

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТеваПариВит 1 микрограм капсули, меки
TevaPariVit 1 microgram capsules, soft

ТеваПариВит 2 микрограма капсули, меки
TevaPariVit 2 micrograms capsules, soft

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Към Рег. № 22120/55/55

Разрешение № 23812-3, 24-10-2013

Одобрение №

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една мека капсула съдържа 1 микрограм парикалцитол (*paricalcitol*).

Една мека капсула съдържа 2 микрограма парикалцитол (*paricalcitol*).

Помощни вещества с известно действие: една мека капсула съдържа 1,42 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Капсула, мека

1 микрограм: продълговати, сивобели до светлосиви, непрозрачни меки капсули, пълни с бистър разтвор.

2 микрограма: елипсовидни, светлооранжеви, непрозрачни меки капсули, пълни с бистър разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТеваПариВит е показан за профилактика и лечение на пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм, който протича с хронична бъбречна недостатъчност (хронично бъбречно заболяване стадии 3 и 4) и пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (хронично бъбречно заболяване стадий 5) на хемодиализа или перитонеална диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хронично бъбречно заболяване, стадии 3 и 4

ТеваПариВит трябва да се прилага веднъж дневно, като е възможен или ежедневен прием или три пъти седмично, през ден.

Начална доза

Началната доза се основава на изходното нормално ниво на паратиреоидния (парат) хормон

Таблица 1. Начална доза

Изходно ниво на iPTH	Дневна доза	Доза прилагана три пъти седмично*
----------------------	-------------	-----------------------------------



≤500 pg/mL (56 pmol/L)	1 микрограм	2 микрограма
>500 pg/mL (56 pmol/L)	2 микрограма	4 микрограма
*Да не се прилага по-често от веднъж на два дни (през ден)		

Титриране на дозата

Дозирането трябва да бъде индивидуално, в зависимост от серумните или плазмени нива на iPTH, с мониториране на серумния калций и серумните фосфати. Таблица 2 дава предложение за подход при титриране на дозата.

Таблица 2. Титриране на дозата		
Ниво на iPTH спрямо изходното	Адаптиране на дозата на интервали от 2 до 4 седмици	
	Дневна доза	Доза при приложение три пъти седмично ¹
Непроменено или повишено	Повиши	Повиши
Понижено с <30%	1 микрограм	2 микрограма
Понижено с ≥30%, ≤60%	Поддържай	Поддържай
Понижено с >60%	Понижение с ²	Понижение с ²
iPTH <60 pg/mL (7 pmol/L)	1 микрограм	2 микрограма
¹ Да не се прилага по-често от веднъж на два дни (през ден)		
² Ако пациентът приема най-ниската доза ежедневно или три пъти седмично и се налага намаляване на дозата, може да се намали честотата на приложение.		

След започване на лечението и в процеса на титриране на дозата, серумните нива на калций трябва да се мониторираат внимателно. Ако се наблюдава хиперкалциемия или персистиращо повишени нива на калциево-фосфорни продукти, по-високи от $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$), дозата на фосфат-свързващите калций-съдържащи вещества трябва да се намали или да се прекрати приложението им.

Алтернативен подход може да бъде намаляване дозата на ТеваПариВит или временното му спиране. Ако се прекрати приема на лекарството, възстановяването на приема започва с по-ниска доза, когато серумните нива на калций и калциево-фосфорните продукти достигнат таргетно ниво.

Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), стадий 5

ТеваПариВит трябва да се прилага три пъти седмично през ден.

Начална доза

Началната доза на ТеваПариВит в микрограми (micrograms) се базира на изходното ниво на паратхормон (iPTH) (pg/ml)/60 [pmol/l]/7], до максимална начална доза от 32 micrograms.

Титриране на дозата

Последващото определяне на дозата трябва да е индивидуално и в зависимост от iPTH, серумните нива на калций и фосфор. Предложената схема за титриране на дозата на парикалцитол капсули се основава на следната формула:

$$\text{Титриране на дозата (micrograms)} = \frac{\text{последно измерено ниво на iPTH (pg/ml)}}{60}$$

Или

$$\text{Титриране на дозата (micrograms)} = \frac{\text{последно измерено ниво на iPTH (pmol/l)}}{7}$$



След започване, по време на титриране на дозата и при съгътстващо приложение на силни инхибитори на P450 3A, серумните нива на калций и фосфор трябва да се мониторираат внимателно. Ако се установят повишени серумни нива на калций или Ca x P и пациентът е на лечение с калций-съдържащи фосфат-свързващи продукти, дозата на свързващия фосфатите продукт трябва да бъде понижена или приложението му да бъде спряно, или пациентът може да премине на друг свързващ фосфатите продукт, който не съдържа калций.

Ако серумният калций е $>11,0 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/l}$) или $\text{Ca} \times \text{P} > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) или iPTH 150 pg/ml , дозата трябва да бъде намалена с 2 до 4 micrograms по-малко от изчислената според последното измерено iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Ако е необходимо допълнително адаптиране, дозата на парикалцитол капсули трябва да бъде намалена или приложението му да бъде прекратено до нормализиране на тези показатели.

Когато iPTH се доближи до таргетните нива ($150\text{-}300 \text{ pg/ml}$), може да са необходими малки, индивидуални корекции на дозата, за да се постигне стабилно iPTH. В случай, че мониторингът на iPTH, Ca или P се извършва по-рядко от веднъж седмично, е оправдано прилагането на по-умерена начална и титрираща доза.

Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, не се налага адаптиране на дозата.

Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на парикалцитол меки капсули при педиатрични пациенти не е установена (вж. точка 5.1).

Пациенти в старческа възраст

Не е наблюдавана разлика в безопасността и ефикасността на парикалцитол меки капсули между пациенти в старческа възраст (65-75 години) и по-млади пациенти, но свръхчувствителност при някои отделни пациенти не може да бъде изключена.

Начин на приложение

Да се приема през устата. ТеваПариВит може да се приема със или без храна.

4.3 Противопоказания

Парикалцитол не трябва да се прилага при пациенти с доказателство за витамин D токсичност, хиперкалциемия или свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхсупресията на паратхормона може повиши серумните нива на калций и да доведе до заболяване на костната обмяна с метаболитна характеристика на “бавно губещи” костна маса. За достигане на приемливо физиологично ниво е необходимо мониториране на пациентите и индивидуално титриране на дозата.

Ако се развие клинично значима хиперкалциемия и пациентът получава калций-съдържащи фосфат-свързващи продукти, дозата на калций-съдържащия фосфатен биндер трябва да бъде намалена или приложението му трябва да бъде спряно.

Хроничната хиперкалциемия може да бъде придружена от генерализирана калцификация и други калцификати в меките тъкани.



Дигиталисовата токсичност се потенцира от хиперкалциемия от всякакъв произход, така че при приложение на дигиталисови гликозиди едновременно с парикалцитол е необходима предпазливост (вж. точка 4.5).

При пациенти преди диализа, парикалцитол подобно на други рецепторни активатори на витамин D, може да увеличи нивото на серумния креатинин (и следователно да намали изчислената скорост на гломерулна филтрация [eGFR]), без да се променя истинската скорост на гломерулна филтрация (GFR).

Необходима е предпазливост при едновременното приложение на парикалцитол с кетоконазол (вж. точка 4.5).

Предупреждение във връзка с някои помощни вещества:

Този лекарствен продукт съдържа малки количества етанол (алкохол), по-малко от 100 mg за капсулите от 1 microgram и 2 micrograms.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Кетоконазол: Известно е, че кетоконазол е неспецифичен инхибитор на няколко ензима от групата на P450. Наличните данни от *in vitro* и *in vivo* проучвания са показали, че кетоконазол може да взаимодейства с ензими, които са отговорни за метаболизма на парикалцитол и други аналози на витамин D. При съпътстващо приложение на парикалцитол и кетоконазол е необходимо повишено внимание. Ефектът на многократно приложение на кетоконазол в доза 200 mg два пъти дневно, в продължение на 5 дни върху фармакокинетиката на парикалцитол капсули е бил проучен при здрави индивиди. C_{max} на парикалцитол е била минимално променена, но $AUC_{0-\infty}$ е била почти удвоена при наличието на кетоконазол. Средният полуживот на парикалцитол е бил 17,0 часа в присъствието на кетоконазол, в сравнение с 9,8 часа при самостоятелно приложение (вж. точка 4.4). Резултатите от това проучване са показали, че след перорално или интравенозно приложение на парикалцитол, максималното умножаване на AUC_{INF} от лекарственото взаимодействие с кетоконазол няма да е по-голямо от около 2 пъти.

Не са провеждани специфични проучвания за лекарствени взаимодействия. Тъй като парикалцитол потенцира дигиталисова токсичност, при приложение на дигиталисови гликозиди едновременно с парикалцитол е необходима предпазливост.

Фосфатите или подобни на витамин D лекарствени продукти не трябва да се приемат едновременно с парикалцитол, поради повишен риск от хиперкалциемия и повишаване на $Ca \times P$ продуктите.

Високите дози на калций-съдържащите продукти или тиазидни диуретици може да повишат риска от хиперкалциемия.

Магнезий-съдържащите продукти (напр. антиациди) не трябва да се приемат едновременно с продукти съдържащи витамин D, тъй като може да се развие хипермагнезиемия.

Алуминий-съдържащите продукти (като антиациди и такива свързващи фосфати) не трябва да се приемат хронично с витамин D-съдържащи продукти, поради риск от развитие на повишени кръвни нива на алуминий и прояви на алуминиева токсичност от страна на костите.

Лекарства, които нарушават чревната абсорбция на мастно-разтворимите витамини, като холестирамин, може да взаимодействат с абсорбцията на парикалцитол капсули.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене



Бременност

Липсват достатъчно данни относно употребата на парикалцитол при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен, поради което парикалцитол не трябва да се използва от бременни, освен ако не е категорично необходимо.

Кърмене

Не е известно дали парикалцитол се екскретира в човешкото мляко. Проучванията при животни са показали екскреция на парикалцитол или неговите метаболити в млякото в малки количества. Решението дали кърменето трябва да продължи/прекрати или да продължи/прекрати терапията с ТеваПариВит трябва да се вземе като се има предвид ползата от кърменето за детето и ефекта от терапията с ТеваПариВит за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите върху способностите за шофиране и работа с машини; все пак не се очаква парикалцитол да има неблагоприятен ефект върху способността за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Хронично бъбречно заболяване стадии 3 и 4

Безопасността на капсулите парикалцитол е била оценена в три 24-седмични, двойно слепи, плацебо контролирани, многоцентрови клинични проучвания, включващи 220 пациенти с ХБЗ стадии 3 или 4. По отношение на честотата на хиперкалциемия не са били установени статистически значими различия между групата пациенти на лечение с парикалцитол (2/106, 2%) и тази на лечение с плацебо (0/111, 1%) или по отношение на повишените нива на калций и фосфор, паракалциол (13/106, 12%) спрямо плацебо (7/111, 6%).

Най-често докладваната нежелана реакция при пациентите на лечение с парикалцитол е била обрив, наблюдавана при 2% от пациентите.

Всички нежелани реакции, за които се счита че е възможно да са свързани с употребата на парикалцитол, както клинични, така и лабораторни са показани в Таблица 3, съобразно системо-органните класове по MedDRA, препоръчаната терминология и честота. Групирането е извършено по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Таблица 3. Нежелани реакции докладвани от клинични проучвания при пациенти с ХБЗ стадии 3 и 4

Системо-органни класове	Препоръчани термини	Честота
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност Дисгеузия	Нечести Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Стомашен дискомфорт Констипация Сухота в устата	Чести Нечести Нечести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив Пруритус Уртикария	Чести Нечести Нечести
Нарушения на мускуло-	Мускулни спазми	Нечести



скелетната система и соединителната тъкан		
Изследвания	Промяна в чернодробните ензими	Нечести

Хронично бъбречно заболяване, стадий 5

Безопасността на парикалцитол капсули е била оценена в едно 12-седмично, двойно сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово клинично проучване, включващо 88 пациенти с ХБЗ стадий 5. По отношение на честотата на хиперкалциемия не са били установени статистически значими различия между групата пациенти на лечение с парикалцитол (1/61, 2%) и тази на лечение с плацебо (0/26, 1%) или по отношение на повишените нива на калций и фосфор, паракалциол (6/61, 10%) спрямо плацебо (1/26, 4%).

Всички нежелани реакции, за които се счита че е възможно да са свързани с приложението на парикалцитол, както клинични, така и лабораторни са показани в Таблица 4, съобразно системно-органичните класове по MedDRA, препоръчаната терминология и честота. Групирането е извършено по следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (оценка на честотата не може да бъде направена от наличните данни).

Таблица 4. Нежелани реакции докладвани по време на пилотно проучване фаза III при пациенти с ХБЗ стадий 5.

Системо-органични класове	Препоръчан термин	Честота
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалциемия Хипокалциемия Намален апетит	Чести Чести Чести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
Стомашно-чревни нарушения	Диария Гастроезофагеална рефлуксна болест	Чести Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Чести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Напрежение в гърдите	Чести

Таблица 5. Нежелани реакции съобщавани от клинични проучвания и постмаркетинговия опит с парикалцитол за парентерално приложение

Системо-органични класове	Препоръчан термин	Честота
Инфекции и инфестации	Сепсис Пневмония Грип Фарингит Вагинална инфекция Инфекция	Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неуточнени (вкл. кисти и полипи)	Карцином на млечната жлеза	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Левкопения Анемия	Нечести Нечести



	Лимфаденопатия	Нечести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност Ларингеален оток Ангиедем Уртикария	Нечести С неизвестна честота С неизвестна честота С неизвестна честота
Нарушения на ендокринната система	Хипопаратиреоидизъм Хиперпаратиреоидизъм	Чести Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперфосфатемия Хиперкалциемия Хипокалциемия Анорексия Хиперкалиемия	Чести Чести Нечести Нечести Нечести
Психични нарушения	Делириум Обърканост Ажитация Безсъние Нервност Деперсонализация	Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие Дисгезия Мозъчно-съдов инцидент Преходна исхемична атака Кома Синкоп Замаяност Миоклонус Парестезия Хипестезия	Чести Чести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести
Нарушения на очите	Глаукома Конюнктивит	Нечести Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Ушни нарушения	Нечести
Сърдечни нарушения	Сърдечен арест Предсърдно мъждене Аритмия	Нечести Нечести Нечести
Съдови нарушения	Хипотония Хипертония	Нечести Нечести
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Белодробен оток Епистаксис Диспнея Кашлица Астма	Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести
Стомашно-чревни нарушения	Ректоргия Гастрит Дисфагия Диария Констипация Диспепсия Повръщане Гадене Сухота в устата Колит Коремна болка Стомашно-чревно нарушение Гастроинтестинална	Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести С неизвестна честота



	хеморагия	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Пруритус Булозен дерматит Обрив Алопеция Хирзутизъм Хиперхидроза	Чести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести
Нарушения на мускуло-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия Миалгия Болка в гърба Схващане на ставите Мускулни потрепвания	Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Болка в гърдите Еректилна дисфункция	Нечести Нечести
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Болка в гръдния кош Нарушения на походката Оток Периферен оток Пирексия Астения Болка Отпадналост Жажда Болка на мястото на приложение Влошаване на състоянието	Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести
Изследвания	Удължено време на кървене Повишени нива на AST Намаляване на телесното тегло Промени в лабораторните изследвания Повишен креатинин в кръвта*	Нечести Нечести Нечести Нечести Нечести

*Тази нежелана реакция е наблюдавана при проучвания с пациенти преди диализа (вж. също точка 4.4).

4.9 Предозиране

Предозирането с ТеваПариВит капсули може да доведе до хиперкалциемия, хиперкалциурия, хиперфосфатемия и свръхсупресия на паратхормона. Големият прием на калций и фосфати едновременно с ТеваПариВит капсули може да доведе до подобни аномалии.

Лечението на пациенти с клинично значима хиперкалциемия включва незабавно намаляване на дозата или спиране на терапията с парикалцитол и преминаване на диета бедна на калций, спиране на приема на калций-съдържащите добавки, физическа активност от страна на пациента, контрол на водно-електролитния баланс, оценка на ЕКГ-промените (което е критично за пациенти на лечение с дигиталисови гликозиди) и хемодиализа или перитонеална диализа спрямо диализат, който не съдържа калций.

Признаците и симптомите на интоксикация с витамин D, придружаваща хиперкалциемията включват:

Ранни: слабост, главоболие, сомнолентност, гадене, повръщане, сухота в устата, конституционална мускулна болка, костна болка и метален вкус в устата.



Късни: анорексия, загуба на тегло, конюнктивит (калцифициращ), панкреатит, фотофобия, ринорея, пруритус, хипертермия, понижено либидо, повишени BUN, хиперхолестеролемия, повишени нива на ALT и AST, ектопични калцификати, хипертония, сърдечни аритмии, сомнолентност, смърт и много рядко изявена психоза.

До нормализиране на калциемията серумните нива на калция трябва да бъдат често контролирани.

Парикалцитол не се отстранява в значима степен посредством диализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антипаратироидни средства – АТС код: H05BX02

Механизъм на действие

Парикалцитол е синтетичен, биологично активен витамин D аналог на калцитриол с промени на веригата (D2) и A (19-пог) пръстена. За разлика от калцитриол, парикалцитол е селективен активатор на витамин D рецептора (VDR). Парикалцитол селективно регулира VDR в паратиреоидните жлези без да увеличава VDR в тънките черва и е по-слабо активен по отношение на костната резорбция. Парикалцитол свръхрегутира чувствителните на калций рецептори в паратиреоидните жлези. Като резултат, парикалцитол намалява нивата на паратхормона като инхибира паратироидната пролиферация и намалява синтеза и секрецията на PTH, с минимално влияние върху калциевите и фосфорните нива; може директно да въздейства върху костните клетки за поддържане на костния обем и подобряване минерализацията на повърхностите. Като коригира абнормените нива на PTH с нормализация на калциевата и фосфорна хомеостаза, може да предотврати или лекува метаболитни костни заболявания свързани с хронично бъбречно заболяване.

Клинична ефикасност и безопасност

Хронично бъбречно заболяване стадий 3-4

Първичната крайна точка за ефикасност от най-малко две последователни намаления с $\geq 30\%$ спрямо изходните стойности на iPTH е била постигната при 91% от пациентите на лечение с парикалцитол и при 13% от пациентите на лечение с плацебо ($p < 0,001$).

Серумната специфична костна алкална фосфатаза, подобно на серумния остеокалцин са били значително понижени ($p < 0,001$) при пациенти на лечение с парикалцитол капсули в сравнение с пациентите на лечение с плацебо, което се асоциира с корекция на високия костен кръговрат вследствие на вторичен хиперпаратиреоидизъм. При сравнение на пациентите на лечение с парикалцитол капсули с тези на лечение с плацебо, не са били установени влошени показатели на бъбречната функция, определени по скоростта на гломерулната филтрация (чрез MDRD формула) и серумния креатинин. При значително по-голям брой пациенти, които са били на лечение с парикалцитол капсули е било установено понижено ниво на белтък в урината, измерен по полуколичествен дипстик метод в сравнение с пациентите, които са били на лечение с плацебо.

Хронично бъбречно заболяване стадий 5

Първичната крайна точка за ефикасност от най-малко две последователни намаления с $\geq 30\%$ спрямо изходните стойности на iPTH е била постигната при 88% от пациентите на лечение с парикалцитол и при 13% от пациентите на лечение с плацебо ($p < 0,001$).



Педиатрична популация

Клинични данни от педиатрични пациенти на лечение с парикалцитол за интравенозно приложение (IV)

Безопасността и ефикасността на парикалцитол за интравенозно приложение са били проучени в едно 12-седмично, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване при 29 педиатрични пациенти на възраст 5-19 години с терминална бъбречна недостатъчност, на хемодиализа. Шестте най-млади пациенти, които са били на лечение с парикалцитол IV в проучването са били на възраст 5-12 години. Началната интравенозна доза парикалцитол е била 0,04 mcg/kg телесно тегло 3 пъти седмично, като е била определена въз основа на изходните нива на iPTH по-ниски от 500 pg/ml или 0,08 mcg/kg телесно тегло 3 пъти дневно, при изходно ниво на iPTH съответно ≥ 500 pg/mL. Дозата парикалцитол за интравенозно приложение е била адаптирана с постепенно повишаване с по 0,04 mcg/kg телесно тегло, като е била определяна от нивата на серумния iPTH, калций и Са х Р. 67% от пациентите, които са били на лечение с интравенозно прилаган парикалцитол и 14% от пациентите, които са били на лечение с плацебо са завършили проучването. 60% от пациентите в групата на лечение с парикалцитол IV са имали 2 последователни понижения с 30% от изходния iPTH в сравнение с 12% за пациентите от групата на лечение с плацебо. 71% от пациентите на лечение с плацебо са прекратили участието си, поради изключително голямо повишение на нивата на iPTH. Нито един от участниците в проучването (и от двете групи) не е получил хиперкалциемия. Няма данни за пациенти под 5-годишна възраст.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Парикалцитол се абсорбира добре. При здрави пациенти след перорално приложение на парикалцитол в доза от 0,24 micrograms/kg телесно тегло, средната абсолютна бионаличност е била приблизително 72%; максималната плазмена концентрация (C_{max}) е била 0,630 ng/mL (1,512 pmol/mL) на 3-тия час, а площта под кривата на концентрацията и времето $AUC_{0-\infty}$ е била 5,25 ng•h/mL (12,60 pmol•h/mL). Средната абсолютна бионаличност на парикалцитол при пациенти на хемодиализа (HD) и перитонеална диализа (PD) е 79% и съответно 86%, с горна граница на интервала на доверителност 95% и диапазон от 93% и 112% съответно. Проучванията за взаимодействие с храна при здрави хора е показало, че C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ са били непроменени, ако парикалцитол се прилага с богата на мазнини храна в сравнение с приложението му на гладно. Следователно капсулите парикалцитол може да се приемат със или без храна.

C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на парикалцитол се повишава пропорционално в дозовия интервал от 0,06 до 0,48 micrograms/kg телесно тегло при здрави индивиди. След многократно приложение, независимо дали е ежедневно или три пъти седмично при здрави индивиди, експозицията в стационарно състояние е била достигната в рамките на седем дни.

Разпределение

Парикалцитол се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99%). Съотношението на концентрациите на парикалцитол в кръвта и плазмата е около 0,54 в концентрационния диапазон от 0,01 до 10 ng/ml (0,024 до 24 pmol/ml), което показва че много малко количество от лекарството се свързва с кръвните клетки. Средният обем на разпределение след доза от 0,24 micrograms/kg телесно тегло парикалцитол приложена на здрави индивиди е около 24 литра.

Биотрансформация



След перорално приложение на доза от 0,48 микрограма/kg телесно тегло ³H-парикалцитол, изходното вещество се метаболизира в голяма степен, като само около 2% от дозата се елиминира непроменена с фецеса; от изходното лекарство не са намерени следи в урината. Приблизително 70% от радиоактивността е била елиминирана с фецеса, а 18% е била открита в урината. Системната експозиция се дължи в най-голяма степен на изходното лекарство. В човешката плазма са били открити два метаболита на парикалцитол. Единият е бил идентифициран като 24(R)-хидроксипарикалцитол, докато другият метаболит е останал неидентифициран. 24(R)-хидроксипарикалцитол е по-слабо активен от парикалцитол в *in vivo* модели от плъх за РНТ супресия.

Данните от *in vitro* проучвания са показали, че парикалцитол се метаболизира от множество чернодробни и други ензими, включително митохондриални CYP24, както и CYP3A4 и UGT1A4. Идентифицираните метаболити включват продукта на 24 (R)-хидроксилирането, както и 24,26- и 24,28-дихидроксилиране и директна глюкуронидация.

Елиминиране

При здрави индивиди, в проучвания дозов интервал от 0,06 до 0,48 micrograms/kg телесно тегло, средният елиминационен полуживот на парикалцитол е пет до седем часа. Степента на натрупване е отговаряла на полуживота и честотата на приложение. Хемодиализата няма съществено значение за елиминиране на парикалцитол.

Специални популации

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетиката на парикалцитол не е била проучвана при пациенти над 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на парикалцитол не е била проучвана при пациенти под 18-годишна възраст.

Пол

Фармакокинетиката на парикалцитол след еднократни дози от 0,06 до 0,48 micrograms/kg телесно тегло е била независима от пола.

Чернодробно увреждане

Отлагането на парикалцитол (0,24 micrograms/kg телесно тегло) приложен интравенозно в едно проучване е била сходна при пациентите с леко (n = 5), умерено тежко (n = 5) чернодробно увреждане (определено по метода на Child-Pugh) и при пациентите с нормална чернодробна функция (n = 10). Фармакокинетиката на несвързания парикалцитол е била сходна при всички степени на увреждане на чернодробната функция оценени в проучването. При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. Влиянието на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на парикалцитол не е било проучвано.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на еднократна доза парикалцитол е била характеризирана при пациенти с ХБЗ Стадий 3 или умерено тежко бъбречно увреждане (n=15, GFR=36,9 до 59,1 mL/min/1,73 m²), ХБЗ Стадий 4 или тежко бъбречно увреждане (n=14, GFR=13,1 до 29,4 mL/min/1,73 m²) и ХБЗ 5 или терминално бъбречно заболяване [n=14 на хемодиализа (ХД) и n=8 на перитонеална диализа (ПД)]. Както и на ендогенния 1,25 (OH)₂ D₃, фармакокинетиката на парикалцитол след перорално приложение е била променена в значителна степен при бъбречно увреждане, както е показано на Таблица 5. В сравнение с резултатите при здрави индивиди, пациентите с ХБЗ Стадии 3, 4 и 5 са показали понижено С_{max} и удължен полуживот.

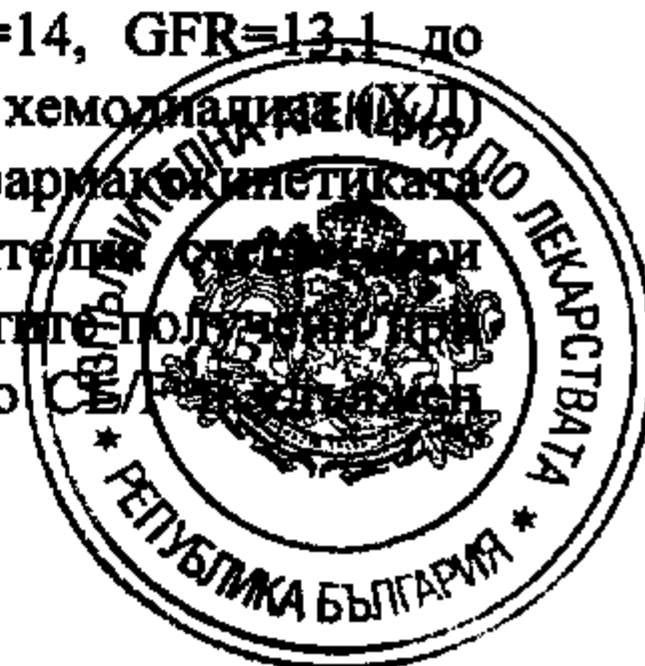


Таблица 5. Сравнение на Средните $\pm$ SD Фармакокинетични параметри при различните стадии на бъбречно увреждане спрямо здрави индивиди

Фармакокинетичен параметър	Здрави индивиди	ХБЗ Стадий 3	ХБЗ Стадий 4	ХБЗ Стадий 5	
				ХД	ПД
n	25	15	14	14	8
Доза (micrograms/kg телесно тегло)	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
* Измерени при концентрация на парикалцитол от 15 nM.					

След перорално приложение на капсули парикалцитол, фармакокинетичният профил на парикалцитол е бил сходен при хронично бъбречно заболяване Стадии 3 до 5. Следователно не се налага специално адаптиране на дозата, различно от препоръчаното (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Характерните находки в проучванията за токсичност при многократно приложение проведени при гризачи и кучета, като цяло се дължат на калцемиичната активност на парикалцитол. Ефектите не са категорично свързани с хиперкалциемия, включително намаляване броя на белите кръвни клетки и атрофия на тимуса при кучета и променени стойности на aПТТ (повишени при кучета, намалени при плъхове). Броят на левкоцитите не е бил контролиран в клинични проучвания с парикалцитол.

Парикалцитол не е оказал влияние върху фертилитета на плъхове, няма доказателства за тератогенна активност при плъхове или зайци. Високи дози от други продукти на витамин D прилагани по време на бременност при животни са били причина за тератогенеза. Установено е, че парикалцитол променя феталната жизнеспособност, както и провокира значително повишаване на перинаталната и постнатална смъртност на новородени плъхове, ако се прилага в токсични за майката дози.

Парикалцитол не притежава генотоксичен потенциал в *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност.

Проучванията за канцерогенност при гризачи не са показали особен риск за хора.

Прилаганите дози и/или системната експозиция на парикалцитол са били леко по-високи от терапевтичните дози/системна експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:

Триглицериди, средноверижни
Етанол
Бутилхидрокситолуен



Капсула

1 микрограм

Желатин
Глицерол
Пречистена вода
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, черен (E172)
Железен оксид, жълт (E172)

2 микрограма

Желатин
Глицерол
Пречистена вода
Титанов диоксид (E171)
Железен оксид, жълт (E172)
Железен оксид, червен (E172)
Железен оксид, черен (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Прозрачни PVC/Alar-Алуминиеви блистери, съдържащи 7, 28 или 30 меки капсули.

Контейнери за капсули от HDPE с полипропиленови капачки на винт, със сушител, съдържащи 30 меки капсули.

Не всички видове опаковки може да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Тева Фармасютикълс България ЕООД
ул. Н. В. Гогол 15, ет. 1
София 1124
България

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА



ТеваПариВит 1 микрограм: 20120154
ТеваПариВит 2 микрограма: 20120155

9. **ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

