

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 ☐ ja ZA
Zemplar, 2 mikrogrammi: ovaalne oranžikas-pruun pehmekapsel, millele on märgitud ☐ ja ZF

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kroonilise neerupuudulikkusega (kroonilise neeruhaiguse 3., 4. ja 5. staadium) seotud sekundaarse hüperparatüreoidismi 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 ülepäeviti.

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 ülepäeviti.

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 1 mikrogrammi võrra	Suurendada 2 mikrogrammi võrra
Langenud < 30%		
Langenud ≥ 30%, ≤ 60%	Säilitada	Säilitada
Langenud > 60%	Vähendada ² 1 mikrogrammi võrra	Vähendada ² 2 mikrogrammi võrra
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)		

¹ Manustada mitte sagedamini kui ülepäeviti.

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 tasemete 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 manustamist ajutiselt katkestada. Katkestamise korral tuleb uuesti manustamisel alustada madalama annusega, juhul kui seerumi kaltsiumi tase ning kaltsiumi ja fosfaadi tasemete korrutis on kontrollvahemikus.

Kroonilise neeruhaiguse 5. staadium

Zemplar'it tuleb manustada kolm korda nädalas, ülepäeviti.

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 hüperparatüroidism, 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 hüperparatüroidismiga patsientidel samasugune nagu patsientidel, kellel on orgaaniline kroonilise neeruhaiguse 3. või 4. staadium ja sekundaarne hüperparatüroidism. 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 lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud.

Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõigus 5.1, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

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 abiainetes 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 ($Ca \times P$) suurenemiseks (vt lõik 4.5).

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

Predialüüsi patsientidel võib parikaltsitool sarnaselt teistele D-vitamiini retseptori aktivaatoritele suurendada seerumi kreatiini 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 isikutel 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 veenisese 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 samaaegsel 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 hüpermagneseemia.

Alumiiniumi sisaldavaid ravimeid (nt antatsiidid, fosfaadisidujad) ei tohi võtta pikaajaliselt koos D-vitamiini preparaatidega, kuna alumiiniumi tase veres võib suureneeda ning võib avalduda 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. Loomkatsetel 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'il on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele.

4.8 Kõrvaltoimed

Kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadium

Parikaltsitooli kapslite ohutust on hinnatud kolmes 24-nädalases topeltpimedas platseebokontrollitud multitsentrilises kliinilises uuringus, mis hõlmasid 220 kroonilise neeruhaiguse 3. ja 4. staadiumis patsienti. Parikaltsitooli ja platseeboga ravitud patsientide vahel ei leitud märkimisväärseid erinevusi hüperkaltseemia esinemise osas Zemplar'i kasutamisel (2/106, 2%) võrreldes platseeboga (0/111, 0%) ega kõrgeenenud kaltsiumi ja fosfaadi tasemete korrutise osas Zemplar'i kasutamisel (13/106, 12%) võrreldes platseeboga (7/111, 6%).

Kõige sagedamini esinev kõrvaltoime parikaltsitooliga ravitud patsientidel oli nahalööve, mis esines 2% patsientidest.

Kõik kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud parikaltsitooliga, nii kliinilised kui laboratoorsed, on toodud tabelis 3 MedDRA organsüsteemi klasside, eelisterminate ja esinemissageduste abil.

Kasutatakse järgmist esinemissageduste 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. Kõrvaltoimed, millest on teatatud 3. ja 4. staadiumis krooniliste neeruhaiguste kliinilistes uuringutes

Organsüsteemi klass	Eelistermin	Esinemissagedus
Uuringud	Maksaensüümide muutused	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Pearinglus Düsgeusia	Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Ebamugavustunne kõhus Kõhukinnisus Suukuivus	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve Sügelus Nõgestõbi	Sage Aeg-ajalt Aeg-ajalt
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt

Kroonilise neeruhaiguse 5. staadium

Parikaltsitooli kapslite ohutust on hinnatud ühes 12-nädalases topeltpimedas platseebokontrollitud multitsentrilises kliinilises uuringus, mis hõlmas 88 kroonilise neeruhaiguse 5. staadiumis patsienti. Parikaltsitooli ja platseeboga ravitud patsientide vahel ei leitud märkimisväärseid erinevusi hüperkaltseemia esinemise osas Zemplar'i kasutamisel (1/61, 2%) võrreldes platseeboga (0/26, 0,0%) ega kõrgeenenud kaltsiumi ja fosfaadi tasemete korrutise osas Zemplar'i kasutamisel (6/61, 10%) võrreldes platseeboga (1/26, 4%).

Kõik kõrvaltoimed, mis võivad olla seotud parikaltsitooliga, nii kliinilised kui laboratoorsed, on toodud tabelis 4 MedDRA organsüsteemi klasside, eelisterminate ja esinemissageduste abil.

Kasutatakse järgmist esinemissageduste 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 4. Kõrvaltoimed, millest on teatatud 5. staadiumis krooniliste neeruhaiguste keskses III faasi uuringus

Organsüsteemi klass	Eelistermin	Esinemissagedus
Närvisüsteemi häired	Pearinglus	Sage
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Gastroösofageaalne reflukshaigus	Sage Sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne	Sage
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüperkaltseemia Hüpokaltseemia Söögiisu langus	Sage Sage Sage
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade hellus	Sage

Süstitava Zemplar'iga läbi viidud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt seoses Zemplar'i kapslitega, sh müügiloa saamise järgsetes uuringutes on leitud järgnevaid kõrvaltoimeid.

Organsüsteemi klass	Eelistermin	Esinemissagedus
Uuringud	Veritsusaja pikenemine, aspartaaminotransferaasi sisalduse suurenemine, kõrvalekalded laborianalüüside tulemustes, kehakaalu vähenemine	Aeg-ajalt
	Kreatiniini sisalduse tõus veres*	Aeg-ajalt
	Seerumi kaltsium ja fosfaadi tasemete korrutise (Ca×P) suurenemine	Sage
Südame häired	Südameseiskus, arütmia, kodade laperdus	Aeg-ajalt
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia, leukopeenia, lümfadenopaatia	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	Peavalu, düsgeusia	Sage
	Kooma, tserebrovaskulaarne tüsistus, transitoorne isheemiline atakk, sünkoop, müokloonus, hüpesteesia, paresteesia, pearinglus	Aeg-ajalt
Silma kahjustused	Glaukoom, konjunktiviit	Aeg-ajalt
Kõrva ja labürindi kahjustused	Kõrvakahjustus	Aeg-ajalt
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Kopsuturse, astma, düspnoe, ninaverejooks, köha	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	Pärasoole verejooks, koliit, kõhulahtisus, gastriit, düspepsia, düsfaagia, kõhuvalu, kõhukinnisus, iiveldus, oksendamine, suu kuivus, seedetrakti häire	Aeg-ajalt
	Seedetrakti verejooks	Teadmata
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus	Sage
	Bulloosne dermatiit, alopeetsia, hirsutism, lööve, liighigistamine	Aeg-ajalt
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Liigesevalu, liigeste jäikus, seljavalu, lihastõmbused, lihasvalu	Aeg-ajalt
Endokriinsüsteemi häired	Hüoparatiroidism	Sage
	Hüperparatiroidism	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja	Hüperkaltseemia, hüperfosfateemia	Sage

toitumishäired	Hüperkaleemia, hüpokaltseemia, anoreksia	Aeg-ajalt
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sepsis, kopsupõletik, infektsioon, farüngiit, vaginaalne infektsioon, gripp	Aeg-ajalt
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	Rinnavähk	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon, hüpotensioon	Aeg-ajalt
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kõnnaku häired, turse, perifeerne turse, valu, valu süstekohas, püreeksia, valu rinnus, seisundi halvenemine, asteenia, halb enesetunne, janu	Aeg-ajalt
Immuunsüsteemi häired	Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
	Kõriturse, angioödeem, urtikaaria	Teadmata
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Valu rinnanäärmetes, erektsioonihäired	Aeg-ajalt
Psühhiaatrilised häired	Segasusseisund, deliirium, depersonalisatsioon, agiteeritus, unetus, närvilisus	Aeg-ajalt

* Seda kõrvaltoimet täheldati uuringute käigus dialüüsieelsetel patsientidel (vt ka lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Zemplar'i kapslite liigne manustamine võib põhjustada hüperkaltseemiat, hüperkaltsiuuriat, 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 tundedmärgid ja sümptomid on:

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

Hilised: isutus, kehakaalu kaotus, konjunktiviit (kaltsifitseeruv), pankreatiit, fotofoobia, rinorröa, sügelus, hüpertermia, libiido langus, kõrgeenenud BUN, hüperkolesteroleemia, kõrgeenenud 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 külgahela (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

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 hüperparatüreoidismist tingitud luu lagunemise korrigeerimisega. Glomerulaarfiltratsiooni (MDRD valemi abil) ja seerumi kreatiiniini 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.

Kroonilise neeruhaiguse 5. staadium

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 süstamise kohta (IV)

Intravenoosse Zemplar'i ohutust ja tõhusust hinnati 12-nädalases randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus 29-15...19-aastaselt neeruhaiguse lõppstaadiumis hemodialüüsil olevatel pediaatrilistel patsientidel. 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 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-∞}) 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 kontsentratsioonile 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 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 plasmast 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 otsese glükuronisatsiooni produkt.

Eritumine

Tervetel isikutel on parikaltsitooli keskmine poolväärtusaeg 5 kuni 7 tundi uuritud annuste 0,06 kuni 0,48 mikrogrammi/kg puhul. Kuhjumise määri 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

Parikaltsitooli farmakokineetilisi omadusi ei ole uuritud alla 18-aastastel patsientidel.

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 $1,25(OH)_2 D_3$ -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)	$3,6 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,8$
$t_{1/2}$ (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^* (%)	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,08$

* 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 korduva annustamisega toksikoloogilistes 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

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

PVC/fluoropolümeer/alumiinium-blisterribad, milles on 7 kapslit. Igas karbis on 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
Mūkusalas 101
Rīga, LV 1004
Lāti

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

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015