

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Zemplar 1 microgram, capsules, soft
Земплар 1 микрограм, меки капсули,
Zemplar 2 micrograms, capsules, soft
Земплар 2 микрограма меки капсули
Zemplar 4 micrograms, capsules, soft
Земплар 4 микрограма, меки капсули, меки

ОДСЪРЪЛНО!
ДАТА 6097-6099/30.10.09
КЪМ РУ 11-1459-1461/25.01.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула Земплар 1 микрограм съдържа 1 microgram Парикалцитол (Paricalcitol)

Име на	Количество за една капсула
- активна съставка	
Парикалцитол	1 microgram
- помощни съставки в капсулата	
Етанол	0.71 mg

Всяка мека капсула Земплар 2 микрограма съдържа 2 micrograms Парикалцитол (Paricalcitol)

Име на	Количество за една капсула
- активна съставка	
Парикалцитол	2 micrograms
- помощни съставки в капсулата	
Етанол	1.42mg

Всяка мека капсула Земплар 4 микрограма съдържа 4 micrograms Парикалцитол (Paricalcitol)

Име на	Количество за една капсула
- активна съставка	
Парикалцитол	4 micrograms
- помощни съставки в капсулата	
Етанол	1.42mg

За пълният списък на помощните вещества, виж раздел 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

Капсула от 1 микрограм: овална, сива мека капсула с печат с черно мастило на [Abbott лого] и "ZA".

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

Капсула от 4 микрограма: овална, златиста мека капсула с печат с черно мастило на [Abbott лого] и ZK



4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начини на употреба

Zemplar може да се приемат с или без храна.

Хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) Стадий 3 и 4

Zemplar се прилагат веднъж дневно, всеки ден или три пъти в седмицата, като приемът е 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 – [iPTH], 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 ¹ 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 ² 1 микрограм	Понижена ² 2 микрограма
iPTH < 60 pg/mL (7 pmol/L)		

¹ Да не се прилага по-често от през ден.

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



Серумните нива на калций трябва да се мониторира стриктно след започване на лечението и през периода на титриране на дозата. Ако се наблюдава хиперкалциемия или трайно повишени нива на калций-фосфорни продукти надвишаващи $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ ($4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$), дозата на фосфат свързващите, калций съдържащи вещества трябва да се намали или да се прекрати приема. Алтернативен подход може да бъде редуциране дозата на Zemplar или временно прекратяване на приема. Ако се прекрати приема на медикамента, възстановяването на приема започва с по-ниска доза, когато серумните нива на калций и калций-фосфорните продукти достигнат таргетно ниво.

Хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) Стадий 5

Zemplar се прилага три пъти седмично, като приемът е през ден.

Начална доза

Началната доза на Zemplar в микрограми се определя от изходното ниво на iPTH в $(\text{pg/mL})/60$ [$(\text{pmol/L})/7$] до достигане на максимална началната доза от 32 mcg.

Титриране на дозата

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

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

ИЛИ

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

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 медикаменти, дозата на последните може да се намали или да се прекрати приема, или пациентът трябва да се пренасочи към терапия с фосфат свързващи медикаменти, несъдържащи калций.

Ако серумният калций е $> 11.0 \text{ mg/dL}$ (2.8 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 iPTH /60 (pg/mL) [iPTH/7 (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 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 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.

Особени групи пациенти

Пациенти с 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).



Деца: Сигурността и ефективността на продукта Zemplar капсули при деца не са установени. (вж. раздел 5.1)

Пациенти в напреднала възраст:

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

4.3 Противопоказания

Парикалцитол не бива да се прилага при пациенти с данни за vitamin D токсичност, хиперкалциемия или свръхчувствителност към Парикалцитол или някоя от съставките на лекарствения продукт.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки за 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 клиничнозначима хиперкалциемия и пациентът получава калций съдържащи, фосфат свързващи медикаменти, дозата на последните трябва да се намали или приемът да се прекрати.

Токсичността на сърдечните гликозиди 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).

Да се внимава при едновременно приложение на Парикалцитол с и кетоконазол (вж. Раздел 4.5).

Предупреждение за помощните вещества на продукта:

Лекарственият продукт съдържа малко количество ethanol (alcohol), 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 (виж раздел 2 и 4.2). Внимание 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

Ketoconazole: Ketoconazole е известен като неспецифичен инхибитор на определен брой cytochrome P450 ензими. Наличните *in vivo* и *in vitro* данни подсказват, че ketoconazole вероятно взаимодейства с ензими, които отговарят за метаболизма на Парикалцитол и други аналози на витамин D. Дозировката на Парикалцитол при съвместно приложение с ketoconazole се извършва при повишено внимание. Ефектът от многократно въвеждане на ketoconazole в доза 200 mg, два пъти дневно, в продължение на 5 дни върху фармакокинетиката на капсулите paracalcitol 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 ketoconazole. Средният полуживот на Парикалцитол е 17.0 часа при наличие и на ketoconazole 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 ketoconazole е малко вероятно да надвиши два пъти



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).

Системи Органи Класове	Предпочитан термин	Честота
Лабораторни показатели	Раздвижени стойности на чернодробните ензими	Нечести
Разстройства на нервната система	Замаяност Дисгеузия	Нечести Нечести
Гастроинтестинални нарушения	Стомашен дискомфорт Запек Сухота в устата	Чести Нечести Нечести
Нарушения на кожата и меките тъкани	Обрив Пруритус Уртикария	Чести Нечести Нечести
Нарушения на костномускулната и съединителна тъкан	Мускулни крампи	Нечести
Нарушения на имунната система	Свръхчувствителност	Нечести

Хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), 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 ХБН Стадий 5. Не се наблюдава статистически значима разлика между пациенти, третирани с Парикалцитол и плацебо – групата в случаите на хиперкалциемия Zemplar (1/61, 2%) vs placebo (0/26, 0.0%) или повишено ниво на калциево фосфорните продукти Zemplar (6/61, 10%) vs placebo (1/26, 4%).

Всички нежелани реакции, свързани в най-ниска степен с Парикалцитол, лабораторно и клинично, са представени в Таблица 4 съобразно MedDRA Системи Органи Класове, Предпочитан термин и Честота. Използвано е следното класифициране по честота на изява: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); рядки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много рядки ($< 1/10\ 000$), 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 стадий на хронична бъбречна недостатъчност ХБН)

Системи органи класове	Предпочитан термин	Честота
Разстройства на нервната система	Замаяност	Чести
Гастроинтестинални разстройства	Диария Гастроезофагеален рефлукс	Чести Чести
Нарушения на кожата и меките тъкани	Акне	Чести
Нарушения на храненето и	Хиперкалциемия	Чести



Не са провеждани специални изследвания върху взаимодействията. Токсичността 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 Бременност и лактация

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 това парикалцитола трябва да се прилага само при крайна необходимост.

Лактация: 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 Zemplar трябва да бъде взето от гледна точка на ползата от кърменето за детето и ползата от терапията със Zemplar за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за влиянието на продукта върху способността за шофиране и работа с машини, въпреки това се очаква несъществен ефект на Парикалцитол върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Хронична бъбречна недостатъчност, Стадий 3 и 4

Безопасност на Парикалцитол капсули е определена посредством три 24-седмични, двойно-слепи, плацебо контролирани изследвания, проведени в многопрофилни клинични центрове включващи 220 пациенти с ХБН Стадий 3 и 4. Не се наблюдава статистически значима разлика между пациенти, третирани с Парикалцитол и плацебо – групата в случаите на хиперкалциемия Zemplar (2/106, 2%) vs placebo (0/111, 0%) или повишено ниво на калциево фосфорните 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 Класификация. Предпочитан термин и честота. Използвано е следното класифициране по честота на



метаболизма	Хипокалциемия Намален апетит	Чести Чести
Нарушения на репродуктивната система и млечните жлези	Свръхчувствителност на млечната жлеза, напрежение в гърдите	Чести

При клинични изпитвания на Zemplar инжекционна форма са наблюдавани следните нежелани реакции:

Чести:

Разстройства на нервната система: главоболие, дисгеузия

Нарушения на кожата и меките тъкани: пруритус

Нарушения на ендокринната система: хипопаратирозидизъм

Нарушения на храненето и метаболизма: хиперфосфатемия, хиперкалциемия

Нечести

Изследвания и лабораторни показатели: неправилна сърдечна честота, удължено време на кръвене, увеличена аспартат аминотрансфераза, намалено тегло.

Нарушения на сърдечната дейност: сърдечен арест, предсърдно трептене, аритмия.

Нарушения на кръвта и лимфната система: неутропения, левкопения, анемия, лимфаденопатия.

Разстройства на нервната система: мозъчносъдови инциденти, преходни исхемични атаки, кома, синкоп, замаяност, миоклонус, парестезия, хипестезия.

Нарушения на окото: глаукома, конюнктивит, очна хиперемия.

Нарушения на ухото и лабиринта: ушен дискомфорт.

Нарушения на дихателната система, гърдите и медиастинума: белодробен оток, епистаксис, диспнея, ортопнея, хрипове, кашлица.

Гастроинтестинални разстройства: чревна исхемия, ректален кръвоизлив, гастрит, дисфагия, синдром на раздразненото дебело черво, диария, запек, диспепсия, повръщане, гадене, сухота в устата, стомашен дискомфорт.

Нарушения на кожата и меките тъкани: сърбящ обрив, обрив, мехур, алоpecia, хирзутизъм, нощно изпотяване, болка на мястото на инжектиране, усещане за парене по кожата.

Нарушения на костномускулната и съединителна тъкан: артралгия, миалгия, болки в кръста, скованост в ставите, неволно мускулно съкращение.

Нарушения на ендокринната система: хиперпаратирозидизъм.

Нарушения на храненето и метаболизма: анорексия, намален апетит.

Инфекции и инфестации: сепсис, пневмония, грип, инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, вагинална инфекция.

Доброкачествени неоплазми, злокачествени, неопределени (включително кисти и полипи): рак на гърдата.

Съдови нарушения: хипотония, хипертония.

Нарушения от общ характер и на мястото на инжектиране: болки в гърдите, смущения в походката, отоци, периферни отоци, подуване, гръден дискомфорт, пирексия, астения, болки, умора, обща неразположеност, жажда, чувство, че нещо не е наред.

Нарушения на имунната система: свръхчувствителност.

Нарушения на репродуктивната система и гърдите: болки в млечните жлези, еректилна дисфункция.

Психични нарушения: делириум, състояние на обърканост, възбуда, разстройство на съня, безсъние, нервност, безпокойство.

Следрегистрационен отчет за нежелани реакции при инжектиране на Zemplar

Нарушения на имунната система: свръхчувствителност.

Нарушения на кожата и меките тъкани: ангиоедем, оток на ларинкса, уртикария

4.9 Предозиране



Предозирането на Zemplar капсули може да предизвика хиперкалциемия, хиперкалциурия, хиперфосфатемия и свръхпотискане секретцията 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 (D₂) и A (19-nor) пръстена, позволяващи селективна активация 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 подържане костния обем и подобряване минерализацията на повърхностите. Коригирането 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.

Клинична ефективност

Хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), Стадий 3-4

При 91% 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 ($p < 0.001$). Серумната, специфична за костната тъкан, алкална фосфатаза и серумният остеокалцин са значително понижени ($p < 0.001$) при пациентите, третирани с Парикалцитол капсули в сравнение с плацебо групата, което се свързва с корекция във асоциираните вторичен хиперпаратироидизъм, висок костен метаболизъм. Не се наблюдава



параметрите на бъбречната функция, по изчислена (според MDRD формула) гломерулна филтрация и ниво на серумния креатинин при пациентите, третирани с Парикалцитол капсули в сравнение с плацебо групата . При значително голям брой пациенти, третирани с Парикалцитол капсули се наблюдава понижаване съдържанието на белтък в урината, установено семиквантитативно, в сравнение с плацебо групата.

Хронична бъбречна недостатъчност (ХБН), Стадий 5

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

Педиатрични клинични данни за Zemplar инжекция (IV).

Безопасността и ефективността на Zemplar 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 бъбречна недостатъчност на хемодиализа. Шестимата най-млади участници в проучването са на възраст от 5 до 12 години. Началната доза на Zemplar 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 ≥ 500 pg/mL, съответно. Дозата на Zemplar 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 с Zemplar IV пациенти и 14% от плацебо - групата са завършили проучването. 60% от пациентите в групата с Zemplar 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. Не разполагаме с данни при пациенти под 5 - годишна възраст.

5.2 Фармакокинетични свойства

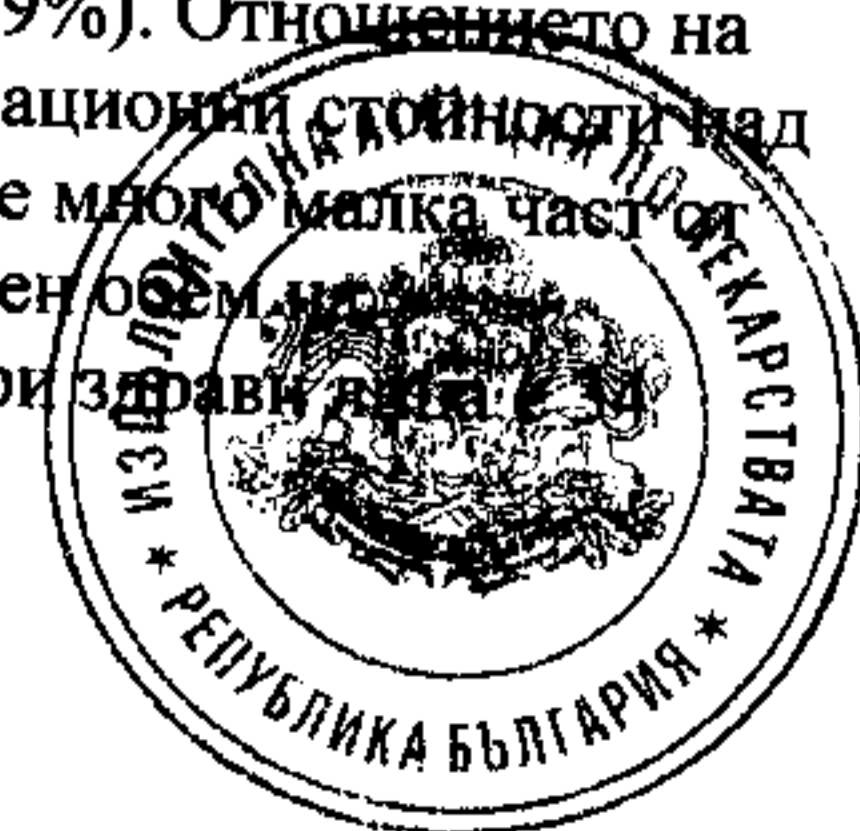
Резорбция

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 Zemplar 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 1 литра.



Метаболизъм и Екскреция

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)-hydroxy Парикалцитол, докато другият не бе идентифициран. 24(R)-hydroxy 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 час 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.

Особени групи пациенти

Пациенти в напреднала 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

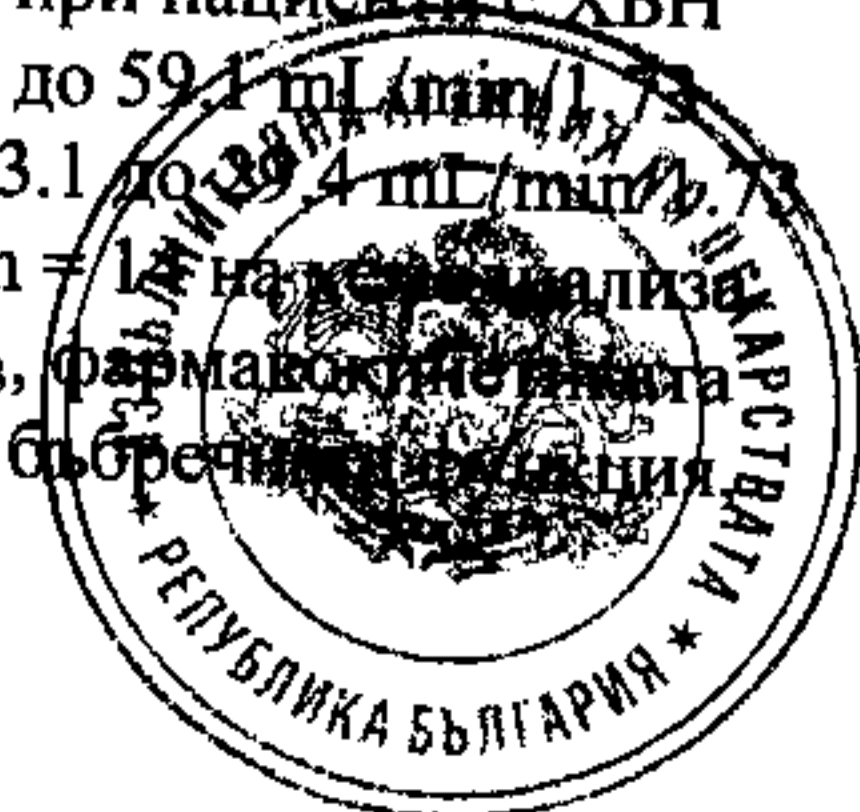
Фармакокинетичните свойства на Парикалцитол след еднократни дози, надвишаващи дозовия интервал от 0.06 to 0.48 mcg/kg не показват зависимост от пола.

Пациенти с нарушена чернодробна функция

В изследване, проведено с Zemplar 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 paricalcitol след прием на единична доза е описан при пациенти с ХБН Стадий 3 или средно тежка бъбречна недостатъчност (n = 15, GFR = 36.9 до 59.1 mL/min/1.73 m²), ХБН Стадий 4 или тежка бъбречна недостатъчност (n = 14, GFR = 13.1 до 36.4 mL/min/1.73 m²), и ХБН Стадий 5 или терминален стадий бъбречна недостатъчност [n = 1 на перитонеална (PD) и n = 8 на перитонеална (PD)]. Подобно на ендогенния 1,25(OH)₂ D₃, фармакокинетиката на Парикалцитол след орален прием се влияе значително от нарушената бъбречна функция.



изобразено на Табл. 5. В сравнение със здрави лица, пациентите с ХБН 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 *versus* Здрави Лица

Фармакокинетични параметри	Здрави Лица	ХБН Стадий 3	ХБН Стадий 4	ХБН Стадий	
				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 \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

* Изчислено при концентрация 15 nM Парикалцитол.

След орален прием на Парикалцитол капсули, фармакокинетичният профил на Парикалцитол за ХБН 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:

Средноверижни триглицериди

Етанол

Бутилхидрокситолуен

Капсулата:

1 микрограм

Желатин

2 микрограма

Желатин

4 микрограма
Желатин



Глицерол
Вода
Титанов диоксид (E171)
Черен железен оксид (E172)
(E172)

Глицерол
Вода
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)

Глицерол
Вода
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид

Жълт железен оксид (E172)

Черно мастило:
Пропилен гликол
Черен железен оксид (E172)
Поливинил-ацетат-фталат
Полиетилен гликол 400
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

Abbott Laboratories, S.A.
Avda. de Burgos, 9128050 Madrid,
Испания

8. Регистрационен номер

Земплар 1 микрограм, меки капсули - №20080011
Земплар 2 микрограма меки капсули - №20080012;

Земплар 4 микрограма, меки капсули, -№20080011

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



Септември 2006 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



6 юни 2009 г.