

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Parkol 1 mikrogram meke kapsule

Parkol 2 mikrograma meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Parkol 1 mikrogram: jedna meka kapsula sadrži 1 mikrogram parikalcitola.

Parkol 2 mikrograma: jedna meka kapsula sadrži 2 mikrogram parikalcitola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Parkol 1 mikrogram: jedna meka kapsula sadrži 0,7 mg etanola.

Parkol 2 mikrograma: jedna meka kapsula sadrži 1,4 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Parkol 1 mikrogram: bijele do gotovo bijele, ovalne meke želatinske kapsule koje sadrže bistru uljnu tekućinu, dimenzije (7,6 - 8,9) mm x (5,1 - 6,0) mm.

Parkol 2 mikrograma: crvene, ovalne meke želatinske kapsule koje sadrže bistru uljnu tekućinu, dimenzije (8,8 - 10,4) mm x (5,9 - 6,9) mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Parkol je indiciran za sprječavanje i liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u odraslih bolesnika i djece u dobi od 10 do 16 godina s kroničnom bubrežnom bolesti 3. stupnja i 4. stupnja.

Parkol je indiciran za sprječavanje sekundarnog hiperparatireoidizma u odraslih bolesnika s kroničnim bubrežnom bolesti 5. stupnja koji su na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kronična bubrežna bolest (KBB) 3. i 4. stupnja

Parkol se primjenjuje jednom dnevno svaki dan ili tri puta tjedno (uzima se svaki drugi dan).

Početna doza

Početna doza se određuje na temelju početne razine intaktnog paratiroidnog hormona (iPTH).

Tablica 1. Početna doza

Početna razina iPTH	Dnevna doza	Doza koja se daje tri puta na tjedan*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrograma
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrograma	4 mikrograma

*Ne primijeniti češće nego svaki drugi dan

Titriranje doze

Doziranje mora biti individualizirano ovisno o serumskim ili plazmatskim razinama iPTH uz praćenje serumskog kalcija i fosfora. Preporučuje se dozu titrirati na način kako je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2. Titriranje doze

iPTH razina u odnosu na početnu razinu	Prilagođavanje doze u intervalima od 2 do 4 tjedna	
	Dnevna doza	Doza koja se daje tri puta na tjedan ¹
jednaka ili povišena	Povećati za 1 mikrogram	Povećati za 2 mikrograma
snižena za < 30%		
snižena za ≥ 30%, ≤ 60%	Nastaviti s istom dozom	Nastaviti s istom dozom
snižena za > 60%	Smanjiti za 1 mikrogram ²	Smanjiti za 2 mikrograma ²
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)		

¹ Ne primijeniti češće nego svaki drugi dan.

² Ukoliko bolesnik uzima najmanju dnevnu dozu ili najmanju dozu tri puta na tjedan, a potrebno je smanjenje doze, učestalost doziranja može se smanjiti.

Razine serumskog kalcija potrebno je pomno nadzirati nakon početka liječenja i tijekom perioda titracije doze. Ako se razvije hiperkalcijemija ili je umnožak razine kalcija i fosfora ($\text{Ca} \times \text{P}$) trajno veći od $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$), dozu vezača fosfata na bazi kalcija potrebno je smanjiti ili obustaviti. Alternativno se doza Parkola može smanjiti ili privremeno prekinuti. Ako je primjena prekinuta, pri ponovnom uvođenju lijek je potrebno davati u nižoj dozi, kada su serumski kalcij i umnožak kalcija i fosfora u ciljnom rasponu.

Kronična bubrežna bolest (KBB) 5. stupnja

Parkol se primjenjuje tri puta tjedno svaki drugi dan.

Početna doza

Početna doza Parkola u mikrogramima se temelji na početnoj razini iPTH (pg/ml)/60 [$(\text{pmol/l})/7$], do maksimalne početne doze od 32 mikrograma.

Titriranje doze

Doziranje mora biti individualizirano ovisno o razini iPTH i razinama serumskog kalcija i fosfora. Preporučuje se dozu parikalcitola kapsula titrirati prema sljedećoj formuli:

$$\text{Doza titracije (mikrogrami)} = \frac{\text{posljednja izmjerena razina iPTH (pg/ml)}}{60}$$

ILI

$$\text{Doza titracije (mikrogrami)} = \frac{\text{posljednja izmjerena razina iPTH (pmol/l)}}{7}$$

Nakon započinjanja, tijekom perioda titracije doze i uz istodobnu primjenu jakih inhibitora P450 3A potrebno je pomno nadzirati razine serumskog kalcija i fosfora. Ako je zabilježeno povišenje serumskog kalcija ili $\text{Ca} \times \text{P}$, a bolesnik je na vezačima fosfata na bazi kalcija, doza vezača može biti smanjena ili obustavljena, ili se bolesnika može prebaciti na vezače fosfata koji ne sadrže kalcij.

Ako je serumski kalcij $> 11,0 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/l}$) ili $\text{Ca} \times \text{P} > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) ili iPTH $\leq 150 \text{ pg/ml}$, dozu je potrebno smanjiti za 2 do 4 mikrograma u odnosu na onu izračunatu prema posljednjem izmjerenom iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Ako je potrebno daljnje prilagođavanje, dozu parikalcitola kapsula potrebno je smanjiti ili ih obustaviti dok se navedeni parametri ne normaliziraju.

Kako se iPTH približava ciljnom rasponu (150-300 pg/ml), malo, individualizirano prilagođavanje doze može biti potrebno za postizanje stabilnog iPTH. U situacijama gdje je praćenje iPTH, Ca ili P manje učestalo nego jednom tjedno, potrebno je umjerenije započinjanje terapije i titracija doze lijeka.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije jetre

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Nema iskustva u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Transplantacija bubrega

Bolesnici nakon transplantacije bubrega s KBB-om stupnja 3 i 4 i sekundarnim hiperparatireoidizmom nisu ispitivani u fazi III kliničkih ispitivanja. Na temelju objavljene literature, za bolesnike nakon transplantacije bubrega s KBB-om stupnja 3 i 4 i sekundarnim hiperparatireoidizmom, inicijalna doza i algoritam titracije doza su isti kao za bolesnike s nativnim KBB-om stupnja 3 i 4 i sekundarnim hiperparatireoidizmom. Nakon započinjanja liječenja, tijekom razdoblja titracije doze te prilikom istodobne primjene sa snažnim inhibitorima citokroma P450 3A moraju se pomno pratiti razine kalcija i fosfora u serumu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Parkol u djece mlađe od 10 godina nisu ustanovljene.

Kronična bubrežna bolest (KBB) 3. i 4. stupanj (dob od 10 do 16 godina)

Početna doza

Preporučena početna doza parikalcitola kapsula je 1 mikrogram primijenjena tri puta tjedno, ne češće od svaki drugi dan.

Titriranje doze

Doziranje mora biti individualizirano ovisno o razini iPTH i razinama serumskog kalcija i fosfora kako bi se održala razina iPTH između 35 i 69 pg/ml (3. stupnja) ili 70 i 110 pg/ml (4. stupnja).

Doza parikalcitola može se povećavati za 1 mikrogram svaka 4 tjedna održavajući režim doziranja tri puta tjedno. U bilo kojem trenutku, doza se može smanjiti za 1 mikrogram ili se može zadržati ako bolesnik prima dozu od 1 mikrograma. Primjena parikalcitola može se prekinuti ako je bolesniku potrebno smanjenje doze dok uzima 1 mikrogram tri puta tjedno, a ponovno se primjenjuje kada je to prikladno. Maksimalna doza primijenjena u kliničkoj studiji bila je 7 mikrograma po dozi.

Kronična bubrežna bolest (KBB) 5. stupnja

Djelotvornost lijeka Parkol u djece s kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja nije ustanovljena.

Stariji bolesnici:

Nisu zabilježene razlike u sigurnosti i djelotvornosti između starijih bolesnika (65 – 75 godina) u usporedbi s mlađim bolesnicima, ali se ne može isključiti povećana osjetljivost nekih starijih bolesnika.

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Parkol se može uzimati s hranom ili neovisno o hrani.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Parikalcitola se ne smije davati bolesnicima s dokazanom toksičnošću vitaminom D i hiperkalcijemijom.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Prekomjerna supresija paratiroidnog hormona može rezultirati povišenjem razina serumskog kalcija i može voditi ka bolesti usporene pregradnje kostiju. Praćenje bolesnika i individualizirano titriranje doze potrebni su kako bi se postigli odgovarajući fiziološki učinci.

Ukoliko se razvije klinički značajna hiperkalcijemija, a bolesnik prima vezače fosfata na bazi kalcija, dozu vezača fosfata na bazi kalcija potrebno je smanjiti ili obustaviti njihovu primjenu.

Kronična hiperkalcijemija može biti povezana s generaliziranom kalcifikacijom krvnih žila i drugih mekih tkiva.

Fosfati ili pripravci vitamina D ne smiju se uzimati istodobno s parikalciolom zbog povećanog rizika pojave hiperkalcijemije i povećanja umnoška kalcija i fosfora (Ca x P) (vidjeti dio 4.5).

Toksičnost digitalisa je potencirana uslijed hiperkalcijemije bilo kojeg uzroka, stoga je potrebno primijeniti oprez kada se digitalis propisuje istodobno s parikalciolom (vidjeti dio 4.5).

U predijaliznih bolesnika, parikalciol, kao i drugi aktivatori receptora vitamina D, može povećati razinu kreatinina u serumu (i tako smanjiti procijenjenu brzinu glomerularne filtracije [eGFR]) bez promjene stvarnog GFR-a.

Potrebno je primijeniti oprez pri istodobnoj primjeni parikalcitola s ketokonazolom (vidjeti dio 4.5).

Parkol sadrži etanol.

Ovaj lijek sadrži malu količinu etanola (alkohola), manje od 100 mg po kapsuli.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ketokonazol:

Poznato je da je ketokonazol nespecifični inhibitor nekoliko enzima citokroma P450. Dostupni *in vivo* i *in vitro* podaci upućuju na to da ketokonazol može stupiti u interakciju s enzimima koji su odgovorni za metabolizam parikalcitola i ostalih analoga vitamina D. Pri doziranju parikalcitola istodobno s ketokonazolom nužan je oprez. Učinak višekratnih doza ketokonazola u dozi od 200 mg dvaput na dan (BID) tijekom 5 dana na farmakokinetiku parikalcitola u kapsulama ispitan je u zdravih osoba. C_{max} parikalcitola minimalno se promijenila, no $AUC_{0-\infty}$ se gotovo udvostručio u prisutnosti ketokonazola. Srednje poluvrijeme parikalcitola iznosilo je 17 sati u prisutnosti ketokonazola, u usporedbi s 9,8 sati, koliko je iznosilo kada se parikalciol primjenjivao u monoterapiji (vidjeti dio 4.4). Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da nije vjerojatno da će AUC_{INF} bilo peroralno ili intravenski primijenjenog parikalcitola, zbog interakcije s ketokonazolom, biti veća za više od približno dvostruko.

Nisu provedena specifična ispitivanja mogućih interakcija. Toksičnost digitalisa je potencirana uslijed hiperkalcijemije bilo kojeg uzroka, stoga je potreban oprez kada se digitalis propisuje istodobno s parikalciolom.

Fosfati ili pripravci vitamina D ne smiju se uzimati istodobno s parikalciolom zbog povećanog rizika pojave hiperkalcijemije i povećanja umnoška kalcija i fosfora (Ca x P) (vidjeti dio 4.4).

Visoke doze tiazidnih diuretika ili pripravaka koji sadrže kalcij mogu povećati rizik od hiperkalcijemije.

Pripravci koji sadrže magnezij (npr. antacidi) ne smiju se uzimati istodobno s pripravcima vitamina D jer može nastupiti hipermagnezijemija.

Pripravci koji sadrže aluminij (npr. antacidi, vezači fosfata) ne smiju se davati tijekom dužeg vremena istodobno s pripravcima vitamina D jer to može uzrokovati povišene razine aluminija u krvi i toksične učinke aluminija na kosti.

Lijekovi koji utječu na intestinalnu apsorpciju vitamina topljivih u mastima, kao što je kolestiramin, mogu ometati apsorpciju Parkola.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni parikalcitola u trudnica. Ispitivanja u životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti Parkol tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se parikalcitol/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se parikalcitol ili njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko u malim količinama. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Odluku o tome treba li nastaviti/prekinuti dojenje ili nastaviti/prekinuti liječenje Parkolom mora se donijeti vodeći računa o koristi dojenja za dijete i o koristi od liječenja Parkolom za majku.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinke parikalcitola na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Parkol zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rad sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost parikalcitol kapsula procijenjena je u tri 24-tjedna, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja koja su uključivala 220 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću stupnja 3 i 4 te u jednom 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 88 odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja. Uz to postoje iskustva nakon stavljanja parikalcitol kapsula u promet iz triju dodatna ispitivanja u odraslih bolesnika i dvaju ispitivanja u djece. Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika liječenih parikalcitolom bile su hiperkalcijemija i povišenje umnoška kalcija i fosfora.

U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala bolesnike s kroničnom bubrežnom bolesti stupnja 3/4 i stupnja 5 incidencija hiperkalcijemije bila je 2% (3/167) u bolesnika koji su primali parikalcitol i 0% (0/137) u bolesnika koji su primali placebo, a incidencija povišenja umnoška kalcija i fosfora bila je 11% (19/167) u bolesnika koji su primali parikalcitol i 6% (8/137) u bolesnika koji su primali placebo.

Tablični popis nuspojava

Sve nuspojave povezane s Parkolom navedene su u Tablici 3 prema organskom sustavu (MedDRA) i učestalosti. Prema učestalosti razvrstane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3. Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja parikalcitol kapsula u promet

Organski sustav	Učestalost*	Nuspojava
Infekcije i infestacije	Manje često	Pneumonija
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često	Preosjetljivost
	Nepoznato	Angioedem, edem grkljana
Endokrini poremećaji	Manje često	Hipoparatiroidizam
Poremećaji metabolizma i prehrane	Često	Hiperkalcijemija, hiperfosfatemija
	Manje često	Smanjen apetit, hipokalcijemija
Poremećaji živčanog sustava	Manje često	Omaglica, disgeuzija, glavobolja
Srčani poremećaji	Manje često	Palpitacije
Poremećaji probavnog sustava	Manje često	Nelagoda u abdomenu, bol u gornjem dijelu abdomena, konstipacija, proljev, suha usta, gastroezofagealna refluksna bolest, mučnina, povraćanje

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Akne, pruritus, osip, urtikarija
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva	Manje često	Mišićni spazmi, mialgija
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Manje često	Osjetljivost dojki
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Manje često	Astenija, malaksalost, periferni edem, bol
Pretrage	Često	Povišen umnožak kalcija i fosfora
	Manje često	Povećana razina kreatinina u krvi [†] , poremećeni enzimi jetre

* Učestalost nuspojava nakon stavljanja lijeka u promet ne može se procijeniti i zabilježene su kao „Nepoznato“

[†] Ova nuspojava zabilježena je u ispitivanjima kod preddijaliznih bolesnika (vidjeti dio 4.4)

Pedijatrijska populacija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Prekomjerna primjena Parkol kapsula može uzrokovati hiperkalcijemiju, hiperkalciuriju, hiperfosfatemiju i prekomjernu supresiju PTH-a. Visok unos kalcija i fosfata istodobno sa Parkol kapsulama može voditi k sličnim poremećajima.

Liječenje bolesnika s klinički značajnom hiperkalcijemijom sastoji se od trenutnog smanjivanja doze parikalcitola ili privremenog prekida njegove primjene i po potrebi uključuje prehranu s niskim udjelom kalcija, prekid primjene nadomjestaka kalcija, mobilizaciju bolesnika, ispravljanja moguće neravnoteže tekućina i elektrolita, procjene promjena na elektrokardiogramu (kritično u bolesnika koji primaju digitalis) i hemodijalize ili peritonejske dijalize dijalizatom bez kalcija.

Znakovi i simptomi intoksikacije vitaminom D povezani s hiperkalcijemijom uključuju:

Rani: slabost, glavobolja, somnolencija, mučnina, povraćanje, suha usta, konstipacija, bol u mišićima, bol u kostima i metalni okus.

Kasni: anoreksija, gubitak težine, konjunktivitis (kalcificirajući), pankreatitis, fotofobija, curenje iz nosa, pruritus, hipertermija, smanjen libido, povišen urea nitrat u krvi (BUN), hiperkolesterolemija, povišeni AST i ALT, ektopična kalcifikacija, hipertenzija, srčane aritmije, somnolencija, smrt i rijetko, očita psihoza.

Serumske razine kalcija potrebno je učestalije mjeriti dok se ne vrate unutar normalnih granica.

Parikalcitol se ne uklanja značajno dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antiparatireoidni agensi, Ostali antiparatireoidni agensi, ATK oznaka: H05BX02

Mehanizam djelovanja

Parikalcitol je sintetski, biološki aktivan analog kalcitriola sa svojstvima vitamina D, koji sadrži modifikacije u postraničnom lancu (D₂) i u prstenu A (19-nor). Za razliku od kalcitriola, parikalcitol je selektivni aktivator vitamin D receptora (VDR). Parikalcitol selektivno pojačava ekspresiju VDR-a u paratireoidnoj žlijezdi, pri čemu ne povišuje VDR u crijevu i slabije djeluje na resorpciju kosti. Parikalcitol pojačava i ekspresiju receptora osjetljivih na kalcij (CaSR) u paratireoidnoj žlijezdi. Na taj način parikalcitol, inhibicijom proliferacije u paratireoidnoj žlijezdi i smanjenjem sinteze i lučenja PTH-a, snižava razinu PTH-a uz minimalni utjecaj na razinu kalcija i fosfora. Može djelovati i izravno na koštane stanice te održavati volumen kosti i poboljšavati mineralizaciju njene površine. Ispravljanjem nenormalne razine PTH-a, uz normalizaciju homeostaze kalcija i fosfora, može se spriječiti ili liječiti metabolička bolest kosti povezana s kroničnom bolesti bubrega.

Klinička djelotvornost

Kronična bubrežna bolest, 3.-4. stupnja

Ključna ispitivanja u odraslih

U 91% bolesnika liječenih parikalcitol kapsulama i 13% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,001$), postignut je primarni ishod djelotvornosti smanjenja od početne vrijednosti iPTH za $\geq 30\%$ u barem dva uzastopna mjerenja. Serumska alkalna fosfataza specifična za kosti kao i serumski osteokalcin su značajno smanjeni ($p < 0,001$) u bolesnika liječenih parikalcitol kapsulama u usporedbi s placebom, što je povezano s korekcijom visoke metaboličke aktivnosti u kostima zbog sekundarnog hiperparatireoidizma. Nije zabilježeno pogoršanje parametara funkcije bubrega za procijenjenu brzinu glomerularne filtracije (primjenom MDRD formule) niti serumske razine kreatinina, u bolesnika koji su liječeni parikalcitol kapsulama u usporedbi s onima koji su primali placebo. Kod značajno više bolesnika liječenih parikalcitol kapsulama zabilježeno je smanjenje proteina u urinu u usporedbi s onima koji su primali placebo, mjereno polukvantitativnim test-trakama.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost parikalcitol kapsula procjenjivala se u 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, randomiziranom, multicentričnom ispitivanju u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 16 godina s KBB-om 3. i 4. stupnja. Tijekom slijepa faze ispitivanja ukupno je 18 bolesnika primilo parikalcitol kapsule i 18 bolesnika placebo. Srednja dob bolesnika bila je 13,6 godina, 69% bolesnika bili su muškarci, 86% bijelci i 8% azijati. Sedamdeset dva posto (72%) parikalcitolom liječenih bolesnika i 89% bolesnika koji su primali placebo završilo je 12-tjednu slijepu fazu ispitivanja.

Početna doza parikalcitol kapsula bila je 1 mikrogram tri puta tjedno. Razina iPTH, kalcija i fosfora praćena je svaka 2-4 tjedna s ciljem održavanja razine unutar KDOQI ciljnog raspona za KBB 3. i 4. stupnja. Počevši od 4. tjedna liječenja, doze su se mogle povećavati u koracima od 1 mikrograma svaka 4 tjedna na temelju promatranja sigurnosti i procjene biokemijskih parametara krvi. Prema potrebi, u bilo koje vrijeme, doza se mogla smanjiti za 1 mikrogram ili zadržati ako je bolesnik primao dozu od 1 mikrograma. Najveća dopuštena doza bila je 3 mikrograma tri puta tjedno.

Nakon 12-tjedne slijepa faze, 13 bolesnika liječenih parikalcitolom i 16 bolesnika koji su primali placebo liječeni su parikalcitol kapsulama u otvorenoj fazi ispitivanja. Iako je maksimalna dopuštena doza bila 18 mikrograma tri puta tjedno, maksimalna primijenjena doza bila je 7 mikrograma tri puta tjedno.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je udio bolesnika 3. i 4. stupnja koji su postigli smanjenje početne vrijednosti razine iPTH za $\geq 30\%$ utvrđeno dvama uzastopnim mjerenjima. Konačni iPTH unutar KDOQI ciljnih raspona također je procijenjen. Rezultati su prikazani u tablici 4.

Tablica 4. Promjene u iPTH u odnosu na početne vrijednosti u pedijatrijskom ispitivanju KBB 3. i 4. stupnja.

Faza/Liječenje	Smanjenje početne vrijednosti iPTH za $\geq 30\%$ utvrđeno dvama uzastopnim mjerenjima	Konačni iPTH unutar KDOQI ciljnih raspona*
Slijepa faza		
Placebo	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)

Parikalcitol	5/18 (27,8%)**	6/18 (33,3%)***
Otvorena faza		
Placebo na parikalcitol	7/16 (43,8%)	6/16 (37,5%)
Parikalcitol na parikalcitol	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)
* KBB 3. stupnja: 35 do 69 pg/ml; KBB 4. stupnja: 70 do 110 pg/ml. ** $p < 0.05$ u usporedbi s placebom *** $p = 0.128$ u usporedbi s placebom		

Tijekom slijepo faze, razlika u srednjoj vrijednosti promjene iPTH od početne vrijednosti do vrijednosti pri svakoj posjeti nakon početka ispitivanja bila je statistički značajna ($p < 0,05$) među skupinama. Slično tome, razlika srednje vrijednosti postotka promjene od početne vrijednosti do vrijednosti pri svakom posjetu nakon početka ispitivanja bila je statistički značajna ($p < 0,05$) među skupinama. Niti jedna od ostalih analiza sekundarne djelotvornosti nije imala statistički značajnu razliku među skupinama.

Kronična bubrežna bolest 5. stupnja

Ključna ispitivanja u odraslih

Kod 88% bolesnika liječenih parikalcitol kapsulama i 13% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,001$), postignut je primarni ishod djelotvornosti smanjenja početne vrijednosti iPTH za $\geq 30\%$ iPTH u barem dva uzastopna mjerenja.

Klinički podaci o pedijatrijskoj primjeni parikalcitol otopine za injekcije (i.v.)

Sigurnost i djelotvornost parikalcitol otopine za injekcije (i.v.) ispitivana je u 12-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju na 29 pedijatrijskih bolesnika, u dobi 5-19 godina, s bubrežnom bolesti u završnoj fazi na hemodijalizi. Šestoro najmlađih bolesnika liječenih parikalcitolom i.v. bili su između 5 i 12 godina starosti. Početna doza parikalcitola i.v. bila je 0,04 $\mu\text{g/kg}$ 3 puta na tjedan, bazirano na početnoj vrijednosti iPTH manjoj od 500 pg/ml ili 0,08 $\mu\text{g/kg}$ 3 puta na tjedan, bazirano na početnoj vrijednosti iPTH ≥ 500 pg/ml. Doza parikalcitola i.v. je prilagođena u povećanju od 0,04 $\mu\text{g/kg}$ ovisno o serumskoj razini iPTH, kalcija te umnoška kalcija i fosfora. 67% bolesnika liječenih parikalcitolom i.v. i 14% liječenih placebo su završili ispitivanje. 60% bolesnika u skupini koja je primala parikalcitol i.v. imalo je smanjenje početne vrijednosti iPTH za 30% u 2 uzastopna mjerenja u usporedbi s 21% bolesnika iz skupine koja je dobivala placebo. 71% bolesnika iz skupine koja je dobivala placebo je isključeno zbog pretjeranog porasta razine iPTH. Niti jedan bolesnik u skupini koja je primala parikalcitol i.v. ili placebo nije razvio hiperkalcijemiju. Nema dostupnih podataka za bolesnike mlađe od 5 godina.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Parikalcitol se dobro apsorbira. U zdravih ispitanika, nakon peroralne primjene parikalcitola u dozi od 0,24 mikrograma/kg srednja apsolutna bioraspoloživost je bila približno 72%; maksimalna plazmatska koncentracija (C_{max}) je bila 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) nakon 3 sata, a područje ispod krivulje koncentracije i vremena ($\text{AUC}_{0-\infty}$) je bilo 5,25 ng·h/ml (12,60 pmol·h/ml). Srednja apsolutna bioraspoloživost parikalcitola u bolesnika na hemodijalizi (HD) i peritonejskoj dijalizi (PD) je 79%, odnosno 86%, s gornjom granicom 95%-tnog intervala pouzdanosti od 93%, odnosno 112%. Studija interakcije s hranom u zdravih osoba pokazala je da su C_{max} i $\text{AUC}_{0-\infty}$ nepromijenjeni kada se parikalcitol primjenjuje uz obrok bogat masnoćama u odnosu na primjenu natašte. Stoga se Parikalcitol kapsule mogu primjenjivati bez obzira na uzimanje hrane.

Vrijednosti C_{max} i $\text{AUC}_{0-\infty}$ parikalcitola proporcionalno se povećavaju primjenom doza od 0,06 do 0,48 mikrograma/kg u zdravih ispitanika. Nakon višekratnog doziranja u zdravih osoba, bilo svakodnevno ili 3 puta na tjedan, stanje dinamičke ravnoteže se postiže unutar 7 dana.

Distribucija

Parikalcitol se snažno veže za proteine plazme (> 99,9 %). Omjer koncentracija parikalcitola u krvi i plazmi je prosječno 0,54 u rasponu koncentracija od 0,01 do 10 ng/ml (0,024 do 24 pmol/ml) što pokazuje da se vrlo mala količina lijeka veže za krvne stanice. Srednji prividni volumen distribucije nakon doze parikalcitola od 0,24 mikrograma/kg kod zdravih odraslih osoba iznosio je 34 litre.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene ^3H -parikalcitola u dozi od 0,48 mikrograma/kg, ishodišni se lijek u velikoj mjeri metabolizirao, te se samo 2% nepromijenjenog lijeka izlučilo fecesom, dok u urinu nije nađen ishodišni lijek. Oko 70% radioaktivnosti se eliminira fecesom, a 18% je nađeno u urinu. Većina sistemске izloženosti potječe od ishodišnog lijeka. U ljudskoj su plazmi utvrđena dva manja metabolita povezana s parikalcitolom. Jedan metabolit je identificiran kao 24(R)-hidroksi parikalcitol, dok je drugi metabolit neidentificiran. 24(R)-hidroksi parikalcitol je manje aktivan od parikalcitola u supresiji PTH u *in vivo* modelu na štakorima.

In vitro podaci pokazuju da se parikalcitol metabolizira putem mnogih jetrenih i nejetrenih enzima, uključujući mitohondrijski CYP24, kao i CYP3A4 i UGT1A4. Identificirani metaboliti uključuju produkte 24(R)-hidroksilacije kao i 24,26- i 24,28-dihidroksilacije i direktne glukuronidacije.

Eliminacija

Parikalcitol se prvenstveno izlučuje putem jetre i žuči.

U zdravih osoba srednje poluvrijeme eliminacije parikalcitola je 5-7 sati u ispitivanom rasponu doziranja od 0,06 do 0,48 mikrograma/kg. Stupanj akumulacije je u skladu s poluvremenom i frekvencijom doziranja. Hemodijaliza u pravilu nema učinak na eliminaciju parikalcitola.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Farmakokinetika parikalcitola nije ispitivana u bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetika pojedinačne doze parikalcitola od 3 mikrograma opisana je u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 16 godina s KBB-om 3. stupnja (n=6) i 4. stupnja (n=6). U pedijatrijskih bolesnika s KBB -om 3. stupnja $C_{\max}$ bio je $0,12 \pm 0,06$ ng/ml a $\text{AUC}_{0-\infty}$ $2,63 \pm 0,76$ ng·h/ml. U pedijatrijskih bolesnika s KBB-om 4. stupnja $C_{\max}$ bio je $0,14 \pm 0,05$ ng/ml, a $\text{AUC}_{0-\infty}$ $3,12 \pm 0,91$ ng·h/ml. Poluvrijeme ($t_{1/2}$) parikalcitola u pedijatrijskih bolesnika s KBB-om 3.stupnja bilo je $13,3 \pm 4,3$ sati, a u onih 4. stupnja $15,2 \pm 4,4$ sati.

Vrijednosti $C_{\max}$, AUC, i $t_{1/2}$ za parikalcitol bile su slične u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 10 do 16 godina s KBB-om 3. i 4. stupnja.

Spol

Nisu zabilježene farmakokinetičke razlike ovisne o spolu u ispitanika koji su primali pojedinačne doze u rasponu od 0,06 do 0,48 mikrograma/kg.

Oštećenje funkcije jetre

U ispitivanju parikalcitola za intravensku primjenu uspoređivala se raspoloživost parikalcitola (0,24 mikrograma/kg) kod bolesnika s blagim (n=5) i umjerenim (n=5) oštećenjem funkcije jetre (u skladu s Child-Pugh metodom) te bolesnika s normalnom jetrenom funkcijom (n=10). Farmakokinetika nevezanog parikalcitola je bila slična u svim ispitivanim skupinama u ovom ispitivanju. Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Utjecaj teškog oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku parikalcitola nije ispitivan.

Oštećenje funkcije bubrega

Farmakokinetika parikalcitola nakon primjene jedokratne doze opisana je u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti 3. stupnja ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (n=15, GFR=36,9 do 59,1 ml/min/1,73 m²), kroničnom bubrežnom bolesti 4. stupnja ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (n=14, GFR=13,1 do 29,4 ml/min/1,73 m²) i kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja ili bubrežnom bolesti u terminalnoj fazi [n=14 na hemodijalizi (HD) i n=8 na peritonejskoj dijalizi (PD)]. Slično kao i kod endogenog $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, oštećenje funkcije bubrega značajno je utjecalo na farmakokinetiku parikalcitola nakon oralne primjene, kao što je prikazano u Tablici 5. U usporedbi s rezultatima

zabilježenima u zdravih osoba, kod bolesnika s KBB-om 3., 4. i 5. stupnja opaženo je smanjenje CL/F i produžen poluvijek.

Tablica 5. Usporedba srednjih vrijednosti farmakokinetičkih parametara $\pm$ SD kod različitih stupnjeva oštećenja funkcije bubrega u odnosu na zdrave ispitanike

Farmakokinetički parametar	Zdrave osobe	KBB 3. stupnja	KBB 4. stupnja	KBB 5. stupnja	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Doza (mikrogrami/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F (l/h)	3,6 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,8
t _{1/2} (h)	5,9 $\pm$ 2,8	16,8 $\pm$ 2,6	19,7 $\pm$ 7,2	13,9 $\pm$ 5,1	17,7 $\pm$ 9,6
f _u * (%)	0,06 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,08

* Mjereno pri koncentraciji parikalcitola od 15 nM.

Nakon peroralne primjene parikalcitola kapsula, farmakokinetički profil parikalcitola je usporediv za kroničnu bubrežnu bolest stupnja 3-5. Stoga nije potrebno prilagođavanje doze drugačije nego što je preporučeno (vidjeti dio 4.2).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Ključni nalazi dobiveni u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u glodavaca i pasa u načelu su pripisani djelovanju parikalcitola na kalcijemiju. Učinci koji nisu bili jasno povezani s hiperkalcijemijom uključivali su smanjenje broja leukocita i atrofiju timusa u pasa, te promijenjene vrijednosti APTT (povišene u pasa, a snižene u štakora). Promjene broja leukocita nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima parikalcitola.

Parikalcitol nije utjecao na plodnost štakora, a teratogeni učinci nisu zabilježeni ni u štakora ni u kunića. Visoke doze drugih pripravaka vitamina D davane za vrijeme trudnoće u životinja su dovodile do teratogeneze. Primijećeno je da parikalcitol primijenjen u dozama toksičnim za ženku štakora utječe na sposobnost preživljavanja fetusa i značajno povećava perinatalnu i postnatalnu smrtnost mladunčadi.

U nizu *in-vitro* i *in-vivo* ispitivanja genotoksičnosti, parikalcitol se nije pokazao genotoksičnim.

Ispitivanja kancerogenosti u glodavaca nisu pokazala nikakav posebni rizik za uporabu kod ljudi.

Sistemske izloženosti parikalcitolu i/ili doze primijenjene u tim ispitivanjima bile su tek neznatno veće od terapijskih doza/sistemske izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule:

trigliceridi, srednje duljine lanca
etanol (96-postotni)
butilhidroksitoluen

Ovojnica kapsule:

1 mikrogram

želatina
glicerol
voda
titanijev dioksid (E171)

2 mikrograma

želatina
glicerol
voda
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek čuvajte na temperaturi ispod 30°C.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PVDC/Al blisteri sa 7 kapsula.
28 kapsula (4 blistera) u kutiji.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alpha-Medical d.o.o.
Dragutina Golika 36
10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Parkol 1 mikrogram: HR-H-400976583
Parkol 2 mikrograma: HR-H-500005298

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. lipnja 2020.
Datum posljednje obnove odobrenja:

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14. siječnja 2025.