

## **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 <sup>1</sup>
stejná nebo zvýšená	zvýšení	zvýšení
snížení o < 30 %	1 mikrogram	2 mikrogramy
snížení o ≥ 30 %, ≤ 60 %	beze změny	beze změny
snížení o > 60 %	snížení <sup>2</sup>	snížení <sup>2</sup>
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogramy

<sup>1</sup> Neužívat častěji než každý druhý den.

<sup>2</sup> 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 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>), 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, stadium 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 parikalciolu 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  $Ca \times P > 70$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> ( $5,6$  mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) nebo iPTH  $\leq 150$  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 neznormálnízují.

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, stádium 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 (stádium 3) nebo 70 a 110 pg/ml (stádium 4).

Dávka parikalcitolu může být postupně zvyšována o 1 mikrogram každé 4 týdny, s dodržáním 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, stádium 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**

Parikalцитol nesmí být podán pacientům s prokázanou intoxikací vitamínem D, hyperkalcemií nebo hypersenzitivitou na parikalцитol 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 parikalцитolem nemají být užívány léčivé přípravky obsahující fosfáty nebo vitamín 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 parikalцитolem (viz bod 4.5).

U predialyzovaných pacientů může parikalцитol zvyšovat, stejně jako jiné aktivátory receptorů vitamínu 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 parikalцитolu 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 inhibítorem 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 parikalцитolu a jiných analogů vitamínu D. Při současném podávání parikalцитolu s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti. Účinek vícečetných dávek ketokonazolu užívaných v dávce 200 mg dvakrát denně (BID) po dobu 5 dnů na farmakokinetiku tobolek parikalцитolu byl studován u zdravých osob.  $C_{max}$  parikalцитolu byl ovlivněn minimálně, ale  $AUC_{0-\infty}$  byl v přítomnosti ketokonazolu přibližně zdvojnásoben. Průměrný poločas rozpadu parikalцитolu byl v přítomnosti ketokonazolu 17,0 hodin v porovnání s poločasem 9,8 hodin, pokud byl parikalцитol podáván samostatně (viz Opatření, bod 4.4). Výsledky této studie ukazují, že po perorálním nebo intravenózním podáním parikalцитolu není maximální zvýšení  $AUC_{INF}$  parikalцитolu, 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 parikalцитolem.

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 tkáň	Méně časté	Akné, pruritus, vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	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 <sup>†</sup> , abnormální hodnoty jaterních enzymů

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

<sup>†</sup> 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 vitamínem D, spojené s hyperkalcemií zahrnují:

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

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 vitamínu D kalcitriolu s úpravou na postranním řetězci (D<sub>2</sub>) a kruhu A (19-nor). Na rozdíl od kalcitriolu je parikalcitol selektivní aktivátor receptoru vitamínu 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 tobolečkami parikalcitolu a u 13 % pacientů léčených placebem ( $p < 0,001$ ). Sérová kostní specifická alkalická fosfatáza jako sérový osteokalcin byly u pacientů léčených tobolečkami parikalcitolu ve srovnání s placebem signifikantně sníženy ( $p < 0,001$ ), což souvisí s úpravou vysokého kostního obratu z důvodu sekundárního hyperparathyroidismu. U pacientů léčených tobolečkami 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 tobolečkami 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, dvojitě 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*
<b>Zaslepená fáze</b>		
Placebo	0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)
Parikalcitol	5/18 (27,8 %)**	6/18 (33,3 %)***
<b>Otevřená fáze</b>		
Z placeba 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 Zemlar injekce (IV)

Bezpečnost a účinnost přípravku Zemlar i.v. byla hodnocena v 12týdenní randomizované, dvojitě 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 Zemlar i.v., bylo 5–12 let. Úvodní dávka přípravku Zemlar 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

Parikalцитol je velmi dobře vstřebáván. Průměrná absolutní biologická dostupnost parikalцитolu 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 parikalцитolu 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  $AUC_{0-\infty}$  parikalцитolu 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

Parikalцитol se rozsáhle váže na plazmatické proteiny (> 99 %). Poměr mezi hladinou parikalцитolu 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 parikalцитolu v dávce 0,24 mikrogramů/kg byl u zdravých dospělých subjektů 34 litrů.

### Biotransformace

Po perorálním podání dávky 0,48 mikrogramů/kg  $^3H$ -parikalцитolu 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 parikalцитolem. Jeden byl identifikován jako 24(R)-hydroxy parikalцитol, zatímco další identifikován nebyl. 24(R)-hydroxy parikalцитol je méně účinný než parikalцитol v *in vivo* modelu suprese PTH (parathyroidního hormonu) u potkana.

Údaje *in vitro* naznačují, že parikalцитol 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

Parikalцитol 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 m<sup>2</sup>], pacientů s CKD stadia 4 nebo závažnou poruchou funkce ledvin (n = 14, GFR = 13,1 až 29,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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 vitamínem 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 tobolky

Střední nasycené triacylglyceroly

Bezvodý ethanol

Butylhydroxytoluen

#### Obal tobolky

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