

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Zemplar 1 mikrogram mehke kapsule

Zemplar 2 mikrograma mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula zdravila Zemplar 1 mikrogram vsebuje 1 mikrogram parikalcitola.

Ena kapsula zdravila Zemplar 2 mikrograma vsebuje 2 mikrograma parikalcitola.

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena kapsula zdravila Zemplar 1 mikrogram vsebuje 0,71 mg etanola.

Ena kapsula zdravila Zemplar 2 mikrograma vsebuje 1,42 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Mehka kapsula

1 mikrogramska kapsula: ovalna, siva mehka kapsula z vtisnjenim ZA

2 mikrogramska kapsula: ovalna, oranžno-rjava mehka kapsula z vtisnjenim ZF

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Zemplar je indicirano za preprečevanje in zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma, povezanega s kronično boleznijo ledvic 3. in 4. stopnje pri odraslih in pri pediatričnih bolnikih od 10. do 16. leta starosti.

Zdravilo Zemplar je indicirano za preprečevanje in zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma, povezanega s kronično boleznijo ledvic 5. stopnje pri odraslih bolnikih, ki so na hemodializi ali peritonealni dializi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Kronična bolezen ledvic (KBL) stopnje 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 odmerki

Začetni odmerki 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.

Tabela 2. Titriranje 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 odmerka 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, morate ob ponovni uvedbi začeti z manjšim odmerkom, ko sta serumski kalcij in produkti kalcijevega fosfata spet v ciljnem območju.

Kronična bolezen ledvic (KBL) stopnje 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 je treba 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 x P, bolnik pa dobiva vezalec fosfata na podlagi kalcija, je mogoče odmerke 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 $\text{Ca} \times \text{P} > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) ali če je $\text{iPTH} \leq 150 \text{ pg/ml}$, morate odmerke zmanjšati za 2 do 4 mikrograme več, kot bi ga po formuli "najnovejši $\text{iPTH}/60 \text{ (pg/ml)}$ [$\text{iPTH}/7 \text{ (pmol/l)}$]" . Če je potrebna nadaljnja prilagoditev, morate odmerke 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 redkejše 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).

Presaditev ledvic

Bolnikov po presaditvi ledvic s KBL 3. in 4. stopnje ter sekundarnim hiperparatiroidizmom niso preučevali v kliničnih preskušanjih 3. faze. Na osnovi objavljene literature sta odmerke in algoritem titracije odmerka za bolnike po presaditvi s KBL 3. in 4. stopnje ter sekundarnim hiperparatiroidizmom enaka kot za bolnike s prvotno KBL 3. in 4. stopnje ter sekundarnim hiperparatiroidizmom. Ravni kalcija in fosforja v serumu je treba skrbno spremljati po uvedbi zdravljenja, med titriranjem odmerka in ob sočasnem dajanju močnih zaviralcev citokroma P450 3A.

Pediatrični bolniki

Varnost in učinkovitost kapsul zdravila Zemplar pri otrocih pod 10. letom starosti še nista ugotovljeni.

KBL 3. in 4. stopnje (v starosti 10 do 16 let)

Začetni odmerki

Priporočeni začetni odmerek kapsul parikalcitola je 1 µg (mikrogram) trikrat na teden, ne pogosteje kot vsak drugi dan.

Titriranje odmerka

Nadaljnje odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na iPTH ter koncentracijo kalcija in fosforja v serumu za vzdrževanje koncentracije iPTH med 35 in 69 pg/ml (3. stopnja) ali 70 in 110 pg/ml (4. stopnja).

Vsake 4 tedne se lahko odmerek parikalcitola poveča za 1 µg , ob vzdrževanju režima jemanja trikrat na teden. Kadarkoli se lahko odmerek zmanjša za 1 µg ali pa ostane nespremenjen, če bolnik jemlje 1 µg odmerek. Če pacient potrebuje zmanjšanje odmerka, medtem ko prejema 1 µg trikrat na teden, se lahko preneha z jemanjem parikalcitola in se ga ponovno uvede, ko je primerno. Največji odmerek, ki so ga dajali v klinični študiji je bil 7 µg .

KBL 5. stopnje

Učinkovitost zdravila Zemplar pri otrocih s KBL 5. stopnje ni bila ugotovljena.

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.

Način uporabe

Zdravilo Zemplar se lahko vzame z ali brez hrane.

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, navedenih v poglavju 6.1.

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 x 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 parikalcitol, kot drugi aktivatorji receptorjev za vitamin D, poveča serumski kreatinin (in s tem zniža ocenjeno GFR (eGFR)), ne da bi se spremenila dejanska stopnja glomerulne filtracije (GFR).

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

Opozorilo o pomožnih snoveh

Ena 1 mikrogramska kapsula vsebuje 0,71 mg alkohola (etanola), vsaka 2 mikrogramska kapsula pa 1,42 mg alkohola (etanola). Količina v kapsuli zdravila ustreza manj kot 1 ml piva oziroma vina.

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

Bolniki ne smejo kronično jemati zdravil z aluminijem (npr. antacidov, vezalcev fosfatov) hkrati s pripravki vitamina D, ker se lahko pojavijo zvišane koncentracije 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 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Zdravilo Zemplar ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnost kapsul parikalcitola so ocenili v treh 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom kontroliranih multicentričnih kliničnih študijah, ki so zajele 220 odraslih bolnikov s KBL 3. in 4. stopnje in v eni 12-tedenski dvojno slepi, s placebom kontrolirani multicentrični klinični študiji, ki je zajela 88 odraslih bolnikov s KBL 5. stopnje. Dodatno so na voljo izkušnje v obdobju po prihodu kapsul parikalcitola na trg iz treh dodatnih študij in pediatrične izkušnje iz dveh študij. Najpogostejše opisani

neželeni učinki pri bolnikih, zdravljenih s parikalciolom, so hiperkalcemija in povečanje zmnožka kalcija in fosforja.

V kliničnih preskušanjih z bolniki s KBL stopnje 3/4 in 5 je bila incidenca hiperkalcemije pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zemplar, 2 % (3/167), pri tistih, ki so prejeli placebo pa 0 % (0/137); incidenca povečega zmnožka kalcija in fosforja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Zemplar, je bila 11 % (19/167), pri tistih, ki so prejeli placebo, pa 6 % (8/137).

Pregled neželenih učinkov v tabeli

Vsi neželeni učinki, povezani z zdravilom Zemplar kapsule, so prikazani v tabeli 3, razvrščeni 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 ($< 1/10.000$), neznana (iz razpoložljivih podatkov ocena ni mogoča).

Tabela 3. V kliničnih preskušanjih in po prihodu zdravila Zemplar na trg so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Organski sistem	Pogostnost*	Neželeni učinek
Infekcijske in parazitske bolezni	Občasni	Pljučnica
Bolezni imunskega sistema	Občasni	Preobčutljivost
	Neznana	Angioedem, laringealni edem
Bolezni endokrinega sistema	Občasni	Hipoparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	Pogosti	Hiperkalcemija, hiperfosfatemija
	Občasni	Zmanjšan apetit, hipokalcemija
Bolezni živčevja	Občasni	Omotica, disgevizija, glavobol
Srčne bolezni	Občasni	Palpitacije
Bolezni prebavil	Občasni	Neugodje v trebuhu, bolečine v zgornjem delu trebuha, zaprtost, diareja, suha usta, gastroezofagealni refluks, navzea, bruhanje
Bolezni kože in podkožja	Občasni	Akne, srbenje, izpuščaj, urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	Mišični krči, mialgija
Motnje reprodukcije in dojk	Občasni	Občutljivost dojk
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Občasni	Astenija, splošno slabo počutje, periferni edem, bolečina
Preiskave	Pogosti	Povečan zmnožek kalcija in fosforja
	Občasni	Povečan kreatinin v krvi [†] , nenormalni jetrni encimi

*Pogostnosti neželenih učinkov iz obdobja trženja zdravila ni mogoče izračunati in so o njih poročali kot "neznana pogostnost".

†Ta neželeni učinek so opazili v študijah pri predializnih bolnikih (glejte tudi poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Pri otrocih, starih 10 let in starejših, je varnostni profil po lastnostih podoben tistemu pri odraslih. Neželeni učinki pri bolnikih, ki so se zdravili s parikalcitomom, so bili hiperkalcemija (4/47, 9 %), hiperfosfatemija (2/47, 4%), glavobol (1/47, 2 %) in navzeja (1/47, 2 %).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Zdravljenje bolnikov s klinično pomembno hiperkalcemijo obsega takojšnje zmanjšanje odmerka parikalcitola ali prekinitve 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, pruritus, 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: Paratiroidei 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 stopnje 3 in 4

Ključne študije pri odraslih

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.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kapsul parikalcitola sta bili ovrednoteni v 12-tedenski, dvojno slepi, s placebom kontrolirani, randomizirani, multicentrični študiji pri pediatričnih bolnikih, starih 10 do 16 let, s KBL 3. in 4. stopnje. Med slepo fazo študije je skupno 18 bolnikov prejelo kapsule parikalcitola in 18 bolnikov placebo. Povprečna starost bolnikov je bila 13,6 let, 69 % je bilo moških, 86 % je bilo Kavkazijcev in 8 % je bilo Azijcev. Dvainsedemdeset odstotkov (72 %) bolnikov, ki so se zdravili s parikalcitolom, in 89 % bolnikov, ki so jemali placebo, je zaključilo 12-tedensko obdobje slepega zdravljenja.

Začetni odmerek kapsul parikalcitola je bil 1 µg trikrat na teden. Koncentracije iPTH, kalcija in fosforja so bile nadzorovane vsake 2-4 tedne s ciljem, da se koncentracije ohrani znotraj ciljnega območja KDOQI za bolnike s KBL 3. in 4. stopnje. Na začetku 4. tedna zdravljenja se je odmerke lahko zvečalo za 1 µg vsake 4 tedne na podlagi varnostnih opažanj in vrednotenja kemijskih preiskav krvi. Odmerek se je lahko kadarkoli zmanjšal za 1 µg ali je ostal nespremenjen, če je bolnik prejemal zanj primeren 1 µg odmerek. Največji dovoljeni odmerek je bil 3 µg trikrat na teden.

Po 12-tedenski slepi fazi je 13 bolnikov, ki so jemali parikalcitol, in 16 bolnikov, ki so jemali placebo, prejelo kapsule parikalcitola v odprto sledilni študiji. Kljub temu, da je bil največji dovoljeni odmerek 16 µg trikrat na teden, je bil največji odmerek, ki so ga dajali, 7 µg trikrat na teden.

Končna točka primarne učinkovitosti je bila razmerje med bolniki 3. in 4. stopnje, ki so dosegli dve zaporedni $\geq 30\%$ znižanji izhodiščnih koncentracij iPTH. Končni iPTH znotraj ciljnega območja KDOQI je tudi bil ovrednoten. Rezultati so prikazani v tabeli 4.

Tabela 4. Spremembe izhodiščne iPTH v pediatrični študiji pri KBL 3. in 4. stopnje

Faza/zdravljenje	Dve zaporedni $\geq 30\%$ znižanji izhodiščnih koncentracij iPTH	Končna iPTH znotraj ciljnega območja KDOQI*
Slepa faza		
Placebo	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)
Parikalcitrol	5/18 (27,8%)**	6/18 (33,3%)*
Odprto sledilna faza		
Placebo proti parikalcitolu	7/16 (43,8%)	6/16 (37,5%)
Parikalcitrol proti parikalcitolu	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)
* KBL 3. stopnje: 35 do 69 pg/ml; KBL 4. stopnje: 70 do 110 pg/ml		
** $p < 0.05$ v primerjavi s placebom		
*** $p = 0.128$ v primerjavi s placebom		

Med slepo fazo je bila srednja razlika med izhodiščno koncentracijo iPTH in koncentracijo po vsakem obisku med obema skupinama statistično značilna ($p < 0,05$). Podobno je bila med obema skupinama statistično značilna ($p < 0,05$) srednja odstotkovna razlika med izhodiščno koncentracijo iPTH in koncentracijo po vsakem obisku. Nobena od drugih analiz sekundarne učinkovitosti ni vsebovala statistično značilne razlike med skupinama.

KBL stopnje 5

Ključna študija pri odraslih

Končno točko primarne učinkovitosti vsaj dveh zaporednih $\geq 30\%$ znižanj 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 zdravila Zemplar (i.v.):

Varnost in učinkovitost zdravila Zemplar za intravensko uporabo 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 zdravilo Zemplar i.v. je bilo starih od 5 do 12 let. Začetni odmerek zdravila Zemplar i.v. je bil 0,04 µg/kg 3-krat na teden, če je bil izhodiščni iPTH manj kot 500 pg/ml, ali 0,08 µg/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 µg/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

Parikalcitrol se dobro absorbira. Po peroralni uporabi 0,24 µg/kg parikalcitola pri zdravih odraslih 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 zdravila 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 odraslih preiskovancih je bil 34 litrov.

Biotransformacija

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.

Izločanje

Parikalcitol se primarno izloča skozi hepatobiliarni sistem.

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 enkratnega 3 µg odmerka parikalcitola je bila opisana pri pediatričnih bolnikih s KBL 3. stopnje (n=6) in 4. stopnje (n=6), starih 10 do 16 let. Pri pediatričnih bolnikih s KBL 3. stopnje je bila C_{max} $0,12 \pm 0,06$ ng/ml in $AUC_{0-\infty}$ $2,63 \pm 0,76$ ng•h/ml. Pri pediatričnih bolnikih s KBL 4. stopnje je bila C_{max} $0,14 \pm 0,05$ ng/ml in $AUC_{0-\infty}$ $3,12 \pm 0,91$ ng•h/ml. Razpolovni čas $t_{1/2}$ parikalcitola pri pediatričnih bolnikih s KBL 3. stopnje je bil $13,3 \pm 4,3$ ure oziroma $15,2 \pm 4,4$ ure pri bolnikih s KBL 4. stopnje.

Vrednosti C_{max} , AUC in $t_{1/2}$ parikalcitola med 3. in 4. stopnjo KBL pri pediatričnih bolnikih starih 10-16 let so bile podobne.

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 zdravilom Zemplar za intravensko uporabo 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 3. stopnje oz. z zmerno okvaro ledvic (n = 15, hitrost glomerularne filtracije = 36,9 do 59,1 ml/min/1,73 m²), KBL 4. stopnje oz. s hudo okvaro ledvic (n = 14, hitrost glomerularne filtracije = 13,1 do 29,4 ml/min/1,73 m²) in KBL 5. stopnje 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 3., 4. in 5. stopnje zmanjšan CL/F in podaljšan razpolovni čas.

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

Farmakokinetični parameter	Zdravi preiskovanci	KBL stopnje 3	KBL stopnje 4	KBL stopnje 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 KBL 3. in 5. stopnje 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 – APTC (podaljšan pri psih, skrajšan pri podganah). V kliničnih preskušanjih parikalcitola sprememb števila levkocitov niso opazili.

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

Parikalcitol v vrsti preizkusov 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 parikalcitolu so bili rahlo večji od terapevtskih odmerkov/sistemske izpostavljenosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

srednjeveržni nasičeni trigliceridi
brezvodni 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)

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Dolenjska cesta 242c
1000 Ljubljana, Slovenija

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

H/08/01700/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09.01.2008
Datum zadnjega podaljšanja: 01.02.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

18. 10. 2022