

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Zemplar 1 mikrogramma, pehmeät kapselit  
Zemplar 2 mikrogrammaa, pehmeät kapselit  
Zemplar 4 mikrogrammaa, pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli, pehmeä sisältää:

	Parikalsitoli	Apuaineet (etanoli)
Zemplar 1 mikrogramma	1 mikrogramma	0,71 mg
Zemplar 2 mikrogrammaa	2 mikrogrammaa	1,42 mg
Zemplar 4 mikrogrammaa	4 mikrogrammaa	1,42 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä

1 mikrogramman kapseli: soikea, harmaa pehmeä kapseli, johon on painettu merkinnät ☐ ja ZA

2 mikrogramman kapseli: soikea, oranssinruskea pehmeä kapseli, johon on painettu merkinnät ☐ ja ZF

4 mikrogramman kapseli: soikea, kullavärinen pehmeä kapseli, johon on painettu merkinnät ☐ ja ZK

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Zemplar on tarkoitettu sekundaarisen hyperparatyreoosin ehkäisyyn ja hoitoon potilailla, joilla on asteen 3 tai 4 krooninen munuaisten vajaatoiminta, sekä sellaisilla asteen 5 kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saavat hemodialyysi- tai peritonealidialyysihoitoa.

### 4.2 Annostus ja antotapa

Zemplar-kapselit voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

#### **Krooninen munuaisten vajaatoiminta, asteet 3 ja 4**

Zemplar otetaan kerran vuorokaudessa, joko päivittäin tai kolmesti viikossa eli joka toinen päivä.

#### **Aloitussannos**

Aloitussannos perustuu lähtötason intaktiin parathormonipitoisuuteen (iPTH).

#### **Taulukko 1. Aloitusannos**

iPTH lähtötilanteessa	Vuorokausiannos	Annos 3 kertaa viikossa*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogramma	2 mikrogrammaa
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrogrammaa	4 mikrogrammaa

\* Otetaan enintään joka toisena päivänä.

## Annostitraus

Annos tulee määrittää potilaskohtaisesti seerumin tai plasman iPTH-pitoisuuksien perusteella, ja seerumin kalsium- ja fosforiarvoja tulee seurata. Taulukossa 2 esitetään, miten annostitraus voidaan toteuttaa.

**Taulukko 2. Annostitraus**

iPTH verrattuna lähtötilanteeseen	Annosmuutokset 2–4 viikon välein	
	Vuorokausiannos	Annos 3 kertaa viikossa <sup>1</sup>
Sama tai suurempi	Suurennetaan	Suurennetaan
Pienentynyt < 30 %	1 mikrogrammalla	2 mikrogrammalla
Pienentynyt ≥ 30 %, ≤ 60 %	Pysyy samana	Pysyy samana
Pienentynyt > 60 %	Piennetään <sup>2</sup>	Piennetään <sup>2</sup>
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 mikrogrammalla	2 mikrogrammalla

<sup>1</sup> Otetaan enintään joka toisena päivänä.

<sup>2</sup> Jos potilas käyttää pienintä annosta kerran vuorokaudessa tai kolmesti viikossa, mutta annosta tulee pienentää edelleen, se voidaan toteuttaa suurentamalla annosväliä.

Seerumin kalsiumpitoisuutta tulee seurata tarkoin hoidon aloittamisen yhteydessä ja annostitrauksen aikana. Jos potilaalla havaitaan hyperkalsemiaa tai sitkeästi koholla olevia Ca x P -tuloja (yli 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> eli 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>), kalsiumpohjaisten fosfaatinsitojen annosta tulee pienentää tai niiden käyttö tulee lopettaa. Vaihtoehtoisesti Zemplar-annosta voidaan pienentää tai hoitoa voidaan tauottaa. Keskeytetty Zemplar-hoito tulee aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, kun seerumin kalsiumpitoisuus ja Ca x P -tulo ovat viitealueella.

## Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 5

Zemplar otetaan kolmesti viikossa joka toisena päivänä.

### Aloituseros

Zemplar-aloituseros mikrogrammoina perustuu seuraavaan laskelmaan: lähtötason iPTH-arvo (pg/ml)/60 [eli (pmol/l)/7]. Korkein aloituseros on 32 mikrogrammaa.

### Annostitraus

Hoidon aloittamisen jälkeen annos lasketaan yksilöllisesti iPTH-arvon ja seerumin kalsium- ja fosforiarvojen perusteella. Parikalsitolikapselien annostitraus voidaan toteuttaa seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\text{Titrauseros (mikrogramma)} = \frac{\text{uusin iPTH - arvo (pg/ ml)}}{60}$$

TAI

$$\text{Titrauseros (mikrogramma)} = \frac{\text{uusin iPTH - arvo (pmol/l)}}{7}$$

Seerumin kalsium- ja fosforipitoisuuksia tulee seurata tarkoin hoidon aloittamisen jälkeen, annos-

titrauksen aikana sekä silloin, kun potilas käyttää samanaikaisesti voimakkaita CYP3A-estäjiä. Jos seerumin kalsiumpitoisuus tai Ca x P -tulo on koholla ja potilas käyttää kalsiumpohjaista fosfaatin-sitojaa, fosfaatin-sitojan annosta voidaan pienentää tai sen käyttö keskeyttää. Potilas voidaan myös siirtää käyttämään jotakin ei-kalsiumpohjaista fosfaatin-sitojaa.

Jos seerumin kalsiumpitoisuus on  $> 11,0$  mg/dl (2,8 mmol/l), Ca x P -tulo on  $> 70$  mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) tai iPTH-arvo on  $\leq 150$  pg/ml, potilaan annosta pienennetään niin, että se on 2–4 mikrogrammaa pienempi kuin uusimman iPTH-arvon perusteella laskettu annos (laskukaava: iPTH/60 [pg/ml] eli iPTH/7 [pmol/l]). Jos annosta on muutettava edelleen, parikalsitolikapselien annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää, kunnes nämä parametrit normalisoituvat.

Kun iPTH-arvot lähestyvät viitealuetta (150–300 pg/ml), niiden vakauttamiseksi saatetaan tarvita pieniä, potilaskohtaisesti laskettuja annosmuutoksia. Aloituseräysten ja annostitrauksen suhteen voi olla aiheellista noudattaa tavallista suurempaa varovaisuutta, jos iPTH-, Ca- tai P-arvojen seuranta tapahtuu harvemmin kuin kerran viikossa.

### **Erityisryhmät**

Maksan vajaatoiminta: Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta.

Valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Lapsipotilaat: Zemplar-kapseleiden turvallisuutta ja tehokkuutta lapsilla ei ole vahvistettu (ks. kohta 5.1).

Iäkkäät potilaat: Iäkkäiden (65–75-vuotiaiden) ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu mitään yleisiä eroja turvallisuuden ja tehokkuuden suhteen, mutta osa iäkkäistä potilaista saattaa kuitenkin olla tavallista herkempiä parikalsitolin vaikutuksille.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Parikalsitolia ei tule antaa potilaille, joilla on D-vitamiinimyrkytys, hyperkalsemia tai yliherkkyys parikalsitolille tai jollekin tämän valmisteen apuaineista.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Parathormonituotannon liiallinen estyminen voi johtaa seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemiseen ja luun aineenvaihdunnan hidastumiseen. Potilaan seuranta ja yksilöllinen annosteraus on välttämätöntä asianmukaisten fysiologisen tilan saavuttamiseksi.

Jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkittävä hyperkalsemia ja hän käyttää kalsiumpohjaista fosfaatin-sitojaa, fosfaatin-sitojan annosta on pienennettävä tai sen käyttö keskeytettävä.

Krooninen hyperkalsemia voi liittyä yleistyneeseen verisuonien ja muiden pehmytkudosten kalkkiutumiseen.

Mistä tahansa syystä johtuva hyperkalsemia voimistaa digitaalisen aiheuttamaa toksisuutta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilas käyttää samanaikaisesti sekä digitaalista että parikalsitolia (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos parikalsitolia käytetään samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Apuaineita koskeva varoitus:

Tämä lääkevalmiste sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg yhtä 1 mikrogramman, 2 mikrogramman tai 4 mikrogramman kapselia kohti, mikä saattaa olla haitallista alkoholismia

sairastaville. Lääkevalmisteeseen sisältämä pieni alkoholimäärä on otettava huomioon hoidettaessa raskaana olevia ja imettäviä naisia, lapsia tai suuren riskin potilaita kuten maksasairaita tai epilepsiaa sairastavia. Ks. kohdat 2 ja 4.2.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ketokonatsoli: Ketokonatsolin tiedetään olevan useiden CYP450-entsyymien epäspesifinen estäjä. Nykyiset *in vivo* ja *in vitro* tiedot viittaavat siihen, että ketokonatsolilla saattaa olla yhteisvaikutuksia niiden entsyymien kanssa, jotka huolehtivat parikalsitolin ja muiden D-vitamiinianalogien metaboliasta. Varovaisuutta on noudatettava, jos parikalsitolia käytetään samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa. Terveillä henkilöillä on tutkittu, kuinka 200 mg:n ketokonatsoliannos kahdesti vuorokaudessa 5 vrk ajan annettuna vaikuttaa parikalsitolikapselien farmakokinetiikkaan. Ketokonatsoli vaikutti vain hyvin vähäisessä määrin parikalsitolin  $C_{max}$ -arvoihin, mutta noin kaksinkertaisti sen  $AUC_{0-\infty}$ -arvot. Parikalsitolin puoliintumisaika oli keskimäärin noin 9,8 h, henkilön käyttäessä ainoastaan parikalsitolia, mutta jopa 17,0 h, kun parikalsitolia käytettiin yhdessä ketokonatsolin kanssa (ks. varoitukset kohta 4.4). Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että ketokonatsoli ei todennäköisesti suurennakaan suun kautta tai laskimoon annetun parikalsitolin  $AUC_{0-\infty}$ -arvoja kuin enintään noin kaksinkertaisesti.

Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Mistä tahansa syystä johtuva hyperkalsemia voimistaa digitaalisen toksisuutta, joten varovaisuutta on noudatettava, jos digitaalista käytetään samanaikaisesti parikalsitolin kanssa.

Fosfaatti- tai D-vitamiinilääkkeitä ei pidä käyttää samanaikaisesti parikalsitolin kanssa, sillä hyperkalsemian ja kohonneen Ca x P -tulon riski suurenee.

Suuret annokset kalsiumia sisältäviä valmisteita tai tiatsididiureetteja voivat suurentaa hyperkalsemian riskiä.

Magnesiumia sisältäviä valmisteita kuten antasideja ei tule käyttää samanaikaisesti D-vitamiini-valmisteiden kanssa, sillä potilaalle voi kehittyä hypermagnesemia.

Alumiinia sisältäviä valmisteita kuten antasideja tai fosfaatinsitojia ei pidä käyttää pitkiä aikoja yhdessä D-vitamiini-valmisteiden kanssa, sillä veren alumiinipitoisuuden suurenemista ja alumiinin aiheuttamaa luutoksisuutta saattaa ilmetä.

Lääkkeet, jotka heikentävät rasvaliukoisten vitamiinien imeytymistä suolesta, kuten kolestyramiini, voivat haitata Zemplar-kapseleiden imeytymistä.

#### **4.6 Raskaus ja imetys**

Parikalsitolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta, joten parikalsitolia ei tule käyttää, mikäli käyttö ei ole selvästi välttämätöntä.

Imetys: Ei tiedetä, erittykö parikalsitoli ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on todettu, että parikalsitoli tai sen metaboliitit erittyvät pieninä määrinä rintamaitoon. Päätettäessä imetyksen ja Zemplar-hoidon jatkamisesta tai lopettamisesta on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja Zemplar-hoidon edut äidille.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty. Parikalsitolin ei kuitenkaan odoteta vaikuttavan merkityksellisesti ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita.

## 4.8 Haittavaikutukset

### Krooninen munuaisten vajaatoiminta, asteet 3 ja 4

Parikalsitolikapselien turvallisuutta on arvioitu kolmessa 24 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, joihin osallistui 220 potilasta, joilla oli asteen 3 tai 4 krooninen munuaisten vajaatoiminta. Parikalsitoli- ja lumehoitoa saaneiden potilaiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa hyperkalsemian ilmaantuvuuden suhteen (Zemplar 2/106 eli 2%, lume 0/111 eli 0%) eikä kohonneen Ca x P -tulon ilmaantuvuuden suhteen (Zemplar 13/106 eli 12%, lume 7/111 eli 6 %).

Parikalsitolihoitoa saaneiden potilaiden yleisimmin ilmoittama haittavaikutus oli ihottuma, jota esiintyi 2 %:lla potilaista.

Kaikki mahdollisesti parikalsitoliin liittyvät sekä kliiniset että laboratoriotutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 3 MedDRA-luokituksen elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina. Esiintymistiheydet on jaoteltu seuraaviin luokkiin: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 3. Asteen 3 tai 4 kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset**

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Tutkimukset	Maksaentsyymiarvojen poikkeavuudet	Melko harvinainen
Hermosto	Huimaus Makuaistin häiriöt	Melko harvinainen Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Epämukava tunne vatsassa Ummetus Suun kuivuminen	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudος	Ihottuma Kutina Nokkosihottuma	Yleinen Melko harvinainen Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Lihaskouristukset	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen

### Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 5

Parikalsitolikapselien turvallisuutta on arvioitu yhdessä 12 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 88 potilasta, joilla oli asteen 5 krooninen munuaisten vajaatoiminta. Parikalsitoli- ja lumehoitoa saaneiden potilaiden välillä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa hyperkalsemian ilmaantuvuuden suhteen (Zemplar 1/61 eli 2%, lume 0/26 eli 0,0%) eikä kohonneiden Ca x P -tulojen ilmaantuvuuden suhteen (Zemplar 6/61 eli 10%, lume 1/26 eli 4%).

Kaikki mahdollisesti parikalsitoliin liittyvät kliinisesti ja laboratoriotutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 4 MedDRA-luokituksen elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina. Esiintymistiheydet on jaoteltu seuraaviin luokkiin: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

**Taulukko 4. Asteen 5 kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden vaiheen III avaintutkimuksessa ilmoitetut haittavaikutukset**

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Hermosto	Huimaus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Ruokatorven refluksitauti	Yleinen Yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	Akne	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalsemia Hypokalsemia Ruokahalun heikkeneminen	Yleinen Yleinen Yleinen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintojen aristus	Yleinen

Zemplar-injektionesteellä on todettu seuraavia haittavaikutuksia kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen.

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Tutkimukset	Pidentynyt vuotoaika, ASAT-arvon suureneminen, epänormaalit laboratoriotulokset, painon aleneminen, epäsäännöllinen sydämen rytmi	Melko harvinainen
Sydän	Sydämen pysähdys, rytmihäiriöt, eteislepatus	Melko harvinainen
Veri ja imukudos	Anemia, leukopenia, lymfadenopatia	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky, makuhäiriöt	Yleinen
	Kooma, aivoverenkiertohäiriö (CVA), ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), pyörtyminen, myoklonia, hypoestesia, parestesia,	Melko harvinainen
Silmät	Glaukooma, konjunktiviitti, silmien verestys	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvaongelmat	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoedeema, hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä, ortopnea ja vinkuna. Ylempi hengitystieinfektio, nasofaryngiitti	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Verenvuoto peräsuolesta, ohutsuolen iskemia, gastriitti, ruoansulatushäiriöt, dysfagia, ärtyvän paksusuolen oireyhtymä, pahoinvointi, oksentelu	Melko harvinainen
	Ruoansulatuskanavan verenvuoto	Tuntematon

Iho ja ihonalainen kudos	Alopesia, hirsutismi, ihottuma, kutiava ihottuma, rakkulointia, yöhikoilua, polttava tunne iholla	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, nivelten jäykkyys, selkäkipu, lihasnykäykset, lihaskipu	Melko harvinainen
Umpieritys	Lisäkilpirauhasten vajaatoiminta	Yleinen
	Lisäkilpirauhasten liikatoiminta	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperfosfatemia,	Yleinen
	Hyperkalemia,	Melko harvinainen
Infektiot	Sepsis, keuhkokuume, emätintulehdus, influenssa	Melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	Rintasyöpä	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio, hypotensio	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelyhäiriö, perifeerinen edeema, kipu, pistoskohdan kipu, kuume, rintakipu, huonontunut tila, turvotus, epämukava tuntemus rinnassa, väsymys, epänormaali tunne, voimattomuus, huonovointisuus, jano	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Kurkunpään turvotus, angioedeema, urtikaria	Tuntematon
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintarauhaskipu, erektiohäiriö	Melko harvinainen
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus, delirium, agitaatio, unettomuus, hermostuneisuus, unihäiriöitä, levottomuus	Melko harvinainen

#### 4.9 Yliannostus

Zemplar-kapseleiden yliannostus voi aiheuttaa hyperkalsemiaa, hyperkalsiuriaa, hyperfosfatemiaa ja parathormonituotannon liiallista suppressiota. Suuri kalsiumin ja fosfaattien saanti samanaikaisesti Zemplar-kapselien käytön kanssa voi aiheuttaa samanlaisia poikkeavuuksia.

Jos potilaalla on kliinisesti merkitsevä hyperkalsemia, parikalsitoliannosta pienennetään tai hoito lopetetaan välittömästi. Potilaalle määrätään vähän kalsiumia sisältävä ruokavalio, kalsiumlisät lopetetaan, potilas mobilisoidaan, neste- ja elektrolyyttitasapaino palautetaan, EKG-muutokset arvioidaan (kriittinen digitalista käytävillä potilailla) ja potilaalle järjestetään tarvittaessa hemodialyysi- tai peritoneaalidialyysihoitoa dialyysinsteellä, joka ei sisällä kalsiumia.

Hyperkalsemiaan liittyvän D-vitamiinimyrkytyksen merkkejä ja oireita ovat:

Varhaisvaiheessa:

Heikotus, päänsärky, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, ummetus, lihaskipu, luukipu ja metallin maku suussa.

Myöhemmin:

Ruokahaluttomuus, laihtuminen, sidekalvotulehdus (johon liittyy kalkkiutumista), haimatulehdus, valonarkuus, nuha, kutina, hypertermia, sukupuolisen halun heikentyminen, kohonnut veren ureatyppi-arvo, hyperkolesterolemia, kohonnut ASAT- ja ALAT-arvot, ektooppinen kalsifikaatio, hypertensio, sydämen rytmihäiriöt, uneliaisuus, kuolema ja harvinaisissa tapauksissa ilmeinen psykoosi.

Seerumin kalsiumtasoja tulee seurata säännöllisesti, kunnes veren kalsiumpitoisuus on normalisoitunut.

Parikalsitoli ei poistu merkitsevässä määrin dialyysin avulla.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkeaineet - ATC-koodi: H05BX02

#### **Vaikutusmekanismi**

Parikalsitoli on kalsitriolin synteettinen, biologisesti aktiivinen D-vitamiinianalogi, jossa on sivuketjun (D<sub>2</sub>) ja A (19-nor) -renkaan muutoksia. Toisin kuin kalsitrioli, parikalsitoli on selektiivinen D-vitamiinireseptorin (VDR) aktivaattori. Parikalsitolin vaikutuksesta VDR:n määrä lisääntyy selektiivisesti lisäkilpirauhasessa ilman, että suoliston VDR-pitoisuus nousee. Vaikutus luun resorptioon on vähäisempi. Lisäkilpirauhasessa tapahtuu parikalsitolin vaikutuksesta myös kalsiumreseptorien (CaSR) lisääntyminen. Tämän seurauksena parikalsitoli pienentää lisäkilpirauhashormonin (PTH) pitoisuuksia estämällä lisäkilpirauhasen liikakasvua ja vähentämällä PTH:n synteesiä ja erittymistä. Parikalsitoli vaikuttaa hyvin vähän kalsium- ja fosforipitoisuuksiin ja se voi vaikuttaa suoraan luusoluihin luun tilavuuden ylläpitämiseksi ja mineralisaatiopintojen parantamiseksi. Krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvää metabolista luustosairautta voidaan ehkäistä tai hoitaa korjaamalla poikkeavat PTH-arvot ja palauttamalla kalsium- ja fosforihomöostaasi.

#### **Kliininen teho**

##### **Krooninen munuaisten vajaatoiminta, asteet 3 ja 4**

Ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma eli lähtötason iPTH-arvojen pieneneminen  $\geq 30\%$  vähintään kaksi kertaa peräkkäin saavutettiin  $91\%$ :lla parikalsitolikapseleita saaneista potilaista ja  $13\%$ :lla lumelääkettä saaneista potilaista ( $p < 0,001$ ). Seerumin luuspesifisen alkalisen fosfaatin pitoisuus ja seerumin osteokalsiinipitoisuus olivat huomattavasti alemmat ( $p < 0,001$ ) parikalsitolikapseleita saaneilla potilailla kuin lumeryhmässä, mikä on yhteydessä sekundaarisen hyperparatyreoosin aiheuttaman luuston nopean metabolian korjaantumiseen. Parikalsitolia saaneiden potilaiden munuaistoimintaparametrien (MDRD-kaavalla laskettu glomerulusten suodatusnopeus sekä seerumin kreatiinipitoisuus) ei todettu olleen huonompia kuin lumeryhmässä. Merkitsevästi useammalla parikalsitolikapseleita saaneilla potilailla protenuria väheni verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin. Virtsan proteiini mitattiin käyttäen semikvantitatiivisiä testiliuskoja.

##### **Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 5**

Ensisijainen tehon päätetapahtuma eli lähtötason iPTH-arvojen pieneneminen  $\geq 30\%$  vähintään kaksi kertaa peräkkäin saavutettiin  $88\%$ :lla parikalsitolikapseleita saaneista potilaista ja  $13\%$ :lla lumelääkettä saaneista potilaista ( $p < 0,001$ ).

## Kliiniset tiedot lapsista

Zemplarin turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksois-sokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 5–19-vuotiailla lapsilla. Tutkimukseen osallistui 29 lapsipotilasta, joilla oli hemodialyysihoidon vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Tutkimuksen kuusi nuorinta Zemplar-hoitoa saanutta potilasta olivat 5–12-vuotiaita. Zemplar-hoidon aloitusannos oli 0,04 mikrogrammaa/kg kolmesti viikossa, jos lapsen iPTH-arvot olivat lähtötilanteessa alle 500 pg/ml, tai 0,08 mikrogrammaa/kg kolmesti viikossa, jos iPTH-arvot olivat lähtötilanteessa vähintään 500 pg/ml. Zemplar-annosta muutettiin 0,04 mikrogrammaa/kg kerrallaan seerumin iPTH- ja kalsiumarvojen ja Ca x P -tulon perusteella. 67 % Zemplar-ryhmän potilaista ja 14 % lumeryhmän potilaista pysyi mukana tutkimuksen loppuun asti loppuun. 60 prosentilla Zemplar-ryhmän lapsipotilaista iPTH-arvot pienenevät 30 % lähtötilanteen iPTH-arvoista kahdesti peräkkäin, kun taas lumeryhmässä näin tapahtui vain 21 %:lla. 71 % lumeryhmän lapsipotilaista keskeytti tutkimuksen siksi, että iPTH-arvot nousivat liian suuriksi. Kenellekään Zemplar- tai lumeryhmän potilaista ei kehittynyt hyperkalsemiaa. Valmisteen käytöstä alle 5-vuotiailla potilailla ei ole tietoja.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Parikalsitoli imeytyy hyvin elimistöön. Terveillä henkilöillä, jotka saivat 0,24 mikrogrammaa/kg parikalsitolia suun kautta, absoluuttinen biologinen hyötyosuus (keskiarvo) oli noin 72 %. Aineen maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) 3 tunnin kuluttua, ja AUC-ala ( $AUC_{0-\infty}$ ) oli 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Hemodialyysipotilailla parikalsitolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 79 % ja peritoneaalidialyysipotilailla 86 %. Hemodialyysipotilailla 95 % luottamusvälin yläraja oli 93 % ja peritoneaalidialyysipotilailla 112 %. Terveillä henkilöillä toteutetun ruoan yhteisvaikutustutkimuksen tulokset viittasivat siihen, että  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-\infty}$ -arvoissa ei tapahtunut muutoksia, kun parikalsitoli otettiin joko runsasrasvaisen aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Näin ollen Zemplar-kapselit voidaan ottaa aterioista riippumatta.

Terveillä henkilöillä parikalsitolin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-\infty}$ -arvot suurenevät suhteessa annokseen annosvälillä 0,06–0,48 mikrogrammaa/kg. Toistuvia annoksia käytettäessä (joko päivittäiset annokset tai kolme annosta viikossa) terveillä henkilöillä saavutettiin vakaan tilan altistus 7 päivän kuluessa.

### Jakautuminen

Parikalsitoli sitoutuu plasman proteiineihin runsaasti (> 99 %). Veren ja plasman parikalsitoli-pitoisuuksien suhde oli keskimäärin 0,54, kun pitoisuudet vaihtelivat välillä 0,01–10 ng/ml (0,024–24 pmol/ml). Tämä viittaa siihen, että vain hyvin pieni osuus lääkkeestä sitoutuu verisoluihin. Kun terveet henkilöt saivat 0,24 mikrogrammaa/kg parikalsitolia, lääkkeen näennäinen jakautumistilavuus oli keskimäärin 34 l.

### Metabolia ja erityis

Kun 0,48 mikrogrammaa/kg annos  $^3\text{H}$ -parikalsitolia annettiin suun kautta, kanta-aine metaboloitui runsaasti. Vain noin 2 % annoksesta erittyi muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, eikä virtsaan erittynyt lainkaan kanta-ainetta. Noin 70 % radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen ja 18 % virtsaan. Kanta-aine aiheuttaa suurimman osan systeemisestä altistuksesta. Ihmisen plasmassa on havaittu kahta metaboliittia, joiden merkitys on vähäisempi kuin parikalsitolin. Toisen metaboliitin todettiin olevan 24(R)-hydroksiparikalsitoli, kun taas toista metaboliittia ei pystytty tunnistamaan. 24(R)-hydroksiparikalsitoli on vähemmän aktiivinen kuin parikalsitoli rotan *in vivo* PTH-suppressiomallissa.

*In vitro* tiedot viittaavat siihen, että parikalsitolin metaboliaan osallistuu useita maksaentsyymejä ja muita entsyymejä, mm. mitokondrio-CYP24 sekä CYP3A4 ja UGT1A4. Tunnistetut metaboliitit muodostuvat 24(R)-hydroksylaation, 24,26- ja 24,28-dihydroksylaation ja suoran glukuronidaation

kautta.

## **Eliminaatio**

Terveillä henkilöillä parikalsitolin eliminaation puoliintumisajan keskiarvo on 5–7 tuntia (tutkittu annosväli 0,06–0,48 mikrogrammaa/kg). Kumuloitumisen aste riippuu johdonmukaisesti aineen puoliintumisajasta ja annostelutiheydestä. Hemodialyysillä ei ole käytännössä lainkaan vaikutusta parikalsitolin eliminaatioon.

## **Erityisryhmät**

### Iäkkäät potilaat

Parikalsitolin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu yli 65-vuotiailla potilailla.

### Lapsipotilaat

Parikalsitolin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla.

### Sukupuoli

Parikalsitolin farmakokinetiikassa ei ollut eroja eri sukupuolten välillä 0,06–0,48 mikrogrammaa/kg suuruisten kerta-annosten jälkeen.

### Maksan vajaatoiminta

Laskimoon annettavalla Zemplar-valmisteella tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin parikalsitolin (0,24 mikrogrammaa/kg) jakautumista potilailla, joilla oli Child-Pugh-luokituksen mukainen lievä (n = 5) tai keskivaikea (n = 5) maksan vajaatoiminta. Vertailuryhmänä olivat henkilöt, joiden maksatoiminta oli normaali (n = 10). Sitoutumattoman parikalsitolin farmakokinetiikka oli samankaltaista kaikissa tässä tutkimuksessa arvioituissa maksatoimintaryhmissä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta parikalsitolin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

### Munuaisten vajaatoiminta

Parikalsitolin farmakokinetiikkaa kerta-annoksen jälkeen tutkittiin potilailla, joilla oli asteen 3 krooninen munuaisten vajaatoiminta eli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (n = 15, GFR = 36,9–59,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), asteen 4 krooninen munuaisten vajaatoiminta eli vaikea munuaisten vajaatoiminta (n = 14, GFR = 13,1–29,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tai asteen 5 krooninen munuaisten vajaatoiminta eli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (hemodialyysipotilaat, n = 14; peritoneaalidialyysipotilaat, n = 8). Munuaisten vajaatoiminta vaikutti merkittävästi suun kautta annetun parikalsitolin farmakokinetiikkaan samaan tapaan kuin endogeenisen 1,25- (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> kohdalla, ks. taulukko 5. Potilailla, joilla oli asteen 3, 4 tai 5 krooninen munuaisten vajaatoiminta, todettiin lääkkeen oraalisen puhdistuman pienenevän ja puoliintumisajan pitenevän verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin.

**Taulukko 5. Farmakokineettisten parametrien keskiarvot (± keskihajonta) eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja terveillä henkilöillä**

Farmakokineettinen parametri	Terveet henkilöt	Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 3	Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 4	Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 5	
				Hemodialyysi	Peritoneaalidialyysi
n	25	15	14	14	8
Annos	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240

(mikrogrammaa/kg)					
CL/F (l/h)	3,6 ± 1,0	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8
t <sub>1/2</sub> (h)	5,9 ± 2,8	16,8 ± 2,6	19,7 ± 7,2	13,9 ± 5,1	17,7 ± 9,6
f <sub>u</sub> * (%)	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,08

\* Mittauksessa käytetty parikalsitolipitoisuus oli 15 nM.

Suun kautta otettujen parikalsitolikapselien sisältämän parikalsitolin farmakokinetiikka oli vertailukelpoista riippumatta siitä, minkä asteinen krooninen munuaisten vajaatoiminta potilaalla oli (asteet 3–5). Tästä syystä muita kuin edellä (ks. kohta 4.2) suositeltuja annosmuutoksia ei tarvita.

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvaisannosten toksisuutta koskeneiden, jyrksijöillä ja koiralla tehtyjen tutkimusten löydösten arveltiin yleisesti ottaen johtuvan parikalsitolin kalseemisesta vaikutuksesta. Vaikutuksia, jotka eivät selvästi liittyneet hyperkalseemiaan, olivat valkosoluarvojen lasku ja kateenkorvan atrofia koiralla sekä APTT-arvojen muutokset (koiralla nousu, rotalla lasku). Parikalsitolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu valkosoluarvojen muutoksia.

Parikalsitoli ei vaikuttanut hedelmällisyyteen rotalla, eikä teratogeenisuudesta saatu näyttöä rotalla eikä kaniinilla. Suuret raskaudenaikaiset annokset muita D-vitamiinivalmisteita ovat teratogeneesia eläimissä. Parikalsitolin osoitettiin vaikuttavan sikiöiden elinkelpoisuuteen ja aiheuttavan merkitsevää peri- ja postnataalisia kuolleisuuden lisääntymistä rotalla, kun käytetyt annokset olivat emolle toksisia.

Parikalsitoli ei ollut genotoksinen *in vitro* ja *in vivo* genotoksisuusarviointien sarjassa.

Jyrksijöillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet erityistä riskiä ihmiselle.

Annetut annokset ja/tai systeeminen parikalsitolialtistus olivat hieman terapeuttisia annoksia/systeemistä altistusta suuremmat.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselin sisältö:

Keskipitkäketjuiset tyydyttyneet triglyseridit

Etanoli

Butyylihydroksitolueeni

#### Kapselin kuori:

*1 mikrogramma*

*2 mikrogrammaa*

*4 mikrogrammaa*

Liivate

Liivate

Liivate

Glyseroli

Glyseroli

Glyseroli

Vesi

Vesi

Vesi

Titaanidioksidi (E171)

Titaanidioksidi (E171)

Titaanidioksidi (E171)

Musta rautaoksidi (E172)

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

#### Musta painomuste:

Propyleeniglykoli

Musta rautaoksidi (E172)

Polyvinyylisetaattifalaatti  
Polyeteeniglykoli 400  
Ammoniumhydroksidi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

2 vuotta

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko**

HDPE-polyeteenipullo, jossa polypropyleenikorkki. Yksi pullo sisältää 30 kapselia.

Yksi PVC/fluoropolymeeri/alumiini-läpipainopakkaus sisältää joko 7 tai 28 kapselia. Yhdessä läpipainopakkauksessa on joko 1 tai 4 läpipainolevyä. Yhdessä läpipainolevyssä on 7 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Abbott Scandinavia Ab  
Box 1498  
SE-171 29 Solna, Ruotsi

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Zemplar 1 mikrogrammakapseli, pehmeä: 23720  
Zemplar 2 mikrogrammaa kapseli, pehmeä: 23721  
Zemplar 4 mikrogrammaa kapseli, pehmeä: 23722

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

31.1.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.7.2011