применения парикальцитола (в лекарственной форме «капсулы») в пострегистрационном периоде. Соответствующие результаты были получены при проведении трех дополнительных исследований у взрослых и двух исследований по применению парикальцитола у детей. Наиболее распространенными нежелательными реакциями при применении парикальцитола являлись гиперкальциемия и повышение уровня фосфата кальция.

В клинических исследованиях ХБП 3, 4 и 5-й стадии частота развития гиперкальциемии в группе пациентов, получающих парикальцитол, составила 3/167 (2%) по сравнению с плацебо (0/137, 0%), а частота повышения произведения фосфора и кальция – 19/167 (11%) по сравнению с плацебо (8/137, 6%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, перечисленные в таблице 3, классифицированы в соответствии с системно-органными классами и со следующим категориями частоты: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 3. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в клинических исследованиях и в пострегистрационном периоде при применении парикальцитола в лекарственной форме «капсулы»

Системно-органный класс	Частота возникновения*	Нежелательная реакция
Инфекции и инвазии	Нечасто	Пневмония
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность
	Частота неизвестна	Ангioneвротический отек, отек гортани
Эндокринные нарушения	Нечасто	Гипопаратиреоз
Нарушения метаболизма и питания	Часто	Гиперкальциемия, гиперфосфатемия
	Нечасто	Снижение аппетита, гипокальциемия

Системно-органный класс	Частота	Нежелательная реакция
	возникновения*	
Нарушения со стороны нервной системы	Нечасто	Головокружение, дисгевзия, головная боль
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Учащенное сердцебиение
Желудочно-кишечные нарушения	Нечасто	Дискомфорт в области живота, боли в верхней части живота, запор, диарея, сухость во рту, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, тошнота, рвота
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Акне, кожный зуд, сыпь, крапивница
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Нечасто	Мышечные спазмы, миалгия
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Болезненность молочных желез
Общие нарушения и реакции в месте введения	Нечасто	Астения, недомогание, периферические отеки, боли
Лабораторные и инструментальные данные	Часто	Повышение уровня фосфата кальция
	Нечасто	Повышение уровня креатинина крови**, отклонения от нормы активности печеночных ферментов

* Частота нежелательных реакций по данным исследований в пострегистрационном периоде не установлена, поэтому была зарегистрирована как неизвестная.

** Данная нежелательная реакция наблюдалась в ходе исследований у пациентов с преддиализной стадией заболевания (см. раздел 4.4).

Дети

У детей в возрасте 10 лет и старше профиль безопасности аналогичен профилю безопасности, наблюдаемому у взрослых. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших парикальцитол в лекарственной форме «капсулы»: гиперкальциемия (3/34, 9%), гиперфосфатемия (1/34, 3%), головная боль (1/34, 3%) и тошнота (1/34, 3%).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Z00T6E5, г. Астана, ул. А.Иманова, 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375-17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.rceth.by/>

Республика Армения

ГНКО «Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий»

0051, г. Ереван, пр. Комитаса, 49/5

Телефоны: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.am/index.php/ru>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, 25

Телефон: (996) 312 21-92-86

Электронная почта: dlsmi@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.pharm.kg/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Передозировка парикальцитолом может вызвать гиперкальциемию, гиперкальциурию и гиперфосфатемию, а также выраженное снижение секреции ПТГ. Потребление больших количеств кальция и фосфатов одновременно с применением парикальцитола может привести к сходным нарушениям.

Признаки и симптомы интоксикации витамином D, связанные с гиперкальциемией включают в себя:

- Ранние: слабость, головная боль, сонливость, тошнота, рвота, сухость слизистой оболочки рта, запор, боли в мышцах, боли в костях и металлический привкус во рту.
- Поздние: анорексия, потеря массы тела, конъюнктивит (кальцинирующий), панкреатит, светобоязнь, ринорея, зуд, гипертермия, снижение полового влечения, повышенная концентрация азота мочевины крови, гиперхолестеринемия, повышенная концентрация аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), эктопическая кальцификация, повышение артериального давления, сердечная аритмия, сонливость и редко – психоз. Были зарегистрированы случаи передозировки с летальным исходом.

Лечение

Лечение острой случайной передозировки парикальцитолом требует неотложной помощи. Если факт передозировки выявлен через сравнительно небольшое время, можно вызвать рвоту или провести промывание желудка, что будет способствовать предотвращению дальнейшего всасывания парикальцитолом. 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 электрокардиограмме, которые могут быть связаны с гиперкальциемией. Такой мониторинг имеет очень важное значение у пациентов, получающих сердечные гликозиды. Прекращение потребления пищевых добавок, содержащих кальций, и соблюдение диеты с низким содержанием кальция также показаны при случайной передозировке препаратом. 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, регулирующие обмен кальция; антипаратиреодные средства; другие антипаратиреодные средства.

Код АТХ: N05BX02.

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 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 ПТГ путем ингибирования паратиреодной 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 ХБП.

Клиническая эффективность и безопасность

ХБП 3-й и 4-й 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 рСКФ (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 пулоколичественного анализа по сравнению с пациентами в группе плацебо.

ХБП 5-й 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 ($p < 0,001$).

Дети

ХБП 3-й и 4-й стадии

Безопасность и эффективность парикальцитола была оценена в 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном многоцентровом клиническом исследовании с участием пациентов в возрасте от 10 до 16 лет с ХБП 3-й и 4-й стадии (18 пациентов принимали парикальцитол в капсулах и 18 – плацебо). 72% пациентов, принимавших парикальцитол, и 89%, принимавших плацебо, завершили 12-недельное лечение.

Начальная доза капсул парикальцитола составляла 1 мкг 3 раза в неделю. Концентрации иПТГ, кальция и фосфора контролировались каждые 2–4 недели с целью поддержания концентраций в пределах целевых диапазонов (иПТГ 35–70 пг/мл у пациентов с ХБП 3-й стадии, иПТГ 70–110 пг/мл у пациентов с ХБП 4-й стадии, концентрация кальция менее 10,2 мг/дл, концентрация фосфора менее 5,8 мг/дл). Начиная с 4-й недели лечения, дозу можно было увеличивать на 1 мкг каждые 4 недели, исходя из данных наблюдения и показателей биохимического анализа крови. Доза могла быть уменьшена на 1 мкг или оставаться на одном уровне, если пациент уже получал до этого дозу 1 мкг. Максимальная допустимая доза составляла 3 мкг 3 раза в неделю.

В целом у 16 из 34 (47,1 %) пациентов, получавших лечение парикальцитолом, наблюдалось два последовательных снижения концентрации иПТГ по меньшей мере на 30% по сравнению с исходным значением иПТГ (первичная конечная точка эффективности), а у 10 из 34 (29,4%) пациентов концентрация иПТГ окончательно достигла значений в пределах целевого диапазона (вторичная конечная точка эффективности).

Во время слепой фазы исследования у 5 из 18 (27,8%) пациентов в группе парикальцитола и у 0 из 18 (0%) пациентов в группе плацебо отмечались два последовательных снижения значения иПТГ как минимум на 30% от исходного уровня ($p < 0,05$). Аналогично разница

между группами в изменении среднего процента от исходного значения до каждого последующего значения являлась статистически значимой ($p < 0,05$). 6 из 18 (33,3%) пациентов в группе парикальцитол и 2 из 18 (11,1%) пациентов в группе плацебо достигли значений в пределах целевого диапазона ($p = 0,128$). Ни один из других анализов вторичной эффективности не имел статистически значимой разницы между группами.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Парикальцитол обладает хорошей всасываемостью из желудочно-кишечного тракта. У здоровых добровольцев при приеме парикальцитол перорально в дозе 0,24 мкг/кг абсолютная биодоступность препарата в среднем составляла около 72%, $C_{\max}$ – 0,63 нг/мл (1,512 пмоль/мл), время достижения $C_{\max}$ – 3 часа, $AUC_{0-\infty}$ – 5,25 нг×час/мл (12,60 пмоль×час/мл). Средняя абсолютная биодоступность парикальцитол у пациентов на гемодиализе (ГД) и перитонеальном диализе (ПД) составляет 79 и 86% соответственно с верхней границей 95% доверительного интервала, равной 93 и 112% соответственно. Исследование влияния пищи на абсорбцию парикальцитол у здоровых добровольцев показало, что $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ не меняются при применении парикальцитол с жирной пищей по сравнению с его применением натощак. Таким образом, прием парикальцитол может осуществляться вне зависимости от приема пищи.

У здоровых добровольцев $C_{\max}$ и $AUC_{0-\infty}$ парикальцитол пропорционально возрастают при его применении в дозах от 0,06 мкг/кг до 0,48 мкг/кг. При многократном применении каждый день или 3 раза в неделю у здоровых добровольцев равновесная концентрация парикальцитол достигалась в течение семи дней, не изменяясь в течение долгого времени.

Распределение

Парикальцитол сильно связывается с белками плазмы крови (>99%). Отношение концентрации парикальцитол в клетках крови к концентрации парикальцитол в плазме составляло в среднем 0,54 в диапазоне концентраций от 0,01 до 10 нг/мл (от 0,024 до 24 пмоль/мл), что указывает на очень небольшую степень связывания препарата с клетками крови. У здоровых добровольцев после применения парикальцитол в дозе 0,24 мкг/кг объем распределения составлял 34 л.

Биотрансформация

Метаболизм изучался с помощью радиоактивно-меченого парикальцитол. Парикальцитол после перорального применения в дозе 0,48 мкг/кг метаболизируется в значительной степени. Только 2% от принятой дозы выводится через кишечник в неизмененном виде, в моче парикальцитол не обнаруживается. Приблизительно 70% метаболитов выводится через кишечник и 18% через почки. Системная экспозиция препарата представлена в основном парикальцитолом. В плазме определяются 2 второстепенных метаболита парикальцитол. 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 прямого глюкуронирования.

Элиминация

Парикальцитол выводится главным образом за счет гепатобилиарной экскреции. У здоровых добровольцев средний $t_{1/2}$ парикальцитола составляет от 5 до 7 часов при применении парикальцитола в дозе от 0,06 до 0,48 мкг/кг.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

При многократном применении парикальцитола 1 раз в день у пациентов с ХБП 4-й стадии АУС была несколько ниже, чем после однократного применения парикальцитола.

Средний объем распределения парикальцитола у пациентов с ХБП 3-й стадии после применения 4 мкг парикальцитола и пациентов с ХБП 4-й стадии после применения 3 мкг парикальцитола, составляет 44–46 л.

Фармакокинетический профиль при применении парикальцитола (при пероральном применении в капсулах) у пациентов с ХБП 5-й стадии, находящихся на ГД или ПД, сопоставим с таковым у пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадии. Таким образом, специальной коррекции дозы, отличной от описанной в разделе 4.2, не требуется.

Фармакокинетика парикальцитола (при пероральном применении в капсулах) была исследована у пациентов с ХБП 3-й и 4-й стадии (табл. 4). После применения 4 мкг парикальцитола (при пероральном применении в капсулах) у пациентов с ХБП 3-й стадии средний $t_{1/2}$ парикальцитола составлял 17 часов. Средний $t_{1/2}$ парикальцитола у пациентов с ХБП 4-й стадии при его применении в дозе 3 мкг (при пероральном применении в капсулах) составляет 20 часов. Степень аккумуляции парикальцитола соответствовала $t_{1/2}$ и кратности его применения. Проведение ГД не оказывает влияния на скорость выведения парикальцитола.

Таблица 4. Фармакокинетические параметры у пациентов с ХБП разных стадий в сравнении со здоровыми добровольцами

Фармакокинетический параметр	Здоровые добровольцы	ХБП 3-й стадии	ХБП 4-й стадии	ХБП 5-й стадии	
				Пациенты на гемодиализе	Пациенты на перитонеальном диализе
Число субъектов в каждой группе	25	15	14	14	8
Доза (мкг/кг)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F** (л/ч)	3,6±1,0	1,8±0,5	1,5±0,4	1,8±0,8	1,8±0,8
$t_{1/2}$ (ч)	5,9±2,8	16,8±2,6	19,7±7,2	13,9±5,1	17,7±9,6
f_u^* (%)	0,06±0,01	0,06±0,01	0,07±0,02	0,09±0,04	0,13±0,08

* Измерено при концентрации парикальцитола 15 нмоль/л.

** CL/F – кажущийся клиренс.

Печеночная недостаточность

Распределение парикальцитола (0,24 мкг/кг) у пациентов с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени (по классификации Чайлд–Пью) было сравнимо с распределением парикальцитола у здоровых добровольцев.

Фармакокинетика несвязанного парикальцитола была одинаковой у пациентов с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени. Коррекции дозы у пациентов с легкими и умеренно выраженными нарушениями функции печени не требуется. Фармакокинетика парикальцитола у пациентов с тяжелым нарушением функции печени не изучалась.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика парикальцитола не изучалась у пациентов в возрасте 65 лет и старше.

Пол

Фармакокинетика парикальцитола при однократном применении в дозе от 0,06 мкг/кг до 0,48 мкг/кг не зависит от пола.

Дети

Значения $C_{\max}$, AUC и $t_{1/2}$ парикальцитола были схожими у детей в возрасте 10–16 лет с ХБП 3-й и 4-й стадии (табл. 5).

Таблица 5. Фармакокинетическая характеристика парикальцитола в капсулах у детей с ХБП 3-й и 4-й стадии

Фармакокинетический параметр	Стадия ХБП	
	3 (n=6)	4 (n=6)
$C_{\max}$ (нг/мл)	0,12±0,06	0,14±0,05
AUC _{0-∞} (нг×ч/мл)	2,63±0,76	3,12±0,91
CL/F (л/ч)	1,23±0,38	1,03±0,31
V/F (л)	27,8±18,6	23,4±5,8
$t_{1/2}$ (ч)	13,3±4,3	15,2±4,4

* Дети с ХБП 3-й и 4-й стадии принимали 3 капсулы парикальцитола по 1 мкг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Вспомогательные вещества:

Этанол 96 %

Бутилгидрокситолуол

Триглицериды среднецепочечные

Оболочка капсулы:

Глицерин, желатин, титана диоксид (E171), краситель железа оксид черный (E172), вода очищенная.

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из пленки комбинированной (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной. 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет специальных требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Кыргызская Республика
АО «Р-Фарм»
123154, г. Москва, ул. Берзарины, д. 19, к. 1
Телефон: +7 (495) 956-79-37
Факс: +7 (495) 956-79-38
Электронная почта: info@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Казахстан
ТОО «Р-Фарм Казахстан»
Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурл-Тау» блок 5Б) н.п №18, почтовый индекс 050059
Телефон: +7 (727) 325-01-00 (4024)
Факс: +7 (727) 325-02-00, +7 (727) 325-03-00
Электронная почта: safety_KZ@rpharm.ru

Представитель АО «Р-Фарм» в Республике Беларусь
220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210
Телефон: +37 (517) 336-00-81
Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата ДЕКАЛЬПАР доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети Интернет: <http://eec.eaeunion.org/>.