

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zemplar 1 microgram, capsule moi

Zemplar 2 micrograme, capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă de Zemplar 1 microgram conține paricalcitol 1 microgram.

Fiecare capsulă de Zemplar 2 micrograme conține paricalcitol 2 micrograme.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă de Zemplar 1 microgram conține etanol 0,71 mg.

Fiecare capsulă de Zemplar 2 micrograme conține etanol 1,42 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

Capsule a 1 microgram: capsule moi, ovale, de culoare cenușie, imprimate cu ZA.

Capsule a 2 micrograme: capsule moi, ovale, de culoare portocalie-brună imprimate cu ZF.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Zemplar este indicat la pacienții adulți și pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 16 ani, în prevenirea și tratamentul hiperparatiroidismului secundar asociat cu boală cronică de rinichi Stadiul 3 și 4.

Zemplar este indicat la pacienții adulți pentru prevenirea și tratamentul hiperparatiroidismului secundar asociat cu boală cronică de rinichi Stadiul 5 la pacienții cărora li se efectuează hemodializă sau dializă peritoneală.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Boală cronică de rinichi Stadiul 3 și 4

Zemplar se administrează o dată pe zi, fie zilnic, fie de trei ori pe săptămână, o dată la două zile.

Doza inițială

Doza inițială se calculează în funcție de concentrațiile plasmatice inițiale ale parathormonului (iPTH).

Tabelul 1. Doza inițială

Concentrația plasmatică inițială a iPTH	Doza zilnică	Doza administrată de trei ori pe săptămână*
≤500 pg/ml (56 pmol/l)	1 microgram	2 micrograme
>500 pg/ml (56 pmol/l)	2 micrograme	4 micrograme

*A nu se administra mai frecvent decât o dată la două zile.

Ajustarea dozei

Doza trebuie individualizată în funcție de concentrațiile serice sau plasmatice ale iPTH cu monitorizarea calcemiei și fosfatemiei. Tabelul 2 arată un exemplu de abordare a ajustării dozei.

Tabelul 2. Ajustarea dozei

Concentrația plasmatică a iPTH în funcție de valoarea inițială	Ajustarea dozei la interval de 2 - 4 săptămâni	
	Doza zilnică	Doza administrată de trei ori pe săptămână ¹
Același sau crescut	Crește	Crește
Scade cu <30%	1 microgram	2 micrograme
Scade cu ≥30%, ≤60%	Se menține	Se menține
Scade >60%	Scade ²	Scade ²
iPTH <60 pg/ml (7 pmol/l)	1 microgram	2 micrograme

¹ A nu se administra mai frecvent decât o dată la două zile.

² Dacă pacientului i se administrează cea mai mică doză în tratamentul zilnic sau în cel de trei ori pe săptămână și este necesară reducerea dozei, se poate scădea frecvența administrării dozei.

Concentrația plasmatică a calciului trebuie monitorizată atent după inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei. Dacă se observă hipercalcemie sau o creștere persistentă a produsului calciu-fosfat mai mare de 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), administrarea chelatorilor de fosfor pe bază de calciu trebuie redusă sau oprită. Altă posibilitate este să se reducă doza de Zemplan sau să se întrerupă temporar. Dacă se întrerupe, Zemplan trebuie reintrodus la o doză mai mică atunci când calcemia și produsul calciu-fosfat sunt în limitele propuse.

Boală cronică de rinichi Stadiul 5

Zemplan se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile.

Doza inițială

Doza inițială de Zemplan se bazează pe o valoare inițială a iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7] mergând până la o doză inițială maximă de 32 micrograme.

Ajustarea dozei

Dozele ulterioare trebuie individualizate și stabilite în funcție de valorile iPTH, ale calcemiei și fosfatemiei. O recomandare de ajustare a dozei de paricalcitol capsule se bazează pe formula următoare:

Stabilirea treptată a dozei (micrograme) = $\frac{\text{cea mai recentă valoare a iPTH (pg/ml)}}{60}$
SAU

Stabilirea treptată a dozei (micrograme) = $\frac{\text{cea mai recentă valoare a iPTH (pmol/l)}}{7}$

După inițierea tratamentului, în timpul perioadei de ajustare a dozei și în cazul administrării concomitente a inhibitorilor puternici de P450 3A, trebuie monitorizate atent calcemia și fosfatemia. Dacă se observă o creștere a calcemiei sau a produsului Ca x P și pacientului i se administrează un chelator de fosfor pe bază de calciu, administrarea chelatorului trebuie redusă sau oprită, sau trebuie înlocuit cu un chelator de fosfor fără calciu.

Dacă calcemia este $>11,0 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/l}$) sau Ca x P este $>70 \text{ mg}^2/\text{l}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) sau iPTH este $\leq 150 \text{ pg/ml}$, doza trebuie redusă cu 2 până la 4 micrograme cu respectarea formulei de calcul care ține cont de cea mai recentă valoare a iPTH(pg/ml)/60 [iPTH(pmol/l)/7]. Dacă sunt necesare ajustări suplimentare, doza de paricalcitol trebuie redusă sau întreruptă până la normalizarea acestor parametri.

Cum iPTH se apropie de intervalele propuse (150-300 pg/ml), pot fi necesare ajustări individuale ale dozei pentru a atinge o valoare stabilă a iPTH. În situațiile în care monitorizarea iPTH-ului, a Ca-lui sau a P-ului se face mai puțin frecvent decât o dată pe săptămână, trebuie asigurată o doză inițială mai mică și o ajustare a dozei mai redusă.

Grupuri speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Transplant renal

În studii clinice de fază 3, nu au fost evaluați pacienți cu boală cronică de rinichi Stadiul 3 și 4 și hiperparatiroidism secundar cu transplant renal. Pe baza literaturii de specialitate publicate, doza inițială și algoritmul de ajustare a dozei pentru pacienții cu boală cronică de rinichi stadiul 3 și 4 și hiperparatiroidism secundar cu transplant renal este aceeași ca și pentru pacienții cu boală cronică de rinichi stadiul 3 și 4 și hiperparatiroidism secundar fără transplant. Trebuie monitorizate atent nivelurile serice de calciu și fosfor după inițierea tratamentului, în timpul perioadelor de ajustare a dozelor și la administrarea concomitentă de inhibitori puternici ai citocromului P450 3A.

Copii și adolescenți

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea administrării capsulelor de Zemplanar la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 10 ani.

Boală cronică de rinichi (BCR) Stadiul 3 și 4 (cu vârsta de la 10 până la 16 ani)

Doza inițială

Doza inițială recomandată de paricalcitol capsule este de 1 microgram, administrată de trei ori pe săptămână, nu mai frecvent de o dată la două zile.

Creșterea treptată a dozei

Dozele următoare trebuie individualizate și calculate în funcție de valorile iPTH, valorile calciului și fosforului seric pentru a menține valorile iPTH între 35 și 69 pg/ml (Stadiul 3) sau între 70 și

110 pg/ml (Stadiul 4).

Doza de paricalcitol poate fi crescută cu câte 1 microgram la fiecare 4 săptămâni, menținându-se frecvența de trei ori pe săptămână. În orice moment, doza poate fi redusă cu 1 microgram sau poate fi menținută dacă pacientul primește o doză de 1 microgram. Dacă pacientul necesită scăderea dozei în timp ce primește doza de 1 microgram de trei ori pe săptămână, paricalcitolul se poate întrerupe, reluându-se doza atunci când este cazul. Doza maximă administrată în cadrul studiului clinic a fost de 7 micrograme per doză.

BCR Stadiul 5

Nu a fost stabilită eficacitatea Zemplar la copii cu BCR Stadiul 5.

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe privind eficacitatea și siguranța administrării la pacienții vârstnici (65–75 ani) comparativ cu pacienții mai tineri, dar nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii vârstnici.

Mod de administrare

Zemplar poate fi utilizat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Paricalcitol nu trebuie administrat pacienților cu intoxicație dovedită cu vitamina D, hipercalcemie sau hipersensibilitate la paricalcitol sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Creșterea calcemiei poate determina o inhibare marcată a secreției de parathormon și poate duce la afecțiuni cu remaniere osoasă deficitară. Este necesară monitorizarea pacienților și ajustarea individuală a dozei pentru a atinge limitele fiziologice corespunzătoare.

Dacă se dezvoltă o hipercalcemie semnificativă clinic și pacientului i se administrează un chelator de fosfor pe bază de calciu, doza chelatorilor de fosfor pe bază de calciu trebuie redusă sau întreruptă.

Hipercalcemia cronică se poate asocia cu calcificare vasculară generalizată și cu alte calcificări ale țesuturilor moi.

Medicamentele care conțin fosfor sau vitamina D nu trebuie utilizate concomitent cu paricalcitol din cauza riscului crescut de apariție a hipercalcemiei și a creșterii produsului Ca x P (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea digitalei este potențată de hipercalcemie indiferent de cauza care a determinat-o, de aceea se impune precauție atunci când se recomandă administrarea concomitentă a digitalei cu paricalcitol (vezi pct. 4.5).

Paricalcitolul, ca și ceilalți activatori ai receptorilor de vitamina D, la pacienții aflați în stadiul de pre-dializă, poate să crească creatinina serică (și prin urmare să scadă RFG estimată [RFG_e]) fără să modifice rata filtrării glomerulare (RFG) reală.

Se recomandă precauție dacă se administrează concomitent paricalcitol și ketoconazol (vezi pct. 4.5).

Atenționări privind excipienții

Acest medicament conține o cantitate redusă de etanol (alcool etilic), mai puțin de 100 mg pentru o capsulă de 1 microgram, și 2 micrograme, acest lucru putând dăuna pacienților care suferă de alcoolism (vezi pct. 2 și pct. 4.2). Acest lucru trebuie avut în vedere și la femeile gravide sau care alăptează, copii și adolescenți și grupuri cu risc crescut cum sunt pacienții cu boli hepatice sau cu epilepsie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ketoconazol

Ketoconazolul este cunoscut ca fiind un inhibitor nespecific pentru câteva enzime ale citocromului P450. Datele *in vivo* și *in vitro* disponibile sugerează că medicamentul ketoconazol interacționează cu enzimele care intervin în metabolismul paricalcitolului și a altor analogi ai vitaminei D. Administrarea concomitentă a dozei de paricalcitol cu ketoconazol trebuie făcută cu precauție. La subiecții sănătoși, a fost studiat efectul administrării dozelor multiple de ketoconazol, în doză de 200 mg, de două ori pe zi timp de 5 zile, asupra farmacocineticii paricalcitolului. C_{max} a paricalcitolului a fost minim afectată, dar în prezența ketoconazolului $ASC_{0-\infty}$ a fost aproximativ dublă. Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al paricalcitolului a fost de 17 ore în prezența ketoconazolului, comparativ cu 9,8 ore atunci când paricalcitolul se administrează singur (vezi pct.4.4 PRECAUȚII). Rezultatele acestui studiu au arătat că în urma administrării paricalcitolului, fie pe cale orală fie pe cale intravenoasă, creșterea maximă a ASC_{inf} , în urma interacțiunii medicamentoase cu ketoconazolul, este puțin probabil să fie mai mare de aproximativ două ori.

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunea medicamentoasă. Toxicitatea digitalei este potențată de hipercalcemie indiferent de cauza care a determinat-o, de aceea se impune precauție atunci când se recomandă administrarea concomitentă a digitalei cu paricalcitolul.

Medicamentele care conțin fosfor sau vitamina D nu trebuie să se utilizeze concomitent cu paricalcitolul din cauza riscului crescut de apariție a hipercalcemiei și a creșterii produsului $Ca \times P$ (vezi pct. 4.4).

Medicamentele care conțin calciu în cantitate mare sau diureticele tiazide pot crește riscul apariției hipercalcemiei.

Medicamentele care conțin magneziu (de exemplu medicamente antiacide) nu trebuie utilizate concomitent cu medicamentele care conțin vitamina D deoarece poate apărea hipermagnezemie.

Medicamentele care conțin aluminiu (de exemplu medicamente antiacide, fixatori de fosfor) nu trebuie administrate cronic concomitent cu medicamente care conțin vitamina D, deoarece pot să apară creșterii ale concentrației serice a aluminiului și efecte toxice ale aluminiului la nivelul oaselor.

Medicamentele care afectează absorbția intestinală a vitaminelor liposolubile, cum este colestiramina, pot să interfereze cu absorbția capsulelor de Zemplar.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date relevante privind utilizarea paricalcitolului la gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu se cunoaște și de aceea paricalcitolul nu trebuie să se utilizeze decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se știe dacă paricalcitolul se elimină în laptele matern. Studiile la animale au arătat că paricalcitolul și metaboliții săi se elimină prin lapte în cantități mici. Decizia privind continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea tratamentului cu Zemplantar trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului cu Zemplantar pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Paricalcitolul are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării capsulelor de paricalcitol a fost evaluată timp de 24 săptămâni la 220 pacienți adulți cu boală cronică de rinichi Stadiul 3 și 4 în studii clinice placebo controlate, de tip dublu-orb, multicentrice și timp de 12 săptămâni într-un studiu clinic multi centric, dublu orb, placebo controlat în care au fost înrolați 88 pacienți adulți cu BRC Stadiul 5. Suplimentar, există experiență în trei studii după punerea pe piață în utilizarea paricalcitolului capsule și experiență la copii și adolescenți în două studii. Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții care au primit tratament cu paricalcitol au fost hipercalcemia și creșterea produsului calciu fosfat. În studii clinice de Fază 3/4 și Fază 5, s-a observat incidența hipercalcemiei determinată de Zemplantar (3/167, 2%) comparativ cu placebo (0/137, 0%) și creșterea produsului calciu-fosfat determinată de Zemplantar (19/167, 11%) comparativ cu placebo (8/137, 6%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Toate reacțiile adverse în legătură cu Zemplantar capsule sunt enumerate în Tabelul 3 în funcție de clasificarea MedDRA pe sisteme și organe, denumire și frecvență. Sunt utilizate următoarele categorii privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 3. Reacții Adverse raportate la utilizarea Zemplantar capsule în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață

Aparate și Sisteme	Frecvență*	Reacția adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Pneumonia
Tulburări ale sistemului imun	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Cu frecvență necunoscută*	Angioedem, edem laringian
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipoparatiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipercalcemie, hiperfosfatemie
	Mai puțin frecvente	Scăderea apetitului alimentar, hipocalcemie
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Amețeli, disgeuzie, cefalee
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații

Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Discomfort abdominal, durere abdominală în etajul superior, constipație, diaree, xerostomie, reflux gastroesofagian, greață, vărsături
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Acnee, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Contracții musculare, mialgie
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Mai puțin frecvente	Sensibilitate mamară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Astenie, stare generală de rău, edeme periferice, durere
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a produsului calciu fosfat
	Mai puțin frecvente	Creștere a creatininei în sânge [†] , enzime hepatice anormale

*Frecvența reacțiilor adverse după punerea pe piață nu poate fi estimată și a fost raportată "Cu frecvență necunoscută".

[†]Această reacție adversă s-a observat în studii la pacienți în predializă (vezi de asemenea pct. 4.4).

Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 10 ani și peste, tipul profilului de siguranță este similar cu cel observat la adulți. Reacțiile adverse la pacienții tratați cu paricalcitol au fost hipercalcemia (4/47, 9%), hiperfosfatemia (2/47, 4%), cefaleea (1/47, 2%) și greața (1/47, 2%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
 Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
 Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
 București 011478- RO
 Tel: + 4 0757 117 259
 Fax: +4 0213 163 497
 e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Supradozajul în cazul administrării de Zemplar capsule poate determina hipercalcemie, hipercalciurie, hiperfosfatemie și inhibarea marcată a parathormonului. Administrarea concomitentă a Zemplar capsule cu o doză mare de calciu și fosfor poate determina modificări similare.

Tratamentul pacienților care au hipercalcemie semnificativă clinic constă în reducerea imediată a dozei sau întreruperea tratamentului cu paricalcitol și introducerea unei diete sărace în calciu, întreruperea suplimentelor care conțin calciu, mobilizarea pacientului, corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice, evaluarea modificărilor electrocardiografice (obligatoriu la pacienții cărora li se administrează digitală) și hemodializă sau dializă peritoneală cu un dializant fără calciu, dacă sunt justificate.

Semnele și simptomele intoxicației cu vitamina D asociată cu hipercalcemie includ:

Precoce: slăbiciune, cefalee, somnolență, greață, vărsături, xerostomie, constipație, dureri musculare, dureri osoase și gust metalic.

Tardive: Anorexie, pierdere în greutate, conjunctivită (calcificări), pancreatită, fotofobie, rinoree, prurit, hipertermie, scădere a libidoului, creștere plasmatică a azotului ureic sanguin, hipercolesterolemie, creștere a valorilor AST și ALT, calcificări ectopice, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, somnolență, deces și rar psihoză manifestă.

Valorile concentrațiilor plasmatice ale calciului trebuie monitorizate frecvent până la atingerea normocalcemiei.

Paricalcitol nu este eliminat semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: agenți anti-paratiroidieni, cod ATC: H05BX02.

Mecanism de acțiune

Paricalcitol este un analog sintetic, biologic activ al vitaminei D al calcitriolului cu modificări ale lanțului (D_2) și ale inelului A (19-nor). Spre deosebire de calcitriol, paricalcitolul este un activator selectiv al receptorilor vitaminei D (RVD). Paricalcitolul stimulează selectiv RVD la nivelul glandelor paratiroide fără să crească RVD în intestin și este mai puțin activ în resorbția osoasă. Paricalcitolul stimulează, de asemenea, capacitatea paratiroidei de a sesiza variațiile calcemiei. Ca urmare, paricalcitol reduce valorile de hormon paratiroidian (PTH) prin inhibarea proliferării paratiroidiene și prin scăderea sintezei și secreției de PTH, cu impact minim asupra concentrațiilor calciului și fosforului și poate acționa direct asupra celulelor osoase pentru a menține volumul osos și a îmbunătăți mineralizarea suprafețelor. Corectând valorile modificate de PTH, cu normalizarea homeostaziei calciului și fosforului, poate preveni sau trata tulburările metabolice osoase asociate cu bolile cronice renale.

Eficacitate clinică

Boală cronică de rinichi Stadiul 3 și 4

Studii pivot la adult

Criteriul principal de evaluare a eficacității, constând în cel puțin două reduceri consecutive cu $\geq 30\%$ față de valoarea inițială a iPTH a fost atins la 91% dintre pacienții tratați cu paricalcitol capsule și la 13% dintre pacienții din grupul placebo ($p < 0,001$). Valorile fosfatazei alcaline plasmatice specific osoasă asemănătoare osteocalcinului plasmatic au fost semnificativ scăzute ($p < 0,001$) la pacienții tratați cu paricalcitol capsule în comparație cu grupul placebo, fapt asociat cu o corectare a turnover-ului osos ridicat produs de hiperparatiroidismului secundar. Nu a fost detectată nicio deteriorare a parametrilor funcționali renali stabilită prin estimarea ratei de filtrare glomerulară (folosind formula MDRD) și creatinei plasmatice la pacienții tratați cu paricalcitol capsule în comparație cu grupul tratați cu placebo. Semnificativ mai mulți pacienți din grupul tratat cu paricalcitol capsule au prezentat o reducere a proteinuriei determinată cu ajutorul testelor semicantitative dipstick, în comparație cu grupul tratați cu placebo.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea paricalcitol capsule au fost evaluate într-un studiu, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo de 12 săptămâni, la copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 10 și 16 ani cu BCR Stadiul 3 și 4. Un total de 18 pacienți au primit capsule de paricalcitol și 18 pacienți au primit placebo în timpul perioadei oarbe a studiului. Vârsta medie a pacienților a fost de 13,6 ani, 69% au fost bărbați, 86% au fost caucazieni și 8% au fost asiatici. Șaptezeci și doi la sută (72%) dintre pacienții tratați cu paricalcitol și 89% dintre pacienții cărora li sa administrat placebo au terminat perioada oarbă de tratament de 12 săptămâni.

Doza inițială de paricalcitol capsule a fost de 1 microgram de trei ori pe săptămână. Valorile iPTH, ale calciului și fosforului au fost monitorizate la fiecare 2-4 săptămâni cu scopul de a menține valorile în limitele ghidurilor KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) propuse pentru BCR Stadiul 3 și 4. Începând cu Săptămâna 4 de tratament, dozele au putut fi crescute cu câte 1 microgram la fiecare 4 săptămâni în funcție de observațiile privind siguranța și evaluările testelor chimice sanguine. În orice moment, doza poate fi redusă cu 1 microgram sau după caz, poate fi menținută dacă pacientul a primit o doză de 1 microgram. Doza maximă admisă a fost de 3 micrograme de trei ori pe săptămână.

După faza oarbă de 12 săptămâni, 13 pacienți care au primit paricalcitol și 16 pacienți care au primit placebo au fost tratați în faza deschisă cu capsule de paricalcitol. Deși doza maximă admisă a fost de 16 micrograme de trei ori pe săptămână, cea mai mare doză administrată a fost de 7 micrograme de trei ori pe săptămână.

Obiectivul primar privind eficacitatea a fost procentul pacienților în stadiul 3 și 4 care au obținut două reduceri consecutive $\geq 30\%$ față de valorile inițiale ale iPTH. A fost de asemenea evaluată valoarea iPTH-ul finală în limitele ghidurilor KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabel 4. Modificări ale iPTH față de valoarea inițială în studiile pediatrice în BCR Stadiile 3 și 4.

Stadiu/Tratament	Scăderi consecutive cu $\geq 30\%$ față de valorile inițiale ale iPTH	Valoare finală iPTH în intervalele propuse KDOQI*
Faza oarbă		
Placebo	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)
Paricalcitol	5/18 (27,8%)**	6/18 (33,3%***)
Faza deschisă		
Placebo față de paricalcitol	7/16 (43,8%)	6/16 (37,5%)
Paricalcitol față de paricalcitol	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)
* BCR Stadiul 3: 35 la 69 pg/ml; BCR Stadiul 4: 70 la 110pg/ml. ** $p < 0,05$ comparativ cu placebo *** $p = 0,128$ comparativ cu placebo		

În timpul fazei oarbe, diferența între grupuri, în schimbarea medie față de valoarea inițială a iPTH la fiecare vizită după inițiere, a fost semnificativă statistic ($p < 0,05$). În mod similar, diferența între grupuri, în variația procentuală medie față de valoarea inițială a fiecărei vizite de după inițiere, a fost semnificativă statistic ($p < 0,05$). Niciuna dintre celelalte analize secundare privind eficacitatea nu a avut o diferență statistică semnificativă între grupuri.

Boală cronică de rinichi Stadiul 5

Studiu pivot la adulți

Criteriul principal de evaluare a eficacității constând în cel puțin două reduceri consecutive cu $\geq 30\%$

față de valoarea inițială a iPTH a fost realizat la 88% dintre pacienții tratați cu paricalcitol capsule și la 13% dintre pacienții tratați cu placebo ($p < 0,001$).

Date clinice la copii cu Zemplar soluție injectabilă (i.v.)

Siguranța și eficacitatea administrării de Zemplar i.v. au fost studiate într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat-placebo, la 29 copii și adolescenți cu boală renală stadiul final, hemodializați, cu vârsta cuprinsă între 5 și 19 ani, pe o perioadă de 12 săptămâni. În studiu, cei mai tineri șase pacienți tratați cu Zemplar i.v. au avut vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani. Doza inițială de Zemplar i.v. a fost 0,04 micrograme/kg de 3 ori pe săptămână pentru o concentrație inițială a iPTH mai mică de 500 pg/ml, sau respectiv, 0,08 micrograme/kg de 3 ori pe săptămână pentru o concentrație inițială a iPTH ≥ 500 pg/ml. Doza de Zemplar i.v. a fost ajustată cu creșteri de 0,04 micrograme/kg, în funcție de concentrațiile plasmatice ale iPTH, calciului și ale $\text{Ca} \times \text{P}$. 67% din pacienții tratați cu Zemplar i.v. și 14% din pacienții tratați cu placebo au terminat studiul. 60% din subiecții din grupul Zemplar i.v. au avut 2 scăderi consecutive de 30% față de valorile inițiale a iPTH comparativ cu 21% din pacienții din grupul placebo. 71% din pacienții din grupul placebo au întrerupt studiul din cauza creșterii excesive ale valorilor iPTH. La niciun subiect din grupul Zemplar i.v. sau din grupul placebo nu a apărut hipercalcemie. Pentru pacienții cu vârsta mai mică de 5 ani nu sunt date disponibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Paricalcitol se absoarbe bine. La subiecții adulți sănătoși după administrarea orală de 0,24 micrograme/kg paricalcitol, biodisponibilitatea medie absolută a fost de aproximativ 72%; concentrația maximă plasmatică (C_{\max}) a fost de 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) la 3 ore și aria de sub curba concentrației în funcție de timp ($\text{ASC}_{0-\infty}$) a fost 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Biodisponibilitatea medie absolută a paricalcitol la pacienții hemodializați (HD) și sub dializă peritoneală (DP) este de 79% și respectiv 86%, cu limita superioară de 95%, cu un interval maxim de siguranță de 93% și respectiv 112%. Un studiu la subiecții sănătoși privind interacțiunea cu alimentele a arătat că C_{\max} și $\text{ASC}_{0-\infty}$ au rămas neschimbate în cazul unei alimentații bogate în grăsimi în comparație cu lipsa alimentelor. De aceea, Zemplar capsule poate fi administrat cu sau fără alimente.

La subiecții sănătoși, C_{\max} și $\text{ASC}_{0-\infty}$ ale paricalcitol cresc proporțional în intervalul de doze cuprins între 0,06 la 0,48 micrograme/kg. La subiecții sănătoși, după doze multiple, administrate zilnic sau de trei ori pe săptămână, expunerea la starea de echilibru a fost atinsă într-un interval de șapte zile.

Distribuție

Paricalcitolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99%). Raportul dintre concentrația sanguină de paricalcitol și concentrația plasmatică a acestuia este în medie de 0,54 în intervalul concentrației de 0,01 la 10 ng/ml (0,024 la 24 pmol/ml), indicând o foarte mică cantitate de medicament legată de celulele sanguine. La subiecții adulți sănătoși, volumul mediu aparent de distribuție după o doză de 0,24 micrograme/kg paricalcitol a fost de 34 litri.

Metabolizare

După administrarea orală a unei doze de 0,48 micrograme/kg paricalcitol H^3 , medicamentul a fost metabolizat extensiv, numai aproximativ 2% din doză s-a eliminat nemodificată prin materiile fecale, în urină regăsindu-se în formă nemodificată. Aproximativ 70% din substanța radioactivă a fost eliminată prin materiile fecale și 18 % a fost observată în urină. Cea mai mare expunere sistemică a fost din partea medicamentului de bază. Au fost detectați în plasmă la om doi metaboliți minori ai paricalcitol. Un metabolit a fost identificat ca fiind 24 (R)-hidroxi paricalcitol, în timp ce cel de-al doilea a rămas neidentificat. 24 (R)-hidroxi paricalcitol este mai puțin activ decât paricalcitol în modelul *in vivo* de inhibare a PTH la șobolan.

Datele *in vitro* sugerează că paricalcitol este metabolizat de numeroase enzime hepatice și non-hepatice, inclusiv cele mitocondriale CYP24, ca și CYP3A4 și UGT1A4. Metaboliții identificați includ produsul de hidroxilare 24 (R) ca și 24,26 și 24,28-dihidroxilare și glucuronidare directă.

Eliminare

Paricalcitol se elimină în principal prin excreție hepatobiliară.

La subiecții sănătoși, valoarea medie a timpului de înjumătățire a paricalcitolului este de cinci până la șapte ore în intervalul de doze studiat cuprins între 0,06 și 0,48 micrograme/kg. Gradul de acumulare a fost direct proporțional cu timpul de înjumătățire prin eliminare și frecvența administrării dozelor. Hemodializa, nu are efect esențial în eliminarea paricalcitolului.

Populații speciale

Vârstnici

Farmacocinetica paricalcitolului nu a fost studiată la pacienții cu vârsta mai mare de 65 ani.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica unei doze unice de 3 micrograme de paricalcitol a fost descrisă la pacienți copii și adolescenți cu BCR Stadiul 3 (n=6) și Stadiul 4 (n=6) cu vârsta de 10 până la 16 ani. La pacienții copii și adolescenți cu BCR Stadiul 3, C_{max} a fost $0,12 \pm 0,06$ ng/ml și $ASC_{0-\infty}$ a fost $2,63 \pm 0,76$ ng•h/ml. La pacienții copii și adolescenți cu BCR Stadiul 4, C_{max} a fost $0,14 \pm 0,05$ ng/ml și $ASC_{0-\infty}$ a fost $3,12 \pm 0,91$ ng•h/ml. La pacienții copii și adolescenți cu BCR Stadiul 3 și 4, $t_{1/2}$ al paricalcitolului a fost de $13,3 \pm 4,3$ ore și respectiv $15,2 \pm 4,4$ ore.

Valorile C_{max} , ASC și $t_{1/2}$ au fost similare la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 10 și 16 ani cu BCR Stadiul 3 comparativ cu cei cu BCR Stadiul 4.

Sexe

Farmacocinetica paricalcitolului după o doză unică cuprinsă între 0,06 și 0,48 micrograme/kg a fost independentă de sex.

Insuficiență hepatică

În studiile efectuate pentru Zemplar soluție injectabilă intravenoasă, distribuția paricalcitolului (0,24 micrograme/kg) a fost comparată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (n=5) și moderată (n=5) (în concordanță cu metoda Child-Pugh) și la subiecți cu funcție hepatică normală (n=10). Farmacocinetica paricalcitolului liber a fost similară pentru toate gradele evaluate în acest studiu ale funcției hepatice. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu a fost studiată influența insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii paricalcitolului.

Insuficiență renală

Farmacocinetica paricalcitolului după administrarea unei doze unice a fost descrisă la pacienții cu Boală cronică de rinichi stadiul 3 sau cu insuficiență renală moderată (n=15, RFG=36,9 la $59,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), cu BCR stadiul 4 sau insuficiență renală severă (n=14, RFG=13,1 la $29,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) și BCR stadiul 5 sau în stadiu final al unei boli renale [n= 14 hemodializați (HD) și n=8 sub dializă peritoneală (DP)]. Similar cu forma endogenă a $1,25 (\text{OH})_2 \text{ D}_3$, farmacocinetica paricalcitolului după administrarea pe cale orală a fost influențată semnificativ de insuficiența renală,

după cum este arătat în tabelul 5. Comparativ cu subiecții sănătoși, la pacienții cu BCR Stadiul 3, 4 și 5 s-a observat scăderea raportului CL/F și creșterea timpului de înjumătățire prin eliminare.

Tabel 5. Comparatie a parametrilor de farmacocinetica Media \pm DS în diferite stadii de insuficiență renală comparativ cu subiecții sănătoși

Parametri farmacocinetici	Subiecți sănătoși	BCR stadiul 3	BCR stadiul 4	BCR stadiul 5	
				HD	DP
n	25	15	14	14	8
Doza (micrograme/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

* măsurată la o concentrație de paricalcitol de 15 nM.

După administrarea orală de paricalcitol capsule, profilul farmacocinetic al paricalcitolului pentru boală cronică de rinichi Stadiul 3 până la 5 a fost comparabil. De aceea, nu este necesară ajustarea specială a dozei în afara celor recomandate (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele observate în studiile privind toxicitatea la doze repetate la rozătoare și câini au fost atribuite, în general, activității paricalcitolului asupra calcemiei. Efectele care nu sunt în mod cert legate de hipercalcemie includ scăderea numărului de leucocite și atrofie a timusului la câini și modificarea valorilor timpului de tromboplastină parțial activată (crescut la câini și scăzut la șobolani). Nu au fost observate modificări ale numărului leucocitelor în studiile clinice cu paricalcitol.

Paricalcitol nu influențează fertilitatea la șobolani și nu sunt dovezi privind activitatea teratogenică la șobolani sau iepuri. Administrarea în timpul gestației la animale a unor doze crescute de alte medicamente care conțin vitamina D au dus la teratogeneză. S-a observat afectarea viabilității fetale din cauza paricalcitolului, ca și favorizarea unei creșteri a incidenței mortalității perinatale și postnatale a șobolanilor nou născuți, atunci când s-au administrat doze toxice pentru femele.

Paricalcitol nu a prezentat potențial genotoxic în evaluări privind genotoxicitatea *in vitro* și *in vivo*.

Studiile privind carcinogenicitatea la rozătoare nu au indicat niciun risc special în cazul utilizării la om.

Dozele administrate și/sau expunerile sistemice la paricalcitol au fost ușor mai mari decât dozele/expunerile sistemice terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Capsula conține

Trigliceride cu lanț mediu
Etanol anhidru
Butilhidroxitoluen

Învelișul capsulei

1 microgram
Gelatină

2 micrograme
Gelatină

Glicerol
Apă purificată
Dioxid de titan (E171)
Oxid negru de fer (E172)

Glicerol
Apă purificată
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Cerneala neagră
Propilenglicol
Oxid de negru fer (E172)
Acetofталat de polivinil
Macrogol 400
Hidroxiid de amoniu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) închis cu un capac din polipropilenă cu sistem de închidere securizat pentru copii. Fiecare flacon conține 30 capsule.

Blister din PVC/fluoropolimer/aluminiu care conține 7 capsule. Fiecare cutie conține 1 sau 4 blistere. Ambalate în cutii de carton care conțin 7 sau 28 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AbbVie Spain S.L.U.
Avenida de Burgos, 91
28050 Madrid
Spania

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zemplar 1 microgram, capsule moi: 6703/2014/01-02-03
Zemplar 2 micrograme, capsule moi: 6704/2014/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 noiembrie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 25 iulie 2014.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021