

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Zemplar 1 mikrogram meke kapsule
Zemplar 2 mikrograma meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Zemplar 1 mikrogram meke kapsule:
Jedna meka kapsula sadrži 1 mikrogram parikalcitola.

Zemplar 2 mikrograma meke kapsule:
Jedna meka kapsula sadrži 2 mikrograma parikalcitola.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Zemplar 1 mikrogram meke kapsule: Jedna meka kapsula sadrži 0,71 mg etanola.

Zemplar 2 mikrograma meke kapsule: Jedna meka kapsula sadrži 1,42 mg etanola.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapsula, meka.

Zemplar 1 mikrogram meke kapsule: ovalna, siva meka kapsula s otisnutom oznakom ZA.

Zemplar 2 mikrograma meke kapsule: ovalna, narančasto-smeđa meka kapsula s otisnutom oznakom ZF

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Zemplar 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.

Zemplar je indiciran za sprječavanje i liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u odraslih bolesnika s kroničnom 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

Zemplar 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 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 $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$), potrebno je smanjiti dozu ili obustaviti primjenu vezača fosfata na bazi kalcija. Alternativno se može smanjiti doza ili privremeno prekinuti primjena Zemplara. Ako je primjena prekinuta, lijek treba ponovno uvesti u nižoj dozi kada serumski kalcij i umnožak kalcija i fosfora budu u ciljnom rasponu.

Kronična bubrežna bolest (KBB) 5. stupnja

Zemplar se primjenjuje tri puta tjedno svaki drugi dan.

Početna doza

Početna doza Zemplara 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:

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

ILI

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

Nakon uvođenja liječenja, tijekom perioda titracije doze i kod istodobne primjene 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 prima vezače fosfata na bazi kalcija, može se smanjiti doza ili odgoditi primjena vezača 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 $\text{iPTH} \leq 150 \text{ pg/ml}$, dozu je potrebno smanjiti za 2 do 4 mikrograma u odnosu na onu izračunatu prema posljednjem izmjerenom $\text{iPTH}/60 \text{ (pg/ml)}$ [$\text{iPTH}/7 \text{ (pmol/l)}$]. Ako je potrebno daljnje prilagođavanje, treba smanjiti dozu ili privremeno prekinuti primjenu parikalcitola kapsula dok se navedeni parametri ne normaliziraju.

Kako se iPTH približava ciljnom rasponu ($150\text{--}300 \text{ pg/ml}$), malo, individualizirano prilagođavanje doze može biti potrebno za postizanje stabilnog iPTH . U situacijama kada se praćenje iPTH , Ca ili P provodi rjeđe od jednom tjedno, može biti potreban umjereniji omjer početne i titrirane 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

Klinička ispitivanja faze 3 nisu obuhvatila bolesnike s KBB-om 3. i 4. stupnja te sekundarnim hiperparatireoidizmom nakon transplantacije bubrega. Na temelju objavljene literature, za bolesnike s KBB-om 3. i 4. stupnja te sekundarnim hiperparatireoidizmom nakon transplantacije bubrega početna doza i algoritam titracije doza isti su kao za bolesnike s nativnim KBB-om 3. i 4. stupnja te 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 Zemplar u djece mlađe od 10 godina nisu ustanovljene.

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

Početna doza

Preporučena početna doza parikalcitola kapsula je 1 mikrogram primijenjen 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 Zemplar u djece s kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja nije ustanovljena.

Stariji bolesnici

Sveukupno nisu zabilježene razlike u sigurnosti i djelotvornosti u starijih bolesnika ($65\text{--}75$ godina) u usporedbi s mlađim bolesnicima, ali se ne može isključiti povećana osjetljivost nekih starijih bolesnika.

Način primjene

Za peroralnu primjenu. Zemljak se može uzimati s hranom ili bez nje.

4.3. Kontraindikacije

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

Parikalcitrol 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 dovesti do bolesti usporene pregradnje kostiju. Praćenje bolesnika i individualizirano titriranje doze su potrebni 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 prekinuti 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 parikalcitrolom zbog povećanog rizika od 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 parikalcitrolom (vidjeti dio 4.5).

U predijaliznih bolesnika, parikalcitrol, 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.

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

Upozorenje o pomoćnim tvarima:

Jedna kapsula od 1 mikrograma sadrži 0,71 mg alkohola (etanola), a jedna kapsula od 2 mikrograma sadrži 1,42 mg alkohola (etanola). Količina alkohola u kapsuli ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 1 ml piva ili vina.

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 od 200 mg primijenjenih dvaput na dan (BID) tijekom 5 dana na farmakokinetiku parikalcitola u kapsulama ispitivan je u zdravih osoba. C_{max} parikalcitola minimalno se promijenio, no $AUC_{0-\infty}$ se gotovo udvostručio u prisutnosti ketokonazola. Srednji poluvijek parikalcitola iznosio je 17 sati u prisutnosti ketokonazola, u usporedbi s 9,8 sati, koliko je iznosio kada se parikalcitrol primjenjivao u monoterapiji (vidjeti dio 4.4). Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da nije vjerojatno da će maksimalno povećanje vrijednosti AUCINF peroralno ili intravenski primijenjenog parikalcitola biti veće od približno dvostrukog zbog interakcije s ketokonazolom.

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 parikalcitrolom.

Fosfati ili pripravci vitamina D ne smiju se uzimati istodobno s parikalciolom zbog povećanog rizika od 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 Zemplar kapsula.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

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

Dojenje

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

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinke parikalcitola na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Zemplar zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost parikalciol kapsula je procjenjivana u tri 24-tjedna, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična klinička ispitivanja koja su uključivala 220 odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti 3. i 4. stupnja te u jednom 12-tjednom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom, multicentričnom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 88 odraslih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti 5. stupnja. Uz to postoje iskustva nakon stavljanja parikalciol kapsula u promet iz triju dodatna ispitivanja u odraslih bolesnika i dvaju ispitivanja u djece. Najčešće zabilježene nuspojave u bolesnika liječenih parikalciolom 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 Zemplar 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 Zemplar i 6% (8/137) u bolesnika koji su primali placebo.

Tablični popis nuspojava

Sve nuspojave povezane sa Zemlar kapsulama 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 Zemlar 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

U djece u dobi od 10 godina i starije priroda sigurnosnog profila slična je onoj u odraslih. Nuspojave kod bolesnika liječenih parikalcitolom bile su hiperkalcijemija (4/47, 9%), hiperfosfatemija (2/47, 4%), glavobolja (1/47, 2%) i mučnina (1/47, 2%).

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 Zemplar kapsula može uzrokovati hiperkalcijemiju, hiperkalciuriju, hiperfosfatemiju i prekomjernu supresiju PTH-a. Visok unos kalcija i fosfata istodobno sa Zemplar kapsulama može dovesti do sličnih poremećaja.

Liječenje bolesnika s klinički značajnom hiperkalcijemijom sastoji se od trenutnog smanjenja doze parikalcitola ili privremenog prekida njegove primjene i po potrebi uključuje prehranu s niskim udjelom kalcija, prekid primjene nadomjestaka kalcija, mobilizaciju bolesnika, ispravljanje moguće neravnoteže tekućina i elektrolita, procjenu promjena na elektrokardiogramu (kritično u bolesnika koji primaju digitalis) i hemodijalizu ili peritonejsku dijalizu 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, povišena ureja 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 receptora vitamina D (VDR). Parikalcitol selektivno pojačava ekspresiju VDR-a u paratireoidnim žlijezdama, pri čemu ne povisuje VDR u crijevu i slabije djeluje na resorpciju kosti. Parikalcitol pojačava i ekspresiju receptora osjetljivih na kalcij (CaSR) u paratireoidnim žlijezdama. Na taj način parikalcitol, inhibicijom proliferacije u paratireoidnoj žlijezdi 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 odstupanja u razinama 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

Kod 91% bolesnika liječenih parikalciol kapsulama i 13% bolesnika koji su primali placebo ($p < 0,001$) postignuta je primarna mjera ishoda za djelotvornosti, tj. smanjenje početne vrijednosti iPTH za $\geq 30\%$ utvrđeno barem dvama uzastopnim mjerenjima. Serumska alkalna fosfataza specifična za kosti kao i serumski osteokalcin su značajno smanjeni ($p < 0,001$) kod bolesnika liječenih parikalciol kapsulama u usporedbi s placebom, što je povezano s korekcijom visoke metaboličke aktivnosti u kostima zbog sekundarnog hiperparatiroidizma. U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u onih liječenih parikalciol kapsulama nije zabilježeno pogoršanje parametara funkcije bubrega - procijenjene brzine glomerularne filtracije (primjenom MDRD formule) i serumske razine kreatinina. Kod značajno više bolesnika liječenih parikalciol kapsulama je zabilježeno smanjenje proteina u urinu u usporedbi s onima koji su primali placebo, mjereno polukvantitativnim test-trakama.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost parikalciol 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 slijepe faze ispitivanja ukupno je 18 bolesnika primilo parikalciol 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%) parikalciolom liječenih bolesnika i 89% bolesnika koji su primali placebo završilo je 12-tjednu slijepu fazu ispitivanja.

Početna doza parikalciol 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 slijepe faze, 13 bolesnika liječenih parikalciolom i 16 bolesnika koji su primali placebo liječeni su parikalciol 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 razine iPTH za $\geq 30\%$ utvrđeno dvama uzastopnim mjerenjima	Konačni iPTH unutar KDOQI ciljnih raspona*
Slijepa faza		
Placebo	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)

Faza/Liječenje	Smanjenje početne vrijednosti razine iPTH za $\geq 30\%$ utvrđeno dvama uzastopnim mjeranjima	Konačni iPTH unutar KDOQI ciljnih raspona*
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 slijepe 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 ($p < 0,001$) postignuta je primarna mjera ishoda za djelotvornost, tj. smanjenje početne vrijednosti iPTH za $\geq 30\%$ utvrđeno barem dvama uzastopnim mjeranjima.

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

Sigurnost i djelotvornost i.v. formulacije lijeka Zemplar ispitivale su se u 12-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju provedenom u 29 pedijatrijskih bolesnika u dobi od 5 do 19 godina s bubrežnom bolešću u završnoj fazi koji su bili na hemodijalizi. Šestoro najmlađih bolesnika liječenih Zemplaram i.v. imalo je između 5 i 12 godina. Početna doza Zemplara 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 Zemplara i.v. povećavala se u koracima od 0,04 $\mu\text{g/kg}$ ovisno o serumskoj razini iPTH, kalcija te umnoška kalcija i fosfora. Ispitivanje je dovršilo 67% bolesnika liječenih Zemplaram i.v. i 14% onih koji su primali placebo. Smanjenje početne vrijednosti iPTH za 30% prilikom dva uzastopna mjerenja opaženo je u 60% ispitanika u skupini koja je primala Zemplar i.v. u usporedbi s 21% bolesnika iz skupine koja je dobivala placebo. 71% bolesnika iz skupine koja je dobivala placebo isključeno je iz ispitivanja zbog pretjeranog porasta razine iPTH. Niti jedan bolesnik u skupini koja je primala Zemplar 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 odraslih 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 kod bolesnika na hemodijalizi (HD) i peritonejskoj dijalizi (PD) je 79%, odnosno 86%, s gornjom granicom 95%-tnog intervala pouzdanosti od 93%, odnosno 112%. Ispitivanje interakcije s hranom kod zdravih osoba pokazalo 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 Zemplar kapsule mogu primjenjivati bez obzira na uzimanje hrane.

Vrijednosti C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ parikalcitola proporcionalno su se povećavale 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 postignuto je unutar 7 dana.

Distribucija

Parikalcitol se u velikoj mjeri veže za proteine plazme (> 99,9 %). Omjer koncentracija parikalcitola u krvi i plazmi iznosio 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 vezivala 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 eliminiralo fecesom, a 18% je nađeno u urinu. Većina sistemske izloženosti potjecala je 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 bio je u skladu s poluvijekom i učestalošću 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 $AUC_{0-\infty}$ $2,63 \pm 0,76$ ng•h/ml. U pedijatrijskih bolesnika s KBB-om 4. stupnja C_{max} bio je $0,14 \pm 0,05$ ng/ml, a $AUC_{0-\infty}$ $3,12 \pm 0,91$ 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 lijeka Zemplar 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 jednokratne 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(OH)₂D₃, 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 ± 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±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

* Mjereno pri koncentraciji parikalcitola od 15 nM.

Nakon peroralne primjene parikalcitola kapsula, farmakokinetički profil parikalcitola bio je usporediv za kroničnu bubrežnu bolest 3. - 5. stupnja. Stoga nisu potrebne posebne prilagodbe doze osim onih preporučenih (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 hiperkalcemijom 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 parikalcitola se nije pokazao genotoksičnim.

Ispitivanja kancerogenosti u glodavaca nisu pokazale 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
butilhidroksitoluen

Ovojnica kapsule:

<u>1 mikrogram</u>	<u>2 mikrograma</u>
želatina	želatina
glicerol	glicerol
voda	voda
titanijev dioksid (E171)	titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crni (E172)	željezov oksid, crveni (E172)
	željezov oksid, žuti (E172)

Crna tinta:

propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
poli(vinilacetat)ftalat
makrogol 400
amonijev hidroksid

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

2 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/fluoropolimer/Al blisteri sa 7 kapsula. Svaka kutija sadrži 4 blistera, odnosno 28 kapsula.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AbbVie d.o.o.
Strojarska cesta 20
10000 Zagreb

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

Zemlar 1 mikrogram: HR-H-316273011

Zemlar 2 mikrograma: HR-H-374239440

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. travnja 2009.

Datum posljednje obnove odobrenja: 31. ožujka 2021.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13. prosinac 2022.