

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

ДЕКАЛЬПАР, 5 мкг/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: парикальцитол.

Каждый мл раствора содержит 5 мкг парикальцитола.

Каждый флакон (1 мл раствора) содержит 5 мкг парикальцитола.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: пропиленгликоль (E1520), этанол (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачный бесцветный раствор.

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

Препарат ДЕКАЛЬПАР показан к применению у взрослых в целях профилактики и лечения вторичного гиперпаратиреоза, развивающегося при хронической почечной недостаточности (ХБП) 5-й стадии.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Начальная доза*

Существует 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 – 0,04–0,10 мкг/кг (2,8–7,0 мкг) – вводят болюсно не чаще чем через день, во время диализа.

Подбор начальной дозы с учетом исходной концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ)

У пациентов с ХБП 5-й стадии для анализа концентрации биологически активного интактного ПТГ использовали метод второго поколения. Начальную дозу рассчитывали по формуле, приведенной ниже, и вводили внутривенно болюсно, не чаще чем через день, во время диализа:

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

Титрование дозы

Общепринятые целевые концентрации ПТГ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение при помощи диализа, превышают верхнюю границу нормы у пациентов без уремии (150–300 пг/мл) не более чем в 1,5–3 раза. Чтобы добиться этих концентраций, необходимы тщательное мониторирование концентрации ПТГ и индивидуальное титрование дозы.

При любых изменениях дозы необходимо чаще определять сывороточные концентрации кальция (с поправкой на гипоальбуминемию) и фосфора. При повышении скорректированной концентрации 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 $Ca \times P$ (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 кальцийсодержащий препарат, связывающий фосфаты, то целесообразно снизить его дозу, на время отменить препарат или перевести пациента на препарат, не содержащий кальций. По мере уменьшения концентраций ПТГ в ответ на лечение может потребоваться снижение дозы парикальцитолом. 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 концентрации ПТГ <150 пг/мл дозу препарата следует снизить.

Рекомендуемая схема титрования дозы представлена в таблице 1.

Таблица 1. Рекомендуемая схема титрования дозы парикальцитолом

Концентрация ПТГ	Доза парикальцитолом
Та же или увеличивается	Увеличить на 2–4 мкг
Снизилась на <30 %	Увеличить на 2–4 мкг
Снизилась на >30 %, но <60 %	Не менять дозу
Снизилась 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 3 месяца. В период титрования дозы парикальцитолом может потребоваться более частый лабораторный контроль данных показателей.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Концентрации несвязанного парикальцитол у пациентов с легкой и средней степенью печеночной недостаточности схожи с таковыми у здоровых добровольцев. Коррекции 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 в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Применение препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет противопоказано.

Способ применения

Препарат ДЕКАЛЬПАР обычно вводят внутривенно через катетер для гемодиализа. Если у пациента отсутствует гемодиализный катетер, то препарат можно вводить внутривенно медленно в течение не менее чем 30 секунд, чтобы свести к минимуму боль при инфузии.

Как и другие растворы для парентерального применения, флакон с препаратом ДЕКАЛЬПАР перед введением следует осмотреть на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета.

Остатки раствора во флаконе следует уничтожить (см. раздел 6.6).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к парикальцитолу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Гипервитаминоз витамина 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.
- Грудное вскармливание.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

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 парикальцитол следует уменьшить или прервать лечение. 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 парикальцитол.

В случае развития клинически значимой гиперкальциемии у пациента, принимающего парикальцитол совместно с кальцийсодержащими фосфатсвязывающими препаратами, доза

последних должна быть снижена или применение данного препарата должно быть временно отменено (см. раздел 4.2). 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 электрокардиограммы (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.

Вспомогательные вещества

Этанол

Данный лекарственный препарат содержит 168 мг спирта этилового (этанола) в 1 мл. Количество в 1 мл данного лекарственного препарата эквивалентно 5 мл 5 % пива или 2,1 мл 12 % вина. Количество спирта в данном лекарственном препарате может негативно влиять на способность управлять транспортом или использовать механизмы. Это связано с тем, что оно может негативно влиять на суждение и скорость реакции.

Пропиленгликоль

Данный лекарственный препарат содержит пропиленгликоль. Хотя и не показано, что пропиленгликоль вызывает репродуктивную и онтогенетическую токсичность у животных или людей, он может достигать плода и обнаруживался в молоке. Как следствие, необходимость введения пропиленгликоля беременным и кормящим грудью пациентам следует рассматривать в индивидуальном порядке. Необходимо установить медицинское наблюдение за пациентами с нарушением функции почек или печени, поскольку сообщалось о различных нежелательных явлениях, обусловленных пропиленгликолем, таких как почечная дисфункция (острый тубулярный некроз), острая почечная недостаточность и дисфункция печени.

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 4.2).

Применение у пожилых пациентов

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют. Применение препарата у детей от 0 до 18 лет противопоказано.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Результаты исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что парикальцитол не оказывает ингибирующее действие на изоферменты цитохрома P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 или CYP3A в концентрациях до 50 нмоль/л (21 нг/мл) (приблизительно в 20 раз выше концентрации при максимальной испытанной дозе). При испытаниях на свежеприготовленных культурах первичных гепатоцитов активность изоферментов CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A возросла менее чем в 2 раза при воздействии парикальцитола в концентрациях до 50 нмоль/л, 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 в форме раствора для инъекций с другими препаратами отдельно не изучалось. Взаимодействие парикальцитола с кетоконазолом изучалось для лекарственной формы капсулы.

При изучении взаимодействия кетоконазола и парикальцитола в капсулах было показано, что кетоконазол вызывает увеличение площади под фармакокинетической кривой «концентрация–время» (AUC) от начала до бесконечности ($AUC_{0-\infty}$) парикальцитола примерно в 2 раза. Период полувыведения ($t_{1/2}$) парикальцитола составлял 17 часов при совместном применении с кетоконазолом по сравнению с 9,8 часа 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 $Ca \times P$.

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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

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 0,2 мкг/кг у человека (рассчитанной с учетом площади поверхности тела, мкг/м²), 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 в неделю 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.

Лактация

Фармакодинамические (токсикологические) данные, полученные на животных, свидетельствуют о проникновении парикальцитола в молоко. Сведения о выведении парикальцитола с грудным молоком у женщин отсутствуют.

При необходимости применения парикальцитола грудное вскармливание необходимо прекратить.

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

Препарат ДЕКАЛЬПАР оказывает слабое влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Во время клинических исследований парикальцитола были выявлены следующие нежелательные реакции, классифицируемые по частоте как:

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).

При группировке по частоте встречаемости нежелательные реакции приведены в порядке уменьшения их тяжести (табл. 2).

Таблица 2. Сведения о частоте нежелательных реакций, зарегистрированных в клинических исследованиях парикальцитола

Системно-органный класс	Частота развития	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Нечасто	Пневмония, грипп, инфекция верхних дыхательных путей, назофарингит
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
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Желудочно-кишечное кровотечение*, диарея, запор
	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 на коже,

Системно-органный класс	Частота развития	Нежелательные реакции
		образование пузырей
Нарушения со стороны мышечной, костной 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 концентрации аспаратаминотрансферазы, отклонения лабораторных показателей от нормы, снижение массы тела

* Нежелательные реакции, частота развития которых была выше, чем при применении плацебо (по оценке исследователя, связь с применением препарата отсутствует).

Таблица 3. Дополнительные нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований IV фазы, других клинических исследований и в пострегистрационный период

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
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
Нарушения со стороны желудочно-	Дисфагия, гастрит, тошнота

Системно-органный класс	Нежелательные реакции
кишечного тракта	
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, кровоподтек в месте инъекции, периферический отек, боль, жажда
Лабораторные и инструментальные данные	Увеличение времени кровотечения, нерегулярное сердцебиение

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного 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

или npr@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»:

<http://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

Случаи передозировки парикальцитола не зарегистрированы.

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

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.

Препарат ДЕКАЛЬПАР в качестве вспомогательного вещества содержит пропиленгликоль (30,0 % об/об). При применении пропиленгликоля в высоких дозах наблюдались единичные случаи угнетения центральной нервной системы, гемолиза и лактат-ацидоза. При применении парикальцитола 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 парикальцитолом.

Лечение

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

Парикальцитол в малом количестве 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.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, регулирующие обмен кальция; антипаратиреоидные средства; другие антипаратиреоидные 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 кальцийчувствительные рецепторы в паращитовидных железах, вследствие чего уменьшает концентрацию 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 устранять заболевания костной ткани, связанные с нарушением ее метаболизма вследствие ХБП.

Фармакодинамические эффекты

Вторичный гиперпаратиреоз характеризуется повышением содержания ПТГ, которое связано с неадекватной концентрацией активного витамина D. Этот витамин синтезируется в коже в виде витамина D₃ и поступает в организм с пищей в виде витамина D₂ или D₃.

Витамины D₂ и D₃ последовательно гидроксилируются в печени и почках для связывания и активации ВДР. Эндогенный активатор ВДР кальцитриол [1,25(OH)₂D₃] – это гормон, который активирует ВДР 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 концентрации ПТГ, а впоследствии – к развитию вторичного гиперпаратиреоза и нарушению гомеостаза кальция и фосфора. Снижение концентрации кальцитриола и, как следствие, повышение концентрации ПТГ, которые зачастую предшествуют изменениям плазменных концентраций кальция и фосфора, влияют на скорость обновления костной ткани и могут привести к развитию почечной остеодистрофии. У пациентов с ХБП снижение концентрации 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 концентрацию ПТГ и улучшает обменные процессы в костной ткани, но и позволяет предупредить или устранить другие последствия дефицита витамина D.

5.2. Фармакокинетические свойства

В течение 2 часов после введения парикальцитола внутривенно в дозе 0,04–0,24 мкг/кг концентрация парикальцитола быстро снижается; однако в последующем концентрация парикальцитола снижается логарифмически-линейно, со средним t_{1/2} около 15 часов. При повторном применении парикальцитола признаков кумуляции не отмечается.

Абсорбция

Неприменимо.

Распределение

Парикальцитол активно связывается с белками плазмы (>99 %). У здоровых людей объем распределения в равновесном состоянии (V_{ss}) составляет около 23,8 л. У пациентов с ХБП 5-й стадии, получавших лечение гемодиализом или перитонеальным диализом, объем распределения (V_d) парикальцитола в дозе 0,24 мкг/кг составляет в среднем 31–35 л.

Фармакокинетику парикальцитола изучали у пациентов с хронической почечной недостаточностью и ХБП 5-й стадии, получавших лечение гемодиализом.

Парикальцитол вводится внутривенно болюсно.

Биотрансформация

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 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 концентрации до 50 нМ (21 нг/мл). При сходных концентрациях парикальцитола активность CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4 увеличивается менее чем в 2 раза.

Элиминация

Парикальцитол выводится главным образом за счет гепатобилиарной экскреции. У здоровых добровольцев примерно 63 % препарата выводится через кишечник и 19 % – почками. У здоровых добровольцев средний $t_{1/2}$ парикальцитола составлял 5–7 часов при применении парикальцитола в дозе от 0,04 до 0,16 мкг/кг.

Средние значения показателей фармакокинетики парикальцитола у пациентов с ХБП 5-й стадии, получавших однократную внутривенную болюсную дозу 0,24 мкг/кг, представлены в таблице 4.

Таблица 4. Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение фармакокинетических параметров парикальцитола у пациентов с ХБП 5-й стадии, получавших однократную внутривенную болюсную дозу 0,24 мкг/кг

	ХБП 5-й стадии на гемодиализе (n=14)	ХБП 5-й стадии на перитонеальном диализе (n=8)
C_{max} (нг/мл)	1,680 $\pm$ 0,511	1,832 $\pm$ 0,315
$AUC_{(0-\infty)}$ (нг $\times$ ч/мл)	14,51 $\pm$ 4,12	16,01 $\pm$ 5,98
β (ч ⁻¹)	0,05 $\pm$ 0,023	0,045 $\pm$ 0,026
$t_{1/2}$ (ч)*	13,9 $\pm$ 7,3	15,4 $\pm$ 10,5
CL (л/ч)	1,49 $\pm$ 0,6	1,54 $\pm$ 0,95
$V_{d\beta}$ (л)	30,8 $\pm$ 7,5	34,9 $\pm$ 9,5

* Среднее допустимое $\pm$ псевдостандартное отклонение.

$C_{\max}$ – максимальная концентрация препарата в плазме крови.

β – константа элиминации.

CL – клиренс.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетику парикальцитола изучали у пациентов с ХБП 5-й стадии, получавших лечение при помощи гемодиализа или перитонеального диализа. Гемодиализ не оказывал существенного влияния на выведение парикальцитола. Однако у пациентов с ХБП 5-й стадии выявили снижение клиренса и увеличение периода полувыведения по сравнению со здоровыми добровольцами.

Печеночная недостаточность

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 парикальцитола была сходной в данных группах.

Коррекции 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.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Пропиленгликоль (E1520)

Этанол

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

В связи с отсутствием исследований совместимости данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Пропиленгликоль взаимодействует с гепарином и нейтрализует его действие. Препарат ДЕКАЛЬПАР содержит пропиленгликоль в качестве вспомогательного вещества и должен вводиться через другой порт для инъекций, отдельно от гепарина.

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 упаковки

По 1 мл препарата во флаконы из бесцветного стекла I гидролитического класса вместимостью 4 мл, герметично укупоренные импортными резиновыми пробками из хлорбутилового каучука, обжатые колпачками комбинированными (алюминиевыми с предохранительными пластмассовыми крышками).

На флакон наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или писчей или самоклеящуюся этикетку.

По 5 флаконов с картонным вкладышем, фиксирующим флаконы, вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона коробочного.

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

Как и другие растворы для парентерального введения, флакон с препаратом ДЕКАЛЬПАР перед введением следует осмотреть на предмет наличия посторонних частиц и изменения цвета.

Для однократного введения.

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Р-Фарм»

123154, г. Москва, ул. Берзарина, 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. Берзарина, д. 19, к. 1

Телефон: +7 (495) 956-79-37

Факс: +7 (495) 956-79-38

Электронная почта: info@rpharm.ru

Республика Казахстан

ТОО «Р-Фарм Казахстан»

Республика Казахстан, город Алматы, Бостандыкский район, Проспект Аль-Фараби, дом 17/1, (ПФЦ «Нурлы-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

Республика Беларусь

220035, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Тимирязева, д. 72, оф. 1210

Телефон: +375-17-336-00-81

Электронная почта: safety_BY@rpharm.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ДЕКАЛЬПАР доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации)
https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.