

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Zemplar 1 mikrogram měkké tobolky
Zemplar 2 mikrogramy měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka přípravku Zemplar 1 mikrogram obsahuje 1 mikrogram parikalcitolu.
Jedna tobolka přípravku Zemplar 2 mikrogramy obsahuje 2 mikrogramy parikalcitolu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka přípravku Zemplar 1 mikrogram obsahuje 0,71 mg ethanolu.
Jedna tobolka přípravku Zemplar 2 mikrogramy obsahuje 1,42 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

tobolka 1 mikrogram: oválné, šedé měkké tobolky s potiskem ZA
tobolka 2 mikrogramy: oválné, oranžovohnědé měkké tobolky s potiskem ZF

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Zemplar je indikován u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 až 16 let k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4.

Přípravek Zemplar je indikován u dospělých pacientů k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickým onemocněním ledvin stadia 5 u pacientů, kteří podstupují hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Chronické onemocnění ledvin, stadium 3 a 4

Přípravek Zemplar se užívá buď jednou denně, nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den.

Úvodní dávka

Úvodní dávka přípravku se odvozuje od výchozích hladin intaktního parathyroidního hormonu PTH (iPTH).

Tabulka 1. Úvodní dávka

Výchozí hladina iPTH	Denní dávka	Dávkování třikrát týdně*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogramy
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrogramy	4 mikrogramy

* Neužívat častěji než každý druhý den

Titrace dávky

Dávkování musí být stanoveno individuálně, v závislosti na sérových nebo plazmatických hladinách iPTH, včetně monitorování sérových hladin kalcia a fosforu. Tabulka 2 uvádí navrhovaný postup k titraci dávek.

Tabulka 2. Titrace dávky

Hladina iPTH ve vztahu k výchozím hodnotám	Úprava dávek ve 2 až 4 týdenních intervalech	
	Denní dávka	Dávkování třikrát týdně ¹
stejná nebo zvýšená	zvýšení	zvýšení
snížení o < 30 %	1 mikrogram	2 mikrogramy
snížení o ≥ 30 %, ≤ 60 %	beze změny	beze změny
snížení o > 60 %	snížení ²	snížení ²
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogramy

¹ Neužívat častěji než každý druhý den.

² Jestliže pacient užívá nejnižší dávku v dávkovacím schématu jednou denně nebo třikrát týdně, a je nutné snížení dávky, lze snížit i frekvenci dávkování.

Sérové hladiny kalcia mohou být pečlivě sledovány po zahájení léčby a v průběhu období titrace dávek. Pokud je zjištěna hyperkalcemie nebo přetrvává zvýšení kalcio-fosfátového produktu nad 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), je nutné dávku kalciového vazače fosfátů snížit nebo jeho podávání přerušit. Alternativně je také možno snížit nebo dočasně léčbu přípravkem Zemplar přerušit. Je-li léčba přípravkem Zemplar přerušena, tak se při jejím opětovném nasazení, jakmile jsou sérové hladiny kalcia a kalcio-fosfátového produktu v požadovaném rozmezí, musí začít s nižší dávkou.

Chronické onemocnění ledvin, stádium 5

Přípravek Zemplar se užívá třikrát týdně každý druhý den.

Úvodní dávka

Úvodní dávka přípravku Zemplar v mikrogramech se odvozuje od výchozích hladin iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7] až do maximální úvodní dávky 32 mikrogramů.

Titrace dávky

Následné dávkování musí být stanoveno individuálně, v závislosti na hladinách iPTH a sérových hladinách kalcia a fosforu. Navrhovaná titrace dávek tobolek parikalcitolu se vypočítá z následujícího vzorce:

$$\text{Titrační dávka (mikrogramy)} = \frac{\text{nejaktuálnější hladina iPTH (v pg/ml)}}{60}$$

NEBO

$$\text{Titrační dávka (mikrogramy)} = \frac{\text{nejaktuálnější hladina iPTH (v pmol/l)}}{7}$$

Sérové hladiny kalcia a fosforu mají být pečlivě sledovány po zahájení léčby, během období titrace dávek a při společném užívání se silnými inhibitory P450 3A. Pokud jsou pozorovány zvýšené sérové hladiny kalcia nebo zvýšení součinu Ca x P a pacient užívá kalciové vazače fosfátů, je třeba dávku

kalciových vazačů fosfátů snížit, nebo lék vysadit, případně lze pacienta převést na jiný vazač fosfátů bez obsahu kalcia.

Je-li hladina sérového kalcia $> 11,0$ mg/dl ($2,8$ mmol/l), hodnota součinu $\text{Ca} \times \text{P} > 70$ mg²/dl² ($5,6$ mmol²/l²) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml, má být dávka snížena na dávku o 2 až 4 mikrogramů nižší, než je dávka vypočtená dle nejaktuálnějšího iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Jsou-li potřeba další úpravy, pak má být dávka tobolek parikalcitolu snížena nebo dávkování přerušeno, dokud se tyto parametry neznormalizují.

I když hladina iPTH dosahuje požadovaného rozmezí (150–300 pg/ml), mohou být z důvodu dosažení stabilní hladiny iPTH nutné malé, individuálně přizpůsobené úpravy dávkování. V situacích, kdy jsou hladiny iPTH, Ca či P sledovány s menší frekvencí než jednou týdně, je oprávněné užít nižší úvodní dávku a pozvolnější titraci dávky.

Zvláštní skupiny pacientů

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba žádná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s dávkováním u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

Pacienti po transplantaci ledviny

Pacienti po transplantaci ledviny s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 3 a 4 a sekundárním hyperparathyroidismem nebyli v klinických studiích fáze 3 studováni. Na základě údajů publikovaných v literatuře je počáteční dávka a algoritmus titrace dávky u pacientů po transplantaci ledviny s CKD stadia 3 a 4 a se sekundárním hyperparathyroidismem stejný jako u pacientů s CKD stadia 3 a 4 bez transplantace ledviny a sekundárním hyperparathyroidismem. Sérové hladiny vápníku a fosforu mají být pečlivě monitorovány po zahájení léčby, během titrační periody a při současném podávání silných inhibitorů cytochromu P450 3A.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Zemplar tobolky u dětí ve věku do 10 let nebyla dosud stanovena.

Chronické onemocnění ledvin, stadium 3 a 4 (pacienti ve věku od 10 do 16 let)

Úvodní dávka

Doporučená počáteční dávka tobolek parikalcitolu je 1 mikrogram, podávaná třikrát týdně, ne častěji než jednou za dva dny.

Titrace dávky

Následné dávkování má být individuální a založené na iPTH, sérových hladinách vápníku a fosforu tak, aby byla udržována hladina iPTH mezi 35 a 69 pg/ml (stadium 3) nebo 70 a 110 pg/ml (stadium 4).

Dávka parikalcitolu může být postupně zvyšována o 1 mikrogram každé 4 týdny, s dodržением režimu dávkování třikrát týdně. Dávka může být kdykoli snížena o 1 mikrogram nebo může být udržována, pokud pacient dostává dávku 1 mikrogram. Podávání parikalcitolu může být zastaveno, vyžaduje-li pacient snížení dávky při dávkování 1 mikrogram třikrát týdně, a opět zahájeno, když je potřeba. Maximální dávka podávaná v klinické studii byla 7 mikrogramů v jednotlivé dávce.

Chronické onemocnění ledvin, stadium 5

Účinnost přípravku Zemplar u dětí s CKD stadia 5 nebyla dosud stanovena.

Starší pacienti

Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti mezi staršími pacienty (65–75 let) a pacienty mladšími, nelze však vyloučit vyšší citlivost u některých starších jedinců.

Způsob podání

Přípravek Zemplar může být užíván spolu s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Parikalcitol nesmí být podán pacientům s prokázanou intoxikací vitaminem D, hyperkalcemií nebo hypersenzitivitou na parikalcitol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nadměrná suprese parathormonu může mít za následek zvýšení hladin kalcia v séru a může vést k nízkoobratovému metabolickému kostnímu onemocnění. Pro dosažení odpovídajících fyziologických výsledků je nutné monitorování pacienta a individuální titrace dávky.

Pokud se rozvine klinicky významná hyperkalcemie a pacient dostává kalciové vazáče fosfátů, je nutné jejich dávku snížit nebo jejich podávání přerušit.

Chronická hyperkalcemie může být spojena s generalizovanou cévní kalcifikací a kalcifikací jiných měkkých tkání.

Současně s parikalcitolem nemají být užívány léčivé přípravky obsahující fosfáty nebo vitamin D z důvodu zvýšeného rizika vzniku hyperkalcemie a zvýšení součinu Ca x P (viz bod 4.5).

Toxicita digitalisu je znásobena při hyperkalcemii jakéhokoli původu, je tedy zapotřebí opatrnosti, pokud je digitalis předepsán spolu s parikalcitolem (viz bod 4.5).

U predialyzovaných pacientů může parikalcitol zvyšovat, stejně jako jiné aktivátory receptorů vitaminu D, hladinu kreatininu v séru, a tím snižovat odhadovanou glomerulární filtraci (estimated glomerular filtration rate (eGFR)), avšak beze změny skutečných hodnot glomerulární filtrace (glomerular filtration rate (GFR)).

Opatrnosti je zapotřebí při současném podávání parikalcitolu s ketokonazolem (viz bod 4.5).

Upozornění na složky přípravku

Jedna 1mikrogramová tobolka obsahuje 0,71 mg alkoholu (ethanolu) a jedna 2mikrogramová tobolka obsahuje 1,42 mg alkoholu (ethanolu). Množství alkoholu v jedné tobolce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 1 ml piva nebo vína.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ketokonazol

Ketokonazol je známým nespecifickým inhibítozem některých enzymů cytochromu P450. Dostupná data z *in vivo* a *in vitro* analýz naznačují, že ketokonazol může interagovat s enzymy, které jsou zodpovědné za metabolismus parikalcitolu a jiných analogů vitaminu D. Při současném podávání parikalcitolu s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti. Účinek vícečetných dávek ketokonazolu užívaných v dávce 200 mg dvakrát denně (BID) po dobu 5 dnů na farmakokinetiku tobolek parikalcitolu byl studován u zdravých osob. C_{max} parikalcitolu byl ovlivněn minimálně, ale $AUC_{0-\infty}$ byl v přítomnosti ketokonazolu přibližně zdvojnásoben. Průměrný poločas rozpadu parikalcitolu byl v přítomnosti ketokonazolu 17,0 hodin v porovnání s poločasem 9,8 hodin, pokud byl parikalcitol podáván samostatně (viz Opatření, bod 4.4). Výsledky této studie ukazují, že po perorálním nebo intravenózním podáním parikalcitolu není maximální zvýšení AUC_{INF} parikalcitolu, pramenící z jeho interakce s ketokonazolem, pravděpodobně větší než přibližně dvojnásobné.

Specifické interakční studie nebyly provedeny. Toxicita digitalisu je znásobena při hyperkalcemii jakéhokoli původu, proto je třeba opatrnosti, je-li digitalis předepsán současně s parikalcitolem.

Současně s parikalcitolem nemají být užívány léčivé přípravky obsahující fosfáty nebo vitamin D z důvodu zvýšeného rizika vzniku hyperkalcemie a zvýšení součinu Ca x P (viz bod 4.4).

Vysoké dávky přípravků s obsahem kalcia nebo thiazidových diuretik mohou zvýšit riziko hyperkalcemie.

Přípravky obsahující magnézium (např. antacida) nemají být užívány současně s přípravky obsahujícími vitamin D, protože by mohlo dojít ke vzniku hypermagnezemie.

Přípravky obsahující aluminium (např. antacida, vazače fosfátů) nemají být dlouhodobě podávány zároveň s léčivými přípravky obsahujícími vitamin D, protože by mohlo dojít ke zvýšení obsahu aluminia v krvi a vzniku aluminiové kostní toxicity.

Léčiva, která narušují střevní absorpci vitaminů rozpustných v tucích, jako je cholestyramin, mohou narušovat absorpci přípravku Zemplar tobolky.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Neexistují adekvátní údaje o použití parikalcitolu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko při jeho použití u lidí není známo, z tohoto důvodu nesmí být parikalcitol u těhotných žen užíván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení

Není známo, zda je parikalcitol vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly, že parikalcitol nebo jeho metabolity jsou v malém množství vylučovány do mateřského mléka. Při rozhodování, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu přípravkem Zemplar, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby přípravkem Zemplar pro ženu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Zemplar má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnný bezpečnostní profil

Bezpečnost tobolek parikalcitolu byla hodnocena ve třech 24týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích s 220 dospělými pacienty s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4 a v jedné 12týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické klinické studii zahrnující 88 dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 5. Navíc existuje postmarketingová zkušenost s tobolekami parikalcitolu ze tří dodatečných studií a zkušenost u pediatrické populace ze dvou studií. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených parikalcitolem byly hyperkalcemie a zvýšení kalcio-fosfátového produktu.

V klinických studiích ve stadiu 3/4 a 5 byl výskyt hyperkalcemie u přípravku Zemplar 2 % (3 pacienti ze 167) ve srovnání s placebem 0 % (0 pacientů ze 137) a zvýšení kalcio-fosfátového produktu bylo u přípravku Zemplar 11 % (19 pacientů ze 167) ve srovnání s placebem 6 % (8 pacientů ze 137).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Všechny nežádoucí účinky spojené s přípravkem Zemplar tobolky jsou uvedeny v tabulce 3 podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA, upřednostněných názvů a četnosti. Jsou používány tyto kategorie četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$),

vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky u přípravku Zemplar tobolky v klinických studiích a z postmarketingového období

Třídy orgánových systémů	Frekvence*	Nežádoucí účinek
Infekce a infestace	Méně časté	Pneumonie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
	Není známo	Angioedém, laryngeální edém
Endokrinní poruchy	Méně časté	Hypoparathyroidismus
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperkalcemie, hyperfosfatemie
	Méně časté	Snížení chuti k jídlu, hypokalcemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závratě, dysgeuzie, bolest hlavy
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Břišní diskomfort, bolesti horní poloviny břicha, zácpa, průjem, sucho v ústech, choroba gastroezofágového refluxu, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Akné, pruritus, vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové křeče, myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Citlivost prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Astenie, malátnost, periferní edém, bolest
Vyšetření	Časté	Zvýšení kalcio-fosfátového produktu
	Méně časté	Zvýšení kreatininu v krvi†, abnormální hodnoty jaterních enzymů

* Frekvenci nežádoucích účinků z postmarketingového období nelze určit a byly hlášeny jako „Není známo“.

† Tento nežádoucí účinek byl pozorován ve studiích u predializovaných pacientů (viz také bod 4.4).

Pediatrická populace

U dětí starších 10 let je povaha bezpečnostního profilu podobná tomu, který lze pozorovat u dospělých. Nežádoucí účinky u pacientů léčených parikalcitolem zahrnovaly hyperkalcemii (4/47, 9 %), hyperfosfatemii (2/47, 4 %), bolest hlavy (1/47, 2 %) a nauzeu (1/47, 2 %).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nadměrné užívání přípravku Zemplar tobolky může vést k hyperkalcemii, hyperkalcii, hyperfosfatemii a nadměrné supresi parathyroidního hormonu. Zvýšený příjem kalcia a fosfátů spolu s užíváním přípravku Zemplar tobolky může vést k podobným abnormalitám.

Léčba pacientů s klinicky významnou hyperkalcemií spočívá v okamžitém snížení dávky parikalcitolu nebo přerušení léčby parikalcitolem, dále zahrnuje dietu se sníženým přísunem kalcia a vysazení kalciových suplementů, mobilizaci pacientů, sledování dysbalancí tekutin a elektrolytů, analýzy elektrokardiografických abnormalit (především u pacientů užívajících digitalis) a hemodialýzy nebo peritoneální dialýzy proti dialyzátu bez obsahu kalcia, což je podmínkou.

Příznaky a projevy intoxikace vitaminem D, spojené s hyperkalcemií zahrnují:

Časně: slabost, bolesti hlavy, somnolence, nauzea, zvracení, sucho v ústech, zácpa, bolesti svalů, bolesti v kostech a kovová pachutí.

Pozdní: anorexie, úbytek tělesné hmotnosti, konjunktivitida (způsobená vápníkem), pankreatitida, fotofobie, rinorea, pruritus, hypertermie, snížení libida, zvýšení BUN, hypercholesterolemie, zvýšení AST a ALT, ektopické kalcifikace, hypertenze, srdeční arytmie, somnolence, smrt a vzácně rozvinutá psychóza.

Hladiny sérového kalcia je třeba opakovaně sledovat, dokud nedojde k normalizaci kalcemie. Parikalcitol nelze významně odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparathyroidální léčiva, ATC kód: H05BX02

Mechanismus účinku

Parikalcitol je syntetický, biologicky aktivní analog vitaminu D kalcitriolu s úpravou na postranním řetězci (D₂) a kruhu A (19-nor). Na rozdíl od kalcitriolu je parikalcitol selektivní aktivátor receptoru vitaminu D (VDR). Parikalcitol selektivně zvyšuje aktivaci VDR v příštítných těliscích, aniž by zvyšoval aktivaci VDR ve střevě a je méně účinný na kostní resorpci. Parikalcitol rovněž zvyšuje regulaci receptoru citlivého na kalcium v příštítných těliscích. Výsledkem této regulace je snížení hladin parathormonu (PTH) parikalcitolem inhibicí proliferace příštítných tělísek a snížením syntézy a sekrece PTH s minimálním dopadem na hladiny kalcia a fosforu. Parikalcitol může působit přímo na kostní buňky s cílem zachovat kostní objem a zlepšit mineralizační povrchy. Úprava patologických hladin PTH s normalizací homeostázy kalcia a fosforu může zabránit vzniku metabolického kostního onemocnění při chronickém onemocnění ledvin nebo ho léčit.

Klinická účinnost

Chronické onemocnění ledvin, stadium 3 a 4

Pivotní studie u dospělých

Primárního cíle z hlediska účinnosti, jenž byl definován jako nejméně dvě po sobě jdoucí snížení iPTH o $\geq 30\%$ oproti výchozí hodnotě, bylo dosaženo u 91 % pacientů léčených tobolekami parikalcitolu a u 13 % pacientů léčených placebem ($p < 0,001$). Sérová kostní specifická alkalická fosfatáza jako sérový osteokalcin byly u pacientů léčených tobolekami parikalcitolu ve srovnání s placebem signifikantně sníženy ($p < 0,001$), což souvisí s úpravou vysokého kostního obrátu z důvodu sekundárního hyperparathyroidismu. U pacientů léčených tobolekami parikalcitolu nebylo ve srovnání s pacienty léčenými placebem pozorováno zhoršení žádného z parametrů renálních funkcí při hodnocení rychlosti glomerulární filtrace a sérového kreatininu (dle rovnice MDRD = Modification of Diet in Renal Disease). Signifikantně vyšší množství pacientů léčených tobolekami parikalcitolu zaznamenalo ve srovnání s pacienty léčenými placebem snížení množství bílkoviny v moči, jež bylo hodnoceno semikvantitativně pomocí diagnostického proužku.

Studie u pediatrických pacientů

Bezpečnost a účinnost tobolek parikalcitolu byla hodnocena v 12týdenní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované, multicentrické studii u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 16 let s CKD stadia 3 a 4. 18 pacientů dostávalo tobolky parikalcitolu a 18 pacientů dostávalo placebo během zaslepené fáze studie. Průměrný věk pacientů byl 13,6 let, 69 % bylo ženského pohlaví, 86 % bylo kavkazské rasy a 8 % byli Asiati. Sedmdesát dva procent (72 %) pacientů léčených parikalcitolem a 89 % pacientů léčených placebem dokončilo 12týdenní zaslepenou fázi léčby.

Úvodní dávka tobolek parikalcitolu byla 1 mikrogram třikrát týdně. iPTH, sérové hladiny kalcia a fosforu byly monitorovány každé 2 až 4 týdny s cílem udržovat tyto hladiny v rozmezí pro CKD stadia 3 a 4. Počínaje týdnem 4 mohly být dávky postupně zvyšovány o 1 mikrogram každé 4 týdny v závislosti na sledování bezpečnosti a vyhodnocování krevního obrazu. Dávka mohla být kdykoli snížena o 1 mikrogram nebo udržována, pokud pacient dostával dávku 1 mikrogram. Maximální dovolená dávka byly 3 mikrogramy třikrát týdně.

Po 12týdenní zaslepené fázi bylo 13 pacientů, kteří dostávali parikalcitol, a 16 pacientů, kteří dostávali placebo, léčeno v otevřené fázi tobolkami parikalcitolu. Ačkoli byla maximální dovolená dávka 16 mikrogramů třikrát týdně, nejvyšší podávaná dávka byla 7 mikrogramů třikrát týdně.

Primárním cílem z hlediska účinnosti byl poměr pacientů ve stadiu 3 a 4, kteří dosáhli dvě po sobě jdoucí $\geq 30\%$ snížení hladin iPTH oproti výchozím hodnotám. Byly hodnoceny také konečné hladiny iPTH v rámci cílového rozmezí. Výsledky viz tabulka 4.

Tabulka 4. Změny v iPTH od výchozích hodnot u CKD stadia 3 a 4 v Pediatrické studii

Fáze/Léčba	Dvě po sobě jdoucí $\geq 30\%$ snížení hladin iPTH oproti výchozím hodnotám	Konečné hladiny iPTH v rámci cílového rozmezí*
Zaslepená fáze		
Placebo	0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)
Parikalcitol	5/18 (27,8 %)**	6/18 (33,3 %)***
Otevřená fáze		
Z placebo na parikalcitol	7/16 (43,8 %)	6/16 (37,5 %)
Z parikalcitolu na parikalcitol	5/13 (38,5 %)	2/13 (15,4 %)
* CKD stadia 3: 35 až 69 pg/ml; CKD stadia 4: 70 až 110 pg/ml. ** $p < 0,05$ v porovnání s placebem *** $p = 0,128$ v porovnání s placebem		

Během zaslepené fáze byl rozdíl mezi skupinami v průměrné změně z výchozí hladiny iPTH ke každé další návštěvě statisticky významný ($p < 0,05$). Podobně byl statisticky významný ($p < 0,05$) rozdíl mezi skupinami v průměrné procentuální změně z výchozí hladiny ke každé další návštěvě. U žádné z dalších analýz sekundární účinnosti nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinami.

Chronické onemocnění ledvin, stadium 5

Pivotní studie u dospělých

Primárního cíle z hlediska účinnosti, jež byl definován jako nejméně dvě po sobě jdoucí snížení iPTH o $\geq 30\%$ oproti výchozí hodnotě, bylo dosaženo u 88 % pacientů léčených tobolkami parikalcitolu a u 13 % pacientů léčených placebem ($p < 0,001$).

Pediatrická klinická data, vztahující se k přípravku Zemplar injekce (IV)

Bezpečnost a účinnost přípravku Zemplar i.v. byla hodnocena v 12týdenní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s 29 dětskými pacienty ve věku 5–19 let v konečném stadiu onemocnění ledvin na hemodialýze. Šesti nejmladším pacientům, kteří byli v této studii léčeni přípravkem Zemplar i.v., bylo 5–12 let. Úvodní dávka přípravku Zemplar i.v. byla 0,04 mikrogramů/kg třikrát týdně v závislosti na výchozí hodnotě iPTH menší než 500 pg/ml, nebo 0,08 mikrogramů/kg

tříkrát týdně v závislosti na výchozí hodnotě $iPTH \geq 500$ pg/ml. Dávka přípravku Zemplar i.v. byla upravována po přírůstcích 0,04 mikrogramů/kg v závislosti na hodnotách sérového $iPTH$, kalcia a součinu $Ca \times P$. Tuto studii dokončilo 67 % pacientů léčených přípravkem Zemplar i.v. a 14 % pacientů užívajících placebo. 60 % subjektů ze skupiny pacientů léčených přípravkem Zemplar i.v. zaznamenalo 2 po sobě jdoucí 30% poklesy $iPTH$ oproti výchozím hodnotám, v porovnání s 21 % pacientů ve skupině léčené placebem. 71 % pacientů léčených placebem bylo ze studie vyřazeno kvůli nadměrnému zvýšení hodnot $iPTH$. Hyperkalcemie nevznikla u žádného ze sledovaných subjektů, jak ve skupině pacientů léčených přípravkem Zemplar i.v., tak ve skupině pacientů na placebo. Nejsou dostupné žádné údaje o pacientech mladších 5 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Parikalcitol je velmi dobře vstřebáván. Průměrná absolutní biologická dostupnost parikalcitolu po perorálním podání v dávce 0,24 mikrogramů/kg byla u zdravých dospělých subjektů přibližně 72 %; maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) byla za 3 hodiny po podání 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) a plocha pod křivkou koncentrace/čas ($AUC_{0-\infty}$) byla 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Průměrná absolutní biologická dostupnost byla u pacientů na hemodialýze 79 % a u pacientů na peritoneální dialýze 86 % s horní hranicí 93 % u hemodialýzy a 112 % u peritoneální dialýzy při 95% intervalu spolehlivosti. Studie hodnotící interakci s potravou provedená u zdravých subjektů ukázala, že C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ zůstávaly beze změn při podání parikalcitolu spolu s vysoce tučným jídlem v porovnání se stavem nalačno. Z tohoto důvodu může být přípravek Zemplar tobolky užíván nezávisle na jídle.

C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ parikalcitolu se u zdravých dospělých subjektů proporcionálně zvyšovaly v dávkovacím rozmezí od 0,06 do 0,48 mikrogramů/kg. Po vícečetném dávkování u zdravých subjektů, ať při podávání denně nebo tříkrát týdně, byla expozice v ustáleném stavu dosažena během sedmi dnů.

Distribuce

Parikalcitol se rozsáhle váže na plazmatické proteiny (> 99 %). Poměr mezi hladinou parikalcitolu v krvi a jeho koncentrací v plazmě byl v průměru 0,54 v rozmezí koncentrací od 0,01 do 10 ng/ml (0,024 do 24 pmol/ml), což ukazuje, že velmi malé množství léčiva přechází do krevních buněk. Průměrný zdánlivý distribuční objem po podání parikalcitolu v dávce 0,24 mikrogramů/kg byl u zdravých dospělých subjektů 34 litrů.

Biotransformace

Po perorálním podání dávky 0,48 mikrogramů/kg 3H -parikalcitolu byla výchozí léčivá látka rozsáhle metabolizována a pouze asi 2 % dávky se vyloučilo v nezměněné formě ve stolici, přičemž v moči nebyla detekována žádná výchozí látka. Přibližně 70 % radioaktivity bylo vyloučeno stolicí a 18 % se objevilo v moči. Největší podíl systémové expozice pochází z výchozí léčivé látky. V plazmě byly detekovány dva metabolity související s parikalcitolem. Jeden byl identifikován jako 24(R)-hydroxy parikalcitol, zatímco další identifikován nebyl. 24(R)-hydroxy parikalcitol je méně účinný než parikalcitol v *in vivo* modelu suprese PTH (parathyroidního hormonu) u potkana.

Údaje *in vitro* naznačují, že parikalcitol je metabolizován několika hepatálními a non-hepatálními enzymy včetně mitochondriálního CYP24 a rovněž CYP3A4 a UGT1A4. Mezi identifikované metabolity patří produkt 24(R)-hydroxylace a rovněž 24,26- a 24,28-dihydroxylace a přímé glukuronidace.

Eliminace

Parikalcitol je primárně vylučován hepatobiliárně.

U zdravých subjektů je průměrný biologický poločas parikalcitolu v hodnoceném dávkovacím rozmezí 0,06 až 0,48 mikrogramů/kg pět až sedm hodin. Stupeň akumulace odpovídal biologickému poločasu a frekvenci dávkování. Provedení hemodialýzy nemělo na eliminaci parikalcitolu v podstatě žádný vliv.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetika parikalcitolu nebyla u pacientů ve věku nad 65 let studována.

Pediatrická populace

Farmakokinetika jednotlivé dávky 3 mikrogramy parikalcitolu byla charakterizována u pediatrických pacientů s CKD stadia 3 (n = 6) a stadia 4 (n = 6) ve věku od 10 do 16 let. U pediatrických pacientů s CKD stadia 3 bylo $C_{\max}$ $0,12 \pm 0,06$ ng/ml a $AUC_{0-\infty}$ bylo $2,63 \pm 0,76$ ng•h/ml. U pediatrických pacientů s CKD stadia 4 bylo $C_{\max}$ $0,14 \pm 0,05$ ng/ml a $AUC_{0-\infty}$ bylo $3,12 \pm 0,91$ ng•h/ml. $t_{1/2}$ parikalcitolu u pediatrických pacientů s CKD stadia 3 a 4 bylo $13,3 \pm 4,3$ hod, resp. $15,2 \pm 4,4$ hod.

Hodnoty $C_{\max}$, AUC, and $t_{1/2}$ parikalcitolu byly podobné mezi pediatrickými pacienty s CKD stadia 3 a stadia 4 ve věku 10–16 let.

Pohlaví

Farmakokinetika parikalcitolu byla po jednorázovém podání dávek v dávkovacím rozmezí 0,06 až 0,48 mikrogramů/kg nezávislá na pohlaví.

Porucha funkce jater

Ve studii prováděné s intravenózní formou přípravku Zemplar bylo užití parikalcitolu (v dávce 0,24 mikrogramů/kg) porovnáváno u pacientů s lehkou (n = 5) a středně těžkou (n = 5) poruchou funkce jater (v souladu s klasifikací Child-Pugh) a u subjektů s normálními jaterními funkcemi (n = 10). Farmakokinetika nevázaného parikalcitolu byla podobná u celého rozsahu jaterních funkcí hodnocených v této studii. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Vliv závažné poruchy funkce jater na farmakokinetiku parikalcitolu nebyl hodnocen.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika parikalcitolu po jeho jednorázovém podání byla charakterizována u pacientů s CKD stadia 3 nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin [n = 15, GFR (rychlost glomerulární filtrace) = 36,9 až 59,1 ml/min/1,73 m²], pacientů s CKD stadia 4 nebo závažnou poruchou funkce ledvin (n = 14, GFR = 13,1 až 29,4 ml/min/1,73 m²) a u CKD stadia 5 či v konečných stádiích onemocnění ledvin [n = 14 u hemodialyzovaných (HD) a n = 8 u pacientů s peritoneální dialýzou (PD)]. Obdobně jako u endogenního 1,25(OH)₂D₃ je farmakokinetika parikalcitolu po perorálním podání signifikantně ovlivněna poruchou funkce ledvin, jak je vidět v tabulce 5. Ve srovnání se zdravými subjekty pacienti s CKD stadia 3, 4 a 5 vykazují snížení CL (clearance)/F (filtrace) a zvýšení poločasu.

Tabulka 5. Srovnání průměrných $\pm$ SD parametrů farmakokinetiky v různých stádiích postižení ledvin versus zdravé subjekty

Parametr farmakokinetiky	Zdravé subjekty	Chronické onemocnění ledvin stadia 3	Chronické onemocnění ledvin stadia 4	Chronické onemocnění ledvin stadia 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Dávka (mikrogram/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^* (%)	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,08$

* Měřeno při koncentraci parikalcitolu 15 nmol.

Farmakokinetický profil tobolek parikalcitolu po perorálním podání u chronického onemocnění ledvin stadia 3 až 5 byl srovnatelný. Z tohoto důvodu není nutné žádné zvláštní dávkování mimo toho, které je doporučováno (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Charakteristické nálezy u studií toxicity s opakovanými dávkami u hlodavců a psů se obecně připisovaly kalcemické aktivitě parikalcitolu. K účinkům nejednoznačně souvisejícím s hyperkalcemií patřilo snížení počtu leukocytů a atrofie thymu u psů a změny hodnot APTT (zvýšení u psů a snížení u potkanů). Změny bílého krevního obrazu nebyly v klinických studiích s parikalcitolem pozorovány.

Parikalcitol neovlivňoval fertilitu u potkanů a nebyly zjištěny důkazy jeho teratogenní aktivity u potkanů nebo králíků. Vysoké dávky jiných přípravků s vitaminem D podávaných během březosti u zvířat vedly k teratogenezi. Bylo prokázáno, že parikalcitol při podání v dávkách toxických pro matku ovlivňuje životaschopnost plodů a podporuje významný vzestup perinatální a postnatální mortality novorozeneckých potkanů.

V souboru analýz genotoxicity *in vitro* a *in vivo* nebyl zjištěn genotoxický potenciál parikalcitolu.

Studie kancerogenity u hlodavců neukázaly na žádná speciální rizika při používání u lidí.

Podávané dávky parikalcitolu a/nebo jeho systémová expozice byly mírně vyšší než terapeutické dávky/systémová expozice parikalcitolu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Střední nasycené triacylglyceroly
Bezvodý ethanol
Butylhydroxytoluen

Obal tobolek

1 mikrogram	2 mikrogramy
Želatina	Želatina
Glycerol	Glycerol
Čištěná voda	Čištěná voda
Oxid titaničitý (E171)	Oxid titaničitý (E171)
Černý oxid železitý (E172)	Červený oxid železitý (E172)
	Žlutý oxid železitý (E172)

Černý inkoust

Propylenglykol
Černý oxid železitý (E172)
Polyvinyl-acetát-ftalát
Makrogol 400
Roztok amoniaku 28%

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

HDPE lahvička s dětským bezpečnostním PP uzávěrem. Jedna lahvička obsahuje 30 tobolek.

PVC/fluoropolymer/aluminium blistr, krabička. Jeden blistr obsahuje 7 tobolek.

Jedna krabička obsahuje 1 nebo 4 blistry. Balení v krabičce obsahuje 7 nebo 28 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AbbVie s.r.o.
Metronom Business Center
Bucharova 2817/13
158 00 Praha 5 – Stodůlky
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Zemplar 1 mikrogram měkké tobolky: 56/002/08-C

Zemplar 2 mikrogram měkké tobolky: 56/003/08-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 1. 2008

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 1. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 10. 2022