

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Parikalcitol Teva 1 mikrogram mehke kapsule

Parikalcitol Teva 2 mikrograma mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 1 mikrogram parikalcitola.

Ena mehka kapsula vsebuje 2 mikrograma parikalcitola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena mehka kapsula vsebuje 1,42 mg etanola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

kapsula, mehka

1 mikrogram: podolgovata, skoraj bela do svetlo siva, neprosojna mehka kapsula, napolnjena z bistro raztopino.

2 mikrograma: ovalna, svetlo oranžna, neprosojna mehka kapsula, napolnjena z bistro raztopino.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Parikalcitol Teva je indicirano za preprečevanje in zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma, povezanega s kronično nezmogljivostjo 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

Odmerjanje

Kronična bolezen ledvic (KBL; CDK - Chronic Kidney Disease) v stadiju 3 in 4

Zdravilo Parikalcitol Teva se mora jemati enkrat dnevno, bodisi vsak dan ali trikrat tedensko, tako da ga bolnik vzame vsak drugi dan.

Začetni odmerek

Začetni odmerek temelji na izhodiščni koncentraciji intaktnega paratiroidnega hormona (*iPTH* - intact parathyroid hormone).

Preglednica 1. Začetni odmerek		
Izhodiščna koncentracija iPTH	Dnevni odmerek	Odmerek trikrat tedensko*
≤ 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 ravni kalcija in fosforja v serumu. V preglednici 2 je predlagani način titriranja odmerka.

Preglednica 2. Titriranje odmerka		
Koncentracija iPTH glede na izhodiščno	Prilagajanje odmerka v 2- do 4-tedenskih intervalih	
	Dnevni odmerek	Odmerek trikrat tedensko¹
Enaka ali višja	povečanje za	povečanje za
Nižja za < 30 %	1 mikrogram	2 mikrograma
Nižja za ≥ 30% in ≤ 60 %	ohranitev odmerka	ohranitev odmerka
Nižja za > 60 %	zmanjšanje za ²	zmanjšanje za ²
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrograma
¹ Ni za uporabo pogosteje kot vsak drugi dan.		
² Če bolnik uporablja najmanjši odmerek dnevno ali trikrat tedensko in je potrebno zmanjšanje odmerka, se lahko zmanjša pogostost jemanja.		

Po uvedbi zdravljenja in med obdobji titriranja odmerkov je treba natančno spremljati ravni kalcija v serumu. Če se pojavi hiperkalcemija ali stalno povečan zmnožek vrednosti kalcija in fosforja, večji od 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), je treba zmanjšati ali prekiniti uporabo vezalcev fosforja na osnovi kalcija. Druga možnost je, da se zmanjša odmerek zdravila Parikalcitol Teva ali da se njegova uporaba začasno prekine. Če se uporaba zdravila prekine, jo je treba znova začeti z manjšim odmerkom, ko so serumske vrednosti kalcija in zmnožek vrednosti kalcija in fosforja spet v ciljnem območju.

Kronična bolezen ledvic (KBL) v stadiju 5

Zdravilo Parikalcitol Teva se mora jemati trikrat tedensko, tako da ga bolnik vzame vsak drugi dan.

Začetni odmerek

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

Titriranje odmerka

Nadaljnje odmerjanje je treba prilagoditi posameznemu bolniku glede na vrednosti iPTH ter kalcija in fosforja v serumu. Predlagano titriranje odmerka kapsul s parikalcitolom 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 je treba natančno spremljati ravni kalcija in fosforja v serumu. Če se raven kalcija v serumu zviša ali če se poveča zmnožek vrednosti Ca x P, bolnik pa dobiva vezalec fosforja na osnovi kalcija, je mogoče odmerek vezalca zmanjšati ali njegovo uporabo prekiniti; druga možnost je, da bolnik preide na uporabo vezalca fosforja, ki ni na osnovi kalcija.

Če je raven kalcija v serumu $> 11,0 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/l}$) ali če je vrednost zmnožka $\text{Ca} \times \text{P} > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) ali če je raven iPTH $\leq 150 \text{ pg/ml}$, je treba odmerek zmanjšati za 2 do 4 mikrograme več, kot bi ga po formuli »najnovejši iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]«. Če je potrebna nadaljnja prilagoditev, je treba odmerek kapsul s parikalciolom zmanjšati ali njihovo uporabo prekiniti, dokler se ti parametri ne normalizirajo.

Ko se raven iPTH približa ciljnemu območju (od 150 do 300 pg/ml), utegnejo biti potrebne majhne, individualizirane prilagoditve odmerka, da bi dosegli stabilno raven iPTH. V okoliščinah, ko je spremljanje ravni iPTH, Ca ali P redkejšo kot enkrat tedensko, utegne biti potrebno zmernejše začetno in odmernotitracijsko razmerje.

Posebne skupine bolnikov

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati.

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

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost mehkih kapsul s parikalciolom pri pediatričnih bolnikih nista ugotovljeni (glejte poglavje 5.1).

Starejši

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

Način uporabe:

Za peroralno uporabo. Zdravilo Parikalciol Teva se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Parikalciol se ne sme dajati bolnikom, ki imajo znake škodljivih učinkov vitamina D, hiperkalcemijo ali so preobčutljivi na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Čezmerno zavrtje paratiroidnega hormona lahko zviša ravni kalcija v serumu in povzroči bolezen nizke kostne 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 fosforja na osnovi 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.

Hiperkalcemija, ne glede na vzrok, stopnjuje škodljive učinke digitalisa, zato je pri sočasni uporabi digitalisa in parikalciola potrebna previdnost (glejte poglavje 4.5).

Pri bolnikih pred dializo lahko tako parikalciol, kot tudi drugi aktivatorji receptorjev za vitamin D, povečajo serumske vrednosti kreatinina (in zato znižajo ocenjeno GFR [eGFR] vrednost) brez spremembe dejanske stopnje glomerulne filtracije (GFR).

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

Opozorilo o pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje majhne količine etanola (alkohol), in sicer manj kot 100 mg na 1 µg in 2 µg kapsulo.

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 s parikalcitolom so raziskali z večkratnim odmerjanjem 200 mg ketokonazola dvakrat dnevno 5 dni pri zdravih preiskovancih. Vpliv na C_{max} parikalcitola je bil minimalen, toda vrednost $AUC_{0-\infty}$ parikalcitola se je v prisotnosti ketokonazola približno podvojila. Povprečni razpolovni čas parikalcitola je bil v prisotnosti ketokonazola 17,0 ure, ob uporabi parikalcitola samega pa 9,8 ure (glejte poglavje 4.4). Rezultati te študije kažejo, da se AUC_{INF} parikalcitola zaradi medsebojnega delovanja s ketokonazolom po peroralni ali intravenski uporabi parikalcitola verjetno največ podvoji.

Specifičnih študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Hiperkalcemija, ne glede na vzrok, stopnjuje škodljive učinke digitalisa, zato je pri sočasni uporabi digitalisa in parikalcitola potrebna previdnost.

Bolniki sočasno s parikalcitolom ne smejo jemati zdravil na osnovi fosforja ali vitaminu D sorodnih zdravil, ker obstaja tveganje za hiperkalcemijo in povečanje zmnožka vrednosti $Ca \times P$.

Veliki odmerki pripravkov, ki vsebujejo kalcij ali tiazidnih diuretikov lahko povečajo tveganje za hiperkalcemijo.

Bolniki sočasno s pripravki vitamina D ne smejo jemati pripravkov, ki vsebujejo magnezij (npr. antacidov), ker se lahko pojavi hipermagneziemija.

Bolniki sočasno z zdravili z vitaminom D ne smejo kronično jemati pripravkov, ki vsebujejo aluminij (npr. antacidov, vezalcev fosforja), ker se lahko pojavijo zvišane ravni aluminija v krvi in škodljivi učinki aluminija na kosti.

Zdravila, ki poslabšajo intestinalno absorpcijo v maščobah topnih vitaminov, kot je holestiramin, lahko vplivajo na absorpcijo kapsul zdravila Parikalcitol Teva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Dojenje

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji niso opravili, vendar je mogoče pričakovati, da ima parikalcitol zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Kronična bolezen ledvic v stadiju 3 in 4

Varnost kapsul s parikalcitolom so ocenili v treh 24-tedenskih dvojno slepih, s placebom primerjanih multicentričnih kliničnih preskušanjih, ki so zajela 220 bolnikov s kronično boleznijo ledvic v 3. in 4. stadiju. Incidenca hiperkalcemije ali povečanega zmnožka vrednosti kalcija in fosforja se ni statistično značilno razlikovala med bolniki, ki so dobivali parikalcitol, in tistimi, ki so dobivali placebo (hiperkalcemija: parikalcitol (2/106, 2 %), placebo (0/111, 0 %); povečan zmnožek vrednosti kalcija in fosforja: parikalcitol (13/106, 12 %), placebo (7/111, 6 %)).

Neželeni učinek, o katerem so med zdravljenjem s parikalcitolom poročali najpogosteje, je bil izpuščaj; pojavil se je pri 2 % bolnikov.

Vsi klinični in laboratorijski neželeni učinki, ki so vsaj potencialno vzročno povezani s parikalcitolom, so prikazani v preglednici 3, razvrščeni po organskih sistemih skladno 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 ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3. Neželeni učinki o katerih so poročali v kliničnih študijah 3. in 4. stadija kronične bolezni ledvic

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostost
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost	občasni
Bolezni živčevja	omotica disgevizija	občasni občasni
Bolezni prebavil	neprijeten občutek v želodcu zaprtost 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
Preiskave	nenormalne vrednosti jetrnih encimov	občasni

Kronična bolezen ledvic v stadiju 5

Varnost kapsul s parikalcitolom so ocenili v enem 12-tedenskem dvojno slepem, s placebom primerjanem multicentričnem kliničnem preskušanju, ki je zajelo 88 bolnikov s kronično boleznijo ledvic v 5. stadiju. Incidenca hiperkalcemije ali povečanega zmnožka vrednosti kalcija in fosforja se ni statistično značilno razlikovala med bolniki, ki so dobivali parikalcitol, in tistimi, ki so dobivali placebo (hiperkalcemija: parikalcitol (1/61, 2 %), placebo (0/26, 0,0 %); povečan zmnožek vrednosti kalcija in fosforja: parikalcitol (6/61, 10 %), placebo (1/26, 4 %)).

Vsi klinični in laboratorijski neželeni učinki, ki so vsaj potencialno vzročno povezani s parikalcitolom, so prikazani v preglednici 4, razvrščeni po organskih sistemih skladno 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 ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 4. Neželeni učinki o katerih so poročali v ključni fazi III kliničnih študij 5. stadija kronične bolezni ledvic

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostost
Presnovne in prehranske motnje	hiperkalcemija hipokalcemija	pogosti pogosti

	zmanjšán apetit	pogosti
Bolezni živčevja	omotica	pogosti
Bolezni prebavil	diareja gastroezofagealna refluksna bolezen	pogosti pogosti
Bolezni kože in podkožja	akne	pogosti
Motnje reprodukcije in dojk	občutljivost dojk	pogosti

Preglednica 5. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi injekcij s parikalcitolom v kliničnih preskušanjih in obdobju trženja

Organski sistem	Prednostni izraz	Pogostost
Infekcijske in parazitske bolezni	sepsa pljučnica gripa faringitis okužba nožnice okužba	občasni občasni občasni občasni občasni občasni
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	rak dojke	občasni
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	levkopenija anemija limfadenopatija	občasni občasni občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost edem grla angioedem urtikarija	občasni neznana pogostost neznana pogostost neznana pogostost
Bolezni endokrinega sistema	hipoparatiroidizem hiperparatiroidizem	pogosti občasni
Presnovne in prehranske motnje	hiperfosfatemija hiperkalcemija hipokalcemija anoreksija hiperkaliemija	pogosti pogosti občasni občasni občasni
Psihiatrične motnje	delirij zmedenost agitacija nespečnost živčnost depersonalizacija	občasni občasni občasni občasni občasni občasni
Bolezni živčevja	glavobol disgevizija cerebrovaskularni insult prehodni ishemični napad koma sinkopa omotica mioklonus parestezija hipestezija	pogosti pogosti občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni
Očesne bolezni	glavkom konjunktivitis	občasni občasni
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	ušesne bolezni	občasni

Bolezni srca	zastoj srca atrijska undulacija aritmija	občasni občasni občasni
Žilne bolezni	hipotenzija hipertenzija	občasni občasni
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pljučni edem epistaksa dispneja kašelj astma	občasni občasni občasni občasni občasni
Bolezni prebavil	rektalna krvavitev gastritis disfagija diareja zaprtost dispepsija bruhanje navzeja suha usta kolitis bolečina v trebuhu bolezni prebavil krvavitev v prebavilih	občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni neznana
Bolezni kože in podkožja	pruritus bulozni dermatitis izpuščaj alopecija hirsutizem hiperhidroza	pogosti občasni občasni občasni občasni občasni
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija mialgija bolečine v hrbtu togost sklepov trzanje mišic	občasni občasni občasni občasni občasni
Motnje reprodukcije in dojk	bolečina v prsih erektilna disfunkcija	občasni občasni
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	bolečina v prsih motnje pri hoji edem periferni edem pireksija astenija bolečine slabo počutje žeja bolečina na mestu injiciranja poslabšanje stanja	občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni občasni
Preiskave	podaljšan čas krvavitve povišana raven aspartat-aminotransferaze zmanjšanje telesne mase nenormalni rezultati laboratorijskih preiskav povišanje kreatinina v krvi*	občasni občasni občasni občasni občasni

*o neželenem učinku so poročali v klinični študiji bolnikov pred dializo (glejte poglavje 4.4)

4.9 Preveliko odmerjanje

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

Zdravljenje bolnikov s klinično pomembno hiperkalcemijo obsega takojšnje zmanjšanje odmerka parikalcitola ali prekinitev zdravljenja s parikalcitolum. 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 dializo) in hemodializo ali peritonealno dializo z dializatom brez kalcija, kjer je potrebno.

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

Zgodnji: šibkost, glavobol, somnolenca, navzea, bruhanje, suha usta, zaprtost, bolečine v mišicah, bolečine v kosteh in kovinski okus.

Pozni: anoreksija, izguba telesne mase, konjunktivitis (kalcifikacijski), pankreatitis, fotofobija, rinoreja, pruritis, hipertermija, zmanjšanje libida, zvišanje ravni dušika sečnine v krvi, hiperholesterolemija, zvišanje ravni AST in ALT, ektoپیčne kalcifikacije, hipertenzija, motnje srčnega ritma, somnolenca, smrt in, redko, izrazita psihoza.

Ravni kalcija v serumu je treba pogosto spremljati, dokler ni dosežena normokalcemija.

Dializa parikalcitola ne odstrani v pomembni meri.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila, ki zavirajo paratiroido; oznaka ATC: H05BX02.

Mehanizem delovanja

Parikalcitol je sintetičen, biološko aktiven D-vitaminski analog kalcitriola s spremembami na stranski verigi (D_2) 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 deluje manj 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 ravni 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 in varnost

Kronična bolezen ledvic v stadiju 3 in 4

Primarni končni cilj učinkovitosti, sestavljen iz vsaj dveh zaporednih znižanj za $\geq 30\%$ v primerjavi z izhodiščnim iPTH, je doseglo 91 % bolnikov, ki so dobivali kapsule s parikalcitolum, in 13 % bolnikov, ki so dobivali placebo ($p < 0,001$).

Bolnikom, ki so dobivali kapsule s parikalcitolum, so se vrednosti serumske kostno specifične alkalne fosfataze in serumskega osteokalcina značilno znižale ($p < 0,001$) v primerjavi s tistimi, ki so dobivali placebo; to je povezano s korekcijo visoke kostne premene zaradi sekundarnega hiperparatiroidizma. Pri

bolnikov, ki so dobivali kapsule s parikalcitolum, v primerjavi s prejemniki placeba niso ugotovili poslabšanja parametrov delovanja ledvic – ocenjene hitrosti glomerulne filtracije (po formuli MDRD) in ravni kreatinina v serumu. Zmanjšanje količine beljakovin v urinu (merjeno semikvantitativno s testnim trakom) se je pojavilo pri značilno več bolnikov, ki so dobivali kapsule s parikalcitolum, kot pri tistih, ki so dobivali placebo.

Kronična bolezen ledvic v stadiju 5

Primarni končni cilj učinkovitosti, sestavljen iz vsaj dveh zaporednih znižanj za $\geq 30\%$ v primerjavi z izhodiščnim iPTH, je doseglo 88 % bolnikov, ki so dobivali kapsule s parikalcitolum, in 13 % bolnikov, ki so dobivali placebo ($p < 0,001$).

Pediatrična populacija

Pediatrični klinični podatki za injekcije parikalcitola (i.v.)

Varnost in učinkovitost intravenskega parikalcitola so raziskali v 12-tedenski randomizirani, dvojno slepi, s placebom primerjani študiji pri 29 pediatričnih bolnikih, starih od 5 do 19 let, s končno odpovedjo ledvic na hemodializi. Šest najmlajših bolnikov, ki so v tej študiji dobivali parikalcitolum intravensko, je bilo starih od 5 do 12 let. Začetni odmerek parikalcitola i.v. je bil 0,04 $\mu\text{g/kg}$ 3-krat tedensko, če je bila izhodiščna raven iPTH manjša kot 500 pg/ml, ali 0,08 $\mu\text{g/kg}$ 3-krat tedensko, če je bila izhodiščna raven iPTH ≥ 500 pg/ml. Odmerek parikalcitola i.v. so prilagajali v korakih po 0,04 $\mu\text{g/kg}$ glede na serumsko raven iPTH, kalcija in zmnožka vrednosti Ca x P. Preskušanje je dokončalo 67 % bolnikov, ki so dobivali parikalcitolum i.v., in 14 % bolnikov, ki so dobivali placebo. 60 % bolnikov v skupini s parikalcitolum i.v. je imelo 2 zaporedni 30 % znižanja iPTH v primerjavi z izhodiščem; v skupini s placebom je bilo takšnih bolnikov 21 %. 71 % bolnikov v skupini s placebom so izločili iz preskušanja zaradi čezmernega zvišanja ravni iPTH. Hiperkalcemija se ni pojavila pri nobenem preiskovancu, niti v skupini s parikalcitolum i.v. niti v skupini s placebom. Za bolnike, mlajše od 5 let, ni podatkov.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Parikalcitolum se dobro absorbira. Po peroralni uporabi 0,24 $\mu\text{g/kg}$ parikalcitola pri zdravih preiskovancih je bila povprečna absolutna biološka uporabnost približno 72 %, največja plazemska koncentracija ($C_{\max}$) 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) po 3 urah in površina pod krivuljo koncentracije po času ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Povprečna absolutna biološka uporabnost parikalcitola pri bolnikih na hemodializi (*HD – hemodialysis*) je 79 % in pri bolnikih na peritonealni dializi (*PD – peritoneal dialysis*) 86 %; zgornja meja 95 % intervala zaupanja je pri prvih 93 % in pri drugih 112 %. V študiji medsebojnega delovanja s hrano pri zdravih preiskovancih se vrednosti $C_{\max}$ in $\text{AUC}_{0-\infty}$ parikalcitola nista spremenili, če je bilo zdravilo uporabljeno z zelo mastnim obrokom, v primerjavi z uporabo na tešče. Kapsule s parikalcitolum se zato lahko vzamejo ne glede na hrano.

V razponu odmerkov od 0,06 do 0,48 $\mu\text{g/kg}$ sta se vrednosti $C_{\max}$ in $\text{AUC}_{0-\infty}$ parikalcitola pri zdravih preiskovancih povečevali sorazmerno. Po večkratnem odmerjanju pri zdravih preiskovancih (vsak dan ali trikrat tedensko) je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja dosežena v sedmih dneh.

Porazdelitev

Parikalcitolum se obsežno veže 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 $\mu\text{g/kg}$ parikalcitola pri zdravih prostovoljcih je bil 34 litrov.

Biotransformacija

Po peroralni uporabi odmerka 0,48 µg/kg ³H-parikalcitola se je osnovno zdravilo v veliki meri presnovilo; samo okrog 2 % odmerka se je nespremenjenega izločilo v blato, v urinu pa osnovnega zdravila niso našli. Približno 70 % radioaktivnosti se je izločilo v blato, 18 % pa se je pojavilo v urinu. Večina sistemske izpostavljenosti je bila povzročena z osnovnim zdravilom. Pri ljudeh 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 kot tudi s CYP3A4 in UGT1A4. Med identificiranimi presnovki so produkti 24(R)-hidroksilacije, kot tudi 24,26- in 24,28-dihidroksilacije in neposredne glukuronidacije.

Izločanje

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

Posebne skupine bolnikov

Starejši

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

Pediatrična populacija

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 parikalcitolum 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. Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter odmerjanja ni treba prilagajati. Vpliv hude okvare jeter na farmakokinetiko parikalcitola ni ocenjen.

Okvara ledvic

Farmakokinetiko parikalcitola po uporabi enkratnega 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 boleznijo 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 preglednica 5. V primerjavi z zdravimi preiskovanci so imeli bolniki s kronično boleznijo ledvic v 3., 4. in 5. stadiju zmanjšan CL/F in podaljšan razpolovni čas.

Preglednica 5. Primerjava povprečne vrednosti ± SD farmakokinetičnih parametrov pri bolnikih v različnih stadijih okvare ledvic v primerjavi 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	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240

(mikrogrami/kg)					
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 parikalcitola 15 nM.					

Po peroralni uporabi kapsul s parikalcitolum je bil farmakokinetični profil parikalcitola pri kronični bolezni ledvic 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

Izstopajoča odkritja v toksikoloških študijah ponavljajočih se odmerkov pri glodavcih in psih so na splošno pripisali kalcemičnemu delovanju parikalcitola. Med učinki, ki niso jasno povezani s hiperkalcemijo, so zmanjšanje števila belih krvnih celic in atrofija timusa pri psih ter spremenjene vrednosti aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (podaljšan pri psih, skrajšan pri podganah). V kliničnih preskušanjih parikalcitola sprememb števila belih krvnih celic niso opazili.

Parikalcitol 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 parikalcitol v odmerkih, škodljivih za samico-mater, vpliva na viabilnost plodov ter pomembno poveča perinatalno in postnatalno umrljivost novorojenih podgan.

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

Študije kancerogenosti pri glodavcih 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 kapsul

srednjeverižni trigliceridi
 etanol
 butilhidroksitoluen

Ovoj kapsul

1 mikrogram
 želatina
 glicerol
 prečiščena voda
 titanov dioksid (E171)
 črni železov oksid (E172)
 rumeni železov oksid (E172)

2 mikrograma
 želatina

glicerol
prečiščena voda
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni pogoji.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorni pretisni omoti iz PVC/Aclarja in aluminija, ki vsebujejo po 7, 28 ali 30 mehkih kapsul.

Vsebniki za kapsule iz HDPE s polipropilensko navojno zaporko z vstavljenim sušilnim sredstvom, ki vsebujejo po 30 mehkih kapsul.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10, 3542DR Utrecht, Nizozemska

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

Paricalcitol Teva 1 mikrogram mehke kapsule: 5363-I-1354/12

Paricalcitol Teva 2 mikrograma mehke kapsule: 5363-I-1355/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

27.6.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

06.04.2013