

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Zemplar 1 mikrogram mäkké kapsuly  
Zemplar 2 mikrogramy mäkké kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula Zemplaru 1 mikrogram obsahuje 1 mikrogram parikalcitolu.  
Každá kapsula Zemplaru 2 mikrogramy obsahuje 2 mikrogramy parikalcitolu.

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Každá kapsula Zemplaru 1 mikrogram obsahuje 0,71 mg etanolu.  
Každá kapsula Zemplaru 2 mikrogramy obsahuje 1,42 mg etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

kapsula 1 mikrogram: oválna sivá mäkká kapsula s vytlačeným ZA  
kapsula 2 mikrogramy: oválna oranžovo-hnedá mäkká kapsula s vytlačeným ZF

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Zemplar je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 10 až 16 rokov na prevenciu a liečbu sekundárneho hyperparatyreoidizmu spojeného s chronickým ochorením obličiek v štádiách 3 a 4.

Zemplar je indikovaný dospelým pacientom na prevenciu a liečbu sekundárneho hyperparatyreoidizmu spojeného s chronickým ochorením obličiek v štádiu 5, ktorí sú na hemodialýze alebo peritoneálnej dialýze.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

##### Dávkovanie

##### Chronické obličkové ochorenie (CKD), štádiá 3 a 4

Zemplar sa užíva jedenkrát denne, buď každý deň alebo trikrát týždenne, a to každý druhý deň.

##### *Úvodná dávka*

Úvodná dávka sa vypočíta podľa východiskových hladín intaktného parathormónu (iPTH).

Tabuľka 1. Úvodná dávka

Východisková hladina iPTH	Denná dávka	Dávka podávaná trikrát týždenne*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogramy
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrogramy	4 mikrogramy

\* Nepodávať častejšie ako každý druhý deň.

### Titrácia dávky

Dávkovanie musí byť stanovené individuálne na základe sérových alebo plazmatických hladín iPTH, s monitorovaním sérového vápnika a sérového fosforu. V tabuľke 2 je uvedený navrhovaný postup na titráciu dávky.

Tabuľka 2. Titrácia dávky

Hladina iPTH v pomere k východiskovej hladine	Úprava dávky v 2- až 4-týždňových intervaloch	
	Denná dávka	Dávka podávaná trikrát týždenne <sup>1</sup>
Rovnaká alebo zvýšená	Zvýšiť	Zvýšiť
Znížená o < 30 %	o 1 mikrogram	o 2 mikrogramy
Znížená o ≥ 30 %, ≤ 60 %	bez zmeny	bez zmeny
Znížená > 60 %	Znížiť <sup>2</sup>	Znížiť <sup>2</sup>
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	o 1 mikrogram	o 2 mikrogramy

<sup>1</sup> Nepodávať častejšie ako každý druhý deň.

<sup>2</sup> Ak pacient užíva najnižšiu dávku v dennom režime alebo v režime trikrát týždenne, a je potrebné zníženie dávky, môže sa znížiť frekvencia dávkovania.

Po začatí liečby a počas obdobia titrácie dávky sa majú hladiny vápnika v sére starostlivo monitorovať. Ak sa zistí hyperkalcémia alebo sa opakovane vyskytne zvýšený kalcium-fosfátový súčin Ca x P vyšší ako 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>), dávkovanie viazačov fosfátov na báze vápnika sa má znížiť alebo sa má ich podávanie ukončiť. Alternatívne sa môže znížiť dávka Zemplaru alebo sa môže dočasne prerušiť jeho podávanie. Ak sa podávanie Zemplaru preruší, opätovné podávanie sa má začať nízkou dávkou, a to vtedy, keď je sérový vápnik a kalcium-fosfátový súčin v cieľovom rozpätí.

### Chronické obličkové ochorenie (CKD), štádium 5

Zemplar sa podáva trikrát týždenne každý druhý deň.

### Úvodná dávka

Úvodná dávka Zemplaru v mikrogramoch závisí od východiskovej hladiny iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7] až do maximálnej úvodnej dávky 32 mikrogramov.

### Titrácia dávky

Ďalšie dávkovanie má byť stanovené individuálne na základe hladín iPTH a sérových hladinách vápnika a fosforu. Odporúčaná titrácia dávky kapsúl parikalcitolu sa vypočíta podľa nasledujúceho vzorca:

titračná dávka (mikrogramy) = najaktuálnejšia hladina iPTH (pg/ml)

alebo

titračná dávka (mikrogramy) =  $\frac{\text{najaktuálnejšia hladina iPTH (pmol/l)}}{7}$

Po začatí liečby, počas titrácie dávky a pri súbežnom podávaní silných inhibítorov P450 3A sa majú starostlivo monitorovať sérové hladiny vápnika a fosforu. Ak sa pozoruje zvýšená sérová hladina vápnika alebo zvýšený súčin Ca x P a pacientovi sa podáva viazač fosfátov na báze vápnika, dávka viazača sa môže znížiť alebo jeho podávanie ukončiť alebo sa pacient môže previesť na nekalciové viazače fosfátov.

Ak je sérový vápnik > 11,0 mg/dl (2,8 mmol/l) alebo hodnota súčinu Ca x P > 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) alebo iPTH ≤ 150 pg/ml, dávka parikalcitolu sa má znížiť o 2 až 4 mikrogramy oproti tomu, ako bola vypočítaná podľa najaktuálnejšej hladiny iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Ak je potrebná ďalšia úprava, dávka kapsúl parikalcitolu sa má znížiť alebo jeho podávanie sa má prerušiť dotedy, kým sa tieto parametre neupraví.

Keď sa iPTH priblíži k cieľovému rozpätiu (150 - 300 pg/ml), na dosiahnutie stabilného iPTH môžu byť potrebné malé, individuálne úpravy dávkovania. V situáciách, keď sa monitorovanie iPTH, vápnika alebo fosforu robí zriedkavejšie ako raz týždenne, sa môže použiť nižšia úvodná dávka a pozvoľnejšia titrácia.

### Špeciálne skupiny pacientov

#### *Porucha funkcie pečene*

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

#### *Transplantácia obličiek*

Pacienti po transplantácii obličiek s chronickým ochorením obličiek v štádiu 3 a 4 a sekundárnou hyperparatyreózou sa neskúmali vo fáze 3 klinických skúšaní. Na základe publikovanej literatúry je úvodná dávka a titrácia u pacientov po transplantácii obličiek s chronickým ochorením obličiek v štádiu 3 a 4 a sekundárnou hyperparatyreózou rovnaká ako u pacientov s natívnym chronickým ochorením obličiek v štádiu 3 a 4 a sekundárnou hyperparatyreózou. Sérové hladiny kalcia a fosforu sa majú starostlivo sledovať po zahájení liečby, počas titračného obdobia a pri súbežnom podávaní silných inhibítorov cytochrómu P450 3A.

#### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Zemplaru kapsúl u detí do 10 rokov neboli doteraz stanovené.

### CKD, štádiá 3 a 4 (vek 10 až 16 rokov)

#### *Úvodná dávka*

Odporúčaná úvodná dávka kapsúl parikalcitolu je 1 mikrogram, podávaný trikrát týždenne, nie častejšie ako každý druhý deň.

#### *Titrácia dávky*

Následné dávkovanie má byť individualizované a založené na hladinách iPTH, vápnika a fosforu v sére tak, aby sa udržala hladina iPTH medzi 35 a 69 pg/ml (štádium 3) alebo 70 a 110 pg/ml (štádium 4).

Dávka parikalcitolu sa môže zvyšovať o 1 mikrogram každé 4 týždne pri zachovaní režimu trikrát týždenne. Dávka sa môže kedykoľvek znížiť o 1 mikrogram alebo sa môže udržiavať, ak pacient dostáva dávku 1 mikrogram. Podávanie parikalcitolu sa môže prerušiť, ak pacient potrebuje zníženie dávky pri podávaní 1 mikrogramu trikrát týždenne, a opäť začať podávať, keď to bude vhodné. Maximálna dávka podávaná v klinickej štúdií bola 7 mikrogramov v jednej dávke.

#### CKD, štádium 5

Účinnosť Zemplaru u detí s CKD v štádiu 5 nebola stanovená.

#### *Starší pacienti*

Nezistili sa žiadne rozdiely v bezpečnosti a účinnosti medzi staršími pacientmi (65 až 75 rokov) a mladšími pacientmi, ale nemožno vylúčiť väčšiu citlivosť niektorých starších jedincov.

#### Spôsob podávania

Zemplar sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

### **4.3 Kontraindikácie**

Parikalcitol sa nemá podávať pacientom s preukázanou toxicitou vitamínu D, hyperkalciémiou alebo precitlivosťou na parikalcitol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

Nadmerná supresia parathormónu môže mať za následok zvýšenie sérových hladín vápnika a môže viesť k metabolickému ochoreniu kostí. Na dosiahnutie príslušných fyziologických hodnôt je potrebné pacienta monitorovať a individuálne titrovať dávku.

Ak dôjde k rozvoju klinicky významnej hyperkalciémie a pacient užíva viazače fosfátov na báze vápnika, dávka týchto liekov sa má znížiť alebo ich podávanie prerušiť.

Chronická hyperkalciémia môže byť spojená s generalizovanou vaskulárnou kalcifikáciou a kalcifikáciou iných mäkkých tkanív.

Fosfáty alebo lieky podobné vitamínu D sa nemajú užívať súbežne s parikalcitolom kvôli zvýšenému riziku hyperkalciémie a zvýšeniu súčinu Ca x P (pozri časť 4.5).

Toxicita srdcových glykozidov (digoxín) je potencovaná hyperkalciémiou akejkoľvek etiológie, preto je pri súčasnej preskripcii srdcových glykozidov a parikalcitolu potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

U predialyzovaných pacientov môže parikalcitol, rovnako ako ostatné aktivátory receptora vitamínu D, zvýšiť sérový kreatinín (a tým znížiť predpokladanú glomerulárnu filtráciu [eGFR]) bez zmeny skutočnej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR).

Pri súbežnom podávaní parikalcitolu a ketokonazolu je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

#### Upozornenie na pomocné látky

Tento liek obsahuje v každej 1-mikrogramovej kapsule 0,71 mg etanolu (alkohol) a v každej 2-mikrogramovej kapsule obsahuje 1,42 mg etanolu (alkohol). Množstvo v jednej kapsule zodpovedá menej ako 1 ml piva alebo vína.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

##### *Ketokonazol*

Ketokonazol je známym nešpecifickým inhibítorom viacerých enzýmov cytochrómu P450. Dostupné *in vivo* a *in vitro* údaje naznačujú, že ketokonazol môže interagovať s enzýmami, ktoré sú zodpovedné za metabolizmus parikalcitolu a iných analógov vitamínu D. Pri súbežnom podávaní parikalcitolu a ketokonazolu je potrebná opatrnosť. U zdravých jedincov sa študoval účinok opakovaných dávok ketokonazolu podávaných 5 dní v dávke 200 mg dvakrát denne (BID) na farmakokinetiku kapsúl parikalcitolu. V prítomnosti ketokonazolu bola  $C_{max}$  parikalcitolu ovplyvnená minimálne, ale  $AUC_{0-\infty}$  bola približne dvojnásobná. Priemerný polčas parikalcitolu v prítomnosti ketokonazolu bol 17 hodín v porovnaní s 9,8 hodinami, keď bol parikalcitol podávaný samostatne (pozri časť 4.4). Výsledky tejto štúdie naznačujú, že po perorálnom alebo intravenóznom podaní parikalcitolu pravdepodobne nie je maximálne zvýšenie  $AUC_{inf}$  parikalcitolu v dôsledku liekovej interakcie s ketokonazolom vyššie ako približne dvojnásobné.

Špecifické interakčné štúdie sa neuskutočnili. Toxicita srdcových glykozidov je potencovaná hyperkalcémiou akejkoľvek etiológie, preto je pri súbežnej preskripcii srdcových glykozidov a parikalcitolu potrebná opatrnosť.

Lieky obsahujúce fosfáty alebo analógy vitamínu D sa nemajú používať súbežne s parikalcitolom vzhľadom na zvýšené riziko hyperkalcémie a zvýšenie súčinu Ca x P (pozri časť 4.4).

Vysoké dávky tiazidových diuretík alebo liekov obsahujúcich vápnik môžu zvýšiť riziko hyperkalcémie.

Lieky obsahujúce horčík (napr. antacidá) sa nemajú používať súbežne s liekmi obsahujúcimi vitamín D, pretože sa môže vyskytnúť hypermagneziémia.

Lieky obsahujúce hliník (napr. antacidá, viazače fosfátov) sa nemajú dlhodobo podávať s liekmi obsahujúcimi vitamín D, pretože sa môžu vyskytnúť zvýšené hladiny hliníka v krvi a toxický účinok hliníka na kosti.

Lieky, ktoré poškadzujú črevnú absorpciu vitamínov rozpustných v tukoch, napríklad cholestyramín, môžu narušiť absorpciu Zemplaru kapsúl.

#### 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití parikalcitolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe, preto sa parikalcitol nemá používať u gravidných žien, pokiaľ to nie je nevyhnutné.

##### Dojčenie

Nie je známe, či sa parikalcitol vylučuje do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali, že parikalcitol alebo jeho metabolity sa vylučujú v malom množstve do materského mlieka. Pri rozhodovaní či pokračovať v dojčení alebo ho prerušiť alebo pokračovať v liečbe Zemplárom alebo ju prerušiť, sa má zobrať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Zemplárom pre ženu.

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Zemplar má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

#### **4.8 Nežiaduce účinky**

##### Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kapsúl parikalcitolu bola hodnotená v troch 24-týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, multicentrických klinických štúdiách zahŕňajúcich 220 dospelých pacientov s CKD v štádiách 3 a 4 a v jednej 12-týždňovej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdií zahŕňajúcej 88 dospelých pacientov s CKD v štádiu 5. Okrem toho sú k dispozícii aj postmarketingové skúsenosti s kapsulami parikalcitolu z troch ďalších štúdií a pediatické skúsenosti z dvoch štúdií. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov liečených parikalcitolom boli hyperkalcémia a zvýšenie kalcium-fosfátového súčinu.

V klinických štúdiách v štádiu 3/4 a v štádiu 5 bol výskyt hyperkalcémie u Zemplaru 2 % (3/167) v porovnaní s placebom 0 % (0/137) a zvýšenie kalcium-fosfátového súčinu u Zemplaru 11 % (19/167) v porovnaní s placebom 6 % (8/137).

##### Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Všetky nežiaduce účinky spojené s užívaním Zemplaru kapsúl sú uvedené v tabuľke 3 podľa MedDRA tried orgánových systémov, preferovaných názvov a frekvencie. Použité sú nasledovné kategórie frekvencie: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ); neznáme (z dostupných údajov nie je možné odhadnúť frekvenciu).

Tabuľka 3: Nežiaduce účinky kapsúl Zemplaru hlásené z klinických štúdií a postmarketingového sledovania

<b>Trieda orgánového systému</b>	<b>Frekvencia*</b>	<b>Nežiaduca reakcia</b>
Infekcie a nákazy	menej časté	pneumónia
Poruchy imunitného systému	menej časté	hypersenzitivita
	neznáme	angioedém, laryngálny edém
Poruchy endokrinného systému	menej časté	hypoparatyreoidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hyperkalcémia, hyperfosfatémia
	menej časté	znížená chuť do jedla, hypokalcémia
Poruchy nervového systému	menej časté	závrat, porucha chuti, bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	brušný diskomfort, bolesť v hornej časti brucha, zápcha, hnačka, suchosť v ústach, refluxná choroba pažeráka, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	akné, svrbenie, vyrážka, žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	svalové kŕče, myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	citlivosť prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	menej časté	asténia, malátnosť, periférny edém, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	zvýšenie kalcium-fosfátového súčinu
	menej časté	zvýšený kreatinín v krvi†, abnormálne hladiny pečeňových enzýmov

\*Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov z postmarketingového obdobia sa nedá určiť a boli hlásené ako „neznáme“.

†Táto nežiaduca reakcia sa pozorovala v štúdiách u predialyzovaných pacientov (pozri aj časť 4.4).

### Pediatrická populácia

U detí vo veku 10 rokov a starších je charakter bezpečnostného profilu podobný ako u dospelých pacientov. Nežiaduce účinky u pacientov liečených parikalciolom boli hyperkalcémia (4/47, 9 %), hyperfosfatémia (2/47, 4 %), bolesť hlavy (1/47, 2 %) a nevoľnosť (1/47, 2 %).

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

Nadmerné podávanie kapsúl Zemplaru môže spôsobiť hyperkalcémiu, hyperkalcériu, hyperfosfatémiu a nadmernú supresiu parathormónu. Vysoký príjem vápnika a fosfátov spolu s kapsulami Zemplaru môže viesť k podobným abnormalitám.

Liečba pacientov s klinicky významnou hyperkalcémiou pozostáva z okamžitého zníženia dávky alebo prerušenia liečby parikalciolom a zahŕňa diétu s nízkym obsahom vápnika, prerušenie podávania kalciových doplnkov, mobilizáciu pacienta, úpravu nerovnováhy tekutín a elektrolytov, posúdenie elektrokardiografických abnormalít (kritické u pacientov, ktorí užívajú srdcové glykozidy) a hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu cez bezkalciový dialyzačný roztok, ak je to odôvodnené.

Prejavy a príznaky intoxikácie vitamínom D súvisiace s hyperkalcémiou sú:

*Včasná:* slabosť, bolesť hlavy, ospalosť, nauzea, vracanie, suchosť v ústach, zápcha, svalová bolesť, bolesť kostí a kovová pachuť.

*Neskorá:* anorexia, úbytok telesnej hmotnosti, konjunktivitída (s tvorbou kalcifikátov), pankreatitída, fotofóbia, rinorea, svrbenie, hypertermia, znížené libido, zvýšenie sérovej močoviny (BUN), hypercholesterolémia, zvýšenie AST a ALT, ektopická kalcifikácia, hypertenzia, srdcové arytmie, ospalosť, úmrtie a zriedkavo zjavná psychóza.

Hladiny sérového vápnika sa majú opakovane monitorovať, až kým nedôjde k normalizácii kalcémie.

Parikalciol sa dialýzou významne neodstráni.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparatyroidne liečivá, ATC kód: H05BX02

#### Mechanizmus účinku

Parikalciol je syntetický, biologicky aktívny analóg vitamínu D (kalcitriolu) s modifikáciami na postrannom reťazci (D<sub>2</sub>) a A-kruhu (19-nor). Parikalciol je, na rozdiel od kalcitriolu, selektívny aktivátor receptora vitamínu D (VDR). Parikalciol selektívne zvyšuje citlivosť VDR v prístítnych telieskach bez zvýšenia citlivosti VDR v čreve a má menší účinok na kostnú absorpciu. Parikalciol taktiež zvyšuje citlivosť kalcium-senzitívneho receptora v prístítnych telieskach. V dôsledku toho parikalciol inhibíciou paratyreoidálnej proliferácie a znížením syntézy a sekrécie PTH znižuje hladiny parathormónu (PTH) s minimálnym vplyvom na hladiny vápnika a fosforu, a môže pôsobiť priamo na kostné bunky, aby sa udržal kostný objem a zlepšila povrchová mineralizácia. Úpravou abnormálnych hodnôt PTH spolu s normalizáciou homeostázy vápnika a fosforu môže predchádzať alebo liečiť metabolické ochorenie kostí spojené s chronickým obličkovým ochorením.

#### Klinická účinnosť

#### Chronické obličkové ochorenie, štádia 3 a 4

#### *Pivotné štúdie u dospelých*

Primárny cieľ z hľadiska účinnosti, definovaný ako aspoň dve po sebe nasledujúce zníženia iPTH o  $\geq 30\%$  v porovnaní s východiskovou hodnotou, sa dosiahol u 91 % pacientov liečených kapsulami parikalcitolu a u 13 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo ( $p < 0,001$ ). Sérový kostný izoenzym alkalickéj fosfatázy, osteokalcín, sa signifikantne znížil ( $p < 0,001$ ) u pacientov liečených kapsulami parikalcitolu v porovnaní s placebom, čo je dôsledkom úpravy vysokého kostného obratu v dôsledku sekundárnej hyperparatyreózy. Nezistilo sa žiadne zhoršenie parametrov obličkovej funkcie hodnotené rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (MDRD vzorec) a koncentrácie sérového kreatinínu u pacientov liečených kapsulami parikalcitolu v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávalo placebo. Výskyt bielkoviny v moči, stanovovaný semikvantitatívne diagnostickým prúžkom, sa znížil u signifikantne vyššieho počtu pacientov liečených kapsulami parikalcitolu v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť kapsúl parikalcitolu sa hodnotila v 12-týždňovej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej, multicentrickej štúdiu u pediatrických pacientov vo veku 10 až 16 rokov s CKD v štádiách 3 a 4. Počas zaslepenej fázy štúdie celkovo 18 pacientov dostávalo kapsuly parikalcitolu a 18 pacientov dostávalo placebo. Priemerný vek pacientov bol 13,6 roka, 69 % bolo chlapcov, 86 % belochov a 8 % Ázijcov. Sedemdesiatdva percent (72 %) pacientov liečených parikalcitolom a 89 % pacientov užívajúcich placebo dokončilo 12-týždňové zaslepené obdobie liečby.

Úvodná dávka kapsúl parikalcitolu bola 1 mikrogram trikrát týždenne. Hladiny iPTH, vápnika a fosforu sa monitorovali každé 2 až 4 týždne s cieľom udržovať hladiny v cieľových rozsahoch KDOQI pre CKD v štádiách 3 a 4. Počínajúc liečebným týždňom 4 sa dávky mohli zvyšovať o 1 mikrogram každé 4 týždne na základe bezpečnostných pozorovaní a hodnotenia chemických vlastností krvi. Dávka sa mohla podľa potreby kedykoľvek znížiť o 1 mikrogram alebo sa mohla udržiavať, ak pacient dostával dávku 1 mikrogram. Maximálna prípustná dávka bola 3 mikrogramy trikrát týždenne.

Po 12-týždňovej zaslepenej fáze bolo 13 pacientov s parikalcitolom a 16 pacientov s placebom liečených v otvorenej fáze kapsulami parikalcitolu. Hoci maximálna prípustná dávka bola 16 mikrogramov trikrát týždenne, najvyššia podávaná dávka bola 7 mikrogramov trikrát týždenne.

Primárnym sledovaným cieľom z hľadiska účinnosti bol podiel pacientov v 3. a 4. štádiu, ktorí dosiahli dve po sebe nasledujúce zníženia  $\geq 30\%$  hladín iPTH v porovnaní s východiskovými hladinami. Hodnotená bola aj konečná hladina iPTH v cieľových rozsahoch KDOQI. Výsledky sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Zmeny iPTH v porovnaní s východiskovými hodnotami v pediatrickej štúdiu s pacientmi s CKD v štádiách 3 a 4

Fáza/Liečba	Dve po sebe nasledujúce $\geq 30\%$ zníženia hladín iPTH v porovnaní s východiskovými hladinami	Konečná hladina iPTH v cieľových rozsahoch KDOQI*
<b>Zaslepená fáza</b>		
Placebo	0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)
Parikalcitol	5/18 (27,8 %)**	6/18 (33,3 %)***
<b>Otvorená fáza</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 v štádiu 3: 35 až 69 pg/ml; CKD v štádiu 4: 70 až 110 pg/ml  
\*\*  $p < 0,05$  v porovnaní s placebom  
\*\*\*  $p = 0,128$  v porovnaní s placebom

Počas zaslepanej fázy bol rozdiel medzi skupinami v priemernej zmene v porovnaní s východiskovým iPTH pri každej návšteve štatisticky významný ( $p < 0,05$ ). Podobne bol štatisticky významný ( $p < 0,05$ ) rozdiel medzi skupinami v priemernej percentuálnej zmene v porovnaní s východiskovou hodnotou pri každej návšteve. Žiadna z ďalších sekundárnych analýz účinnosti nevykazovala štatisticky významný rozdiel medzi skupinami.

### Chronické obličkové ochorenie, štádium 5

#### *Pivotná štúdia u dospelých*

Primárny cieľ z hľadiska účinnosti, definovaný ako aspoň dve po sebe nasledujúce zníženia iPTH o  $\geq 30\%$  v porovnaní s východiskovou hodnotou sa dosiahol u 88 % pacientov liečených kapsulami parikalcitolu a u 13 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo ( $p < 0,001$ ).

#### Pediatrické klinické údaje, vzťahujúce sa na Zemlar injekčný roztok (IV)

Bezpečnosť a účinnosť Zemlaru IV sa študovala v 12-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej štúdii u 29 dialyzovaných pediatrických pacientov vo veku 5 až 19 rokov v konečnom štádiu obličkového ochorenia. Šesť najmladších pacientov liečených Zemlarom IV v tejto štúdii bolo vo veku 5 až 12 rokov. Úvodná dávka Zemlaru IV bola 0,04 mikrogramu/kg trikrát týždenne pri východiskovej hladine iPTH menej ako 500 pg/ml alebo 0,08 mikrogramu/kg trikrát týždenne pri východiskovej hladine iPTH  $\geq 500$  pg/ml. Na základe hladín sérového iPTH, hladiny vápnika a súčinu  $Ca \times P$  sa dávka Zemlaru IV zvyšovala o 0,04 mikrogramu/kg. Štúdiu ukončilo 67 % pacientov liečených Zemlarom IV a 14 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. V skupine so Zemlarom IV sa u 60 % pacientov dosiahli dve po sebe nasledujúce 30 % zníženia oproti východiskovým hodnotám iPTH v porovnaní s 21 % pacientov v skupine s placebom. V skupine s placebom prerušilo liečbu 71 % pacientov z dôvodu nadmerných zvýšení hladín iPTH. Ani u jedného pacienta v skupine so Zemlarom IV ani v skupine s placebom nedošlo k hyperkalciémii. U pacientov mladších ako 5 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Parikalcitól je dobre absorbovaný. Po perorálnom podaní dávky parikalcitolu 0,24 mikrogramov/kg zdravým dospelým jedincom bola priemerná absolútna biodostupnosť približne 72 %; maximálna plazmatická koncentrácia ( $C_{max}$ ) 3 hodiny od podania bola 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) a plocha pod krivkou koncentrácie ( $AUC_{0-\infty}$ ) bola 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Priemerná absolútna biodostupnosť u hemodialyzovaných pacientov a u pacientov na peritoneálnej dialýze je 79 % resp. 86 % s hornou hranicou 95 % intervalu spoľahlivosti 93 % resp. 112 %. Interakčná štúdia s jedlom u zdravých jedincov preukázala, že  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  sa nezmenili, ak sa parikalcitól podal s jedlom s vysokým obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno. Preto sa Zemlar kapsuly môže užívať bez ohľadu na príjem potravy.

$C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  parikalcitolu sa zvýšili u zdravých jedincov proporcionálne v rozpätí dávok 0,06 až 0,48 mikrogramov/kg. Po podaní opakovaných dávok buď denne alebo trikrát týždenne zdravým jedincom sa rovnovážny stav dosiahol v priebehu 7 dní.

### Distribúcia

Parikalцитol sa v značnej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99 %). Pomer koncentrácie sérového parikalцитolu a plazmatického parikalцитolu bol priemerne 0,54 v rozpätí koncentrácií 0,01 až 10 ng/ml (0,024 až 24 pmol/ml), čo naznačuje, že na krvné bunky sa viaže veľmi málo liečiva. Priemerný zdanlivý distribučný objem po dávke parikalцитolu 0,24 mikrogramov/kg bol u zdravých dospelých jedincov 34 litrov.

### Biotransformácia

Po perorálnom podaní dávky <sup>3</sup>H-parikalцитolu 0,48 mikrogramov/kg bolo východiskové liečivo značne metabolizované, iba asi 2 % dávky sa vylúčilo v nezmenenej forme do stolice, pričom v moči sa nedetegovalo žiadne východiskové liečivo. Približne 70 % rádioaktivity sa vylúčilo stolicou a 18 % sa zistilo v moči. Väčšina systémovej expozície pochádza z východiskového liečiva. V ľudskej plazme boli detegované dva menej významné metabolity súvisiace s parikalцитolom. Jeden metabolit bol identifikovaný ako 24(R)-hydroxyparikalцитol, zatiaľ čo druhý metabolit nebol identifikovaný. V *in vivo* modeli supresie PTH u potkana je 24(R)-hydroxyparikalцитol menej účinný ako parikalцитol.

*In vitro* údaje naznačujú, že parikalцитol je metabolizovaný viacerými hepatálnymi a nehepatálnymi enzýmami, vrátane mitochondriálneho CYP24, ako aj CYP3A4 a UGT1A4. Identifikované metabolity zahŕňajú produkt 24(R)-hydroxylácie, ako aj 24,26- a 24,28-dihydroxylácie a priamej glukuronidácie.

### Eliminácia

#### Parikalцитol sa primárne vylučuje hepatobiliárnou exkréciou.

Priemerný eliminačný polčas parikalцитolu v študovanom rozsahu dávky 0,06 až 0,48 mikrogramov/kg je u zdravých jedincov 5 až 7 hodín. Stupeň akumulácie zodpovedal polčasu a frekvencii dávkovania. Hemodialýza nemá v podstate žiadny vplyv na elimináciu parikalцитolu.

### Špeciálne skupiny pacientov

#### *Starší pacienti*

U pacientov starších ako 65 rokov sa farmakokinetika parikalцитolu neskúmala.

#### *Pediatrickí pacienti*

Farmakokinetika jednorazovej dávky 3 mikrogramy parikalцитolu bola charakterizovaná u pediatrických pacientov s CKD v štádiu 3 (n = 6) a v štádiu 4 (n = 6) vo veku 10 až 16 rokov. U pediatrických pacientov s CKD v štádiu 3 bola  $C_{max}$   $0,12 \pm 0,06$  ng/ml a  $AUC_{0-\infty}$  bola  $2,63 \pm 0,76$  ng•h/ml. U pediatrických pacientov s CKD v štádiu 4 bola  $C_{max}$   $0,14 \pm 0,05$  ng/ml a  $AUC_{0-\infty}$  bola  $3,12 \pm 0,91$  ng•h/ml.  $T_{1/2}$  parikalцитolu u pediatrických pacientov s CKD v štádiu 3 resp. 4 bol  $13,3 \pm 4,3$  hodiny resp.  $15,2 \pm 4,4$  hodiny.

Hodnoty  $C_{max}$ , AUC a  $t_{1/2}$  parikalцитolu boli podobné medzi pediatrickými pacientmi s CKD v štádiu 3 a v štádiu 4 vo veku 10 – 16 rokov.

#### *Pohlavie*

Farmakokinetika parikalцитolu bola po jednorazových dávkach v rozpätí 0,06 až 0,48 mikrogramu/kg nezávislá od pohlavia.

### Porucha funkcie pečene

V štúdiu uskutočnenej so Zemplarom IV (0,24 mikrogramov/kg) sa porovnávalo vylučovanie parikalcitolu u pacientov s miernou (n = 5) a stredne ťažkou (n = 5) poruchou funkcie pečene (podľa klasifikácie Child-Pugh) a u jedincov s normálnou funkciou pečene (n = 10). Pri všetkých stupňoch hepatálnej funkcie hodnotenej v tejto štúdiu bola farmakokinetika voľného parikalcitolu podobná. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Vplyv ťažkej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku parikalcitolu sa nehodnotil.

### Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika parikalcitolu po podaní jednorazovej dávky bola hodnotená u pacientov s CKD v štádiu 3 alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (n = 15, GFR = 36,9 až 59,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), s CKD v štádiu 4 alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek (n = 14, GFR = 13,1 až 29,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a CKD v štádiu 5 alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek [n = 14 pri hemodialýze (HD) a n = 8 pri peritoneálnej dialýze (PD)]. Podobne ako u endogénneho 1,25(OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub>, bola farmakokinetika parikalcitolu po perorálnom podaní signifikantne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek, ako je vidieť v tabuľke 5. V porovnaní so zdravými jedincami mali pacienti s CKD v štádiu 3, 4 a 5 znížený CL/F a zvýšený polčas.

Tabuľka 5. Porovnanie priemerných farmakokinetických parametrov ± SD pri rozličných štádiách poruchy funkcie obličiek v porovnaní so zdravými jedincami

Farmakokinetický parameter	Zdraví jedinci	CKD štádium 3	CKD štádium 4	CKD štádium 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Dávka (mikrogramy/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 <sub>1/2</sub> (h)	5,9 ± 2,8	16,8 ± 2,6	19,7 ± 7,2	13,9 ± 5,1	17,7 ± 9,6
f <sub>u</sub> * (%)	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,08

\* Hodnotené pri koncentrácii parikalcitolu 15 nM.

Farmakokinetický profil parikalcitolu bol po perorálnom podaní kapsúl parikalcitolu pri chronickom ochorení obličiek v štádiách 3 až 5 porovnateľný. Preto sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania okrem odporúčaného (pozri časť 4.2).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Charakteristické nálezy v toxikologických štúdiách s opakovaným dávkami u hlodavcov a psov sa všeobecne prisudzovali kalcemickému účinku parikalcitolu. Účinky bez jasného vzťahu k hyperkalcémii zahŕňali znížený počet leukocytov a atrofiu týmusu u psov a zmenené hodnoty APTT (zvýšenie u psov, zníženie u potkanov). Pri klinickom skúšaní parikalcitolu sa zmeny v počte leukocytov nepozorovali.

Parikalcitol nemal vplyv na fertilitu potkanov a nezistil sa žiadny dôkaz jeho teratogénnej aktivity u potkanov alebo králikov. Vysoké dávky iných liekov s obsahom vitamínu D podávané počas breživosti viedli u zvierat k teratogenéze. Preukázalo sa, že parikalcitol pri podaní v dávkach toxických pre matku ovplyvnil životaschopnosť plodov a mal vplyv na signifikantné zvýšenie perinatálnej a postnatálnej úmrtnosti novonarodených potkanov.

V sérii *in vitro* a *in vivo* genotoxických skúšok sa nepreukázal genotoxický potenciál parikalcitolu.

Štúdie karcinogenicity u hlodavcov nenaznačili žiadne osobitné riziká pri používaní u ľudí.

Podávané dávky a/alebo systémové expozície parikalcitolu boli trochu vyššie ako terapeutické dávky/systémové expozície.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Obsah kapsuly

triglyceridy so stredne dlhým reťazcom  
etanol  
butylhydroxytoluén

#### Obal kapsuly

1 mikrogram	2 mikrogramy
želatína	želatína
glycerol	glycerol
voda	voda
oxid titaničitý (E171)	oxid titaničitý (E171)
čierny oxid železitý (E172)	červený oxid železitý (E172)
	žltý oxid železitý (E172)

#### Čierny atrament

propylénglykol  
čierny oxid železitý (E172)  
polyvinylacetátftalát  
makrogol 400  
koncentrovaný roztok amoniaku

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne špeciálne podmienky na uchovávanie.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) uzavretá polypropylénovým uzáverom bezpečným pred deťmi. Každá fľaša obsahuje 30 kapsúl.

Blistér PVC/fluóropolymér/hliník obsahujúci 7 kapsúl. Každá krabička obsahuje 1 alebo 4 blistre. Balenie obsahuje buď 7 alebo 28 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

#### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

AbbVie Slovakia s.r.o., Karadžičova 10, Bratislava, Slovenská republika

#### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

Zemplar 1 mikrogram mäkké kapsuly: 87/0467/07-S

Zemplar 2 mikrogramy mäkké kapsuly: 87/0468/07-S

#### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 27. november 2007

Dátum posledného predĺženia: 17. december 2012

#### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

01/2023