

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ПАРИКАЛЬЦИТОЛ-ВІСТА
(PARICALCITOL-VISTA)

Склад:

діюча речовина: парикальцитол;

1 мл розчину для ін'єкцій містить парикальцитолу 5 мкг;

допоміжні речовини: етанол безводний, макрогол 15 гідроксистеарат, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин без сторонніх частинок.

Фармакотерапевтична група. Антипаратироїдні засоби. Код АТХ N05B X02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії.

Парикальцитол - синтетичний біологічно активний вітамін D₂, аналог кальцитріолу. Парикальцитол вибірково підвищує число активованих рецепторів вітаміну D у паращитовидній залозі, не призводячи до подібного збільшення в кишечнику і меншою мірою діє на резорбцію кістки. Парикальцитол, крім того, збільшує число активованих чутливих рецепторів кальцію в паращитовидній залозі. Як наслідок, парикальцитол знижує рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ) за рахунок пригнічення проліферації клітин у паращитовидній залозі і зниження синтезу та секреції ПТГ, виявляючи при цьому мінімальний вплив на рівень кальцію і фосфору. Крім того, парикальцитол може безпосередньо діяти на клітини кісткової тканини, підтримуючи об'єм кісткової тканини і покращуючи мінералізацію поверхонь.

Корекція порушення рівня ПТГ з нормалізацією гомеостазу кальцію і фосфору може чинити профілактичну і терапевтичну дію на метаболічне ураження кісток, пов'язане із хронічними захворюваннями нирок.

Фармакокінетика.

Розподіл.

Фармакокінетика парикальцитолу була вивчена у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю (ХНН) (стадія 5), які потребують гемодіалізу. Парикальцитол застосовувався у вигляді внутрішньовенної болюсної ін'єкції. Протягом двох годин після введення доз у діапазоні від 0,04 до 0,24 мкг/кг концентрація парикальцитолу швидко знижувалася; після цього концентрація парикальцитолу знижувалася логарифмічно із середнім періодом напіврозпаду приблизно 15 годин.

При багаторазовому прийомі накопичення парикальцитолу не спостерігалось. *In vitro* зв'язування білка плазми з парикальцитолом було великим (>99,9 %) і ненасиченим у діапазоні концентрацій від 1 до 100 нг/мл.

Метаболізм.

Кілька метаболітів було виявлено у сечі і у фекаліях. Не змінений парикальцитол в сечі не виявлявся. Парикальцитол метаболізується під дією печінкових і непечінкових ферментів, включаючи мітохондріальний CYP24, а також CYP3A4 і UGT1A4.

Фармакокінетичні характеристики парикальцитолу в пацієнтів із ХНН (доза 0,24 мкг/кг)		
параметр	N	Значення (середнє ± SD)
C _{max} (через 5 хвилин після болюсної ін'єкції)	6	1850 ± 664 (пг/мл)
AUC _{0-∞}	5	27382 ± 8230 (пг • година/мл)

CL	5	0,72 ± 0,24 (л/годину)
V _{ss}	5	6 ± 2 (л)

Елімінація.

У здорових добровольців було проведено дослідження з одноразовою внутрішньовенною болюсною дозою 0,16 мкг/кг 3 Н-парикальцитолю (n=4), радіоактивність плазми була віднесена до вихідної речовини.

Парикальцитол виводиться шляхом екскреції з жовчю. У здорових добровольців приблизно 63 % лікарського засобу виводиться через кишечник і 19 % - нирками. T_{1/2} парикальцитолю при застосуванні в дозах від 0,04 до 0,16 мкг/кг у здорових добровольців становить в середньому 5-7 годин.

Особливі популяції.

Стать, раса і вік.

Фармакокінетичні відмінності за віком або статтю у досліджених дорослих пацієнтів не спостерігалися. Фармакокінетичні відмінності за ознакою раси не встановлені.

Печінкова недостатність

У дослідженні було виявлено, що фармакокінетика нез'язаного парикальцитолю була однаковою у пацієнтів з легкою і помірною печінковою недостатністю та здорових добровольців. Немає необхідності у зміні дози для пацієнтів з легкою і помірною печінковою недостатністю. Вплив тяжкої печінкової недостатності на фармакокінетику парикальцитолю не оцінювався.

Клінічні характеристики.

Показання.

Парикальцитол показаний для профілактики та лікування вторинного гіперпаратиреозу у дорослих пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю 5-ї стадії, які проходять гемодіаліз.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до парикальцитолю або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу.
- Гіпервітаміноз вітаміну D.
- Гіперкальціємія.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії з парикальцитолом у ін'єкційній формі не проводилися. Однак було проведено дослідження взаємодії кетоконазолу та парикальцитолю при застосуванні у капсулах.

Кетоконазол. Відомо, що кетоконазол є неспецифічним інгібітором низки ферментів цитохрому P₄₅₀. Дані *in vivo* та *in vitro* свідчать про те, що кетоконазол може взаємодіяти з ферментами, відповідальними за метаболізм парикальцитолю та інших аналогів вітаміну D. Необхідно з обережністю призначати парикальцитол одночасно з кетоконазолом (див. розділ «Особливості застосування»). Вивчався вплив багаторазового застосування кетоконазолу по 200 мг 2 рази на добу протягом 5 днів на фармакокінетику капсули парикальцитолю, який застосовувався у капсулах, у здорових добровольців. C_{max} парикальцитолю змінювалася мінімально, а AUC_{0-∞} подвоювалася за наявності кетоконазолу. Середній період напіврозпаду парикальцитолю становив 17 годин за наявності кетоконазолу, тоді як без кетоконазолу - 9,8 години. Дослідження щодо взаємодії лікарських засобів продемонстрували, що кетоконазол майже подвоює AUC_{0-∞} парикальцитолю.

Взаємодія парикальцитолю у формі розчину для ін'єкцій з іншими лікарськими засобами не досліджувалась. Дигіталісна токсичність посилюється гіперкальціємією незалежно від її походження, тому необхідно з обережністю призначати препарати наперстянки разом із парикальцитолом (див. розділ «Особливості застосування»).

Водночас із парикальцитолом не слід приймати препарати фосфатів або лікарські засоби, які містять вітамін D, у зв'язку з підвищенням ризику розвитку гіперкальціємії та підвищенням Са×Р (див. розділ «Особливості застосування»).

Одновременний прийом лікарських засобів, що містять кальцій, у високих дозах або тіазидних діуретиків із парикальцитолом може підвищувати ризик розвитку гіперкальціємії.

Не слід приймати лікарські засоби, що містять магній (наприклад, антациди), одночасно з препаратами вітаміну D через ризик розвитку гіпермагніємії.

Одновременно з лікарськими засобами, що містять вітамін D, не слід довготривало приймати препарати, що містять алюміній (наприклад, антациди, препарати, що зв'язують фосфат), через ризик підвищення рівня алюмінію в крові та можливість токсичного впливу алюмінію на кістки.

Особливості застосування.

Пригнічення рівня паратиреоїдного гормону може призвести до підвищення рівня кальцію у сироватці крові та порушення метаболізму кісткової тканини. Для досягнення необхідного фізіологічного рівня необхідне спостереження за пацієнтом та індивідуальне титрування дози.

Якщо розвивається клінічно значуща гіперкальціємія і пацієнт отримує лікарський засіб на основі кальцію, що зв'язує фосфати, доцільно знизити дозу препарату, тимчасово відмінити або замінити на лікарський засіб, який не містить кальцію. Хронічна гіперкальціємія може призвести до генералізованого судинного кальцинозу та кальцинозу м'яких тканин. Водночас із парикальцитолом не слід приймати препарати фосфатів або лікарські засоби, які містять вітамін D, у зв'язку з підвищенням ризику розвитку гіперкальціємії та підвищенням Са×Р (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дигіталісна токсичність посилюється гіперкальціємією незалежно від її походження, тому необхідно з обережністю призначати препарати наперстянки разом із парикальцитолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно з обережністю призначати парикальцитол одночасно з кетоконазолом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Утилізація невикористаного лікарського засобу або із простроченим терміном придатності.

Надходження лікарського засобу у зовнішнє середовище необхідно звести до мінімуму. Лікарський засіб не слід викидати у стічні води і побутові відходи. Для утилізації необхідно використовувати так звану «систему збору відходів» при наявності такої.

Допоміжні речовини.

Доза 40 мкг Парікальцітол-Віста, введена дорослій людині з масою тіла 70 кг, призведе до впливу рівному приблизно 18 мг/кг етанолу, що може викликати підвищення рівня алкоголю в крові приблизно на 3 мг/100 мл.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Дані щодо застосування парикальцитолу у період вагітності обмежені або відсутні. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність. Парікальцітол-Вісту не слід застосовувати жінкам у період вагітності та жінкам з дітородним потенціалом, які не користуються ефективними засобами контрацепції.

Період годування груддю.

Невідомо, чи виділяється парикальцитол або його метаболіти у грудне молоко людини. Дослідження на тваринах показали, що парикальцитол та його метаболіти виділяються у грудне молоко. Не можна виключати ризик для новонароджених/немовлят, що знаходяться на грудному вигодовуванні. Необхідно прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або про припинення/утримання від лікування Парікальцітол-Віста з урахуванням користі грудного вигодовування для дитини і користі лікування для жінки.

Фертильність.

Дослідження на тваринах не показали впливу парикальцитолу на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Після прийому парикальцитола може виникати запаморочення, що може мати незначний вплив на здатність керувати автомобілем і користуватися механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Початкова доза.

Дорослі.

Початкова доза парикальцитола розраховується на вихідних рівнях паратиреоїдного гормону (ПТГ).

Початкову дозу парикальцитола розраховують за формулою:

$$\begin{aligned} \text{Початкова доза (мкг)} &= \frac{\text{вихідний рівень іПТГ (пмоль/л)}}{8} \\ &\text{АБО} \\ &= \frac{\text{вихідний рівень іПТГ (пг/мл)}}{80} \end{aligned}$$

та вводять внутрішньовенно болюсно не частіше ніж через день у будь-який час протягом діалізу.

Максимальна безпечна доза, що вводилась у клінічному дослідженні, становила 40 мкг на дозу.

Титрування дози:

Дотепер допустимий рівень ПТГ у пацієнтів з термінальною нирковою недостатністю, які знаходяться на діалізі, не повинен перевищувати верхню межу норми у пацієнтів без уремії більше ніж у 1,5-3 рази (150-300 пг/мл для іПТГ). Для досягнення необхідного фізіологічного рівня необхідне ретельне спостереження за рівнем ПТГ та індивідуальне титрування дози. При гіперкальціємії або стійкому підвищенні $\text{Ca} \times \text{P}$, що перевищує $5,2 \text{ ммоль}^2/\text{л}^2$ ($65 \text{ мг}^2/\text{дл}^2$), дозу слід зменшити або тимчасово зробити перерву в лікуванні, доки не нормалізуються зазначені параметри. Потім введення парикальцитола необхідно поновити в меншій дозі. У результаті лікування дози можуть бути зменшені в міру зниження рівня ПТГ.

У таблиці наведений рекомендований підхід до титрування дози:

Рекомендації по дозуванню (корегування дози в інтервалі від 2 до 4 тижнів)	
Рівень іПТГ відносно вихідного рівня	Корегування дози парикальцитола
Без змін або збільшується	Збільшити на 2-4 мкг
Знизився на <30 %	
Знизився на $\geq 30 \%$, $\leq 60 \%$	Не змінювати дозу
Знизився на >60 %	Зменшити на 2-4 мкг
іПТГ <15,9 пмоль/л (150 пг/мл)	

Після встановлення дози необхідно контролювати рівень кальцію та фосфатів у плазмі крові щонайменше 1 раз на місяць. Рівень ПТГ у плазмі або сироватці крові рекомендовано контролювати 1 раз на 3 місяці. Необхідно частіше проводити лабораторні дослідження впродовж періоду корегування дози.

Печінкова недостатність.

Концентрація незв'язаного парикальцитола у пацієнтів з легкою та помірною печінковою недостатністю не відрізняється від концентрації у здорових людей, тому корегування дози не є необхідним для цієї категорії пацієнтів. Не вивчалось застосування лікарського засобу у пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

Пацієнти літнього віку.

Існує невеликий досвід роботи з пацієнтами старше 65 років, які отримували парикальцитол у дослідженнях III фази. У зазначених дослідженнях не спостерігалось ніякої різниці щодо ефективності та безпеки застосування лікарського засобу між пацієнтами віком від 65 років та молодшими пацієнтами.

Спосіб застосування.

Парикальцитол-Віста у формі розчину для ін'єкцій рекомендовано вводити через катетер для гемодіалізу.

Діти.

Безпека та ефективність застосування парикальцитолу у дітей віком до 18 років не встановлені. Лікарський засіб не застосовують дітям.

Передозування.

Про випадки передозування не повідомлялось.

Симптоми. Передозування парикальцитолом може спричинити гіперкальціємію, гіперкальціурію, гіперфосфатемію та надмірну супресію ПТГ (див. розділ «Особливості застосування»). У разі передозування слід контролювати ознаки та симптоми гіперкальціємії (рівень кальцію у сироватці крові) та повідомити про це лікарю.

Лікування. Лікування слід починати у разі клінічної необхідності. Парикальцитол незначною мірою виводиться при діалізі.

Лікування пацієнтів із клінічно значущою гіперкальціємією включає негайне зниження дози або переривання лікування парикальцитолом та включає дієту зі зниженим вмістом кальцію, відмову від добавок, що містять кальцій, мобілізацію пацієнта, увагу до порушення балансу рідини та електролітів, оцінку електрокардіографічних порушень (критично для пацієнтів, які отримують препарати наперстянки) та гемодіаліз або перитонеальний діаліз проти безкальцієвого діалізату, як попередження.

Після повернення рівня кальцію у сироватці крові до нормальних меж можна відновити прийом парикальцитолу, починаючи з низької дози.

Якщо зберігається стійке та значне підвищення рівня кальцію в сироватці крові, слід розглянути інші терапевтичні альтернативи, що включають фосфати та кортикостероїди, індукований діурез.

Побічні реакції.

Короткий опис результатів дослідження безпеки застосування парикальцитолу.

Приблизно 600 пацієнтів отримували парикальцитол у процесі клінічних досліджень II/III/IV фази. Загалом зафіксовано побічні реакції у 6 % пацієнтів, які отримували парикальцитол.

Найчастіше спостерігалася побічна реакція, асоційована з лікуванням парикальцитолом, - гіперкальціємія – у 4,7 % пацієнтів.

Розвиток гіперкальціємії залежить від ступеня надмірної супресії ПТГ та може бути мінімізований завдяки ретельному титруванню дози.

Побічні реакції у вигляді таблиці.

Побічні реакції, які пов'язані з парикальцитолом, як у клінічних, так і лабораторних дослідженнях, відображені у таблиці згідно з класифікацією за системами органів (MedDRA) та за частотою. Використовується така класифікація по групах за частотою: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); дуже рідко ($< 1/10000$), частота невідома (частота не може бути встановлена за доступними даними).

Системи органів	Побічна реакція	Частота
<i>Інфекції та інвазії</i>	Сепсис, пневмонія, інфекція, фарингіт, вагінальна інфекція, грип	Нечасто
<i>Доброякісні, злаякісні та не уточнені новоутворення</i>	Рак молочної залози	Нечасто

<i>(включаючи кисти та політи)</i>		
<i>З боку крові і лімфатичної системи</i>	Анемія, лейкопенія, лімфаденопатія	Нечасто
<i>З боку імунної системи</i>	Гіперчутливість	Нечасто
	Набряк гортані, ангіоневротичний набряк, кропив'янка	Частота невідома*
<i>З боку ендокринної системи</i>	Гіпопаратиреоз.	Часто
	Гіперпаратиреоз.	Нечасто
<i>З боку метаболізму та харчування</i>	Гіперкальціємія, гіперфосфатемія	Часто
	Гіперкаліємія, гіпокальціємія, анорексія	Нечасто
<i>Психічні розлади</i>	Сплутаність свідомості, делірій, деперсоналізація, збудження, безсоння, нервозність	Нечасто
<i>З боку нервової системи</i>	Головний біль, дисгевзія	Часто
	Кома, порушення мозкового кровообігу, транзиторна ішемічна атака, непритомність, міоклонії, гіпоестезія, парестезія, запаморочення	Нечасто
<i>З боку органів зору</i>	Глаукома, кон'юнктивіт	Нечасто
<i>З боку органів слуху та рівноваги</i>	Порушення з боку органів слуху	Нечасто
<i>З боку серця</i>	Зупинка серця, аритмія, трепетіння передсердь	Нечасто
<i>З боку судинної системи</i>	Артеріальна гіпертензія, артеріальна гіпотензія	Нечасто
<i>З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння</i>	Набряк легень, астма, диспное, епістаксис, кашель	Нечасто
<i>З боку шлунково-кишкового тракту</i>	Ректальна кровотеча, коліт, діарея, гастрит, диспепсія, дисфагія, біль у животі, запор, нудота, блювання, сухість у роті, шлунково-кишкові розлади	Нечасто
	Шлунково-кишкові кровотечі	Частота невідома
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин</i>	Свербіж	Часто
	Бульозний дерматит, алопеція, гірсутизм, висипання, гіпергідроз	Нечасто
<i>З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини</i>	Артралгія, скутість суглобів, біль у спині, посмикування м'язів, міалгія	Нечасто
<i>З боку репродуктивної системи та молочних залоз</i>	Біль у грудях, еректильна дисфункція	Нечасто
<i>Загальні порушення та реакції у місці введення</i>	Порушення ходи, набряк, периферичний набряк, біль, біль у місці введення, гарячка, біль у грудях, погіршення стану, астенія, нездужання, спрага	Нечасто

<i>Дослідження</i>	Збільшений час кровотечі, підвищення рівня аспартатамінотрансферази, відхилення лабораторних показників від норми, зниження маси тіла	Нечасто
--------------------	---	---------

*Не можна оцінити частоту побічних реакцій, про які повідомлялося протягом постмаркетингового застосування, частоту таких реакцій класифікують як «частота невідома».

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дозволяє продовжувати моніторинг співвідношення «користь/ризик» для відповідного лікарського засобу. Медичним працівникам необхідно повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від світла при температурі не вище 30 °С. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. по 1 мл або по 2 мл в ампулах; по 5 ампул у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФАРМАТЕН СА

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дервенакіон 6, Палліні Аттика, 15351, Греція.