

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEMPLAR® 2 mikrogram yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Parikalsitol 2 µg

Yardımcı maddeler:

Etanol 1,42 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül.

Oval, turuncu-kahverengi, üzerinde ☐ ve ZF basılı yumuşak kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZEMPLAR® yumuşak kapsül aşağıdaki durumlarda endikedir:

- Kronik renal yetmezlik (Kronik böbrek hastalığı, Evre 3 ve 4) ile birlikte olan sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesi ve tedavisinde,
- Hemodiyaliz ya da periton diyalizinde olan kronik böbrek hastalığı Evre 5 hastalarındaki sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesi ve tedavisinde.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 3 ve 4

ZEMPLAR® her gün veya haftada üç defa olmak üzere günde bir defa uygulanır. Doz haftada üç defa verildiğinde, uygulama en az iki günde bir yapılmalıdır. Günlük veya haftada üç defalık doz rejimleri için ortalama haftalık doz benzerdir. Tedavi profili her iki doz rejiminde benzer olmakla birlikte, hastanın tedaviye uyumunu artırmak ve tedavi hatalarını azaltmak için günlük doz uygulanması önerilir.

Başlangıç Dozu

ZEMPLAR®'ın başlangıç dozu, bazal intakt paratiroid hormonu (iPTH) düzeylerine göre belirlenir.

| ZEMPLAR® yumuşak kapsül – Başlangıç Dozu | | |
|--|------------|-------------------------------------|
| Bazal iPTH Düzeyi | Günlük Doz | Haftada Üç Defalık Doz ¹ |
| ≤ 500 pg/mL | 1 µg | 2 µg |
| > 500 pg/mL | 2 µg | 4 µg |

*iki günde birden daha sık verilmez

Doz Titrasyonu

Doz, serum kalsiyum ve serum fosfor düzeyleri izlenerek ve serum veya plazma iPTH düzeylerine göre bireyselleştirilmelidir. Tablo 2'de, doz titrasyonu için önerilen yaklaşım sunulmaktadır.

| ZEMPLAR® yumuşak kapsül Doz Titrasyonu | | | |
|--|------------------------------|---|-------------------------------------|
| Bazale göre iPTH Düzeyi | ZEMPLAR® yumuşak kapsül Dozu | 2-4 Haftalık Aralıklarla Doz Ayarlaması | |
| | | Günlük Doz | Haftada Üç Defalık Doz ¹ |
| Aynı veya artmış | Artırılır | 1 µg | 2 µg |
| Azalma < %30 | | | |
| Azalma ≥ %30, ≤ %60 | İdame Edilir | | |
| Azalma > 60% | Azaltılır ² | 1 µg | 2 µg |
| iPTH < 60 pg/mL | | | |

¹ İki günde birden daha sık verilmez.

² Eğer hasta günlük veya haftada üç defalık rejimle en düşük dozu almakta ise ve dozun azaltılması gerekiyorsa doz sıklığı azaltılabilir.

ZEMPLAR®'a başlandıktan sonra ve doz titrasyonu dönemlerinde ve güçlü P4503A inhibitörleri ile eş zamanlı kullanıldığında serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri yakından izlenmelidir.

Hiperkalsemi veya kalsiyum-fosfor çarpımının persistan olarak $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 'den yüksek olduğu gözlemlendiğinde, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcılarının dozu azaltılmalı veya bunlar kesilmelidir. Alternatif olarak, ZEMPLAR® dozu azaltılabilir veya kullanıma geçici olarak ara verilebilir. Kullanıma ara verildiğinde, serum kalsiyum ve kalsiyum-fosfor çarpımı hedef sınırlarda olduğunda, ilaca tekrar düşük bir dozdan başlanmalıdır.

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 5

ZEMPLAR®, haftada üç kez, iki günde bir uygulanır.

Başlangıç Dozu

ZEMPLAR®'ın başlangıç dozu, mikrogram olarak, başlangıç dönemi iPTH düzeyi (pg/ml)/80'e bağlıdır; maksimum başlangıç dozu 32 mikrogramdır.

Doz Titrasyonu

Sonraki doz uygulaması bireyselleştirilmeli ve iPTH, serum kalsiyum ve fosfor düzeylerine dayandırılmalıdır. ZEMPLAR® için önerilen doz titrasyonu, aşağıdaki formüle göre yapılır.

$$\text{Titration dozu (mikrogram)} = \frac{\text{en son iPTH düzeyi (pg/mL)}}{80}$$

Tedavi başlatıldıktan sonra, doz titrasyon dönemlerinde ve güçlü P450 3A inhibitörlerinin eş-zamanlı uygulanması durumunda, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri yakından izlenmelidir. Eğer yüksek bir serum kalsiyum değeri, ya da yüksek bir Ca x P değeri gözlenirse ve hasta kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı tedavisi altındaysa, bağlayıcı ajanın dozu azaltılabilir ya da ara verilebilir, veya hastada kalsiyum bazlı olmayan bir fosfat bağlayıcıya geçiş yapılabilir.

Eğer serum kalsiyumu > 11.0 mg/dL, veya Ca x P > 70 mg²/dL², ya da iPTH ≤ 150 pg/mL ise, doz en son iPTH/60 (pg/mL) ile hesaplanan dozun 2 ile 4 mikrogram altına düşürülmelidir. Eğer daha ileri bir ayarlama gerekirse, bu parametreler normalize oluncaya kadar ZEMPLAR® dozu azaltılmalı ya da doz uygulamasına ara verilmelidir.

iPTH değerleri hedeflenen aralığa yaklaştığında (150-300 pg/mL), stabil bir iPTH sağlayabilmek amacıyla, küçük, bireyselleştirilmiş doz ayarlamaları gerekli olabilir. iPTH, Ca ve P izlemelerinin haftada birden daha az sıklıkta yapıldığı durumlarda, başlangıç ve doz titrasyon oranlarının daha küçük tutulması gerekli olabilir.

Klinik çalışmalarda, ilk hafta sırasındaki ortalama haftada üç defalık doz, doz başına 11.2 µg, klinik çalışmalarda uygulanan ortalama haftada üç defalık doz, doz başına 6.3 µg, klinik çalışmalarda güvenli bir şekilde uygulanan maksimum doz, doz başına 32 µg olduğu belirlenmiştir.

Uygulama şekli:

ZEMPLAR® yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer Yetmezliği: Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir. Ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda herhangi bir çalışma yapılmamıştır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon: ZEMPLAR®'ın pediyatrik hastalardaki güvenlik ve etkinliği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 5.1).

Geriatrik popülasyon: Geriatrik hastalar (65-75 yaş) ve daha genç hastalar arasında, güvenlik ve etkinliğe yönelik bütünsel bir farklılık gözlenmemiştir, ancak bazı yaşlı bireylerin daha fazla duyarlı olabileceği göz ardı edilmemelidir.

Laboratuvar Testleri

Başlangıç dozunda veya ilacın herhangi bir doz ayarlamasını takiben; serum kalsiyum, serum fosfor ve serum veya plazma iPTH, parikalsitol terapisine başladıktan sonra veya parikalsitol terapisindeki doz ayarlamalarını takiben 3 ay boyunca en az iki haftada bir, daha sonra 3 ay boyunca ayda bir kez ve ondan sonra her 3 ayda bir izlenmelidir.

4.3 Kontrendikasyonlar

ZEMPLAR® , D vitamini toksisitesi ve hiperkalsemisi kanıtlanmış olan hastalara ve bu ürünün içeriklerinden birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara verilmemelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Paratiroid hormonunun aşırı baskılanması, serum kalsiyum düzeylerinin yükselmesiyle sonuçlanabilir ve düşük döngülü kemik hastalığına yol açabilir. Uygun fizyolojik sonuçlara ulaşmak için hastanın monitorizasyonu ve doz titrasyonunun bireyselleştirilmesi gerekir.

Eğer klinik olarak anlamlı hiperkalsemi gelişirse ve hasta kalsiyum bazlı bir fosfat bağlayıcısı alıyorsa, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcısının dozu azaltılmalı veya kullanımına ara verilmelidir.

Hiperkalsemi dijitalis toksisitesini artırır, bu nedenle dijitalisin ZEMPLAR® ile birlikte kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

ZEMPLAR®'ın ketokonazol ile birlikte kullanıldığı durumlarda dikkat edilmesi gereklidir (bkz. Bölüm 4.5).

Yardımcı maddeler için uyarı:

Bu tıbbi ürün az miktarda, her 2 µg kapsülde 100 mg'dan daha az, etanol (alkol) içermektedir; bkz. Bölüm 2 ve 6.1. Bu durum alkol bağımlılığı olanlar için zararlı olabilir. Hamile veya emziren kadınlar, çocuklar ve karaciğer hastalığı ya da epilepsi gibi yüksek risk grubundaki hastalar için dikkate alınmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İn vitro bir çalışma parikalsitolün 50 nM'ye (21 ng/ml) kadarki dozlarda (en yüksek test edilen dozdan sonra elde edilenden yaklaşık 20 kat daha fazla) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A inhibitörü olmadığını göstermiştir. Canlı primer ekilen hepatositlerde 50 nM'ye kadarki parikalsitol konsantrasyonlarında gözlemlenen indüksiyon pozitif kontrollerin 6-19 kat indüksiyon gösterdiği yerde CYP2B6, CYP2C9 veya CYP3A için 2 kat daha azdı. Bundan dolayı ZEMPLAR®'ın, sitokrom P450 enzimleri (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A) ile metabolize olan ilaçları inhibe etmesi ve CYP2B6, CYP2C9 veya CYP3A ile metabolize olan ilaçların klerensini indüklemesi beklenmemektedir.

Parikalsitol (16 µg) ve omeprazol (40 mg; oral) arasındaki farmakokinetik etkileşim, sağlıklı bireylerde yapılan bir tek-doz, çaprazlama çalışmada araştırılmıştır. Parikalsitolün farmakokinetiği omeprazolün birlikte uygulanmasından etkilenmemiştir.

Bir ilaç etkileşim çalışmasında, ketokonazolün parikalsitol $EAA_{0-\infty}$ değerini yaklaşık iki katına çıkardığı gösterilmiştir. Ketokonazolün birçok sitokrom P450 enziminin non-spesifik bir inhibitörü olduğu bilinmektedir. Mevcut *in vivo* ve *in vitro* veriler ketokonazolün parikalsitol ve diğer vitamin D analoglarının metabolizmasından sorumlu olan enzimlerle etkileşebildiğini düşündürmektedir. Parikalsitol ile ketokonazol ve diğer güçlü CYP3A4

inhibitörleri birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır. 5 gün boyunca, günde iki kere 200 mg uygulanan ketokonazolün parikalsitol farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde incelenmiştir. Parikalsitolün C_{max} değeri çok az miktarda etkilenirken, $EAA_{0-\infty}$ değeri ketokonazol varlığında yaklaşık iki katına çıkmıştır. Parikalsitolün ortalama yarı-ömrü ketokonazol varlığında 17.0 iken tek başına uygulandığında 9.8 saattir (bkz. Bölüm 4.4). Bu çalışmanın sonucu, oral veya intravenöz parikalsitol uygulamasını takiben, ketokonazol ile ilaç etkileşiminden kaynaklanan parikalsitol maksimum AUCINF amplifikasyonu yaklaşık iki kattan fazla değildir.

Özel etkileşim çalışmaları yürütülmemiştir. Hiperkalsemi ile dijitalis toksisitesi artar, bu nedenle dijitalisin parikalsitol ile eş zamanlı kullanılması durumunda dikkatli olunmalıdır.

Fosfat veya vitamin D içeren bileşiklerin ve ZEMPLAR®'in birlikte kullanılması, hiperkalsemi veya Ca_xP değerinin artması risklerini arttıracığından bu ilaçların birlikte kullanılmaması gerekir.

Yüksek miktarda kalsiyum içeren ilaçlar veya tiyazid diüretikleri hiperkalsemi riskini artırabilirler.

Magnezyum içeren ilaçlar (örn: antasitler), hipermagnezemi meydana getireceğinden vitamin D içeren bileşiklerle birlikte kullanılmamalıdır.

Alüminyum içeren ilaçlar (örn: antasitler, fosfat bağlayıcıları), kronik olarak vitamin D içeren preparatlarla birlikte kullanıldığında alüminyum kan seviyelerinde artış ve alüminyum kemik toksisitesi meydana gelebileceğinden bu ilaçların birlikte kullanılmaması gerekir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Hayvan çalışmalarında reproduktif toksisite gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlarda kullanımdaki potansiyel risk bilinmemektedir; bu nedenle ZEMPLAR® gebelikte kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi:

Parikalsitolün gebelikte kullanılmasına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir.

Laktasyon dönemi:

Parikalsitolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan çalışmaları parikalsitol veya metabolitlerinin küçük miktarlarda anne sütüne geçtiğini göstermiştir. Emzirmenin çocuğa yararı ve ZEMPLAR® tedavisinin anneye yararı dikkate alınarak emzirmeye veya ZEMPLAR® ile tedaviye devam edilip edilmeyeceğine karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Parikalsitolün 20 µg /kg/doza kadar olan intravenöz dozlarda (14 µg'lık insan dozunun 13 katına eşdeğer olan dozlarda, yüzey alanına göre, µg /m²) verildiğinde (erkek veya dişi) sıçanlarda fertilite üzerinde etkisi olmamıştır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkisi konusunda çalışma yapılmamıştır; ancak, parikalsitolün taşıt ve makine kullanma becerileri üzerindeki etkisinin ihmal edilebilir düzeylerde olması beklenmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 3 ve 4

ZEMPLAR® yumuşak kapsül'ün güvenliliği Evre 3 ve 4 KBH olan 220 hasta üzerinde yürütülen üç adet 24 haftalık, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok merkezli klinik çalışmada değerlendirilmiştir. İki çalışmada haftada 3 kez doz alımı modeli ve bir çalışmada da günde bir kez doz alımı modeli kullanılmıştır. Toplam 107 hasta ZEMPLAR® yumuşak kapsül ve 113 hasta plasebo almıştır.

Hiperkalsemi insidansı (ZEMPLAR® 2/106 (%2); plasebo 0/111 (%0)) veya yükselmiş kalsiyum fosfor çarpımı (ZEMPLAR® 13/106 (%12); plasebo 7/111 (%6)) oranlarında parikalsitol ile tedavi edilen hastalar ve plaseboyla tedavi edilen hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Parikalsitol ile tedavi edilen hastalarda en sık bildirilen advers reaksiyon, hastaların %2'sinde oluşan döküntüdür. Çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların oranı, ZEMPLAR® yumuşak kapsül ile tedavi edilen hastalar için %6 ve plaseboyla tedavi edilen hastalar için %4'tür. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Parikalsitol ile ilişkili olması en azından olası olan bütün klinik ve laboratuvar advers olayları, MedDRA Sistem Organ Sınıfı, Tercihli Terim ve sıklığına göre Tablo 3'te gösterilmektedir. Tabloda aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ve $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ve $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), izole raporlar dahil.

Tablo 3. Evre 3-4 KBH Klinik Çalışmalarında Bildirilen Advers Reaksiyonlar

| Sistem-Organ Sınıfı | Sıklık | Tercihli Terim |
|--|----------------|--|
| Gastrointestinal Bozukluklar | Yaygın olmayan | Konstipasyon |
| | Yaygın olmayan | Ağız kuruluğu |
| | Yaygın | Midede huzursuzluk (dispepsi, gastrit) |
| İmmün Sistem Bozuklukları | Yaygın olmayan | Aşırı duyarlılık (allerjik reaksiyon) |
| Araştırmalar | Yaygın olmayan | Karaciğer enzimlerinde anormallik (karaciğer fonksiyon testlerinde anormallik) |
| Kas-İskelet ve Bağ dokusu bozuklukları | Yaygın olmayan | Kas spazmları (bacak krampları) |
| Sinir Sistemi Bozuklukları | Yaygın olmayan | Baş dönmesi |
| | Yaygın olmayan | Tat duyusunda bozukluk |
| Deri ve Deri altı Dokusu Bozuklukları | Yaygın olmayan | Pruritus (kaşıntı) |
| | Yaygın | Döküntü |
| | Yaygın olmayan | Ürtiker |

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 5

ZEMPLAR® yumuşak kapsül güvenliliği Evre 5 KBH olan 88 hasta üzerinde yürütülen 12 haftalık, çift-kör, plasebo-kontrollü, çok merkezli bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma 3 kez haftalık doza göre yapılmıştır. Toplam 61 hasta ZEMPLAR® yumuşak kapsül ve 27 hasta plasebo almıştır.

Hiperkalsemi insidansı (ZEMPLAR® 1/61 (%2); plasebo 0/26 (%0.0)) veya yüksek kalsiyum fosfor çarpım değerleri (ZEMPLAR® 6/61 (%10); plasebo 1/26 (%4)) oranlarında parikalsitol ile tedavi edilen hastalar ve plaseboyla tedavi edilen hastalar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Advers olayların tipi ve insidansı açısından ZEMPLAR® yumuşak kapsül ve plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı ve klinik olarak önemli farklılıklar bulunmamıştır. Çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda advers olaylar nedeniyle tedaviyi bırakan hastaların oranı, ZEMPLAR® yumuşak kapsül ile tedavi edilen hastalar için %7 ve plaseboyla tedavi edilen hastalar için %7'dir.

Parikalsitol ile ilişkili olması en azından olası olan bütün klinik ve laboratuvar advers olayları, MedDRA Sistem Organ Sınıfı, Tercihli Terim ve sıklığına göre Tablo 4'te gösterilmektedir. Tabloda aşağıdaki sıklık grupları kullanılmıştır; çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ve $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ve $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10,000$ ve $< 1/1,000$); çok seyrek ($< 1/10,000$), izole raporlar dahil.

Tablo 4. Evre 5 KBH Pivotal Faz III Klinik Çalışmasında Bildirilen Advers Reaksiyonlar

| Sistem-Organ Sınıfı | Sıklık | Tercihli Terim |
|--------------------------------------|--------|--|
| Gastrointestinal Bozukluklar | Yaygın | Diyare |
| | Yaygın | Gastroözofajiyal reflü hastalığı (gastrointestinal bozukluk) |
| Metabolizma ve Beslenme Bozuklukları | Yaygın | İştah azalması (anoreksi) |
| | Yaygın | Hiperkalsemi |
| | Yaygın | Hipokalsemi |
| Sinir Sistemi Bozuklukları | Yaygın | Baş dönmesi |
| Üreme Sistemi ve Meme Bozuklukları | Yaygın | Memelerde hassasiyet (meme ağrısı) |
| Deri ve Derialtı Dokusu Bozuklukları | Yaygın | Akne |

Pazarlama Sonrası Advers Reaksiyonlar

İmmün sistem bozuklukları: Anjiödem, larenjeal ödem.

Zemplar® enjeksiyonluk çözelti ile klinik çalışmalarda aşağıdaki advers olaylar görülmüştür:

| Vücut sistemi | Sıklık | Advers reaksiyon |
|--------------------------------------|----------------|--|
| Endokrin sistemi | Yaygın | Paratiroid bozukluk |
| Kan ve lenf sistemi | Yaygın olmayan | Anemi, lökopeni, lenf adenopati, artmış kanama zamanı |
| İmmün Sistem Bozuklukları | Yaygın | Pruritus |
| | Yaygın olmayan | Alerjik reaksiyon, döküntü |
| Metabolizma ve beslenme hastalıkları | Yaygın | Hiperkalsemi, hiperfosfatemi |
| | Yaygın olmayan | Ödem, periferik ödem, artmış AST (aspartat amino transferaz) ve kilo kaybı |

| | | |
|------------------------|----------------|--|
| Sinir sistemi | Yaygın | Sersemlik hissi |
| | Yaygın olmayan | Konfüzyon, delirium, baş dönmesi, yürüyüş bozukluğu, ajitasyon, depersonalizasyon, hipestezi, insomnia, miyokloni, sinirlilik, parestezi, stupor |
| Özel duyular | Yaygın | Tat duyusunda bozukluk |
| | Yaygın olmayan | Konjonktivit, kulak hastalığı ve glokom |
| Kardiyovasküler sistem | Yaygın | Palpitasyon |
| | Yaygın olmayan | Hipotansiyon, aritmi, atriyal flutter, serebral iskemi, serebrovasküler olay, kalp durması, hipertansiyon, senkop |
| Solunum sistemi | Yaygın olmayan | Astım, artan öksürük, dispne, burun kanaması, pulmoner ödem, farenjit ve pnömoni |
| Sindirim sistemi | Yaygın | Gastrointestinal kanama |
| | Yaygın olmayan | Anoreksi, kolit, konstipasyon, diyare, ağız kuruluğu, disfaji, gastrointestinal bozukluk, gastrit, rektal hemoraji, susama, bulantı, kusma, dispepsi |
| Deri ve ekleri | Yaygın olmayan | Alopesi, hirsutizm, terleme ve vezikülöbüllöz döküntü |
| Kas-İskelet sistemi | Yaygın olmayan | Artralji, miyalji, eklem hastalığı ve seğirme |
| Ürogenital sistem | Yaygın olmayan | İmpotans, meme karsinomu, meme ağrısı, vajinit |
| Bir bütün olarak vücut | Yaygın | Baş ağrısı, tışüme, kötü hissetme |
| | Yaygın olmayan | Enjeksiyon bölgesinde ağrı, ağrı, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, ateş, grip sendromu, enfeksiyon, kırıklık, sepsis |

Pazarlama Sonrası Advers Reaksiyonlar

İmmün sistem bozuklukları, aşırı duyarlılık

Seyrek: Anjioödem , larenjeal ödem, ürtiker, alerjik reaksiyon.

Sinir sistemi bozuklukları

Seyrek: Tat duyusunda bozukluk (metalik tat).

Deri ve eklerinin bozuklukları

Seyrek: Döküntü, pruritus.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Aşırı ZEMPLAR® alımı hiperkalsemi, hiperkalsiüri, hiperfosfatemi ve paratiroid hormonun aşırı baskılanmasına neden olabilir. ZEMPLAR® ile birlikte yüksek kalsiyum ve fosfat alımı benzer anormalliklere yol açabilir.

ZEMPLAR®'ın kaza ile alınan akut aşırı dozunun tedavisi, genel destekleyici önlemler içermelidir. İlacın nispeten kısa bir süre önce alındığı anlaşılırsa, kusmanın uyarılması veya gastrik lavaj daha fazla absorpsiyonu önlemek için faydalı olabilir. İlaç mideyi geçmişse, mineral yağ verilmesi, ilacın dışkıyla atılmasını teşvik edebilir. Seri olarak yapılan serum elektrolit tayinleri (özellikle kalsiyum), üriner kalsiyum atılım hızı ve hiperkalsemiye bağlı elektrokardiyografik anormallikler değerlendirilmelidir. Bu monitörizasyonlar, dijital almakta olan hastalarda kritik bir öneme sahiptir. Kaza ile alınan aşırı dozda kalsiyum desteğinin kesilmesi ve düşük kalsiyumlu bir diyet uygulanması da gerekir. Parikalsitolün oldukça kısa farmakolojik etki süresi nedeniyle, daha fazla önlem alınmasına muhtemelen gerek yoktur.

Şiddetli hiperkalsemi tedavisi için fosfatlar ve kortikosteroidler gibi ilaçların kullanılmasının yanı sıra diürezi indükleyen uygun önlemler alınabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: D vitamini analogu
ATC kodu: A11CC07

Farmakodinamik özellikler

Parikalsitol, kalsitriolün yan zincirindeki (D₂) ve A (19-nor) halkasındaki değişimlerle selektif D vitamini reseptörü (VDR) aktivasyonu yapan, sentetik biyolojik olarak aktif bir D vitamini analogudur. Parikalsitol, paratiroid bezlerdeki VDR'yi; barsaklardaki VDR'yi artırmadan selektif olarak upregüle eder. Kemik rezorpsiyonu üzerinde ise daha az etkilidir. Parikalsitol aynı zamanda paratiroid bezlerdeki kalsiyuma duyarlı reseptörü de upregüle eder. Sonuç olarak, parikalsitol, paratiroid proliferasyonunu inhibe ederek ve PTH (paratiroid hormon) sentezi ve sekresyonunu azaltarak, kalsiyum ve fosfor düzeyleri üzerinde minimal bir etkiyle PTH düzeylerini düşürür. Parikalsitol, kemik hacmini sürdürmek ve mineralizasyon düzeylerini artırmak için kemik hücreleri üzerinde doğrudan etki gösterebilir. Kalsiyum ve fosfor homeostazının normalizasyonu, anormal PTH düzeylerini düzelterek, kronik böbrek hastalığıyla bağlantılı metabolik kemik hastalığını önleyebilir veya tedavi edebilir.

Klinik etkinlik

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 3 ve 4

ZEMPLAR®'in güvenliliği ve etkinliği KBH Evre 3 ve 4 hastalarında yapılan üç adet 24-haftalık, çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize, çokmerkezli, Faz 3 klinik çalışmada değerlendirilmiştir. İki çalışmada haftada 3 kez doz alımı modeli ve bir çalışmada da günde bir kez doz alımı modeli kullanılmıştır. Toplam 107 hasta ZEMPLAR® ve 113 hasta plasebo almıştır. Hastaların ortalama yaşı 63 yıl olup hastaların %68'i erkek, %71'i beyaz, %26'sı Afrikalı asıllı Amerikalı ve %59'u diyabetiktir.

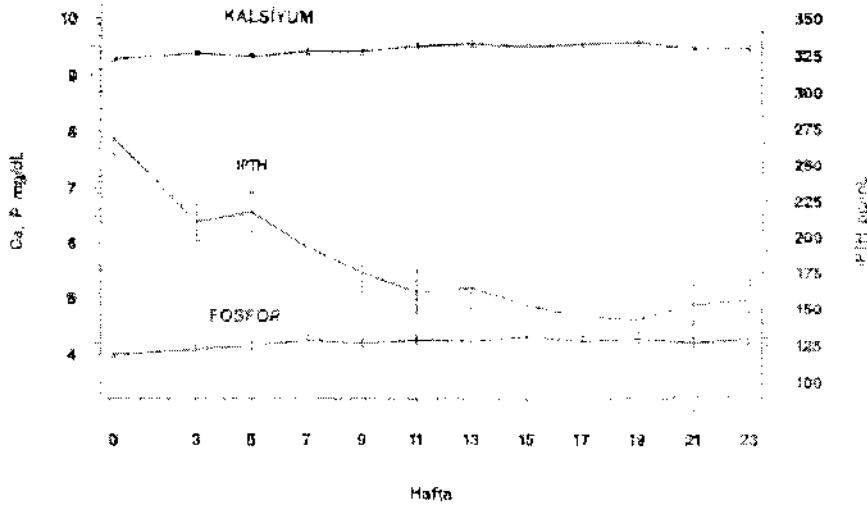
ZEMPLAR®'in başlangıç dozu bazal iPTH'ye göre belirlenmiştir. Eğer iPTH ≤ 500 pg/mL ise, ZEMPLAR® günde 1 µg veya haftada üç defa, en sık iki günde bir olmak üzere 2 µg dozunda verilmiştir. Eğer iPTH > 500 pg/mL ise, ZEMPLAR® günde 2 µg veya haftada üç defa, en sık iki günde bir olmak üzere 4 µg dozunda verilmiştir. Serum kalsiyumu ≤ 10.3 mg/dL ve serum fosforu ≤ 5.5 mg/dL olduğu sürece iPTH düzeyleri bazale göre en az %30 azalana kadar doz her 2-4 haftada günde bir defa 1 µg veya haftada üç defa 2 µg dozuna titre edilmiştir. ZEMPLAR®'in toplam ortalama haftalık dozu, günlük rejimde 9.6 µg /hafta ve haftada üç defalık rejimde 9.5 µg /hafta olmuştur. Haftada 36 µg gibi yüksek dozlar güvenle uygulanmıştır.

Eğer iPTH < 60 pg/mL'ye düşerse veya bazale göre >%60 düşerse doz azaltılmıştır. Eğer serum kalsiyumu > 10.3 mg/dL olmuşsa doz azaltılmış veya geçici olarak kesilmiştir. Serum fosforu > 5.5 mg/dL olmuşsa, diyet danışmanlığı verilmiş ve fosfat bağlayıcıları başlanmış veya dozları artırılmıştır. Artış sürdüğü takdirde, ZEMPLAR® dozu azaltılmıştır. ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastaların %77'si ve plasebo hastalarının %82'si 24-haftalık tedaviyi tamamlamışlardır. ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastaların %91'inde ve plasebo hastalarının %13'ünde bazal iPTH'ye göre en az iki ardışık ≥%30'luk azalma olarak tanımlanan primer

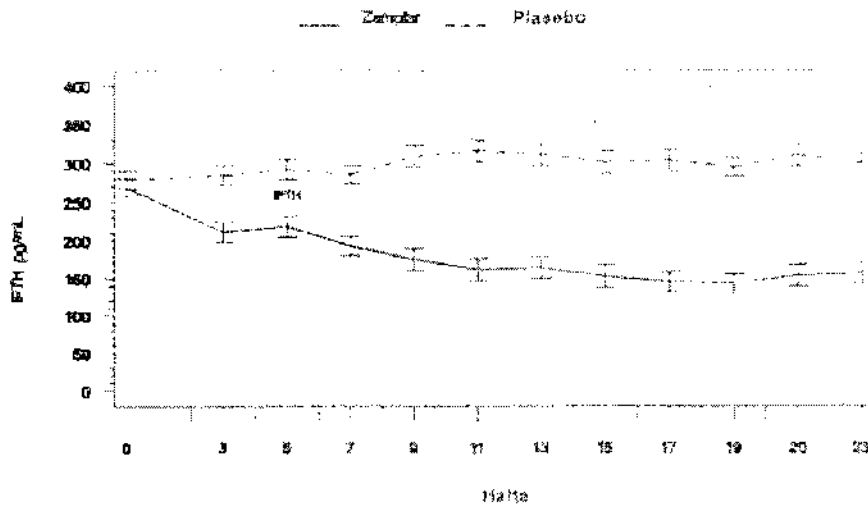
etkinlik son noktasına ulaşılmıştır ($p < 0.001$). ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastalarda üçüncü hafta (iPTH'nin ölçüldüğü ilk ofis ziyareti) gibi erken bir dönemde istatistiksel olarak anlamlı iPTH azalmaları meydana gelmiştir. Günlük rejimle ZEMPLAR® tedavisi alan hastalarda yedinci haftada ve haftada üç defalık rejimle ZEMPLAR® tedavisi alan hastalarda dokuzuncu haftada ortalama $> \%30$ 'luk iPTH azalması olmuştur. iPTH azalmaları tedavi döneminin geri kalan süresi boyunca kalıcı olmuştur. Doz rejimleri, demografik özellikler (yaş, cinsiyet, ırk), bazal hastalık şiddeti, bazal kronik hastalık süresi, bazal diyabet statüsü ve kalsiyum-bazlı fosfat bağlayıcı kullanımına göre ayrılmış alt-popülasyonlardaki etkinlik tutarlıdır.

Hiperkalsemi ($p = 0.237$), hiperfosfatemi ($p = 0.830$) veya yükselmiş kalsiyum-fosfor çarpımı ($p = 0.161$) insidanslarında parikalsitol ile tedavi edilen hastalar ve plaseboyla tedavi edilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Serum iPTH, kalsiyum ve fosfor için zaman içindeki ortalama değerler Şekil 1'de ve çalışmada serum iPTH ortalama değerlerindeki değişiklik paterni Şekil 2'de gösterilmiştir. Serum iPTH, kalsiyum, fosfor ve kalsiyum-fosfor çarpımında (Ca x P) bazalden son tedavi ziyaretine kadar olan ortalama değişimler Tablo 6'da gösterilmiştir.

Şekil 1. KBH Evre 3 ve 4 Çalışmalarında Kombine Olarak Üç Adet Faz 3, Çift-Kör, Plasebo- Kontrollü Çalışmada Serum iPTH, Kalsiyum ve Fosfor için Zaman İçindeki Ortalama Değerler



Şekil 2. KBH Evre 3 ve 4 Çalışmalarında Kombine Olarak Üç Adet Faz 3, Çift-Kör, Plasebo- Kontrollü Çalışmada Serum iPTH için Zaman İçindeki Ortalama Değerler



Tablo 6. 3 Adet Faz 3, Çift-kör, Plasebo Kontrollü KBH Evre 3 ve 4 Çalışmalarında Serum iPTH, Kemiğe Özel Alkalin Fosfataz, Kalsiyum, Fosfor ve Kalsiyum x Fosfor Çarpımında Bazalden Son Tedavi Ziyaretine Kadar Olan Ortalama Değişimler

| | ZEMPLAR® yumuşak kapsül | Plasebo |
|--|-------------------------|-------------|
| iPTH (pg/mL) | n =104 | n =110 |
| Ortalama Bazal Değer | 266 | 279 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 162 | 315 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | -104 (9.2) | 35 (9.0) |
| Kemiğe Özel Alkalin Fosfataz (µg/L) | n =101 | n =107 |
| Ortalama Bazal Değer | 17.1 | 18.8 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 9.2 | 17.4 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | -7.9 (0.76) | -1.4 (0.74) |
| Kalsiyum (mg/dL) | n =104 | n =110 |
| Ortalama Bazal Değer | 9.3 | 9.4 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 9.5 | 9.3 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | 0.2 (0.04) | -0.1 (0.04) |
| Fosfor (mg/dL) | n =104 | n =110 |
| Ortalama Bazal Değer | 4.0 | 4.0 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 4.3 | 4.3 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | 0.3 (0.08) | 0.3 (0.08) |
| Kalsiyum x Fosfor Çarpımı (mg²/dL²) | n =104 | n =110 |
| Ortalama Bazal Değer | 36.7 | 36.9 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 40.7 | 39.7 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | 4.0 (0.74) | 2.9 (0.72) |

Serumdaki kemiğe özel alkalin fosfataz ve serum osteokalsin düzeyleri, plaseboyla karşılaştırıldığında, ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastalarda anlamlı ölçüde azalmıştır (p<0.001). Bu azalma, sekonder hiperparatiroidizme bağlı yüksek kemik döngüsündeki düzelme ile bağlantılıdır.

Plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastalarda böbrek fonksiyon parametreleri olan tahmini glomerül filtrasyon hızı (MDRD formülüyle) ve serum kreatininde bir bozulma olmamıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastalarda üriner kalsiyum veya fosfor düzeylerinde artışlar olmamıştır. Plasebo ile tedavi edilen hastalarla karşılaştırıldığında ZEMPLAR® grubunda yarı-kantitatif dipstickle ölçülen üriner proteinde azalma görülen hasta sayısı anlamlı ölçüde daha fazla sayıdadır.

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 5

ZEMPLAR® güvenliliği ve etkinliği evre 5 hemodiyaliz veya periton diyaliz hastalarında yapılan 12 - haftalık, çift-kör, plasebo-kontrollü, randomize, çok merkezli Faz 3 klinik

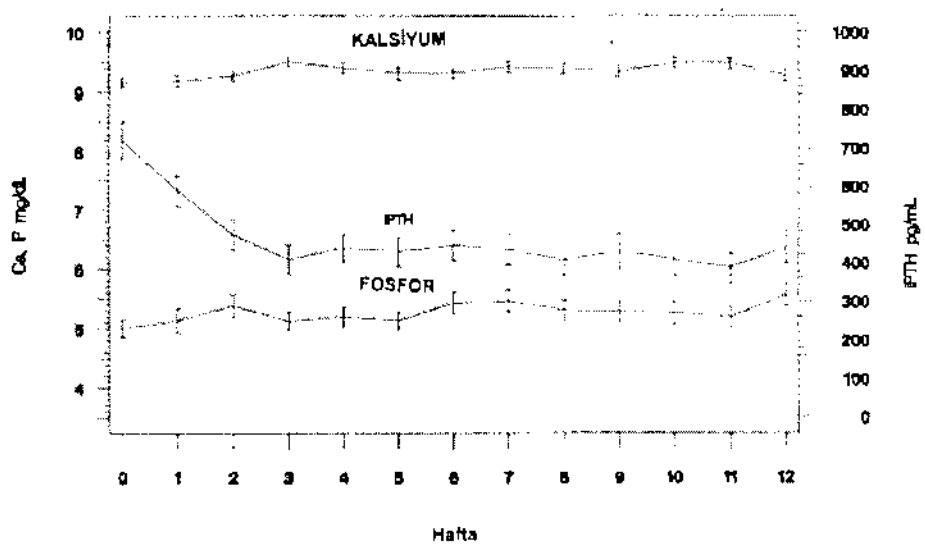
çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışma haftada 3 defalık doz dizaynına göre yapılmıştır. Toplam 61 hasta ZEMPLAR® ve 27 hasta plasebo almıştır. Hastaların ortalama yaşı 57 yıl olup hastaların %67'si erkek, %50'si beyaz, %45'i Afrika asıllı Amerikalı ve %53'ü diyabetiktir. Ortalama bazal iPTH bazı 722 pg/ml'dir (aralık: 216-1933 pg/mL). Tüm hastaların ilk diyalizinden bugüne geçen ortalama süre 3.26 yıldır.

ZEMPLAR®'ın başlangıç dozu, 32 µg'lik maksimum başlangıç dozuna kadar olan iPTH/60 başlangıç düzeyine dayanmaktadır. Sonraki doz ayarlamaları iPTH/60'a ve ayrıca haftada bir yapılan başlıca kimya sonuçlarına dayanmaktadır. 2. tedavi haftasının başlamasından sonra, çalışma ilacı sürdürülmüştür veya bir önceki haftadaki iPTH/60 hesaplamasının sonucuna göre haftalık olarak artırılmış veya azaltılmıştır. Serum kalsiyum düzeyi > 11.0 mg/dL veya $Ca \times P > 70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ veya iPTH < 150 pg/mL ise, bir önceki haftanın dozu 2 µg veya 4 µg düşürülmüştür. ZEMPLAR®, iki günde birden fazla olmamak kaydıyla haftada üç kez uygulanmıştır. Bir haftada üç kez uygulanan ZEMPLAR® dozunun genel ortalaması 6.3 µg/doz'dur.

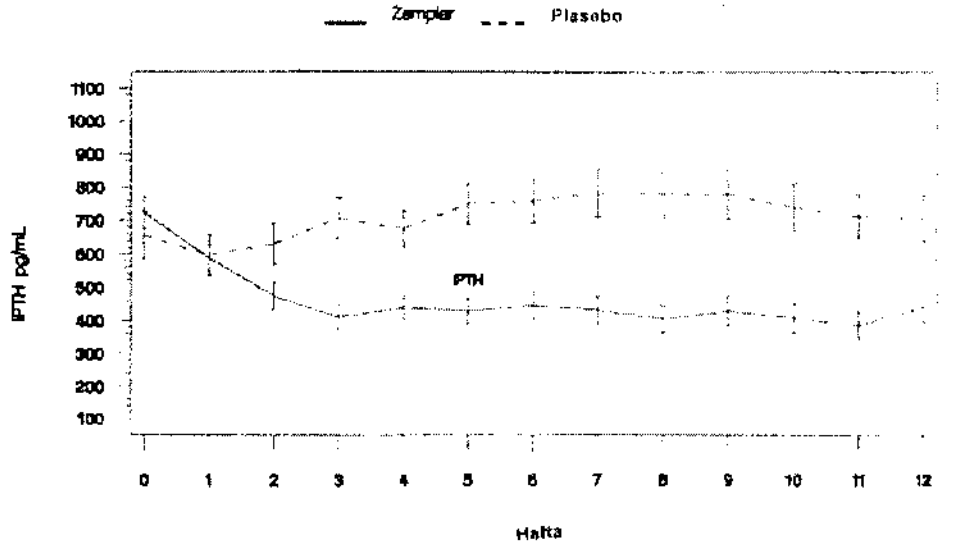
ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastaların yüzde 82'si ve plasebo hastalarının %78'i 12 haftalık tedaviyi tamamlamıştır. ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastaların %88'inde ve plasebo hastalarının %13'ünde başlangıç düzeyi iPTH'e göre en az iki ardışık \geq %30'luk azalma olarak tanımlanan primer etkinlik son noktasına ulaşılmıştır ($p < 0.001$).

Hiperkalsemi ($p > 0.999$), hiperfosfatemisi ($p = 0.073$) veya yükselmiş kalsiyum-fosfor çarpımı ($p = 0.669$) oranlarında parikalsitol ile tedavi edilen hastalar ve plaseboyla tedavi edilen hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulunmamıştır. Başlangıç düzeyinde, ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastaların 53'ü (%87) ve plasebo hastalarının 26'sı (%96) fosfat bağlayıcısı almıştır. Son hastane ziyaretinde, başlangıç düzeyine göre fosfat bağlayıcı kullanımı her iki tedavi gruplarının büyük bir bölümü için değiştirilmemiştir. Serum iPTH'in, kalsiyumun ve fosforun zaman içindeki ortalama değerleri Şekil 3'de ve çalışmalarda serum iPTH ortalama değerlerindeki değişiklik paterni Şekil 4'te gösterilmiştir. Serum iPTH, kalsiyum, fosfor ve kalsiyum-fosfor çarpımında ($Ca \times P$) başlangıç düzeyinden son tedavi ziyaretine kadar olan ortalama değişimler Tablo 7'de gösterilmiştir.

Şekil 3. Faz 3, Çift Kör, Plasebo Kontrollü KBH Evre 5 Çalışmasında Serum iPTH, Kalsiyum ve Fosfor için Zaman İçindeki Ortalama Değerler



Şekil 4. Faz 3, Çift Kör, Plasebo Kontrollü KBH Evre 5 Çalışmasında Serum iPTH için Zaman İçindeki Ortalama Değerler



Tablo 7. Faz 3, Çift-kör, Plasebo Kontrollü KBH Evre 5 Çalışmasında Serum iPTH, Kemiğe Özel Alkalın Fosfataz, Kalsiyum, Fosfor ve Kalsiyum x Fosfor Çarpımında Bazalden Son Tedavi Ziyaretine Kadar Olan Ortalama Değişimler

| | ZEMPLAR® yumuşak kapsül | Plasebo |
|--|-------------------------|-------------|
| iPTH (pg/mL) | n=60 | n=26 |
| Ortalama Bazal Değer | 721 | 627 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 474 | 754 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | -247 (37.6) | 128 (57.1) |
| Kemiğe Özel Alkalın Fosfataz (µg/L) | n=55 | n=23 |
| Ortalama Bazal Değer | 34.9 | 30.0 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 24.3 | 39.9 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | -10.5 (1.88) | 9.9 (2.90) |
| Kalsiyum (mg/dL) | n=60 | n=26 |
| Ortalama Bazal Değer | 9.2 | 9.1 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 9.3 | 8.9 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | 0.2 (0.07) | -0.2 (0.11) |
| Fosfor (mg/dL) | n=60 | n=26 |
| Ortalama Bazal Değer | 5.0 | 4.7 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 5.7 | 5.0 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | 0.8 (0.16) | 0.3 (0.24) |
| Kalsiyum x Fosfor Çarpımı (mg²/dL²) | n=60 | n=26 |
| Ortalama Bazal Değer | 45.4 | 43.0 |
| Ortalama Son Tedavi Değeri | 53.0 | 45.0 |
| Bazala Göre Ortalama Değişim (SE) | 7.6 (1.41) | 1.9 (2.14) |

Geriyatride Kullanım

ZEMPLAR®'in klinik çalışmalarındaki KBH Evre 3 ve 4 hastalarının toplamının (n=220) %49'unun yaşı 65 veya üzeri ve %17'sinin yaşı 75 veya üzeridir. ZEMPLAR®'in pivot çalışmalarındaki KBH Evre 5 hastalarının toplamının (n=88) %28'inin yaşı 65 veya üzeri ve %6'sının yaşı 75 veya üzeridir. Bu hastalarla genç hastalar arasında güvenilirlik ve etkinlik

itibariyle genel olarak hiçbir fark gözlenmemiştir ve bildirilen diğer klinik çalışmada, yaşlı ve genç hastaların cevapları arasında fark tespit edilmiştir ancak bazı yaşlı bireylerin daha yüksek duyarlılığa sahip olduğu ihmal edilemez.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Parikalsitol iyi absorbe edilir. Sağlıklı bireylerde, oral yoldan 0.24 µg/kg dozunda parikalsitol uygulamasını takiben, ortalama mutlak biyoyararlanım yaklaşık olarak %72 olmuştur. Maksimum plazma konsantrasyonu (C_{maks}) 0.630 ng/mL, C_{maks} zamanı (T_{maks}) 3 saat ve konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan ($EAA_{0-\infty}$) 5.25 ng•saat/mL'dir. Hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında parikalsitolün ortalama mutlak biyoyararlanımı, sırasıyla %79 ve %86'dır ve bu değerlerin %95 güven aralıklarının üst sınırları, sırasıyla %93 ve %112'dir.

Sağlıklı bireylerde besin etkileşiminin araştırıldığı bir çalışmada, yağ oranı yüksek bir yemekle birlikte parikalsitol verilmesiyle, C_{maks} ve $EAA_{0-\infty}$ değerlerinin ağızda uygulamaya kıyasla değişmediği gösterilmiştir. Bu nedenle, ZEMPLAR® yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Dağılım:

Parikalsitol plazma proteinlerine yaygın biçimde (> %99) bağlanır. Kan parikalsitol konsantrasyonunun, plazma parikalsitol konsantrasyonuna oranının 0.01 - 10 ng/mL konsantrasyon aralığında ortalama 0.54 olması, çok az miktarda ilacın kanın şekilli elemanlarıyla bağlantılı olduğunu göstermektedir. Sağlıklı bireylerde 0.24 µg/kg parikalsitol dozunu takiben ortalama sanal dağılım hacmi 34 litredir. KBH Evre 3 hastalarında 4 µg parikalsitol dozu ve KBH Evre 4 hastalarında 3 µg parikalsitol dozunu takiben ortalama sanal dağılım hacmi 44 L ve 46 L arasındadır.

Biyotransformasyon:

³H-parikalsitolün, 0.48 µg/kg dozunun oral yoldan uygulanmasından sonra, ana ilaç yaygın biçimde metabolize edilir ve dozun yalnızca %2 kadarı değişmeden dışkıyla atılır, idrarda ana ilaç bulunmaz. Radyoaktivitenin yaklaşık %70'i dışkıda elimine edilir ve %18'i idrardan elde edilir. Sistemik maruziyetin çoğu ana ilaca bağlıdır. İnsan plazmasında parikalsitol ile ilgili olarak iki minör metabolit saptanmıştır. Metabolitlerden biri 24(R)-hidroksi parikalsitol olarak belirlenmiş olup, diğeri ise belirlenmemiştir. 24(R)-hidroksi parikalsitol, *in vivo* sıçan PTH süpresyonu modelinde daha az aktif bulunmuştur.

In vitro veriler, parikalsitolün mitokondriyal CYP24 ve aynı zamanda CYP3A4 ve UGT1A4 dahil multipl hepatik ve hepatik olmayan enzimler tarafından metabolize edildiğini düşündürmektedir. Belirlenen metabolitler 24(R)-hidroksilasyon ürününü ve ayrıca 24,26- ve 24,28-dihidroksilasyon ve direkt glukuronidasyon ürünlerini içermektedir.

Eliminasyon:

Parikalsitol primer olarak hepatobilyer ekskresyon ile elimine edilir. Sağlıklı bireylerde parikalsitolün ortalama eliminasyon yarı ömrü, araştırılan 0.06 - 0.48 µg/kg doz aralığında 5 ile 7 saattir. ZEMPLAR®'ın farmakokinetiği KBH Evre 3 ve 4 hastalarında incelenmiştir (Tablo 8). KBH Evre 3 hastaları 4 µg ZEMPLAR® kullanıldıktan sonra parikalsitolün ortalama eliminasyon yarı ömrü 17 saattir. KBH Evre 4 hastalarına 3 µg ZEMPLAR®

verildikten sonra parikalsitol ortalama yarı ömrü 20 saattir. Birikimin derecesi, yarı ömür ve doz uygulama sıklığıyla uyumludur. Hemodiyaliz işleminin parikalsitol eliminasyonu üzerinde esasen bir etkisi yoktur.

Tablo 8. KBH Evre 3 ve 4 Hastalarında ZEMPLAR® yumuşak kapsül Farmakokinetik Özellikleri

| Farmakokinetik Parametreler | KBH Evre 3 n=15* | KBH Evre 4 n=14* |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| C _{maks} (ng/mL) | 0.11±0.04 | 0.06±0.01 |
| EAA _{0-∞} (ng•saat/mL) | 2.42±0.61 | 2.13±0.73 |
| Kl/F (L/saat) | 1.77±0.50 | 1.52±0.36 |
| V/F (L) | 43.7±14.4 | 46.4±12.4 |
| t _{1/2} (saat) | 16.8±2.65 | 19.7±7.2 |

*KBH Evre 3 hastalarına 4 µg ZEMPLAR® yumuşak kapsül, KBH Evre 4 hastalarına 3 µg ZEMPLAR® yumuşak kapsül verildi.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Parikalsitolün C_{maks} ve EAA_{0-∞} değerleri sağlıklı bireylerde 0.06-0.48 µg/kg doz aralığında orantılı olarak artmaktadır. Günlük veya haftada üç defa verilen çoklu dozları takiben, sağlık bireylerde kararlı duruma yedi gün içinde ulaşılmış ve zaman içinde bu sabit kalmıştır. İlave olarak çoklu dozu takiben (KBH Evre 4 hastalarında günde bir kez olduğu üzere) açığa çıkma (EAA), tek doz kullanımı sonrası elde edilenden biraz daha azdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik Kullanımı:

Parikalsitolün farmakokinetiği 65 yaşından büyük hastalarda araştırılmamıştır.

Pediyatrik Kullanımı:

Parikalsitolün farmakokinetiği 18 yaşından küçük hastalarda araştırılmamıştır.

Cinsiyet:

Tek doz takiben parikalsitolün 0.06 - 0.48 µg/kg doz aralığındaki farmakokinetiği cinsiyetten bağımsızdır.

Karaciğer Yetmezliği:

İntravenöz uygulama sonrasında parikalsitolün (0.24 µg/kg) farmakokinetik özellikleri hepatik fonksiyonu normal olan bireyler (n = 10) ile (Child-Pugh yöntemine göre) hafif (n = 5) ve orta dereceli (n = 5) hepatik yetmezliği olan hastalar arasında karşılaştırılmıştır. Bağlanmamış parikalsitolün farmakokinetiği bu çalışmada değerlendirilen karaciğer fonksiyon aralığı boyunca benzer niteliktedir. Hafif ve orta dereceli karaciğer yetmezliği olan hastalarda dozun ayarlanmasına gerek yoktur. Şiddetli karaciğer yetmezliğinin parikalsitol farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

Böbrek Yetmezliği:

Tek doz uygulamayı takiben parikalsitol farmakokinetiği Evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan (n = 15, GFR = 36.9 - 59.1 mL/dk/1.73 m²), Evre 4 KBH veya şiddetli böbrek yetmezliği olan (n = 14, GFR = 13.1 - 29.4 mL/dk/1.73 m²), ve Evre 5 KBH veya terminal böbrek hastalığı [n = 14 hemodiyalizde (HD) ve n = 8 periton diyalizinde (PD)] olan hastalarda karakterize edilmiştir. Endojen 1,25(OH)₂ D₃'e benzer biçimde, oral alımı takiben parikalsitol farmakokinetiği, böbrek yetmezliğinden Tablo

9'da gösterildiği şekilde anlamlı ölçüde etkilenmiştir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, Evre 3, 4 ve 5 KBH hastalarında KL/F azalması ve yarı-ömürde artış görülmüştür.

Tablo 9. Sağlıklı Bireyler karşısında Renal Yetmezliğin Farklı Evrelerinde Ortalama \pm SD Farmakokinetik Parametrelerin Karşılaştırılması

| Farmakokinetik Parametre | Sağlıklı Bireyler | KBH Evre 3 | KBH Evre 4 | KBH Evre 5 | |
|---------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | | | HD | PD |
| n | 25 | 15 | 14 | 14 | 8 |
| Doz ($\mu\text{g}/\text{kg}$) | 0.240 | 0.047 | 0.036 | 0.240 | 0.240 |
| KL/F (L/saat) | 3.6 ± 1.0 | 1.8 ± 0.5 | 1.5 ± 0.4 | 1.8 ± 0.8 | 1.8 ± 0.8 |
| $t_{1/2}$ (saat) | 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 |

* 15 nM parikalsitol konsantrasyonunda ölçülmüştür.

ZEMPLAR® alımını takiben, parikalsitolün KBH Evre 3–5 için farmakokinetik profili kıyaslanabilir niteliktedir. Bu nedenle, önerilenler dışında özel doz ayarlamalarına gerek yoktur (bkz. Bölüm 4.2).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

CD-1 farelerindeki 104-haftalık bir karsinojenisite çalışmasında, haftada üç kez 1, 3, 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ subkutan dozlarında (14 μg 'lık insan dozundaki EAA'nin 2-15 katı, 0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'a eşdeğer dozlarda) verildiğinde, uterus leyomiyomu ve leyomiyosarkom insidansında bir artış gözlemlenmiştir. Uterus leyomiyomu insidansı oranı, en yüksek doz olan 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda anlamlı ölçüde farklıdır.

Sıçanlarda yapılan 104-haftalık bir karsinojenisite çalışmasında, 0.15, 0.5, 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ [14 μg 'lık (0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$) insan dozunun EAA'sının $<1 - 7$ katı] subkutan dozlarında benign adrenal feokromositoma insidansında bir artış olmuştur. Sıçanlarda artmış feokromositoma insidansı, parikalsitolün kalsiyumu homeostazını değiştirmesiyle ilgili olabilir.

Parikalsitol mikrobiyal mutagenizasyon tayininde (Ames Tayini), fare lenfoması mutagenizasyon tayininde (L5178Y) veya bir insan lenfosit hücresi kromozomal sapma tayininde metabolik aktivasyonla birlikte veya birlikte olmadan *in vitro* olarak genetik toksisite göstermemiştir. Bir *in vivo* fare mikronükleus tayininde de genetik toksisite kanıtı yoktur.

Parikalsitolün tavşanlara, 14 μg veya 0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık insan dozunun (vücut yüzey alanına göre, $\mu\text{g}/\text{m}^2$) 0.5 katı olan dozlarda ve sıçanlara 0.24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ insan dozunun (vücut yüzey alanına göre, $\mu\text{g}/\text{m}^2$) iki katı olan bir dozda verildiğinde fetal canlılıkta minimal azalmalara (%5) neden olduğu gösterilmiştir. Test edilen en yüksek dozda, anne için toksik ve hiperkalsemi oluşturduğu bilinen bir doz olan, sıçanlarda haftada üç defa verilen 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda (14 μg insan dozunun 13 katı, vücut yüzey alanına göre, $\mu\text{g}/\text{m}^2$), yenidoğan sıçanlardaki mortalitede anlamlı bir artış olmuştur. Yavruların gelişimi üzerinde başka etkiler gözlemlenmemiştir. Parikalsitol test edilen dozlarda teratojenik etki yapmamıştır (sıçanlar için 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ve tavşanlar için 0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Parikalsitolün (20 µg /kg) sıçanlarda plazenta engelini geçtiği gösterilmiştir, ancak fetüsteki parikalsitol konsantrasyonunun anne plazmasındakinden düşük olması, belirli bir derecede plazenta engelini bulduğunu düşündürmektedir.

Preklinik etkilerin sadece maksimum insan maruziyetinin çok üstündeki dozlarda gözlemlenmesi, bunların klinik kullanımla çok az bir ilgisinin olduğunu göstermektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Orta zincirli trigliseritler

Etanol

Butilhidroksitoluen

Jelatin

Gliserol

Saf su

Titanyum dioksit (E171)

Kırmızı demir oksit (E172)

Sarı demir oksit (E172)

Propilen glikol

Siyah demir oksit (E172)

Polivinil asetat fitalat

Poliyeten glikol 400

Amonyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

28 kapsüllük PVC/loropolimer blister ambalajlarda. Her blister şeridinde 7 kapsül, her kutuda ise 4 blister şeridi bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelik'lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbott Laboratuvarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Ekinciler Cad. Hedef Plaza

Kavacık / Beykoz
34810 İstanbul

Tel: 0216 538 7400
Faks: 0216 425 8537

8. RUHSAT NUMARASI

125/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.11.2008

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-