

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Zemplar, 1 mikrogramm pehmekapslid
Zemplar, 2 mikrogrammi pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Zemplar 1 mikrogramm kapsel sisaldab 1 mikrogrammi parikaltsitooli.
Üks Zemplar 2 mikrogrammi kapsel sisaldab 2 mikrogrammi parikaltsitooli.

INN. *Paricalcitolum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks Zemplar 1 mikrogramm kapsel sisaldab 0,71 mg etanooli.
Üks Zemplar 2 mikrogrammi kapsel sisaldab 1,42 mg etanooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel

Zemplar, 1 mikrogramm: ovaalne hall pehmekapsel, millele on märgitud ZA
Zemplar, 2 mikrogrammi: ovaalne oranžikas-pruun pehmekapsel, millele on märgitud ZF

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadiumiga seotud sekundaarse hüperparatüroidismi profülaktika ja ravi täiskasvanutel ja 10 kuni 16 aasta vanustel lastel.

Kroonilise neeruhaiguse 5. staadiumiga seotud sekundaarse hüperparatüroidismi profülaktika ja ravi hemodialüüsil või peritoneaaldialüüsil olevatel täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kroonilise neeruhaiguse (KNH) 3. ja 4. staadium

Zemplar'it tuleb võtta üks kord ööpäevas, iga päev või 3 korda nädalas, manustatuna igal teisel päeval.

Algannus

Algannus põhineb intaktse parathormooni (iPTH) algväärtustel.

Tabel 1. Algannus

iPTH algväärtus	Ööpäevane annus	Kolm korda nädalas manustatav annus*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogramm	2 mikrogrammi
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrogrammi	4 mikrogrammi

* Manustada mitte sagedamini kui igal teisel päeval.

Annuse tiitrimine

Annustamine peab olema individuaalne ning põhinema seerumi või plasma iPTH tasemel koos seerumi kaltsiumi ja seerumi fosfaadi jälgimisega. Tabelis 2 on esitatud soovitatav viis annuse tiitrimiseks.

Tabel 2. Annuse tiitrimine

iPTH väärtus võrreldes algväärtusega	Annuse kohandamine 2- kuni 4-nädalaste intervallidega	
	Igapäevane annus	Kolm korda nädalas manustatav annus ¹
Sama või tõusnud	Suurendada	Suurendada
Langenud < 30%	1 mikrogrammi võrra	2 mikrogrammi võrra
Langenud ≥ 30%, ≤ 60%	Säilitada	Säilitada
Langenud > 60%	Vähendada ²	Vähendada ²
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 mikrogrammi võrra	2 mikrogrammi võrra

¹ Manustada mitte sagedamini kui igal teisel päeval.

² Kui patsient võtab madalaimat annust iga päev või režiimiga 3 korda nädalas ning annuse vähendamine on vajalik, võib manustamissagedust vähendada.

Seerumi kaltsiumi taset tuleb hoolikalt jälgida pärast ravi alustamist ning annuse tiitrimise perioodil. Kui märgatakse hüperkaltsseemiat või püsivalt kõrget kaltsiumi ja fosfaadi tasemet korrutist üle 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), tuleb kaltsiumipõhiste fosfaadisidujate annust vähendada või neid mitte kasutada. Alternatiivselt võib Zemplar'i annust vähendada või selle manustamise ajutiselt katkestada. Katkestamise korral tuleb uuesti manustamisel alustada madalama annusega, juhul kui seerumi kaltsiumi tase ning kaltsiumi ja fosfaadi tasemet korrutis on kontrollvahemikus.

Kroonilise neeruhaiguse 5. staadium

Zemplar'it tuleb manustada kolm korda nädalas, igal teisel päeval.

Algannus

Zemplar'i algannus mikrogrammides põhineb iPTH algväärtusel (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7] kuni maksimaalse algannuseni 32 mikrogrammi.

Annuse tiitrimine

Järgnev annustamine peab olema individuaalne ning põhinema iPTH, seerumi kaltsiumi ja fosfaadi tasemel. Soovitatav parikaltsitooli kapslite annuse tiitrimine põhineb järgneval valemil:

$$\text{Tiitritav annus (mikrogrammides)} = \frac{\text{kõige hilisem iPTH tase (pg/ml)}}{60}$$

või

$$\text{Tiitritav annus (mikrogrammides)} = \frac{\text{kõige hilisem iPTH tase (pmol/l)}}{7}$$

Seerumi kaltsiumi ja fosfaadi taset tuleb hoolikalt jälgida pärast ravi alustamist, annuse tiitrimise perioodil ning ravimi manustamisel koos tugevate P450 3A inhibiitoritega. Kui märgatakse kõrgeenenud seerumi kaltsiumi taset või kõrgeenenud Ca x P ning patsient kasutab kaltsiumipõhiseid fosfaadisidujaid, tuleb siduja annust vähendada või ravimit mitte manustada või vahetada see mitte kaltsiumipõhise fosfaadisiduja vastu.

Kui seerumi kaltsium $> 11,0$ mg/dl (2,8 mmol/l) või Ca x P > 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) või iPTH ≤ 150 pg/ml, tuleb annust vähendada 2 kuni 4 mikrogrammi võrra, arvestades kõige hilisemat iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)] arvutust. Kui edasine kohandamine on vajalik, tuleb parikaltsitooli kapslite annust vähendada või ravimi võtmine katkestada kuni parameetrite normaliseerumiseni.

Kui iPTH läheneb kontrollväärtustele (150...300 pg/ml), võib osutada vajalikuks väike individuaalne annuse kohandamine, et saavutada stabiilne iPTH tase. Olukordades, kus iPTH, Ca või P jälgimine toimub harvem kui üks kord nädalas, võib olla õigustatud tagasihoidlikum algannus ja annuse tiitrimise määr.

Patsientide erigrupid

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel kasutamise kogemus puudub (vt lõik 5.2).

Neerusiirdamine

Neerusiirdamise läbinud patsientidega, kellel on kroonilise neeruhaiguse 3. või 4. staadium ja sekundaarne hüperparatüreoidism, ei ole III faasi kliinilisi uuringuid läbi viidud. Põhinedes avaldatud kirjandusandmetele, on algannus ja annuse tiitrimise algoritm neerusiirdamise läbinud kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadiumis ja sekundaarse hüperparatüreoidismiga patsientidel samasugune nagu patsientidel, kellel on orgaaniline kroonilise neeruhaiguse 3. või 4. staadium ja sekundaarne hüperparatüreoidism. Pärast ravi alustamist, annuse tiitrimise perioodidel ja tugevate tsütokroom P450 3A inhibiitorite samaaegsel manustamisel tuleb hoolikalt jälgida kaltsiumi ja fosfori taset seerumis.

Lapsed

Zemplar'i kapslite ohutus ja efektiivsus alla 10 aasta vanustel lastel ei ole veel tõestatud.

Kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadium (10...16 aasta vanused)

Algannus

Parikaltsitooli kapslite soovitatav algannus on 1 mikrogramm, mis manustatakse kolm korda nädalas, mitte sagedamini kui igal teisel päeval.

Annuse tiitrimine

Järgnevalt tuleb annused individuaalselt kohandada iPTH, seerumi kaltsiumi- ja fosforitasemete järgi, et säilitada iPTH tase vahemikus 35...69 pg/ml (3. staadium) või 70...110 pg/ml (4. staadium).

Parikaltsitooli annust võib suurendada 1 mikrogrammi kaupa iga 4 nädala järel, säilitades raviskeemina annustamine kolm korda nädalas. Igal ajahetkel võib annust vähendada 1 mikrogrammi kaupa või hoida samasugusena, kui patsient saab juba 1-mikrogrammist annust. Parikaltsitooli annustamise võib peatada, kui patsient vajab annuse vähendamist 1 mikrogrammi manustamisel kolm korda nädalas, vajadusel võib annustamist jätkata. Kliinilistes uuringutes manustatud maksimaalne annus oli 7 mikrogrammi.

Kroonilise neeruhaiguse 5. staadium

Zemplar'i efektiivsus lastel kroonilise neeruhaiguse 5. staadiumiga ei ole tõestatud.

Eakad

Eakate patsientide (65...75-aastased) võrdlusel nooremate patsientidega ei ole leitud üldisi erinevusi ravimi ohutuse ja efektiivsuse osas, kuid ei saa välistada mõnede eakamate isikute suuremat tundlikkust.

Manustamisviis

Zemplar'it võib võtta koos toiduga või ilma.

4.3 Vastunäidustused

Parikaltsitooli ei tohi anda patsientidele, kellel on tõendeid D-vitamiini toksilisusest, hüperkaltsseemiast või ülitundlikkus parikaltsitooli või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Parathormooni liigse pärssimise tagajärgedeks võivad olla kõrgeenenud seerumi kaltsiumitase ning halvasti taastuv luuhaigus. Patsiendi jälgimine ning individuaalne tiitrimine on vajalikud sobiva füsioloogilise seisundi saavutamiseks.

Kui kliiniliselt märkimisväärse hüperkaltsseemia kujunemisel saab patsient kaltsiumipõhiseid fosfaadisidujaid, tuleb kaltsiumipõhiste fosfaadisidujate annust vähendada või ravi katkestada.

Krooniline hüperkaltsseemia võib olla seotud üldise veresoonte kaltsifikatsiooniga ja teiste pehmete kudede kaltsifikatsiooniga.

Fosfaatide või D-vitamiiniga seotud ravimeid ei tohi võtta samaaegselt parikaltsitooliga, kuna on suurenenud risk hüperkaltsseemiaks ja Ca ja P tasemete korrutise (Ca × P) suurenemiseks (vt lõik 4.5).

Mistahes põhjusega hüperkaltsseemia võimendab digitaalset toksilisust, seega tuleb olla ettevaatlik digitaalset samaaegsel väljakirjutamisel parikaltsitooliga (vt lõik 4.5).

Predialüüsi patsientidel võib parikaltsitool sarnaselt teistele D-vitamiini retseptori aktivaatoritele suurendada seerumi kreatiniini taset (ning seetõttu langetada hinnangulist glomerulaarfiltratsiooni kiirust (eGFR)) muutmata tegelikku glomerulaarfiltratsiooni kiirust (GFR).

Ettevaatust tuleb rakendada parikaltsitooli samaaegsel manustamisel ketokonasooliga (vt lõik 4.5).

Hoiatus abiainete kohta

See ravimpreparaat sisaldab väikeses koguses etanooli (alkohol), vähem kui 100 mg 1-mikrogrammise ja 2-mikrogrammise kapsli kohta, mis võib olla kahjulik alkoholismi probleemidega isikutele (vt lõigud 2 ja 4.2). Sellega tuleb arvestada rasedate, rinnaga toitvate naiste, laste ja kõrge riskigrupiga patsientide puhul, nt maksahaigused või epilepsia.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ketokonasool

Ketokonasool on tuntud mittespetsiifilise tsütokroom P450 ensüümide pärssijana. Kätesaadavate *in vivo* ja *in vitro* andmete põhjal võib ketokonasool reageerida ensüümidega, mis vastutavad parikaltsitooli ja teiste D-vitamiini analoogide metabolismi eest. Ettevaatlik tuleb olla parikaltsitooli

annustamisel koos ketokonasooliga. Tervetel isketel on uuritud, milline toime on parikaltsitooli farmakokineetikale korduval ketokonasooli manustamisel 200 mg 2 korda ööpäevas (BID) 5 päeva jooksul. Parikaltsitooli C_{max} oli minimaalselt mõjutatud, kuid $AUC_{0-\infty}$ ligikaudu kahekordistus ketokonasooli olemasolu korral. Parikaltsitooli keskmine poolväärtusaeg ketokonasooli olemasolu korral oli 17,0 tundi võrreldes 9,8 tunniga, kui manustati ainult parikaltsitooli üksi (vt lõik 4.4). Uuringu tulemused näitavad, et parikaltsitooli suukaudse või veenisisesel manustamise järgne parikaltsitooli AUC_{INF} maksimaalne võimendumine ketokonasooliga reageerimise korral ei ole tõenäoliselt suurem kui kaks korda.

Spetsiifilisi koostoimeuuringuid ei ole teostatud. Mistahes põhjusega hüperkaltseemia võimendab digitaalset toksilisust, seega tuleb olla ettevaatlik digitaalset samaaegset väljakirjutamisel parikaltsitooliga.

Fosfaatide või D-vitamiiniga seotud ravimeid ei tohi võtta samaaegselt parikaltsitooliga, kuna on suurenenud risk hüperkaltseemiaks ja Ca ja P tasemete korrutise ($Ca \times P$) suurenemiseks (vt lõik 4.4).

Suurtes annustes kaltsiumi sisaldavad preparaadid või tiasiid-diureetikumid võivad suurendada hüperkaltseemia riski.

Magneesiumi sisaldavaid ravimeid (nt antatsiidid) ei tohi võtta samaaegselt D-vitamiini preparaatidega, kuna võib tekkida hüpermagneesemia.

Alumiiniumi sisaldavaid ravimeid (nt antatsiidid, fosfaadisidujad) ei tohi võtta pikaajaliselt koos D-vitamiini preparaatidega, kuna alumiiniumi tase veres võib suurenedada ning võib avaldada alumiiniumi luutoksilisust.

Ravimid, mis takistavad rasvlahustuvate vitamiinide imendumist soolestikust, nt kolestüramiin, võivad takistada Zemplar kapslite imendumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Ei ole piisavalt andmeid parikaltsitooli kasutamise kohta rasedatel naistel. Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3). Võimalik oht kasutamise korral inimestel ei ole teada, seetõttu ei tohi parikaltsitooli ilma selge vajaduseta kasutada.

Imetamine

Ei ole teada, kas parikaltsitool eritub inimese rinnapiima. Loomkatsetes on näidatud, et parikaltsitool või tema metaboliidid erituvad emapiima väikestes kogustes. Otsus, kas jätkata/lõpetada rinnaga toitmine või jätkata/lõpetada ravi Zemplar'iga, tuleb teha, arvestades rinnaga toitmise tulenevat kasu lapsele ja Zemplar'i ravi kasu naisele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Zemplar mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Parikaltsitooli kapslite ohutust on hinnatud kolmes 24-nädalases topeltpimedas platseebokontrollitud multitsentrilises kliinilises uuringus, mis hõlmasid 220 kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadiumis täiskasvanud patsienti ja ühes 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrollitud multitsentrilises kliinilises uuringus, mis hõlmas 88 kroonilise neeruhaiguse 5. staadiumis täiskasvanud patsienti. Lisaks on parikaltsitooli kapslite turuletulekujärgse kasutamise kogemus kolmest täiendavast uuringust ja kogemus lastega kahest uuringust. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed parikaltsitooliga ravitud patsientidel olid hüperkaltseemia ning kaltsiumi ja fosfaadi tasemete korrutise suurenemine.

3. ja 4. staadiumi ning 5. staadiumi kroonilise neeruhaiguse kliinilistes uuringutes oli hüperkaltseemia esinemissagedus Zemplar'i kasutamisel (3/167, 2%) vs platseebo (0/137, 0%) ning kaltsiumi ja fosfaadi tasemete korrutise suurenemise esinemissagedus Zemplar'i kasutamisel (19/167, 11%) vs platseebo (8/137, 6%).

Kõrvaltoimete loend tabelis

Kõik Zemplar'i kapslitega seotud kõrvaltoimed on toodud Tabelis 3 MedDRA organsüsteemi klasside, eelisterminite ja esinemissageduste järgi. Esinemissageduse jaoks kasutatakse järgmist jaotust: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3. Kliiniliste uuringute käigus esinenud ja turuletulekujärgselt teavitatud Zemplar'i kapslitega seotud kõrvaltoimed.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus*	Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Aeg-ajalt	Kopsupõletik
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Ülitundlikkus
	Teadmata*	Angioödeem, kõriturse
Endokriinsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Hüpoparatiroidism
Ainevahetus- ja toitumishäired	Sage	Hüperkaltseemia, hüperfosfateemia
	Aeg-ajalt	Söögiisu langus, hüpokaltseemia
Närvisüsteemi häired	Aeg-ajalt	Pearinglus, düsgeusia, peavalu
Südame häired	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid
Seedetrakti häired	Aeg-ajalt	Ebamugavustunne kõhus, valu ülakõhus, kõhukinnisus, kõhulahtisus, suukuivus, gastroösofageaalne reflukshaigus, iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Akne, sügelus, nahalööve, urtikaaria
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Lihasspasmid, müalgia
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Rindade hellus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Aeg-ajalt	Asteenia, väsimus, perifeersed tursed, valu
Uuringud	Sage	Kaltsium ja fosfaadi tasemete korrutise (Ca×P) suurenemine
	Aeg-ajalt	Kreatiniini taseme tõus veres [†] , maksaensüümide ebanormaalne aktiivsus

* Turuletulekujärgselt teavitatud kõrvaltoimete esinemissagedust ei saa hinnata ning need on toodud esinemissagedusega "Teadmata".

[†] Kõrvaltoimed, mis esinesid uuringutes predialüüsi patsientidel (vt ka lõik 4.4).

Lapsed

10-aastastel ja vanematel lastel on ravimi ohutusprofiil sarnane täiskasvanutel täheldatuga. Parikaltsitooliga ravitud patsientidel esines järgmisi kõrvaltoimeid: hüperkaltseemia (4/47, 9%), hüperfosfateemia (2/47, 4%), peavalu (1/47, 2%) ja iiveldus (1/47, 2%).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Zemplar'i kapslite liigne manustamine võib põhjustada hüperkaltseemiat, hüperkaltsiuriat, hüperfosfateemiat ning parathormooni liigset pärssimist. Suurte koguste kaltsiumi ja fosfaadi manustamine samaaegselt Zemplar'iga võib viia sarnaste häireteni.

Kliiniliselt olulise hüperkaltseemiaga patsientide ravi seisneb viivitamatus annuse vähendamises või ravi katkestamises parikaltsitooliga ning sisaldab õigustatult madala kaltsiumisisaldusega dieeti, kaltsiumi toidulisandite ärajätmist, patsiendi mobilisatsiooni, tähelepanu pööramist vedeliku ja elektrolüütide tasakaalule, elektrokardiograafiliste muutuste hindamist (kriitiline digitaalset saavatel patsientidel) ning hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi läbiviimist kaltsiumivaba dialüsaadiga.

Hüperkaltseemiaga seotud D-vitamiini toksilisuse tundemärgid ja sümptomid on:

Varased: nõrkus, peavalu, unisus, iiveldus, oksendamine, suukuivus, kõhukinnisus, lihasvalu, luuvalu ja metalli maitse suus.

Hilised: anoreksia, kehakaalu kaotus, konjunktiviit (kaltsifitseeruv), pankreatiit, fotofoobia, rinorröa, sügelus, hüpertermia, libiido langus, kõrgenenud BUN, hüperkolesteroleemia, kõrgenenud ASAT ja ALAT, ektoopiline kaltsifikatsioon, hüpertensioon, südame rütmihäired, unisus, surm ja harva kontrollimatu psühhoos.

Seerumi kaltsiumi taset tuleb sageli jälgida normokaltseemia saabumiseni. Parikaltsitool ei eemaldu märkimisväärselt hemodialüüsil.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kõrvalkilpnäärme talitlust pärssivad ained
ATC-kood: H05BX02

Toimemehhanism

Parikaltsitool on sünteetiline, bioloogiliselt aktiivne D-vitamiini kaltsitriooli analoog koos modifitseeritud külghela (D₂) ja A (19-nor) ringiga. Erinevalt kaltsitrioolist on parikaltsitool D-vitamiini retseptori (VDR) selektiivne aktivaator. Parikaltsitool reguleerib selektiivselt üles VDR kõrvalkilpnäärmetes ilma VDR suurenemiseta soolestikus ning toimib vähem luu resorptsioonile. Parikaltsitool reguleerib üles ka kaltsiumitundlikud retseptorid kõrvalkilpnäärmetes. Selle tulemusena langetab parikaltsitool parathormooni (PTH) taset, pärssides kõrvalkilpnäärmete proliferatsiooni ning vähendades PTH sünteesi ja sekretsiooni, kuid mõjutades minimaalselt kaltsiumi ja fosfaadi taset. Võib toimida otse luurakkudele, et säilitada luu mahtu ja parandada pindmist mineralisatsiooni. Ebanormaalse PTH väärtuste korrigeerimine koos kaltsiumi ja fosfaadi homeostaasi normaliseerimisega võib ennetada või ravida kroonilise neeruhaigusega seotud metaboolseid luuhaigusi.

Kliiniline efektiivsus

Kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadium

Olulised uuringud täiskasvanutel

Esmane efektiivsuse näitaja, vähemalt kaks järjestikust $\geq 30\%$ iPTH algväärtuse vähenemist, saadi 91% parikaltsitooli kapslitega ravitud patsientidel ning 13% platseebot saanud patsientidel ($p < 0,001$). Seerumi luuspetsiifilise alkaalse fosfaasi nagu seerumi osteokaltsiini tase oli märkimisväärselt vähenenud ($p < 0,001$) parikaltsitooli kapslitega ravitud patsientidel, võrreldes platseeboga, mis on seotud sekundaarsest hüperparatüroidismist tingitud luu lagunemise korrigeerimisega.

Glomerulaarfiltratsiooni (MDRD valemi abil) ja seerumi kreatiniini hindamisel ei leitud neerude funktsiooni parameetrite halvenemist parikaltsitooli kapslitega ravitud patsientidel, võrreldes platseeboga ravitud patsientidega. Parikaltsitooli kapslitega ravitud patsientidel vähenes märkimisväärselt rohkem semikvantitatiivselt testribadega mõõdetav valgu hulk uriinis, võrreldes platseeboga ravitud patsientidega.

Lapsed

Parikaltsitooli kapslite ohutust ja efektiivsust hinnati 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrolliga randomiseeritud mitmekeskuselises uuringus 10...16-aastastel lastel, kellel oli kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadium. Uuringu pimefaasis manustati parikaltsitooli kapsleid kokku 18 patsiendile ja 18 patsienti said platseebot. Patsientide keskmine vanus oli 13,6 aastat; 69% olid meessoost, 86% euroopiidsest rassist ja 8% olid asiaadid. 12-nädalase pimeravi faasi läbis täielikult seitsekümmend kaks protsenti (72%) parikaltsitooliga ravi saavatest patsientidest ja 89% platseeborühma patsientidest.

Parikaltsitooli kapslite algannus oli 1 mikrogramm kolm korda nädalas. iPTH, kaltsiumi ja fosfori tasemeid määrati iga 2...4 nädala järel, eesmärgiga hoida tasemed kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadiumile vastavates sihtvahemikes. Alates 4. ravinädalast võidi annuseid suurendada 1 mikrogrammi kaupa iga 4 nädala järel, tuginedes ohutusjälgimise tulemustele ja vere biokeemilistele näitajatele. Igal ajahetkel oli lubatud vastavalt vajadusele vähendada annust 1 mikrogrammi kaupa või hoida samal tasemel, kui patsient juba sai 1-mikrogrammist annust. Maksimaalne lubatud annus oli 3 mikrogrammi kolm korda nädalas.

12-nädalase pimendatud faasi järel viidi 13 parikaltsitooliga ravitud ja 16 platseebot saanud patsienti üle avatud ravile parikaltsitooli kapslitega. Ehkki maksimaalne lubatud annus oli 16 mikrogrammi kolm korda nädalas, oli suurimaks manustatud annuseks 7 mikrogrammi kolm korda nädalas.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli 3. ja 4. staadiumis patsientide osakaal, kellel saavutati kaks järjestikust $\geq 30\%$ iPTH algväärtuse vähenemist. Samuti hinnati iPTH lõppväärtuse püsimist sihtvahemikus. Tulemused on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. iPTH muutused algväärtusest 3. ja 4. staadiumis kroonilise neeruhaigusega laste uuringus

Faas/ravi	Kaks järjestikust $\geq 30\%$ iPTH algväärtuse vähenemist	iPTH lõppväärtuse püsimine sihtvahemikus*
Pimefaas		
Platseebo	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)
Parikaltsitool	5/18 (27,8%)**	6/18 (33,3%***)
Avatud faas		
Platseebolt parikaltsitoolile üleviidud	7/16 (43,8%)	6/16 (37,5%)
Parikaltsitoolilt parikaltsitoolile üleviidud	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)

* Kroonilise neeruhaiguse 3. staadium: 35...69 pg/ml; kroonilise neeruhaiguse 4. staadium: 70...110 pg/ml.
** $p < 0,05$ võrreldes platseeboga
*** $p = 0,128$ võrreldes platseeboga

Pimefaasi kestel oli rühmadevaheline erinevus iPTH keskmises muutuses algväärtusest igal järgneval visiidil statistiliselt oluline ($p < 0,05$). Samamoodi oli statistiliselt oluline ka rühmadevaheline erinevus keskmises protsentuaalses muutuses algväärtusest igal järgneval visiidil ($p < 0,05$). Ükski muu sekundaarne efektiivsuse analüüs ei näidanud statistiliselt olulist erinevust rühmade vahel.

Kroonilise neeruhaiguse 5. staadium

Oluline uuring täiskasvanutel

Esmane efektiivsuse näitaja, vähemalt kaks järjestikust $\geq 30\%$ iPTH algväärtuse vähenemist saadi 88% parikaltsitooli kapslitega ravitud patsientidel ning 13% platseebot saanud patsientidel ($p < 0,001$).

Pediaatrilised kliinilised andmed Zemplar'i süstimise kohta (IV)

Intravenoosse Zemplar'i ohutust ja efektiivsust hinnati 12-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus 29-15...19-aastaselt neeruhaiguse lõppstaadiumis hemodialüüsil oleval lapsel. Kuus noorimat intravenoosse Zemplar'iga ravitud patsienti olid 5...12 aasta vanused. Intravenoosse Zemplar'i algannus oli 0,04 mikrogrammi/kg 3 korda nädalas, mis põhines iPTH algväärtusel vähem kui 500 pg/ml, või 0,08 mikrogrammi/kg 3 korda nädalas, mis põhines vastavalt iPTH algväärtusel ≥ 500 pg/ml. Intravenoosse Zemplar'i annuse kohandamine 0,04 mikrogrammi/kg lisamisega põhines seerumi iPTH, kaltsiumi ja $Ca \times P$ väärtustel. 67% intravenoosse Zemplar'iga ravitud patsientidest ja 14% platseeboga ravitud patsientidest osalesid uuringus selle lõpuni. 60%-l intravenoosse Zemplar'i grupi patsientidest oli 2 järjestikust 30% iPTH algväärtuse vähenemist võrreldes 21% patsientidega platseebogrupist. 71% platseebogrupi patsientidest katkestas liigse iPTH taseme tõusu tõttu. Mitte kellelgi intravenoosse Zemplar'i grupist ega platseebogrupist ei arenenud hüperkaltseemiat. Alla 5-aastaste patsientide kohta andmed puuduvad.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Parikaltsitool imendub hästi. Tervetel täiskasvanud isikutel oli 0,24 mikrogrammi/kg parikaltsitooli suukaudse manustamise korral keskmine absoluutne biosaadavus ligikaudu 72%. Maksimaalne plasma kontsentratsioon (C_{max}) 3 tunni pärast oli 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) ning kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) oli 5,25 ng·h/ml (12,60 pmol·h/ml). Keskmine absoluutne parikaltsitooli biosaadavus hemodialüüsil (HD) ja peritoneaaldialüüsil (PD) olevatel patsientidel oli vastavalt 79% ja 86%, 95% usaldusvahemiku ülemisel piiril vastavalt 93% ja 112%. Toiduga reageerimise uuring tervetel isikutel näitas, et C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ püsisid muutumatuna nii parikaltsitooli manustamisel kõrge rasvasisaldusega toiduga kui ka tühja kõhuga. Seetõttu võib Zemplar'i kapsleid võtta toidust sõltumatult.

Parikaltsitooli C_{max} ja $AUC_{0-\infty}$ suurenesid tervetel isikutel proportsionaalselt annuste muutmisel 0,06 kuni 0,48 mikrogrammi/kg. Korduva manustamise järgselt tervetele isikutele, kas igapäevaselt või 3 korda nädalas, saavutati püsiseisund seitsme päeva jooksul.

Jaotumine

Parikaltsitool on suures osas seotud plasmavalkudega ($> 99\%$). Vere parikaltsitooli suhe plasma parikaltsitooli kontsentratsiooni oli keskmiselt 0,54 kontsentratsiooni väärtuste 0,01 kuni 10 ng/ml (0,024 kuni 24 pmol/ml) juures, viidates, et väga väike kogus ravimit seostub vererakkudega. Keskmine näiv jaotusruumala tervetel täiskasvanud isikutel 0,24 mikrogrammi/kg parikaltsitooli annuse järgselt oli 34 liitrit.

Biotransformatsioon

³H-parikaltsitooli annuse 0,48 mikrogrammi/kg suu kaudu manustamise järgselt metaboliseeriti põhiosa ravimist ulatuslikult. Ainult ligikaudu 2% eritus muutumatul kujul väljaheitega ning uriinist eelravimit ei leitud. Ligikaudu 70% radioaktiivsusest elimineeriti väljaheitega ning 18% uriiniga. Suurem osa süsteemsest ekspositsioonist tulenes eelravimist. Inimese plasmas leiti kaks väiksemat parikaltsitoolist pärinevat metaboliiti. Üks metaboliit tuvastati kui 24(R)-hüdroksüparikaltsitool, samas kui teine metaboliit jäi tuvastamata. 24(R)-hüdroksüparikaltsitool on PTH pärssimisel *in vivo* rotimudelil vähem aktiivne kui parikaltsitool.

In vitro andmete alusel metaboliseeritakse parikaltsitool mitmete maksa- ja mittemaksaensüümide, sealhulgas mitokondriaalse CYP24, nagu ka CYP3A4 ja UGT1A4 kaudu. Tuvastatud metaboliitide hulgas on 24(R)-hüdroksüleerumise, nagu ka 24,26- ja 24,28-dihüdroksüleerumise ning otse glükuronisatsiooni produkt.

Eritumine

Parikaltsitool elimineeritakse peamiselt hepatobiliaarse eritumise teel.

Tervetel isikutel on parikaltsitooli keskmine poolväärtusaeg 5 kuni 7 tundi uuritud annuste 0,06 kuni 0,48 mikrogrammi/kg puhul. Kuhjumise määr oli kooskõlas poolväärtusaja ja manustamissagedusega. Hemodialüüsil ei ole olulist rolli parikaltsitooli elimineerimisel.

Patsientide erigrupid

Eakad

Parikaltsitooli farmakokineetilisi omadusi ei ole uuritud üle 65-aastastel patsientidel.

Lapsed

3 mikrogrammi parikaltsitooli ühekordse annuse farmakokineetikat kirjeldati 10...16 aasta vanustel lastel, kellel oli kroonilise neeruhaiguse 3. staadium (n = 6) ja 4. staadium (n = 6). 3. staadiumis kroonilise neeruhaigusega lastel oli C_{max} väärtus $0,12 \pm 0,06$ ng/ml ning $AUC_{0-\infty}$ oli $2,63 \pm 0,76$ ng·h/ml. 4. staadiumis kroonilise neeruhaigusega lastel oli C_{max} väärtus $0,14 \pm 0,05$ ng/ml ja $AUC_{0-\infty}$ oli $3,12 \pm 0,91$ ng·h/ml. Parikaltsitooli $t_{1/2}$ väärtused 3. ja 4. staadiumis kroonilise neeruhaigusega lastel olid vastavalt $13,3 \pm 4,3$ tundi ja $15,2 \pm 4,4$ tundi.

Parikaltsitooli C_{max} , AUC ja $t_{1/2}$ väärtused 3. ja 4. staadiumis kroonilise neeruhaigusega 10...16-aastastel pediatrilistel patsientidel olid sarnased.

Sugu

Üksikannuste 0,06 kuni 0,48 mikrogrammi/kg manustamise järgselt oli parikaltsitooli farmakokineetika soost sõltumatu.

Maksakahjustus

Uuringus intravenoosse Zemplar'iga võrreldi parikaltsitooli dispositsiooni (0,24 mikrogrammi/kg) kerge (n = 5) ja mõõduka (n = 5) maksakahjustusega (vastavalt Child-Pugh'i meetodile) patsientidel ning normaalse maksafunktsiooniga isikutel (n = 10). Seondumata parikaltsitooli farmakokineetika oli sarnane antud uuringus hinnatud maksafunktsioonide korral. Kerge kuni mõõduka maksakahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustuse mõju parikaltsitooli farmakokineetikale ei ole hinnatud.

Neerukahjustus

Ühekordse annuse manustamise järgselt iseloomustati parikaltsitooli farmakokineetikat patsientidel, kellel oli kroonilise neeruhaiguse 3. staadium või mõõdukas neerukahjustus (n = 15, GFR = 36,9 kuni 59,1 ml/min/1,73 m²), kroonilise neeruhaiguse 4. staadium või raske neerukahjustus (n = 14, GFR = 13,1 kuni 29,4 ml/min/1,73 m²) ja kroonilise neeruhaiguse 5. staadium või lõppstaadiumis neeruhaigus [n = 14 hemodialüüsil (HD) ja n = 8 peritoneaaldialüüsil (PD)]. Sarnaselt endogeensele 1,25(OH)₂D₃-le oli suukaudse manustamise järgselt parikaltsitooli farmakokineetika märkimisväärselt mõjutatud neerukahjustuse poolt, nagu toodud Tabelis 5. Tervetelt isikutelt saadud tulemustega võrreldes näidati kroonilise neeruhaiguse 3., 4. ja 5. staadiumis patsientidel langenud CL/F ja suurenenud poolväärtusaega.

Tabel 5. Keskmiste ± SD farmakokineetiliste parameetrite võrdlus erinevas staadiumis neerukahjustusega patsientide ja tervete isikute vahel

Farmakokineetiline parameeter	Terved isikud	KNH 3. staadium	KNH 4. staadium	KNH 5. staadium	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Annus (mikrogrammi/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 _{1/2} (h)	5,9 ± 2,8	16,8 ± 2,6	19,7 ± 7,2	13,9 ± 5,1	17,7 ± 9,6
f _u [*] (%)	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,08

* Mõõdetud 15 nM parikaltsitooli kontsentratsiooni juures.

Suukaudse parikaltsitooli kapslite manustamise järgselt oli parikaltsitooli farmakokineetika samaväärne kroonilise neeruhaiguse 3. kuni 5. staadiumi puhul. Seetõttu ei ole eelnevatele soovitudele lisaks (vt lõik 4.2) spetsiaalset annuse kohandamist vaja.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Esilekerkivad leiud korduvtoksilisuse uuringutes närilistel ja koertel omistati üldiselt parikaltsitooli kaltseemilise aktiivsusele. Toimed, mis ei olnud selgelt seotud hüperkaltseemiaga, olid vähenenud valgevereliblede hulk ja tuumuse atroofia koertel ning muutunud ATPP väärtused (koertel suurenenud, rottidel vähenenud). Parikaltsitooli kliinilistes uuringutes valgevereliblede muutusi ei leitud.

Parikaltsitool ei mõjutanud rottide fertiilsust ning ei ole tõendeid teratogeensusest toimest rottidele ega küülikutele. Suurtes kogustes teiste D-vitamiini preparaatide kasutamine tiinetel loomadel viis teratogeensuseni. Näidati, et parikaltsitool mõjutab loote elujõulisust ning soodustab märkimisväärselt vastündinud rottide peri- ja postnataalse suremuse suurenemist, kui seda manustatakse emale toksilistes annustes.

In vitro ja *in vivo* genotoksilisuse uuringute sari ei näidanud parikaltsitoolil genotoksilist potentsiaali.

Kartsinogeensuse uuringud närilistel ei viidanud erilistele riskidele kasutamiseks inimestel.

Manustatud annus ja/või süsteemne ekspositsioon parikaltsitoolile oli veidi suurem kui raviannus/süsteemne ekspositsioon.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Keskmise ahelaga triglütseriidid

Etanool

Butüülhüdroksütolueen

Kapsli kest

1 mikrogramm	2 mikrogrammi
Želatiin	Želatiin
Glütserool	Glütserool
Vesi	Vesi
Titaandioksiid (E171)	Titaandioksiid (E171)
Must raudoksiid (E172)	Punane raudoksiid (E172)
	Kollane raudoksiid (E172)

Must tint

Propüleenglükool
Must raudoksiid (E172)
Polüvinüülatsetaatftalaat
Makrogool 400
Ammooniumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Suure tihedusega polüetüleenist (HDPE) pudelid, mis on suletud lastekindla polüpropüleenist korgiga. Üks pudel sisaldab 30 kapslit.

PVC/fluoropolümeer/alumiinium-blisterribad, milles on 7 kapslit. Üks karp sisaldab 1 või 4 blisterriba. Karbis on 7 või 28 kapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie SIA
Vainodes 1
Rīga, LV-1004
Läti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Zemplar, 1 mikrogramm: 564707
Zemplar, 2 mikrogrammi: 564907

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14.12.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 01.03.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

detsember 2019