

**АНЕКС I**

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА  
 Технически спецификации на продукта - Приложение 1  
 Регистрационен № **2008002**  
 19-01-2015  
 Приложение № **28155**  
 Препарата № .....

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Земплар 2 микрограма меки капсули  
 Zemplar 2 micrograms capsules, soft

**2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всяка мека капсула Земплар 2 микрограма съдържа 2 микрограма парикалцитол:

Помощни вещества с известен ефект:

Всяка капсула Земплар 2 микрограма съдържа 1,42 милиграма етанол

За пълният списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Мека капсула

Капсула от 2 микрограма: овална, оранжево-кафява мека капсула с печат с черно мастило на [Abbott лого] и ZF

**4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

**4.1 Терапевтични показания**

Земплар е показан за приложение при превенция и лечение на възрастни пациенти с вторичен хиперпаратиреоидизъм, асоцииран с хронична бъбречна недостатъчност (хронично бъбречно заболяване стадий 3 и 4) и с хронична бъбречна недостатъчност (хронично бъбречно заболяване стадий 5) на хемодиализа или на перитонеална диализа.

**4.2 Дозировка и начин на приложение**

**Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) стадий 3 и 4**

Земплар се прилагат веднъж дневно, всеки ден или три пъти в седмицата през ден.

**Начална доза**

Началната доза се определя от изходното ниво на интактния паратхормон (iPTH) – [iPTH].

**Таблица 1. Начална доза**

Изходно ниво на iPTH	Дневна доза	Доза три пъти седмично*
≤ 500 pg/mL (56 pmol/L)	1 микрограм	2 микрограма
> 500 pg/mL (56 pmol/L)	2 микрограма	4 микрограма

\* Да се прилага не по-често от през ден.



### Титриране на дозата

Дозировката е индивидуална и трябва да се определя в зависимост от серумното или плазмено ниво на iPTH – [iPRH], придружено от мониторинг на серумния калций и серумния фосфор. Таблица 2 представя примерен модел на титриране на дозата.

Таблица 2. Титриране на дозата

iPTH ниво отнесено към изходно ниво	Уточняване на дозата в интервал от 2 до 4 седмици	
	Дневна доза	Доза <sup>1</sup> три пъти седмично
Без промяна или повишено	Повишена 1 микрограм	Повишена 2 микрограма
Понижено с < 30%		
Понижено с ≥30%, ≤60%	Без промяна	Без промяна
Понижено с > 60%	Понижена <sup>2</sup> 1 микрограм	Понижена <sup>2</sup> 2 микрограма
iPTH < 60 pg/mL (7 pmol/L)		

<sup>1</sup> Да не се прилага по-често от през ден.

<sup>2</sup> Ако пациентът е на най-ниската доза ежедневен или три пъти седмично прием и се налага понижаване на дозата, честотата на приема може да се намали.

Серумните нива на калций трябва да се мониторират стриктно след започване на лечението и през периода на титриране на дозата. Ако се наблюдава хиперкалциемия или трайно повишени нива на калций-фосфатни продукти, надвишаващи 55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> (4.4 mmol<sup>2</sup> /L<sup>2</sup>), дозата на фосфат свързващите, калций съдържащи вещества трябва да се намали или да се прекрати приема. Алтернативен подход може да бъде редуциране дозата на Zemplar или временно прекратяване на приема. Ако се прекрати приема на лекарствения продукт, възстановяването на приема започва с по-ниска доза, когато серумните нива на калций и калций-фосфатни продукти достигнат таргетно ниво.

### Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) стадий 5

Земплар се прилага три пъти седмично е през ден.

#### Титриране на дозата

Последователното дозиране е трябва да бъде индивидуално и се определя от iPTH, серумните нива на калций и фосфор. Примерно титриране на дозата на парикалцитол капсули се определя по следната формула:

$$\text{Титрирана доза (микрограми)} = \frac{\text{последно измерено iPTH ниво (pg/mL)}}{60}$$

ИЛИ

$$\text{Титрирана доза (микрограми)} = \frac{\text{последно измерено iPTH ниво (pmol/L)}}{7}$$



Серумните нива на калций и фосфор трябва да се мониторира стриктно след започване , през периода на титрирането на дозата и при съвместно прилагане с мощни P450 3A инхибитори. Ако се наблюдава повишено ниво на калций в серума или завишено Ca x P и пациентът е на калций съдържащи, фосфат свързващи лекарствени продукти, дозата на последните може да се намали или да се прекрати приема, или пациентът трябва да се пренасочи към терапия с фосфат-свързващи лекарствени продукти, несъдържащи 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  $\text{iPTH} \leq 150 \text{ pg/mL}$ , дозата трябва да се намали с 2 до 4 микрограма по-малко от изчислената според последно измереното  $\text{iPTH} /60 \text{ (pg/mL)}$  [ $\text{iPTH}/7 \text{ (pmol/L)}$ ]. Ако е необходимо допълнително уточняване, дозата на паракалцитол капсули трябва да се намали или да се прекрати приема докато се нормализират тези параметри.

Когато  $\text{iPTH}$  се доближи до таргетното ниво ( $150\text{-}300 \text{ pg/mL}$ ), малки, индивидуални уточнявания на дозата могат да бъдат необходими за достигане на постоянно  $\text{iPTH}$  . В случай, че мониторингът на  $\text{iPTH}$ , Ca или P се извършва по-рядко от веднъж седмично, е оправдано прилагането на по-умерена начална и титрираща доза.

### Специални популации

#### *Нарушена чернодробна функция*

Не се налага промяна в дозировката при пациенти с леки до средно тежки нарушения на чернодробната функция.

Няма данни за пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. Раздел 5.2).

#### *Бъбречна трансплантация*

Пациенти с трансплантация на бъбрек с ХБЗ ст. 3 и 4 и вторичен хиперпаратиреоидизъм не са проучвани в клинични изпитвания фаза 3. На базата на литературни данни, началната доза и алгоритъмът на титриране на дозата при пациенти след бъбречна трансплантация с ХБЗ ст. 3 и 4 и вторичен хиперпаратиреоидизъм са същите като при пациенти с нативно ХБЗ ст. 3 и 4 и вторичен хиперпаратиреоидизъм. Серумните нива на калций и фосфор трябва да се проследяват след началото, по време на титрационния период и при едновременно приложение с мощни инхибитори на цитохром P450 3A.

#### *Педиатрична популация*

Сигурността и ефективността на Земплар капсули при деца под 18-годишна възраст още не са установени. Наличните за момента данни са описани в раздел 5.1, но препоръки за дозиране не могат да се направят.

#### *Пациенти в старческа възраст*

Не се наблюдава разлика в сигурността и ефективността при пациенти в старческа възраст ( $65 - 75$  години) и по-млади пациенти, но свръхчувствителност на отделни пациенти в старческа възраст не може да бъде изключена.

### Начин на приложение

Земплар може да се приема с или без храна.



### 4.3 Противопоказания

Парикалцитол не бива да се прилага при пациенти с данни за токсичност към витамин Д, хиперкалциемия или свръхчувствителност към парикалцитол или някоя от съставките на лекарствения продукт, изброени в раздел 6.1.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхпотискането секрецията на паратхормона може да доведе до повишено ниво на серумния калций и може да доведе до заболявания на костната система с метаболитна характеристика на "бавно губещи" костна маса. Мониториране на пациента и индивидуално титриране на дозата се изисква за достигане на удачно физиологично ниво.

Ако се развие клинично-значима хиперкалциемия и пациентът получава базирани на калций фосфат-свързващи лекарствени продукти, дозата на последните трябва да се намали или приемът да се прекрати.

Хроничната хиперкалциемия може да бъде свързана с генерализирана съдова калцификация и друга мекотъканна калцификация.

Лекарствени продукти, свързани с фосфати или витамин Д не трябва да се прилагат едновременно с парикалцитол поради повишен риск от хиперкалциемия и повишаване на Са x Р на продукта (вж раздел 4.5).

Дигиталисовата токсичност се потенцира от хиперкалциемията, независимо от произхода ѝ, затова трябва да се внимава при едновременно назначаване на сърдечни гликозиди, дигиталис и парикалцитол (вж. Раздел 4.5).

При пациенти на пре-диализа парикалцитол, както и другите витамин Д-рецепторни активатори, могат да повишат серумния креатинин (и така да намалят очакваната гломерулна филтрация) без промяна на действителната гломерулна филтрация.

Да се внимава при едновременно приложение на парикалцитол с и кетоконазол (вж. точка 4.5).

#### *Предупреждение за помощните вещества:*

Лекарственият продукт съдържа малко количество етанол (алкохол), по-малко от 100 mg в една капсула от 1 mcg, 2 mcg и 4 mcg, което може да окаже вредно въздействие върху страдащи от алкохолизъм (вижте точка 2 и 4.2). Трябва да се вземе предвид при бременни или кърмещи жени, деца и високо-рискови групи, като например пациенти с чернодробно заболяване или епилепсия.

### 4.5 Взаимодействия с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

**Кетоконазол:** Кетоконазол е известен като неспецифичен инхибитор на определен брой cytochrome P450 ензими. Наличните *in vivo* и *in vitro* данни подсказват, че кетоконазол вероятно взаимодейства с ензими, които отговарят за метаболизма на парикалцитол и други аналози на витамин Д. Дозировката на парикалцитол при съвместно приложение



кетоконазол се извършва при повишено внимание. Ефектът от многократно въвеждане на кетоконазол в доза 200 mg, два пъти дневно, в продължение на 5 дни върху фармакокинетиката на капсулите парикалцитол е проучен върху здрави индивиди. При това се наблюдава минимално повлияване на  $C_{max}$  на парикалцитол, докато  $AUC_{0-\infty}$  нараства почти двойно при едновременно въвеждане на кетоконазол. Средният полуживот на парикалцитол е 17.0 часа при наличие и на кетоконазол в сравнение с 9.8 часа, когато се въвежда само парикалцитол (виж раздел 4.4). Резултатите от това изследване сочат, че след пероралния или интравенозен прием на парикалцитол максималното нарастване на парикалцитол  $AUC_{INF}$  вследствие на лекарственото взаимодействие с кетоконазол е малко вероятно да надвиши два пъти.

Не са провеждани специални изследвания за взаимодействията. Дигиталисовата токсичност на сърдечните гликозиди се потенцира от хиперкалциемията, независимо от произхода ѝ, затова трябва да се внимава при едновременно назначаване на сърдечни гликозиди и парикалцитол.

Фосфати или витамин Д-подобни лекарствени продукти не трябва да се приемат едновременно с парикалцитол поради повишен риск от хиперкалциемия и нарастване  $Ca \times P$  на продукта.

Високите дози калций - съдържащи препарати или тиазидни диуретици могат да засилят риска от хиперкалциемия.

Магнезий - съдържащи препарати (напр. антиацидни средства) не трябва да се приемат едновременно с лекарствени продукти, съдържащи витамин Д, тъй като може да се прояви хипермагнезиемия.

Алуминий - съдържащи препарати (напр. антиацидни средства, средства, свързващи фосфатите) не трябва да се приемат продължително време с лекарствени продукти, съдържащи витамин Д, тъй като могат да доведат до нарастване на плазмените нива на алуминия и случаи на алуминиева костна токсичност.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### **Бременност**

Няма достатъчно данни относно употребата на парикалцитол при бременни жени. При опити с животни, продуктът е показал репродуктивна токсичност (виж раздел 5.3). Потенциален риск при хора не е известен, затова парикалцитол трябва да се прилага само при крайна необходимост.

##### **Кърмене**

Не е известно дали парикалцитол се екскретира с кърмата. Изследвания върху животни показват, че парикалцитол или негови метаболити се откриват в кърмата в малки количества. Решението за продължаване/спиране на кърменето или продължаване/спиране на терапията със Земплар трябва да бъде взето от гледна точка на ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със Земплар за жената.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Земплар има незначително влияние върху шофирането и работата с машини.



## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Хронично бъбречно заболяване, стадий 3 и 4

Безопасността на парикалцитол капсули е определена посредством три 24-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани изследвания, проведени в многопрофилни клинични центрове включващи 220 пациенти с ХБЗ стадий 3 и 4. Не се наблюдава статистически значима разлика между пациенти, третирани с Парикалцитол и плацебо-групата в случаите на хиперкалциемия Земплар (2/106, 2%) vs placebo (0/111, 0%) или повишено ниво на калциево-фосфатните продукти (13/106, 12%) vs placebo (7/111, 6%).

Най-често срещаната нежелана реакция при пациенти третирани с парикалцитол е обрив, настъпил при 2% от пациентите.

Всички нежелани реакции, свързани дори ниска степен с парикалцитол, лабораторно и клинично, са представени в Таблица 3 съобразно MedDRA Системи Органи Класове, Предпочитан термин и честота. Използвана е следната класификация по честота на изява: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/10\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестни (не може да се прецени въз основа на наличните данни).

Таблица 3. Нежелани лекарствени реакции, регистрирани при клинични проучвания в 3 и 4 стадий на хронична бъбречна недостатъчност (ХБН).

Система, орган, клас	Предпочитан термин	Честота
Изследвания	Раздвижени стойности на чернодробните ензими	Нечести
Нарушения на нервната система	Замаяност	Нечести
	Дисгеузия	Нечести
Гастроинтестинални нарушения	Стомашен дискомфорт	Чести
	Запек	Нечести
	Сухота в устата	Нечести
Нарушения на кожата и меките тъкани	Обрив	Чести
	Пруритус	Нечести
	Уртикария	Нечести
Нарушения на костномускулната и съединителна тъкан	Мускулни крампи	Нечести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести

### Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), стадий 5

Безвредността на парикалцитол капсули е определена посредством едно 12-седмично, двойно - сляпо, плацебо контролирано изследване, проведено в многопрофилен клиничен център, включващо 88 пациенти с ХБЗ стадий 5. Не се наблюдава статистически значима разлика между пациентите от парикалцитол-групата и плацебо-групата в случаите на хиперкалциемия Земплар (1/61, 2%) спрямо плацебо (0/26, 0.0%) или повишено ниво на калциево-фосфатните продукти Земплар (6/61, 10%) спрямо плацебо (1/26, 4%).



Всички нежелани реакции, свързани в най-ниска степен с парикалцитол, лабораторно и клинично, са представени в Таблица 4 съобразно MedDRA Система, Орган, Клас, Предпочитан термин и Честота. Използвана е следната класификация по честота на изява: 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 ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестно (не може да се прецени въз основа на наличните данни).

**Таблица 4. Нежелани лекарствени реакции регистрирани при предварителна III фаза на клинични проучвания в 5 стадии на хронично бъбречно заболяване - ХБЗ**

Система, орган, клас	Предпочитан термин	Честота
Нарушения на нервната система	Замаяност	Чести
Гастроинтестинални нарушения	Диария Гастроезофагеален рефлукс	Чести Чести
Нарушения на кожата и меките тъкани	Акне	Чести
Нарушения на храненето и метаболизма	Хиперкалциемия Хипокалциемия Намален апетит	Чести Чести Чести
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези	Чувствителност на млечната жлеза	Чести

Следните нежелани реакции са наблюдавани при клинични изпитвания на Земплар инжекционна форма и при постмаркетингов опит, включително пост-оторизационни проучвания със Земплар капсули

Система, орган, клас	Предпочитан термин	Честота
Изследвания	Удължено време на кървене, увеличена аспартат аминотрансфераза, отклонения в лабораторните показатели, намалено тегло.	Нечести
	Увеличен креатинин в кръвта*	Нечести
	Увеличен калциев фосфат	Чести
Нарушения на сърдечната дейност	Сърдечен арест, аритмия, предсърдно трептене.	Нечести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия, левкопения, лимфаденопатия.	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие, дисгеузия	Чести
	кома, мозъчносъдови инциденти, преходни исхемични атаки, синкоп,	Нечести





	миоклонус, хипоестезия, парестезия, замаяност	
Нарушения на окото:	Глаукома, конюнктивит	Нечести
Нарушения на ухото и лабиринта	Ушни нарушения	Нечести
Нарушения на дихателната система, гърдите и медиастинума	Белодробен оток, астма, задух, епистаксис, кашлица	Нечести
Гастроинтестинални нарушения	Ректален кръвоизлив, колит, диария, гастрит, диспепсия, дисфагия, коремна болка, запек, гадене, повръщане, сухота в устата, стомашно-чревно разстройство	Нечести
	Стомашно-чревен кръвоизлив	Нечести
Нарушения на кожата и меките тъкани	Пруритус	Чести
	Булозен дерматит, алопеция, хирзутизъм, обрив, хиперхидроза	Нечести
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Артралгия, скованост в ставите, болки в гърба, мускулни потрепвания, миалгия	Нечести
Нарушения на ендокринната система	Хипопаратироидизъм	Чести
	Хиперпаратироидизъм	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето	Хиперкалциемия	Чести
	Хиперфосфатемия, Хиперкалиемия, хипокалциемия, анорексия	Нечести
Инфекции и инфестации	Сепсис, пневмония, фарингит, вагинална инфекция, грип	Нечести
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	Рак на гърдата,	Нечести
Съдови нарушения	Хипертония, хипотония	Нечести
Нарушения от общ характер и на мястото на инжектиране	Смушения в походката, оток, периферни отоци, болка, болка на мястото на инжектиране, треска, болки в гърдите, влошаване на състоянието, астения, обща неразположение, жажда	Нечести
Нарушения на имунната	Свърхчувствителност	Нечести



система	Оток на ларинкса, ангиоедем, уртикария	С неизвестна честота
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	Болки в млечните жлези, еректилна дисфункция.	Нечести
Психични нарушения	Състояние на обърканост, делириум, деперсонализация, възбуда, безсъние, нервност.	Нечести

\* Тези нежелани лекарствени реакции са докладвани в проучвания при преддиализни пациенти (виж също т.4.4)

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” № 8

1303 София

Тел: +359 2 8903417

уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

## 4.9 Предозиране

Предозирането на Zemplar капсули може да предизвика хиперкалциемия, хиперкалциурия, хиперфосфатемия и свръхпотискане секрецията на паратхормона. Висок прием на калций и фосфат, заедно с Zemplar капсули може да доведе до подобни нарушения.

Лечението на пациентите с клинично значима хиперкалциемия се състои в незабавно намаляване на дозата или спиране на терапията с Парикалцитол и включва диета, бедна на калций, изтегляне от диетата на съдържащи калций добавки, раздвижване на пациента, внимателно подхождане към нарушенията в баланса на течности и електролити, оценка на абнормните електрокардиографски данни (от критична важност при пациенти на терапия със сърдечни гликозиди) и хемодиализа или перитонеална диализа срещу калций несъдържащ диализатор, при необходимост.

Признаци и симптоми на интоксикация с витамин Д, вследствие на хиперкалциемия:

Ранни: слабост, главоболие, сомнолентност, гадене, повръщане, сухота в устата, запек, мускулни болки, костни болки и метален вкус.

Късни: анорексия, загуба на тегло, конюнктивит (калциев), панкреатит, фотофобия, ринорея, пруритус, хипертермия, намалено либидо, повишено количество на уреята в кръвта, хиперхолестеролемия, завишени AST и ALT, ектопични калцификати, хипертония, сърдечни аритмии, сомнолентност, смърт и рядко, открита психоза.

Серумните нива на калция трябва да се проверяват често до поява на нормокалциемия. Парикалцитол не се отстранява значително чрез диализа.



## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Анти-паратироиден агент – АТС H05BX02

#### **Механизъм на действие**

Парикалцитол е синтетичен, биологично активен витамин D, аналог на калцитриола с модификация в страничната верига (D<sub>2</sub>) и A (19-ног) пръстена. За разлика от калцитриола, парикалцитол е активатор на витамин D-рецептора (VDR). Парикалцитол селективно регулира VDR в паращитовидните жлези без да повишава VDR в тънките черва и е по-малко активен върху костната резорбция. Парикалцитол регулира също калций-сензорния рецептор в паращитовидните жлези. В резултат, парикалцитол намалява нивото на паратхормона (PTH), като възпрепятства паращитовидната пролиферация и понижава синтеза на PTH с минимален ефект върху калциево-фосфорните нива и може да въздейства директно върху костните клетки за поддържане на костния обем и подобряване минерализацията на повърхностите. Коригирането на абнормните нива на PTH, придружено с нормализиране на калциево-фосфорната хомеостаза, може да предотврати развитието или да окаже терапевтичен ефект върху метаболитните костни заболявания, свързани с хроничното бъбречно заболяване.

#### **Клинична ефективност**

##### **Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), стадий 3-4**

Парикалцитол е синтетичен, биологично активен витамин D, аналог на калцитриола с модификация в страничната верига (D<sub>2</sub>) и A (19-ног) пръстена. За разлика от калцитриола, парикалцитол е активатор на витамин D-рецептора (VDR). Парикалцитол селективно регулира VDR в паращитовидните жлези без да повишава VDR в тънките черва и е по-малко активен върху костната резорбция. Парикалцитол регулира също калций-сензорния рецептор в паращитовидните жлези. В резултат, парикалцитол намалява нивото на паратхормона (PTH), като възпрепятства паращитовидната пролиферация и понижава синтеза на PTH с минимален ефект върху калциево-фосфорните нива и може да въздейства директно върху костните клетки за поддържане на костния обем и подобряване минерализацията на повърхностите. Коригирането на абнормните нива на PTH, придружено с нормализиране на калциево-фосфорната хомеостаза, може да предотврати развитието или да окаже терапевтичен ефект върху метаболитните костни заболявания, свързани с хроничната бъбречна недостатъчност.

##### **Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ), стадий 5**

При 88% от пациентите, третирани с парикалцитол капсули се постигна първична ефективност от най-малко две поредни редукции с  $\geq 30\%$  от изходното ниво на iPTH срещу 13% от плацебо групата ( $p < 0.001$ ).

##### **Педнатрични клинични данни за Земплар инжекция (IV).**

Безопасността и ефективността на Земплар IV са проучени в хода на 12-седмично, рандомизирано, двойно - сляпо, плацебо-контролирано изследване на 29 педиатрични



пациента на възраст от 5 до 19 години в краен стадий на бъбречно заболяване на хемодиализа. Шестимата най-млади участници в проучването са на възраст от 5 до 12 години. Началната доза на Земплар IV е била 0.04 mcg/kg 3 пъти седмично на базата на изходното ниво на iPTH по-ниско от 500 pg/mL или 0.08 mcg/kg 3 пъти седмично на базата на изходното ниво на iPTH  $\geq$  500 pg/mL, съответно. Дозата на Земплар IV е била увеличавана със стъпки от по 0.04 mcg/kg на базата на серумния iPTH, калций и Ca x P. 67% от лекуваните със Земплар IV пациенти и 14% от плацебо - групата са завършили проучването. 60% от пациентите в групата със Земплар IV имат две последователни намалявания от 30% спрямо изходното ниво на iPTH в сравнение с 21% при плацебо - групата. 71% от плацебо - групата са извадени от изследването поради екстремно високи нива на iPTH. Нито един участник от двете групи не развива хиперкалциемия. Няма данни при пациенти под 5 - годишна възраст.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Резорбция

Парикалцитол се резорбира във висока степен. При здрави лица средната абсолютна бионаличност след орален прием на доза от 0.24 mcg/kg, е приблизително 72%; максималната плазмена концентрация ( $C_{max}$ ) е 0.630 ng/mL (1.512 pmol/L) на 3 час и площта под кривата концентрация време ( $AUC_{0-\infty}$ ) е 5.25 ng•h/mL (12.60 pmol•h/mL). При пациенти на хемодиализа и перитонеална диализа, средната абсолютна бионаличност е 79% и 86% респективно, с горна граница на доверителен интервал от 95 % респективно от 93% и 112%. Изследвано е взаимодействието с храна при здрави лица, което показва, че  $C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  не се променят при прилагане на парикалцитол с богата на мазнини храна и на гладно. Следователно Земплар капсули се прилагат без отношение към приема на храна.

$C_{max}$  и  $AUC_{0-\infty}$  на парикалцитол се покачват пропорционално над дозовия интервал от 0.06 to 0.48 mcg/kg при здрави лица. След последователно дозиране при здрави лица, ежедневно или три пъти седмично, се достигна плазмена концентрация в състояние на равновесие (steady-state exposure) в рамките на седем дена.

### Разпределение

Парикалцитол се свързва във висок процент с плазмените протеини (>99%). Отношението на парикалцитол в кръвта към този в плазмата е средно 0.54 при концентрационни стойности над интервала от 0.01 до 10 ng/mL (от 0.024 до 24 pmol/mL), което показва, че много малка част от лекарственото средство се свързва с кръвните клетки. Средният вероятен обем на разпределение след получаване на доза от 0.24 mcg/kg парикалцитол при здрави лица е 34 литра.

### Биотрансформация

След орален прием на доза от 0.48 mcg/kg 3H-Парикалцитол, основното лекарствено вещество се метаболизира във висока степен, като само около 2% от дозата се елиминира непроменена с фецеса и не се намери основно лекарствено вещество в урината. Приблизително 70% от радиоактивната съставка се елиминира с фецеса и 18% се откри в урината. Системната експозиция се дължи на основното лекарствено вещество. Два метаболита на парикалцитол са регистрирани в човешка плазма. Единият метаболит е идентифициран като 24(R)-хидрокси парикалцитол, докато другият не бе идентифициран. 24(R)-хидрокси парикалцитол е по-слабо активен от парикалцитол в *in vivo* модел на потискане секрецията на ПТХ при плъх.



Данните *in vitro* показват, че парикалцитол се метаболизира чрез множество чернодробни и не чернодробни ензими, включително митохондриалната CYP24, както и CYP3A4 и UGT1A4. Идентифицираните метаболити включват продукта на 24(R)-хидроксилиране, както и 24,26- и 24,28-дихидроксилиране и директно глюкорониране.

### **Елиминиране**

При здрави лица средното време за полуелиминиране на парикалцитол е от пет до седем часа при стойности, надвишаващи изследвания дозов интервал от 0.06 to 0.48 mcg/kg. Степента на кумулиране зависи от времето на полуживот и честота на дозиране. Хемодиализата не влияе на елиминирането на парикалцитол.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичните свойства на парикалцитол не е изследвана при пациенти над 65 години.

### **Педиатрични пациенти**

Фармакокинетичните свойства на парикалцитол не е изследвана при пациенти под 18 години.

### **Пол**

Фармакокинетичните свойства на парикалцитол след еднократни дози, надвишаващи дозовия интервал от 0.06 to 0.48 mcg/kg не показват зависимост от пола.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

В изследване, проведено със Земплар *i.v.*, разпределението на парикалцитол (0.24 mcg/kg) е сравнено при пациенти с лека ( $n = 5$ ) и средно тежка ( $n = 5$ ) чернодробна недостатъчност (по Child-Pugh) и лица с непроменена чернодробна функция ( $n = 10$ ). Фармакокинетиката на свободния парикалцитол е сходна сред изследваните в проучването групи на чернодробна функция. Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с лека до среднотежка чернодробна недостатъчност. Влиянието на тежка чернодробна недостатъчност върху фармакокинетиката на парикалцитол не е установена.

### **Бъбречна недостатъчност**

Фармакокинетиката на парикалцитол след прием на единична доза е описан при пациенти с ХБЗ стадий 3 или средно тежка бъбречна недостатъчност ( $n = 15$ , GFR = 36.9 до 59.1 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>), ХБЗ стадий 4 или тежка бъбречна недостатъчност ( $n = 14$ , GFR = 13.1 до 29.4 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) и ХБЗ стадий 5 или терминален стадий бъбречна недостатъчност [ $n = 14$  на хемодиализа (HD) и  $n = 8$  на перитонеална (PD)]. Подобно на ендогенния 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, фармакокинетиката на парикалцитол след орален прием се влияе значително от нарушената бъбречната функция, изобразено на Табл. 5. В сравнение със здрави лица, пациентите с ХБЗ стадий 3, 4, и 5 показват понижено CL/F и по-дълъг полуживот.

**Табл. 5. Сравнителна характеристика на средните  $\pm$  SD фармакокинетични параметри при различните стадии на бъбречна недостатъчност спрямо здрави лица**



Фармакокинетични параметри	Здрави лица	ХБЗ стадий 3	ХБЗ стадий 4	ХБЗН стадий 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Доза (mcg/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

\* Изчислено при концентрация 15 nM парикалцитол.

След перорален прием на парикалцитол капсули, фармакокинетичният профил на парикалцитол за ХБЗ стадий от 3 до 5 е сходен. Следователно не се налага коригиране на дозата извън препоръчаните дозировки.(виж 4.2).

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Открояващите се данни при проучване на дозозависимата токсичност при гризачи и кучета се преписват на калциемичната активност на парикалцитол. Ефекти, неясно свързани с хиперкалциемия, включват понижен брой бели кръвни клетки и атрофия на тимуса при кучета, както и патологични стойности на АРТТ (повишено при кучета, понижено при плъхове). Промените в белия кръвен ред не се наблюдават при клиничните проучвания за парикалцитол.

Парикалцитол не влияе върху репродуктивността при плъхове и няма данни за тератогенен ефект при плъхове и зайци. Високи дози от други витамин D- съдържащи препарати, прилагани по време на бременност при животни имат тератогенен ефект. Парикалцитол повлиява феталната жизнеспособност и предизвиква значително увеличаване на перинаталната и постнаталната смъртност сред новородени плъхове, ако се прилага в токсични за майката дози.

Парикалцитол не проявява мутагенност /генотоксичност/ при проведени *in-vitro* и *in-vivo* опити за мутагенност /генотоксичност/.

Изследванията за канцерогенеза при гризачи не показва особен риск за употреба при хора.

Прилаганите дози и/или системната експозиция на парикалцитол са леко завишени в сравнение с терапевтичните дози и/или системна експозиция .

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

#### Съдържание на капсулите:

Средновеижни триглицериди  
Етанол  
Бутилхидрокситолуен

#### Капсула:

2 микрограм



Желатин  
Глицерол  
Вода  
Титаниев диоксид (E171)  
Червен железен оксид (E172)  
Жълт железен оксид (E172)

Черно мастило:

Пропилен гликол  
Черен железен оксид (E172)  
Поливинил-ацетат-фталат  
Макрогол  
Амониев хидроксид

**6.2 Несъвместимости**

Няма.

**6.3 Срок на годност**

2 години

**6.4 Специални предпазни мерки при съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

**6.5 Вид и състав на опаковката**

Един блистер от PVC/ флуорополимер/алуминиево фолио съдържа 7 капсули.  
Всяка кутия съдържа 1 или 4 блистера.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

**6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

AbbVie Spain S.L.U.  
Avda. de Burgos, 91  
28050 Madrid  
Испания

**8. Регистрационен номер**

Земплар 2 микрограма, меки капсули - № 20080012



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

Септември 2006 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Октомври 2014 г.

