

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 bistro uljnu tekućinu, dimenzije (7,6 - 8,9) mm x (5,1 - 6,0) mm.

Parkol 2 mikrograma: crvene, ovalne meke želatinske kapsule koje sadrže bistro 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 hiperparatiroidizma u odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom insuficijencijom (kronična bubrežna bolest stupanj 3 i stupanj 4) i bolesnika s kroničnim bubrežnim zatajenjem (kronična bubrežna bolest stupanj 5) koji su na hemodializi ili peritonealnoj dijalizi.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Kronična bubrežna bolest (eng. CKD, Chronic Kidney Disease) stupanj 3 i 4

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 primjenjiti 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 u porastu	Povećati 1 mikrogram	Povećati 2 mikrograda
snižena za < 30%		
snižena za ≥ 30%, ≤ 60%	Nastaviti	Nastaviti
snižena za > 60%	Smanjiti 1 mikrogram ²	Smanjiti 2 mikrograda ²
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)		

¹ Ne primjeniti 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 (Ca x P) trajno veći od 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), 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 ciljnog rasponu.

Kronična bubrežna bolest (CKD) stupanj 5

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 [(pmol/l)/7], do maksimalne početne doze od 32 mikrograda.

Titriranje doze

Doziranje mora biti individualizirano ovisno o razini iPTH i razinama serumskog kalcija i fosfora. Preporučuje se dozu parikalcitol 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 Ca x 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 mg/dl (2,8 mmol/l) ili Ca x P > 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) ili iPTH ≤ 150 pg/ml, dozu je potrebno smanjiti za 2 do 4 mikrograda u odnosu na onu izračunatu prema posljednjem izmjerrenom iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Ako je potrebno daljnje prilagođavanje, dozu parikalcitol kapsula potrebno je smanjiti ili ih obustaviti dok se navedeni parametri ne normaliziraju.

Kako se iPTH približava ciljnog 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 umjereno započinjanje terapije i titracija doze lijeka.

H A L M E D
19 - 06 - 2020
O D O B R E N O

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 CKD-om stupnja 3 i 4 i sekundarnim hiperparatiroidizmom nisu ispitivani u fazi III kliničkih ispitivanja. Na temelju objavljene literature, za bolesnike nakon transplantacije bubrega s CKD-om stupnja 3 i 4 i sekundarnim hiperparatiroidizmom, inicijalna doza i algoritam titracije doza su isti kao za bolesnike s nativnim CKD-om stupnja 3 i 4 i sekundarnim hiperparatiroidizmom. 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 Parkola u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka o primjeni u djece mlađe od 5 godina. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

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.

Parikalcitol se ne smije davati bolesnicima s dokazanom toksičnosti 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 potrebnii su kako bi se postigli odgovarajući fiziološki učinci.

Ukoliko se razvije klinički značajna hiperkalcijemija, a bolesnik prima vezače fosfata na bazi kalcija, dozu vezače 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 parikalcitolom 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 parikalcitolom (vidjeti dio 4.5).

U pre-dijaliznih bolesnika, parikalcitol, 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 ispitivan je u zdravih osoba. C_{\max} parikalcitola minimalno se promjenila, 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 parikalcitol primjenjivao u monoterapiji (vidjeti dio 4.4). Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da nije vjerojatno da će AUCINF bilo peroralno ili intravenski primjenjenog 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 parikalcitolom.

Fosfati ili pripravci vitamina D ne smiju se uzimati istodobno s parikalcitolom 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 na 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 Parkola 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

Kronična bubrežna bolest (CKD) stupanj 3 i 4

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. Nije zapažena statistički značajna razlika u pojavi hiperkalcijemije između bolesnika liječenih parikalcitolom i bolesnika koji su primali placebo (parikalcitol 2/106, 2% vs placebo 0/111, 0%), niti u povišenju umnoška kalcija i fosfora (parikalcitol 13/106, 12% vs placebo 7/111, 6%).

Najčešće zabilježena nuspojava u bolesnika liječenih parikalcitolom je bio osip, koji se pojavio u 2% bolesnika.

Sve nuspojave, kliničke i laboratorijske, koje su barem moguće bile povezane s parikalcitolom, navedene su u Tablici 3 prema organskim sustavima 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 studijama kod CKD bolesnika stupnja 3 i 4

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Pretrage	Poremećeni jetreni enzimi	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica, disgeuzija	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Osjećaj nelagode u abdomenu	Često
	Konstipacija, suha usta	Manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Osip	Često
	Pruritus, urtikarija	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Mišićni spazmi	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često

Kronična bubrežna bolest (CKD) stupanj 5

Sigurnost parikalcitol kapsula procijenjena je u jednom 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 88 bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću stupnja 5. Nije zapažena statistički značajna razlika u pojavi hiperkalcijemije između bolesnika liječenih parikalcitolom i bolesnika koji su primali placebo (parikalcitol 1/61, 2% vs placebo 0/26, 0%) niti u povišenju umnoška kalcija i fosfora (parikalcitol 6/61, 10% vs placebo 1/26, 4%).

Sve nuspojave, kliničke i laboratorijske, koje su barem moguće bile povezane s parikalcitolom, navedene su u Tablici 4 prema organskim sustavima 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 4. Nuspojave zabilježene u pivotalnim studijama faze III kod CKD bolesnika stupnja 5

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Poremećaji živčanog sustava	Omaglica	Često
Poremećaji probavnog sustava	Proljev, gastroezofagealna refluksna bolest	Često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalcijemija, hipokalcijemija, smanjen apetit	Često
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Osjetljivost dojki	Često

Sljedeće nuspojave su zabilježene u kliničkim ispitivanjima sa parikalcitol otopinom za injekcije i u ispitivanjima nakon stavljanja lijeka u promet uključujući i ispitivanja u neodobrenim indikacijama („off-label“) sa parikalcitol kapsulama.

Organski sustav	Nuspojava	Učestalost
Pretrage	Produženo vrijeme krvarenja, povišena vrijednost aspartat-aminotransferaze, poremećeni nalazi laboratorijskih pretraga, smanjena tjelesna težina	Manje često
	Povišen kreatinin u krvi*	Manje često
	Povišen umnožak kalcija i fosfora (Ca×P)	Nepoznato [†]
Srčani poremećaji	Zastoj srca, aritmija, undulacija atrija	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija, leukopenija, limfadenopatija	Manje često
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, disgeuzija	Često
	Koma, cerebrovaskularni događaj, tranzitorni ishemski napadaj, sinkopa, mioklonus, hipoestezija, parestezija, omaglica	Manje često
Poremećaji oka	Glaukom, konjunktivitis	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Poremećaj uha	Manje često
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Plućni edem, astma, dispneja, epistaksia, kašalj	Manje često
Poremećaji probavnog sustava	Rektalno krvarenje, kolitis, proljev, gastritis, dispepsija, disfagija, bol u abdomenu, konstipacija, mučnina, povraćanje, suha usta, poremećaj probavnog sustava	Manje često
	Krvarenje u probavnom sustavu	Nepoznato
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Pruritus	Često
	Bulozni dermatitis, alopecija, hirzutizam, osip, hiperhidroza	Manje često
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Artralgija, ukočenost zglobova, bol u ledima, trzanje mišića, mijalgija	Manje često
Endokrini poremećaji	Hipoparatioreza	Često
	Hiperparatioreza	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalcijemija, hiperfosfatemija	Često
	Hiperkalijemija, hipokalcijemija, anoreksija	Manje često
Infekcije i infestacije	Sepsa, pneumonija, infekcija, faringitis, vaginalna infekcija, gripa	Manje često
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	Rak dojke	Manje često

Krvožilni poremećaji	Hipertenzija, hipotenzija	Manje često
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Poremećaj hoda, edem, periferni edem, bol, bol na mjestu primjene, pireksija, bol u prsištu, pogoršanje stanja, astenija, opće loše stanje, žed	Manje često
Poremećaji imunološkog sustava	Preosjetljivost	Manje često
	Edem grkljana, angioedem, urtikarija	Nepoznato
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	Bol u dojkama, erektilna disfunkcija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Stanje konfuzije, delirij, depersonalizacija, agitacija, nesanica, nervoza	Manje često

*Ova nuspojava je zabilježena u ispitivanjima u preddijaliznih bolesnika (vidjeti dio 4.4)

† U ispitivanju van odobrenih indikacija („off label“) liječenje parikalcitolom je rezultiralo statistički značajno većom srednjom promjenom u odnosu na početne vrijednosti finalnog liječenja Ca×P u usporedbi s placebom.

Prijavljanje 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 traži se 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 njegove obustave, i uključuje prehranu siromašnu kalcijem, obustavu nadomjestaka kalcija, mobilizaciju bolesnika, ispravljanja moguće neravnoteže tekućina i elektrolita, procjene promjena na elektrokardiogramu (kritično u bolesnika koji primaju digitalis) i hemodialize ili peritonejske dijalize dijalizatom bez kalcija, bude li potrebno.

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 vrati unutar normalnih granica.

Parikalcitol se ne uklanja značajno dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, Ostali paratiroidni agensi
ATK oznaka: H05BX02

Mehanizam djelovanja

Parikalcitol je sintetski, biološki aktivavan analog kalcitriola sa svojstvima vitamina D, koji sadrži modifikacije u postraničnom lancu (D_2) 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 paratiroidnoj žljezdi, pri čemu ne povisuje VDR u crijevu i slabije djeluje na resorpciju kosti. Parikalcitol pojačava i ekspresiju receptora osjetljivih na kalcij (CaSR) u paratiroidnoj žljezdi. Na taj način parikalcitol, inhibicijom proliferacije u paratiroidnoj žljezdi i smanjenjem sinteze i lučenja PTH-a, snižava raznu 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, Stupnjevi 3-4

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 mjerjenja. 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 hiperparatiroidizma. 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.

Kronična bubrežna bolest, Stupanj 5

U 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 mjerjenja.

Pedijatrijski klinički podaci za parikalcitol otopinu 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 hemodializi. Šestoro najmlađih bolesnika liječenih parikalcitolom i.v. bili su između 5 i 12 godina starosti. Početna doza parikalcitola i.v. bila je $0,04 \mu\text{g}/\text{kg}$ 3 puta na tjedan, bazirano na početnoj vrijednosti iPTH manjoj od $500 \text{ pg}/\text{ml}$ ili $0,08 \mu\text{g}/\text{kg}$ 3 puta na tjedan, bazirano na početnoj vrijednosti iPTH $\geq 500 \text{ pg}/\text{ml}$. Doza parikalcitola i.v. je prilagođena u povećanju od $0,04 \mu\text{g}/\text{kg}$ ovisno o serumskoj razini iPTH, kalcija te umnoška kalcija i fosfora. 67% bolesnika liječenih parikalcitolom i.v. i 14% liječenih placebom su završili ispitivanje. 60% bolesnika u skupini koja je primala parikalcitol i.v. imalo je smanjenje početne vrijednosti iPTH za 30% u 2 uzastopna mjerjenja 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 $0,24 \text{ mikrograma}/\text{kg}$ srednja absolutna bioraspoloživost je bila približno 72%; maksimalna plazmatska koncentracija (C_{\max}) je bila $0,630 \text{ ng}/\text{ml}$ ($1,512 \text{ pmol}/\text{ml}$) nakon 3 sata, a područje ispod krivulje koncentracije i vremena ($AUC_{0-\infty}$) je bilo $5,25 \text{ ng}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ($12,60 \text{ pmol}\cdot\text{h}/\text{ml}$). Srednja absolutna bioraspoloživost parikalcitola u bolesnika na hemodializi (HD) i peritonejskoj dijalizi (PD) je 79%, odnosno 86%, s gornjom granicom 95%-tnog intervala pouzdanosti od 93%, odnosno 112%. Studija

HALMED

19 - 06 - 2020

ODOBRENO

interakcije s hranom u zdravih osoba pokazala je da su C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ nepromijenjeni kada se parikalcitol primjenjuje uz obrok bogat masnoćama u odnosu na primjenu natašte. Stoga se Parkol kapsule mogu primjenjivati bez obzira na uzimanje hrane.

Vrijednosti C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ 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 volumen distribucije nakon doze parikalcitola od 0,24 mikrograma/kg u zdravih osoba je 34 litre.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene 3H -parikalcitola u dozi od 0,48 mikrograma/kg, ishodišni lijek se značajno metabolizira sa samo 2% nepromijenjenog lijeka koji se izlučuje fecesom, a u urinu nije nađen ishodišni lijek. Oko 70% radioaktivnosti se eliminira fecesom, a 18% je nađeno u urinu. Većina sistemske izloženosti potječe od ishodišnog lijeka. Dva manja metabolita povezana s parikalcitolom su identificirana u ljudskoj plazmi. Jedan metabolit je identificiran kao 24(R)-hidroksi parikalcitol, dok je drugi metabolit neidentificiran. 24(R)-hidroksi parikalcitol je manje aktivан od parikalcitola u supresiji PTH u *in vivo* modelu na štakorima.

In vitro podaci pokazuju da se parikalcitol metabolizira putem mnogih jetrenih i ne-jetrenih 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 direktnе glukuronidacije.

Eliminacija

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. Hemodializa u biti nema učinak na eliminaciju parikalcitola.

Posebne skupine bolesnika

Stariji bolesnici

Farmakokinetika parikalcitola nije ispitivana u bolesnika starijih od 65 godina.

Pedijatrijski bolesnici

Farmakokinetika parikalcitola nije ispitivana u bolesnika mlađih od 18 godina.

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 s intravenskim parikalcitolom, raspoloživost parikalcitola (0,24 mikrograma/kg) je uspoređivana u bolesnika s blagim (n=5) i umjerenim (n=5) oštećenjem funkcije jetre (u skladu s Child-Pugh metodom) i u 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 je ispitivana 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 hemodializi (HD) i n=8 na peritonejskoj dijalizi (PD)]. Slično endogenom 1,25(OH)₂D₃, oštećenje funkcije bubrega ima značajan učinak na farmakokinetiku parikalcitola nakon oralne primjene kao što je prikazano u Tablici 5. U usporedbi s rezultatima zdravilja

osoba, pokazano je smanjenje CL/F i produženo poluvrijeme u bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti 3., 4. i 5. stupnja.

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

Farmakokinetički parametar	Zdrave osobe	CKD stupanj 3	CKD stupanj 4	CKD stupanj 5	
				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 parikalcitol 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

Jasni nalazi dobiveni ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u glodavaca i pasa općenito su pripisani djelovanju parikalcitola na kalcijemiju. Učinci koji nisu vidljivo povezani s hiperkalcemijom uključuju 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. Primjećeno je da parikalcitol primijenjen u dozama toksičnim za ženu štakora utječe na sposobnost preživljavanja fetusa i značajno povećava perinatalnu i postnatalnu smrtnost mладunčadi.

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

Studije kancerogenosti u glodavaca nisu pokazale nikakav posebni rizik za uporabu u 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	2 mikrograma
želatina	želatina
glicerol	glicerol
voda	voda
titanijev dioksid (E171)	titanijev dioksid (E171)
	željezov oksid, crveni E172)

H A L M E D
19 - 06 - 2020
O D O B R E N O

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 / OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. lipnja 2020./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA