

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zemplar 1 mikrogram mehke kapsule
Zemplar 2 mikrograma mehke kapsule
Zemplar 4 mikrogrami mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsaka mehka kapsula vsebuje

	Parikalcitol	Pomožne snovi (etanol)
Zemplar 1 mikrogram	1 mikrogram	0,71 mg
Zemplar 2 mikrograma	2 mikrograma	1,42 mg
Zemplar 4 mikrogrami	4 mikrogrami	1,42 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehka kapsula

1 mikrogramska kapsula: ovalna, siva mehka kapsula z vtisnjenim [Abbott logo] in ZA
2 mikrogramska kapsula: ovalna, oranžno-rjava mehka kapsula z vtisnjenim [Abbott logo] in ZF
4 mikrogramska kapsula: ovalna, zlata mehka kapsula z vtisnjenim [Abbott logo] in ZK

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zemplar je indicirano za preprečevanje in zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma, povezanega s kronično odpovedjo ledvic (kronična bolezen ledvic v 3. in 4. stadiju) in kronično odpovedjo ledvic (kronična bolezen ledvic v 5. stadiju) pri bolnikih na hemodializi ali peritonealni dializi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Zemplar lahko bolnik vzame z ali brez hrane.

Kronična bolezen ledvic (KBL) stadija 3 in 4

Zdravilo Zemplar se jemlje enkrat na dan, bodisi vsak dan ali trikrat na teden, tako da jih bolnik vzame vsak drugi dan.

Začetni odmerek

Začetni odmerek temelji na izhodiščni koncentraciji intaktnega paratiroidnega hormona (iPTH).

Tabela 1 **Začetni odmerek**

Izhodiščna koncentracija iPTH	Dnevni odmerek	Odmerek trikrat na teden*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrograma
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrograma	4 mikrogrami

* Ni za uporabo pogosteje kot vsak drugi dan.

Titriranje odmerka

Odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na koncentracijo iPTH v serumu ali plazmi ob spremljanju kalcija in fosforja v serumu. Tabela 2 prikazuje predlagani način titriranja odmerka.

Koncentracija iPTH glede na izhodiščno	Prilagoditev odmerka v 2- do 4-tedenskih intervalih	
	Dnevni odmerek	Odmerek trikrat na teden ¹
enaka ali višja	Povečajte 1 mikrogram	Povečajte 2 mikrograma
nižja za < 30%		
nižja za ≥ 30%, ≤ 60%	Ohranite	Ohranite
nižja za > 60%	Zmanjšajte ² 1 mikrogram	Zmanjšajte ² 2 mikrograma
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)		

¹ Ni za uporabo pogosteje kot vsak drugi dan.

² Če bolnik uporablja najmanjši odmerek dnevno ali trikrat na teden in je potrebno zmanjšanje odmerka, se lahko zmanjša pogostnost jemanja.

Po uvedbi zdravljenja in med obdobji titriranja odmerkov je treba natančno kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu. Če se pojavi hiperkalcemija ali stalno povečan zmnožek kalcija in fosforja, večji od 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), je treba zmanjšati ali prekiniti uporabo vezalcev fosfata na osnovi kalcija. Druga možnost je, da zmanjšate odmerek zdravila Zemplar ali njegovo uporabo začasno prekinete. Če uporabo zdravila prekinete, ga morate znova začeti z manjšim odmerkom, ko sta serumski kalcij in zmnožek kalcija in fosforja spet v ciljnem območju.

Kronična bolezen ledvic (KBL) stadij 5

Zdravilo Zemplar se jemlje trikrat na teden, vsak drugi dan.

Začetni odmerek

Začetni odmerek zdravila Zemplar v mikrogramih temelji na izhodiščni koncentraciji iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7] do maksimalnega začetnega odmerka 32 mikrogramov.

Titriranje odmerka

Nadaljnje odmerjanje morate prilagoditi posameznemu bolniku glede na iPTH ter koncentracijo kalcija in fosforja v serumu. Predlagano titriranje odmerka kapsul parikalcitola temelji na naslednji formuli:

$$\text{Titracijski odmerek (mikrogrami)} = \frac{\text{najnovejša koncentracija iPTH (pg/ml)}}{60}$$

ALI

$$\text{Titracijski odmerek (mikrogrami)} = \frac{\text{najnovejša koncentracija iPTH (pmol/l)}}{7}$$

Po uvedbi zdravila, med obdobji titriranja odmerka in med sočasno uporabo močnih zaviralcev P450 3A morate natančno kontrolirati koncentracijo kalcija in fosforja v serumu. Če se kalcij v serumu zviša ali se poveča zmnožek $Ca \times P$, bolnik pa dobiva vezalec fosfata na podlagi kalcija, je mogoče odmerek vezalca zmanjšati ali njegovo uporabo prekiniti; druga možnost je, da bolnik preide na uporabo vezalca fosfata, ki ni na podlagi kalcija.

Če je kalcij v serumu $> 11,0 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/l}$) ali če je $Ca \times P > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) ali če je $iPTH \leq 150 \text{ pg/ml}$, morate odmerek zmanjšati za 2 do 4 mikrograme več, kot bi ga po formuli "najnovejši $iPTH/60 \text{ (pg/ml)}$ [$iPTH/7 \text{ (pmol/l)}$]"". Če je potrebna nadaljnja prilagoditev, morate odmerek kapsul parikalcitola zmanjšati ali njihovo uporabo prekiniti, dokler se ta parametra ne normalizirata.

Ko se $iPTH$ približa ciljnemu območju ($150\text{--}300 \text{ pg/ml}$), utegnejo biti potrebne majhne, individualizirane prilagoditve odmerka, da bi dosegli stabilen $iPTH$. V okoliščinah, ko so kontrole $iPTH$, Ca ali P redkejšje kot enkrat na teden, utegne biti potrebno zmernejše začetno in odmernotitracijsko razmerje.

Posebne populacije

Okvara jeter:

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi.

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni izkušenj (glejte poglavje 5.2).

Pediatrični bolniki:

Varnost in učinkovitost kapsul Zemplar pri pediatričnih bolnikih nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.1).

Starejši:

V celoti med starejšimi (65 – 75 let) in mlajšimi bolniki niso ugotovili razlik v varnosti in učinkovitosti, vendar pa ni mogoče izključiti večje občutljivosti nekaterih starejših oseb.

4.3 Kontraindikacije

Parikalcitola ne smete dajati bolnikom, ki imajo znake toksičnih učinkov vitamina D, hiperkalcemijo ali so preobčutljivi na parikalcitol ali katero od pomožnih snovi v tem zdravilu.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čezmerno zavrtje paratiroidnega hormona lahko zviša koncentracijo kalcija v serumu in povzroči kostno bolezen nizke premene. Da bi dosegli ustrezne fiziološke končne točke, je treba bolnika spremljati, odmerek pa titrirati individualno.

Če se pojavi klinično pomembna hiperkalcemija, bolnik pa dobiva vezalec fosfata na podlagi kalcija, je treba odmerek takšnega vezalca zmanjšati ali njegovo uporabo prekiniti.

Kronična hiperkalcemija je lahko povezana z generalizirano vaskularno kalcifikacijo in kalcifikacijo drugih mehkih tkiv.

Zdravila, ki vsebujejo fosfate ali so povezana z vitaminom D, se ne smejo jemati sočasno s parikalcitolum zaradi povečanega tveganja za hiperkalcemijo in za porast zmnožka $Ca \times P$ (glejte poglavje 4.5).

Hiperkalcemija – ne glede na vzrok – stopnjuje toksične učinke digitalisa, zato sočasna uporaba digitalisa in parikalcitola zahteva previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri pre-dializnih bolnikih lahko tako parikalcitol, kot tudi drugi aktivatorji receptorjev za vitamin D, povečajo serumski kreatinin (in s tem znižajo ocenjeno GFR (eGFR), ne da bi spremenili dejansko stopnjo glomerulne filtracije (GFR).

Previdnost je potrebna med sočasno uporabo parikalcitola in ketokonazola (glejte poglavje 4.5).

Opozorilo o pomožnih snoveh:

Zdravilo vsebuje majhno količino etanola (alkohol) – manj kot 100 mg na 1-, 2- in 4-mikrogramsko kapsulo – kar lahko škoduje osebam z alkoholizmom (glejte poglavji 2 in 4.2). To je treba upoštevati tudi pri nosečnicah, doječih ženskah, otrocih in skupinah z velikim tveganjem, npr. pri otrocih z boleznijo jeter ali epilepsijo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ketokonazol: Znano je, da ketokonazol nespecifično zavre več encimov citokroma P450. Razpoložljivi podatki *in vivo* in *in vitro* kažejo, da ketokonazol morda deluje na encime, odgovorne za presnovo parikalcitola in drugih analogov vitamina D. Med sočasno uporabo parikalcitola in ketokonazola je potrebna previdnost. Vpliv ketokonazola na farmakokinetiko kapsul parikalcitola so raziskali z večkratnim odmerjanjem 200 mg ketokonazola dvakrat na dan 5 dni pri zdravih preiskovancih. Vpliv na C_{max} parikalcitola je bil minimalen, toda $AUC_{0-\infty}$ parikalcitola se je v prisotnosti ketokonazola približno podvojila. Povprečni razpolovni čas parikalcitola je bil v prisotnosti ketokonazola 17,0 ur, ob uporabi parikalcitola samega pa 9,8 ure (glejte poglavje 4.4). Izsledki te študije kažejo, da se AUC_{INF} parikalcitola zaradi medsebojnega delovanja s ketokonazolom po peroralni ali intravenski uporabi parikalcitola verjetno največ podvoji.

Specifične študije medsebojnega delovanja niso bile izvedene. Hiperkalcemija – ne glede na vzrok – stopnjuje toksične učinke digitalisa, zato sočasna uporaba digitalisa in parikalcitola zahteva previdnost.

Sočasno s parikalcitolom bolniki ne smejo jemati zdravil na podlagi fosfatov ali vitaminu D sorodnih zdravil, ker obstaja tveganje za hiperkalcemijo in povečanje zmnožka $Ca \times P$ (glejte poglavje 4.4).

Veliki odmerki zdravil s kalcijem ali tiazidnih diuretikov lahko povečajo tveganje za hiperkalcemijo.

Bolniki hkrati s pripravki vitamina D ne smejo jemati zdravil z magnezijem (npr. antacidov), ker se lahko pojavi hipermagneziemija.

Bolniki hkrati s pripravki vitamina D ne smejo kronično jemati zdravil z aluminijem (npr. antacidov, vezalcev fosfatov), ker se lahko pojavijo zvišana koncentracija aluminija v krvi in toksični učinki aluminija na kosti.

Zdravila, ki zmanjšajo intestinalno absorpcijo v maščobah topnih vitaminov, kot npr. holestiramin, lahko vplivajo na absorpcijo kapsul zdravila Zemplar.

4.6 Nosečnost in dojenje

O uporabi parikalcitola pri nosečnicah ni zadostnih podatkov. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, zato parikalcitola ne uporabljajte, če ni nedvomno potrebno.

Dojenje: Ni znano, ali se parikalcitol pri človeku izloča v materino mleko. Študije na živalih so pokazale, da se parikalcitol in njegovi presnovki v majhni količini izločajo v mleku. Pri odločitvi za nadaljevanje ali prekinitev dojenja oz. za nadaljevanje ali prekinitev zdravljenja z zdravilom Zemplar je treba upoštevati korist dojenja za otroka in korist zdravljenja z zdravilom Zemplar za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študije o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso bile izvedene, vendar je mogoče pričakovati, da ima parikalcitól zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

KBL stadija 3 in 4

Varnost kapsul parikalcitola so ocenili v treh 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih multicentričnih kliničnih študijah, ki so zajele 220 bolnikov s KBL v 3. in 4. stadiju. Incidenca hiperkalcemije ali povečanega zmnožka kalcija in fosforja se ni statistično značilno razlikovala med bolniki, ki so dobivali parikalcitól, in tistimi, ki so dobivali placebo (hiperkalcemija: Zemplar (2/106, 2%), placebo (0/111, 0%); povečan zmnožek kalcija in fosforja: Zemplar (13/106, 12%), placebo (7/111, 6%)).

Najpogostejše opisani neželeni učinek med zdravljenjem s parikalcitólom je izpuščaj; pojavil se je pri 2% bolnikov.

Vsi klinični in laboratorijski neželeni učinki, ki so vsaj potencialno vzročno povezani s parikalcitólom, so prikazani v tabeli 3 glede na organske sisteme razvrščene po organskih sistemih v skladu z MedDRA, prednostnem izrazu in pogostnosti. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznani (iz razpoložljivih podatkov ocena ni mogoča).

Tabela 3 Neželeni učinki v kliničnih študijah - 3. in 4. stadij KBL

Organski sistem	Neželen učinek	Pogostnost
Preiskave	abnormne koncentracije jetrnih encimov	občasni
Bolezni živčevja	omotica disgevizija	občasni občasni
Bolezni prebavil	neprijeten občutek v želodcu zaprtje suha usta	pogosti občasni občasni
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj pruritus urtikarija	pogosti občasni občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	mišični krči	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni

KBL stadij 5

Varnost kapsul parikalcitola so ocenili v eni 12-tedenski dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični klinični študiji, ki je zajela 88 bolnikov s KBL v 5. stadiju. Incidenca hiperkalcemije ali povečanega zmnožka kalcija in fosforja se ni statistično značilno razlikovala med bolniki, ki so dobivali parikalcitól, in tistimi, ki so dobivali placebo (hiperkalcemija: Zemplar (1/61, 2%), placebo (0/26, 0,0%); povečan zmnožek kalcija in fosforja: Zemplar (6/61, 10%), placebo (1/26, 4%)).

Vsi klinični in laboratorijski neželeni učinki, ki so vsaj potencialno vzročno povezani s parikalcitólom, so prikazani v tabeli 4 glede na organske sisteme razvrščene po organskih sistemih v skladu z MedDRA, prednostnem izrazu in pogostnosti. Uporabljena je naslednja razvrstitev pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki

($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznani (iz razpoložljivih podatkov ocena ni mogoča).

Tabela 4 Neželeni učinki v ključni 3. fazi kliničnih študij – 5. stadij KBL

Organski sistem	Neželeni učinek	Pogostnost
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
Bolezni prebavil	diareja gastroezofagealni refluks	pogosti pogosti
Bolezni kože in podkožja	akne	pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hiperkalcemija hipokalcemija zmanjšan apetit	pogosti pogosti pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	občutljive dojke	pogosti

V kliničnih in postmarketinških preskušanjih z injekcijami Zemplar so opazili naslednje dodatne neželene učinke.

Organski sistem	Neželeni učinki	Pogostnost
Preiskave	podaljšan čas krvavitve, zvišanje aspartat-aminotransferaze, nanormalni laboratorijski testi, zmanjšanje telesne mase	občasni
Srčne bolezni	zastoj srca, aritmija, undulacija atrijev	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija, levkopenija, limfadenopatija	občasni
Bolezni živčevja	glavobol, dizgevizija koma, cerebrovaskularen incident, tranzitorna ishemična ataka, sinkopa, mioklonus, hipostezija, parestezije, omotica	pogosti občasni
Očesne bolezni	glavkom, konjunktivitis	občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	ušesna motnja	občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučni edem, astma, dispneja, epistaksa, kašelj	občasni
Bolezni prebavil	rektalna krvavitev, kolitis, driska, gastritis, dispepsija, disfagija, abdominalna bolečina, navzeja, bruhanje gastrointestinalne motnje	občasni neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja	srbenje bulozni dermatitis, alopecija, hirzutizem, izpuščaji, hiperhidroza	pogosti občasni

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, togost sklepov, bolečine v hrbtu, trzanje mišic, mialgija	občasni
Bolezni endokrinega sistema	hipoparatiroidizem	pogosti
	hiperparatiroidizem	občasni
Presnovne in prehranske motnje	hiperkalcemija hiperfosfatemija	pogosti
	hiperkaliemija, hipokalcemija, anoreksija	občasni
Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa, pljučnica, okužba, okužba zgornjih dihal, okužba nožnice, gripa	občasni
Benigne in maligne neoplazme (vključno s cistami in polipi)	rak dojke	občasni
Žilne bolezni	hipertenzija, hipotenzija	občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	motnje hoje, edemi, periferni edemi, bolečine, bolečina na mestu vboda injekcije, pireksija, bolečine v prsih, poslabšano stanje, astenija, splošno slabo počutje, žeja	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
	laringealni edem, angioedem, urtikarija	neznana pogostnost
Motnje reprodukcije in dojk	bolečine v dojkah, erektilna disfunkcija	občasni
Psihiatrične motnje	stanje zmedenosti, delirij, depersonilizacija, agitiranost, nespečnost, živčnost	občasni

4.9 Preveliko odmerjanje

Pretirana uporaba kapsul Zemplar lahko povzroči hiperkalcemijo, hiperkalciurijo, hiperfosfatemijo in čezmerno zavrtje paratiroidnega hormona. Podobne nepravilnosti lahko povzroči veliko uživanje kalcija in fosfata sočasno s kapsulami Zemplar.

Zdravljenje bolnikov s klinično pomembno hiperkalcemijo obsega takojšnje zmanjšanje odmerka parikalcitola ali prekinitev njegove uporabe. Poleg tega vključuje dieto z malo kalcija, opustitev prehranskih dopolnil s kalcijem, mobilizacijo bolnika, pozorno spremljanje morebitnih neravnovesij tekočine in elektrolitov, oceno elektrokardiografskih nenormalnosti (to je ključno pri bolnikih, ki dobivajo digitalis) in hemodializo ali peritonealno dializo z dializatom brez kalcija, kot je potrebno.

Med znaki in simptomi zastrupitve z vitaminom D, ki spremljajo hiperkalcemijo, so:

Zgodnji: šibkost, glavobol, zaspanost, navzeja, bruhanje, suhost ust, zaprtje, bolečine v mišicah, kostne bolečine in kovinski okus.

Pozni: anoreksija, hujšanje, konjunktivitis (kalcifikacijski), pankreatitis, fotofobija, rinoreja, pruritis, hipertermija, zmanjšanje libida, zvišanje sečnine, hiperholesterolemija, zvišanje AST in ALT, ektopične kalcifikacije, hipertenzija, motnje srčnega ritma, somnolenca, smrt in, redko, manifestna psihoza.

Koncentracijo kalcija v serumu je treba pogosto kontrolirati, dokler ni dosežena normokalcemija. Dializa parikalcitola ne odstrani v pomembni meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Paratiroidejo zavirajoči hormoni, oznaka ATC: H05BX02.

Mehanizem delovanja

Parikalcitol je sintetičen, biološko aktiven D-vitaminski analog kalcitriola s spremembami na stranski verigi (D₂) in obroču A (19-nor). Za razliko od kalcitriola je parikalcitol selektiven aktivator receptorja za vitamin D (RVD). Parikalcitol povzroči selektiven porast RVD v obščitničnih žlezah, brez povečanja RVD v črevesju, ter manj deluje na resorpcijo kosti. Parikalcitol povzroči tudi porast kalcij-zaznavajočega receptorja v obščitničnih žlezah. Zaradi tega parikalcitol zniža koncentracijo paratiroidnega hormona (PTH), ker zavre obščitnično proliferacijo in zmanjša sintezo in izločanje PTH. Ob tem minimalno vpliva na koncentracijo kalcija in fosforja ter lahko deluje neposredno na kostne celice, da ohrani volumen kosti in izboljša mineralizacijske površine. Korekcija nenormalne koncentracije PTH z normalizacijo homeostaze kalcija in fosforja lahko prepreči ali zdravi presnovno bolezen kosti, ki spremlja kronično bolezen ledvic.

Klinična učinkovitost

KBL stadija 3 in 4

Primarno končno točko učinkovitosti – vsaj dve zaporedni, $\geq 30\%$ znižanji v primerjavi z izhodiščnim iPTH – je doseglo 91% bolnikov, ki so dobivali kapsule parikalcitola, in 13% bolnikov, ki so dobivali placebo ($p < 0,001$). Bolnikom, ki so dobivali kapsule parikalcitola, sta se serumska kostno specifična alkalna fosfataza in serumski osteokalcin v primerjavi s prejemniki placeba značilno znižala ($p < 0,001$); to je povezano s korekcijo visoke kostne premene zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma. Pri bolnikih, ki so dobivali kapsule parikalcitola, v primerjavi s prejemniki placeba niso ugotovili poslabšanja parametrov ledvične funkcije – ocenjene hitrosti glomerularne filtracije (po formuli MDRD) in kreatinina v serumu. Zmanjšanje beljakovin v urinu (merjeno semikvantitativno s testnim trakom) se je pojavilo pri značilno več bolnikih, ki so dobivali kapsule parikalcitola, kot med tistimi, ki so dobivali placebo.

KBL stadij 5

Primarno končno točko učinkovitosti – vsaj dve zaporedni, $\geq 30\%$ znižanji v primerjavi z izhodiščnim iPTH – je doseglo 88% bolnikov, ki so dobivali kapsule parikalcitola, in 13% bolnikov, ki so dobivali placebo ($p < 0,001$).

Pediatrični klinični podatki za injekcije Zemplar (i.v.):

Varnost in učinkovitost intravenskega zdravila Zemplar so raziskali v 12-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani študiji 29 pediatričnih bolnikov, starih od 5 do 19 let s končno odpovedjo ledvic na hemodializi. Šest najmlajših bolnikov, ki so v tej študiji dobivali Zemplar i.v. je bilo starih od 5 do 12 let. Začetni odmerek zdravila Zemplar i.v. je bil 0,04 $\mu\text{g/kg}$ 3-krat na teden, če je bil izhodiščni iPTH manj kot 500 pg/ml, ali 0,08 $\mu\text{g/kg}$ 3-krat na teden, če je bil izhodiščni iPTH ≥ 500 pg/ml. Odmerek zdravila Zemplar i.v. so prilagajali v korakih po 0,04 $\mu\text{g/kg}$ glede na serumsko koncentracijo iPTH in kalcija in zmnožek Ca x P. Preskušanje je dokončalo 67% bolnikov, ki so dobivali zdravilo Zemplar i.v., in 14% bolnikov, ki so dobivali placebo. 60% bolnikov v skupini z zdravilom Zemplar i.v. je imelo 2 zaporedni 30% znižanji iPTH v primerjavi z izhodiščem; v skupini s placebom je bilo takšnih bolnikov 21%. 71% bolnikov so izločili iz preskušanja zaradi čezmernega zvišanja koncentracije iPTH. Hiperkalcemija se ni pojavila pri nobenem preiskovancu,

ne v skupini z zdravilom Zemplar i.v. ne v skupini s placebom. Za bolnike, mlajše od 5 let, ni podatkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Parikalcitol se dobro absorbira. Po peroralni uporabi 0,24 µg/kg parikalcitola pri zdravih preiskovancih je bila povprečna absolutna biološka uporabnost približno 72%, največja koncentracija v plazmi (C_{max}) 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) po 3 urah in površina pod krivuljo koncentracije po času ($AUC_{0-\infty}$) 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Povprečna absolutna biološka uporabnost pri bolnikih na hemodializi je 79% in pri bolnikih na peritonealni dializi 86%; zgornja meja 95% intervala zaupanja je pri prvih 93% in pri drugih 112%. V študiji medsebojnega delovanja s hrano pri zdravih preiskovancih se C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ parikalcitola v primerjavi z uporabo na tešče nista spremenili, če je bilo zdravilo uporabljeno z zelo mastnim obrokom. Zato lahko bolniki kapsule Zemplar vzamejo ne glede na hrano.

V razponu odmerkov od 0,06 do 0,48 µg/kg sta se C_{max} in $AUC_{0-\infty}$ parikalcitola pri zdravih preiskovancih povečevali sorazmerno. Po večkratnem odmerjanju pri zdravih preiskovancih (bodisi vsak dan bodisi trikrat na teden) je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v sedmih dneh.

Porazdelitev

Parikalcitol je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi (> 99%). V območju koncentracij od 0,01 do 10 ng/ml (0,024 do 24 pmol/ml) je bilo povprečno razmerje med koncentracijo parikalcitola v krvi in plazmi 0,54, kar kaže, da se zelo malo zdravila veže na krvne celice. Povprečni navidezni volumen porazdelitve po odmerku 0,24 µg/kg parikalcitola pri zdravih prostovoljcih je bil 34 litrov.

Presnova in izločanje

Po peroralni uporabi odmerka 0,48 µg/kg ^3H -parikalcitola se je matično zdravilo v veliki meri presnovilo; samo okrog 2% odmerka se je nespremenjenega izločilo v blatu, v urinu pa matičnega zdravila niso našli. Približno 70% radioaktivnosti se je pojavilo v blatu in 18% v urinu. Večina sistemske izpostavljenosti je šla na račun matičnega zdravila. Pri človeku so v plazmi ugotovili dva manj pomembna presnovka glede na parikalcitol. En presnovek so identificirali kot 24(R)-hidroksiparikalcitol, drugega pa niso identificirali. V modelu zaviranja PTH pri podganah *in vivo* je 24(R)-hidroksiparikalcitol manj aktiven kot parikalcitol.

Podatki *in vitro* kažejo, da se parikalcitol presnavlja z več jetrnimi in nejetrnimi encimi, vključno z mitohondrijskim CYP24 ter s CYP3A4 in UGT1A4. Med identificiranimi presnovki so produkti 24(R)-hidroksilacije, 24,26- in 24,28-dihidroksilacije in neposredne glukuronidacije.

Eliminacija

V raziskanem območju odmerkov od 0,06 do 0,48 µg/kg je povprečni eliminacijski razpolovni čas parikalcitola pri zdravih preiskovancih od pet do sedem ur. Stopnja kopičenja se je skladala z razpolovnim časom in pogostnostjo odmerjanja. Hemodializa nima praktično nobenega vpliva na eliminacijo parikalcitola.

Posebne populacije

Starejši

Farmakokinetika parikalcitola ni raziskana pri bolnikih, starejših od 65 let.

Pediatrični bolniki

Farmakokinetika parikalcitola ni raziskana pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Spol

Farmakokinetika parikalcitola po posamičnem odmerku v odmernem razponu od 0,06 do 0,48 µg/kg ni bila odvisna od spola.

Okvara jeter

V študiji z intravenskim zdravilom Zemplar so dispozicijo parikalcitola (0,24 µg/kg) primerjali pri bolnikih z blago (n = 5) in zmerno (n = 5) okvaro jeter (po Child-Pughovi metodi) ter preiskovancih z normalnim delovanjem jeter (n = 10). Farmakokinetika nevezanega parikalcitola je bila podobna v celotnem razponu delovanja jeter, ocenjenega v tej študiji. Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerjanja ni treba prilagoditi. Vpliv hude okvare jeter na farmakokinetiko parikalcitola ni ocenjen.

Okvara ledvic

Farmakokinetiko parikalcitola po uporabi enega odmerka so raziskali pri bolnikih s KBL v 3. stadiju oz. z zmerno okvaro ledvic (n = 15, hitrost glomerularne filtracije = 36,9 do 59,1 ml/min/1,73 m²), KBL v 4. stadiju oz. s hudo okvaro ledvic (n = 14, hitrost glomerularne filtracije = 13,1 do 29,4 ml/min/1,73 m²) in KBL v 5. stadiju oz. s končno odpovedjo ledvic [n = 14 na hemodializi (HD) in n = 8 na peritonealni dializi (PD)]. Podobno kot velja za endogeni 1,25(OH)₂ D₃, je okvara ledvic pomembno vplivala tudi na farmakokinetiko peroralno uporabljenega parikalcitola, kot prikazuje tabela 5. V primerjavi z zdravimi preiskovanci so imeli bolniki s KBL v 3., 4. in 5. stadiju zmanjšan CL/F in podaljšan razpolovni čas.

Tabela 5 Primerjava povprečja ± SD farmakokinetičnih parametrov bolnikov v različnih stadijih ledvične odpovedi z zdravimi preiskovanci

Farmakokinetični parameter	Zdravi preiskovanci	KBL Stadij 3	KBL Stadij 4	KBL Stadij 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Odmerek (mikrogrami/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F (l/h)	3,6 ± 1,0	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8
t _{1/2} (h)	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

* Merjen pri koncentraciji 15 nM parikalcitola.

Po peroralni uporabi kapsul parikalcitola je bil farmakokinetični profil parikalcitola pri KLB v 3. in 5. stadiju primerljiv. Razen priporočenih prilagoditev zato niso potrebne posebne prilagoditve odmerjanja (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Izstopajoče izsledke v toksikoloških študijah ponavljajočih se odmerkov pri glodalcih in psih so na splošno pripisali kalcemičnemu delovanju parikalcitola. Med učinki, ki niso jasno povezani s hiperkalcemijo, so zmanjšanje števila levkocitov in atrofija timusa pri psih ter spremenjene vrednosti aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa – APTČ (podaljšan pri psih, skrajšan pri podganah). V kliničnih preskušanjih parikalcitola sprememb števila levkocitov niso opazili.

Parikalцитол ni vplival na plodnost podgan; pri podganah in kuncih niso ugotovili teratogenega delovanja. Veliki odmerki drugih pripravkov vitamina D, uporabljeni med brejostjo pri živalih, so bili teratogeni. Izkazalo se je, da parikalцитол v odmerkih, toksičnih za samico-mater, vpliva na viabilnost plodov ter močno poveča perinatalno in postnatalno umrljivost novorojenih podgan.

Parikalцитол v vrsti preskusov genotoksičnosti *in vitro* in *in vivo* ni pokazal genotoksičnega potenciala.

Študije kancerogenosti pri glodalcih niso pokazale posebnih tveganj, kar zadeva uporabo pri človeku.

Uporabljeni odmerki in/ali sistemska izpostavljenost parikalцитолu so bili rahlo večji od terapevtskih odmerkov/sistemske izpostavljenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

Srednjeveržni trigliceridi

Etanol

Butilhidroksitoluen

Ovojnica kapsule:

1 mikrogram

Želatina

Glicerol

Prečiščena voda

Titanov dioksid (E171)

Črn železov oksid (E172)

2 mikrograma

Želatina

Glicerol

Prečiščena voda

Titanov dioksid (E171)

Rdeč železov oksid (E172)

Rumen železov oksid (E172)

4 mikrogrami

Želatina

Glicerol

Prečiščena voda

Titanov dioksid (E171)

Rumen železov oksid (E172)

Črnilo:

Propilenglikol

Črn železov oksid (E172)

Polivinil acetat ftalat

Makrogol 400

Amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE), zaprte z za otroke varno polipropilensko zaporko. Ena plastenka vsebuje 30 kapsul.

Pretisni omoti z dvojnim trakom iz PVC/fluoropolimer/aluminija vsebujejo po 7 kapsul. Vsaka škatla vsebuje 1 ali 4 pretisne omote z dvojnim trakom. Pakirani v zunanji ovojnini, ki vsebuje 7 ali 28 kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje <in ravnanje z zdravilom>

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Abbott Laboratories d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

Zemplar 1 mikrogram mehke kapsule: 5363-I-330/13
Zemplar 2 mikrograma mehke kapsule: 5363-I-331/13
Zemplar 4 mikrogrami mehke kapsule: 5363-I-332/13

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

05.02.2010/ 20.1.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

20.1.2012