

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paricalcitol Teva, 1 mikrogram, kapsułki miękkie
Paricalcitol Teva, 2 mikrogramy, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 1 mikrogram parykalcytolu.
Każda kapsułka miękka zawiera 2 mikrogramy parykalcytolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda kapsułka miękka zawiera 1,42 mg etanolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka

Kapsułka 1 mikrogram: rozmiar 3, podłużna, biała do jasnoszarej, nieprzezroczysta kapsułka miękka, wypełniona klarownym roztworem.

Kapsułka 2 mikrogramy: rozmiar 3, owalna, jasnopomarańczowa, nieprzezroczysta kapsułka miękka, wypełniona klarownym roztworem.

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Paricalcitol Teva jest wskazany u dorosłych pacjentów w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc związanej z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 3 i 4) oraz z przewlekłą niewydolnością nerek (przewlekła choroba nerek, stadium 5) poddawanych hemodializom lub dializom otrzewnowym.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Przewlekła choroba nerek, stadium 3 i 4

Paricalcitol Teva stosuje się raz na dobę, codziennie lub trzy razy w tygodniu, co drugi dzień.

Dawka początkowa

Dawkę początkową ustala się na podstawie wyjściowego stężenia natywnego parathormonu (iPTH).

Tabela 1. Dawka początkowa

Wyjściowe stężenie (iPTH)	Dawka podawana codziennie	Dawka podawana 3 razy w tygodniu*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogramy
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrogramy	4 mikrogramy

*Nie podawać częściej niż co drugi dzień

Dostosowywanie dawki

Dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie stężenia iPTH w surowicy lub osoczu monitorując stężenie wapnia i fosforu w surowicy. W Tabeli 2 przedstawiono proponowany schemat dostosowywania dawki

Tabela 2. Dostosowywanie dawki

Stężenie iPTH w stosunku do wartości wyjściowych	Dostosowywanie dawki w odstępach co 2 do 4 tygodni	
	Dawka podawana codziennie	Dawka podawana 3 razy w tygodniu ¹
Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o	Zwiększyć o
Zmniejszone o < 30%	1 mikrogram	2 mikrogramy
Zmniejszone o ≥30%, ≤60%	Nie zmieniać	Nie zmieniać
Zmniejszone o >60%	Zmniejszyć o	Zmniejszyć o
iPTH <60 pg/ml (7 pmol/l)	1 mikrogram ²	2 mikrogramy ²

¹ Nie podawać częściej niż co drugi dzień.

² Jeśli pacjent przyjmuje codziennie lub trzy razy w tygodniu najmniejszą dawkę, a konieczne jest zmniejszenie dawki, można zmniejszyć częstotliwość podawania.

Należy dokładnie monitorować stężenie wapnia w surowicy po rozpoczęciu leczenia oraz w okresach dostosowywania dawki. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego iloczynu stężeń Ca x P powyżej 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²) należy zmniejszyć dawkę wiążących fosforany produktów zawierających wapń lub je odstawić. Ewentualnie można zmniejszyć dawkę produktu Paricalcitol Teva lub na jakiś czas przerwać jego stosowanie. Po przerwaniu stosowania, należy wznowić podawanie produktu w mniejszej dawce, gdy stężenie wapnia w surowicy oraz iloczyn stężeń Ca x P osiągną zakres docelowy.

Przewlekła choroba nerek, stadium 5

Paricalcitol Teva podaje się trzy razy w tygodniu, co drugi dzień.

Dawka początkowa

Dawkę początkową produktu Paricalcitol Teva w mikrogramach ustala się na podstawie wyjściowego stężenia iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7]. Początkowa dawka maksymalna wynosi do 32 mikrogramów.

Dostosowywanie dawki

Kolejne dawkowanie należy ustalać indywidualnie na podstawie stężenia iPTH oraz stężenia wapnia i fosforu w surowicy. Proponuje się, aby dostosowaną dawkę parykalcytolu w kapsułkach obliczać według następującego wzoru:

Dostosowana dawka (mikrogramy) = $\frac{\text{aktualne stężenie iPTH (pg/ml)}}{60}$

60

LUB

Dostosowana dawka (mikrogramy) = $\frac{\text{aktualne stężenie iPTH (pmol/l)}}{7}$

7

Po rozpoczęciu leczenia, w okresach dostosowywania dawki oraz w przypadku jednoczesnego podawania silnych inhibitorów P450 3A, należy dokładnie monitorować stężenia wapnia i fosforu w surowicy. Jeśli stwierdza się zwiększenie stężenia wapnia w surowicy lub zwiększenie iloczynu stężeń Ca x P, a pacjent otrzymuje jednocześnie produkt wiążący fosforany zawierający wapń, można zmniejszyć dawkę tego produktu lub przerwać jego podawanie albo zastosować inny produkt wiążący fosforany, który nie zawiera wapnia.

Jeśli stężenie wapnia w surowicy wynosi $> 11,0$ mg/dl ($2,8$ mmol/l) lub iloczyn stężeń Ca x P > 70 mg²/dl² ($5,6$ mmol²/l²) lub stężenie iPTH ≤ 150 pg/ml dawkę należy zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramy poniżej dawki obliczonej na podstawie aktualnie wykonanego oznaczenia iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Jeśli jest konieczne kolejne dostosowanie dawki, dawkę parykalcytolu w postaci kapsułek należy zmniejszyć lub przerwać jego stosowanie do czasu powrotu do normy tych parametrów.

Gdy stężenie iPTH zbliża się do zakresu docelowego (150-300 pg/ml), w celu osiągnięcia stabilnego stężenia iPTH może być konieczne niewielkie, indywidualne dostosowanie dawki. W sytuacji, kiedy stężenia iPTH, Ca lub P oznacza się rzadziej niż raz w tygodniu, może być wskazane zachowanie niższej wartości stosunku dawki początkowej do dawki dostosowanej.

Szczególne populacje

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma potrzeby dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Nie ma doświadczenia w stosowaniu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Pacjenci po przeszczepieniu nerki

Pacjenci po przeszczepieniu nerki z przewlekłą chorobą nerek stadium 3 i 4 oraz wtórną nadczynnością przytarczyc nie byli oceniani w badaniach klinicznych fazy 3. Na podstawie opublikowanej literatury, dawka początkowa oraz algorytm modyfikacji dawki dla pacjentów po przeszczepieniu nerki z przewlekłą chorobą nerek stadium 3 i 4 oraz wtórną nadczynnością przytarczyc są takie same jak dla pacjentów z pierwotną przewlekłą chorobą nerek stadium 3 i 4 oraz wtórną nadczynnością przytarczyc. Po rozpoczęciu leczenia, w okresach dostosowywania dawki oraz w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów cytochromu P450 3A konieczne jest ścisłe monitorowanie stężenia wapnia i fosforu w osoczu.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu Paricalcitol Teva kapsułki u dzieci poniżej 18 roku życia. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punkcie 5.1, jednak nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaobserwowano różnic w bezpieczeństwie i skuteczności stosowania u pacjentów w podeszłym wieku (65 – 75 lat) w porównaniu do młodszych pacjentów, ale nie można wykluczyć większej wrażliwości na działanie produktu u niektórych pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Należy przyjmować doustnie. Paricalcitol Teva można przyjmować z jedzeniem lub bez jedzenia.

4.3 Przeciwwskazania

Parykalcytolu nie należy stosować u pacjentów z objawami zatrucia witaminą D, hiperkalcemią lub nadwrażliwością na parykalcytol lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadmierne obniżenie stężenia parathormonu może spowodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy i prowadzić do choroby metabolicznej kości. Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości końcowych wymaga monitorowania pacjenta i indywidualnego dostosowywania dawki.

W razie wystąpienia istotnej klinicznie hiperkalcemii, gdy pacjent otrzymuje wiążący fosforany produkt zawierający wapń, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie wiążącego fosforany produktu zawierającego wapń.

Przewlekłej hiperkalcemii może towarzyszyć uogólnione zwapnienie naczyń oraz zwapnienie innych tkanek miękkich.

Nie należy stosować produktów leczniczych zawierających fosforany lub witaminę D jednocześnie z parykalcytolem, ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalcemii i podwyższenia iloczynu stężeń Ca x P (patrz punkt 4.5).

Hiperkalcemia, bez względu na jej przyczynę, nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy glikozyd naparstnicy ma być podawany jednocześnie z parykalcytolem (patrz punkt 4.5).

U pacjentów w okresie przeddializacyjnym, parykalcytol, podobnie jak inne aktywatory receptora witaminy D, może zwiększać stężenie kreatyniny w surowicy (a zatem zmniejszać wartość szacowanego współczynnika przesączania kłębuszkowego [eGFR]) bez zmiany rzeczywistej wartości współczynnika (GFR).

Należy zachować ostrożność, gdy parykalcytol stosowany jest jednocześnie z ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych.

Produkt zawiera niewielką ilość etanolu (alkohol), mniej niż 100 mg w jednej kapsułce produktu o dawce 1 mikrogram i 2 mikrogramy, która może być szkodliwa dla pacjentów z chorobą alkoholową (patrz punkty 2 i 4.2). Fakt ten należy wziąć pod uwagę w przypadku stosowania leku u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz pacjentów z grup podwyższonego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub padaczką.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wiadomo, że ketokonazol jest nieswoistym inhibitorem kilku izoenzymów cytochromu P450. Dane uzyskane w badaniach *in vivo* i *in vitro* wskazują na możliwość interakcji ketokonazolu z enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm parykalcytolu i innych analogów witaminy D. Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania parykalcytolu i ketokonazolu. U zdrowych ochotników badano działanie wielokrotnych dawek ketokonazolu podawanego w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 5 dni na właściwości farmakokinetyczne parykalcytolu w postaci kapsułek. C_{max} parykalcytolu zmieniło się minimalnie, ale $AUC_{0-\infty}$ zwiększyło się około dwukrotnie podczas podawania ketokonazolu. Średni okres półtrwania parykalcytolu wynosił 17,0 godzin w obecności ketokonazolu w porównaniu do 9,8 godzin, gdy podawano sam parykalcytol (patrz ŚRODKI OSTROŻNOŚCI punkt 4.4). Wyniki tego badania wskazują, że po doustnym lub dożylnym podaniu parykalcytolu

maksymalne zwiększenie $AUC_{0-\infty}$ parykalcytolu będące wynikiem interakcji z ketokonazolem nie powinno zwiększać się bardziej niż około dwukrotnie.

Nie przeprowadzono specjalnych badań dotyczących interakcji. Hiperkalcemia, bez względu na jej przyczynę, nasila toksyczne działanie preparatów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy preparat naparstnicy ma być podawany jednocześnie z parykalcytolem.

Nie należy stosować produktów leczniczych zawierających fosforany lub witaminę D jednocześnie z parykalcytolem, ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalcemii i podwyższenia iloczynu stężeń $Ca \times P$ (patrz punkt 4.4).

Duże dawki preparatów zawierających wapń lub tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększać ryzyko hiperkalcemii.

Nie należy stosować preparatów zawierających magnez (np. leki zobojętniające kwas solny w żołądku) jednocześnie z preparatami witaminy D, ponieważ wystąpić może hipermagnezemia.

Nie należy długotrwale podawać preparatów zawierających glin (np. leki zobojętniające kwas solny w żołądku, preparaty wiążące fosforany) z produktami leczniczymi zawierającymi witaminę D, ponieważ stężenia glinu we krwi mogą się zwiększyć i wystąpić może toksyczne działanie glinu na kości.

Produkty lecznicze, które zaburzają w jelicie wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczu, takie jak cholestyramina, mogą utrudniać wchłanianie produktu Paricalcitol Teva w kapsułkach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania parykalcytolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane i dlatego parykalcytolu nie należy stosować, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy parykalcytol przenika do mleka kobiecego. Badania na zwierzętach wykazały, że parykalcytol lub jego metabolity w niewielkich ilościach przenikają do mleka matki.

Należy podjąć decyzję, czy kontynuować czy przerwać karmienie piersią lub kontynuować czy przerwać leczenie produktem Paricalcitol Teva biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia produktem Paricalcitol Teva dla kobiety.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Paricalcitol Teva wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania parykalcytolu w kapsułkach oceniano w trzech trwających 24 tygodnie, kontrolowanych placebo wielośrodkowych badaniach klinicznych z podwójnie ślełą próbą, w których wzięło udział 220 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, stadium 3 i 4 a także w trwającym 12 tygodni kontrolowanym placebo wielośrodkowym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w których wzięło udział 88 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, stadium 5. Ponadto w dwóch dodatkowych badaniach zgromadzono dane z obserwacji po wprowadzeniu na rynek parykalcytolu w

kapsułkach. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi u pacjentów leczonych parykalcytolem były hiperkalcemia oraz zwiększenie iloczynu wapniowo-fosforanowego.

W badaniach klinicznych dotyczących stadium 3 i 4 oraz stadium 5, częstość występowania hiperkalcemii wynosiła (3/167, 2%) dla parykalcytolu *versus* placebo (0/137, 0%) a częstość występowania podwyższonego iloczynu wapniowo-fosforanowego wynosiła (19/167, 11%) dla parykalcytolu *versus* placebo (8/137, 6%).

Tabela przedstawiająca działania niepożądane

Wszystkie działania niepożądane związane ze stosowaniem parykalcytolu przedstawiono w Tabeli 3 według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Zastosowano następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3. Działania niepożądane zgłaszane podczas stosowania parykalcytolu w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku na rynek.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość*	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zapalenie płuc
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Nadwrażliwość
	Nieznana	Obrzęk naczynioruchowy, obrzęk krtani
Zaburzenia endokrynologiczne	Niezbyt często	Niedoczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Często	Hiperkalcemia
	Niezbyt często	Obniżony apetyt, hiperfosfatemia, hipokalcemia
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Zawroty głowy, zaburzenia smaku
Zaburzenia serca	Niezbyt często	Palpitacje
Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Dyskomfort w jamie brzusznej, ból w górnej części brzucha zaparcie, biegunka, suchość w ustach, choroba refluksowa przełyku, nudności, wymioty.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Trądzik, świąd, wysypka, pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-	Niezbyt często	Skurcze mięśni, mialgia

szkieletowe i tkanki łącznej		
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi	Niezbyt często	Tkliwość piersi
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często	Astenia, złe samopoczucie, obrzęki obwodowe, ból
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększony iloczyn wapniowo-fosforanowy
	Niezbyt często	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi [†] , nieprawidłowe wyniki prób wątrobowych

*Częstości działań niepożądanych odnotowanych po wprowadzeniu leku na rynek nie mogły być oszacowane, dlatego określono je jako „nieznane”.

[†] To działanie niepożądane obserwowano w badaniach klinicznych u pacjentów w okresie przeddializacyjnym (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C,

02-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie produktu Paricalcitol Teva kapsułki może powodować hiperkalcemię, nadmierne wydalanie wapnia z moczem, hiperfosfatemię oraz nadmierne zmniejszenie stężenia parathormonu. Duża podaż wapnia i fosforanów jednocześnie z przyjmowaniem produktu Paricalcitol Teva kapsułki może prowadzić do wystąpienia podobnych nieprawidłowości.

Leczenie pacjentów z istotną klinicznie hiperkalcemią polega na natychmiastowym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia parykalcytolem oraz zastosowaniu diety o małej zawartości wapnia, odstawieniu produktów uzupełniających wapń, uruchomieniu pacjenta, zwróceniu uwagi na ewentualne zaburzenia czy wyrównaniu ewentualnych zaburzeń równowagi wodno-elektrolitowej, ocenie nieprawidłowości w zapisie EKG (niezwykle istotne u pacjentów otrzymujących glikozydy naparstnicy) oraz w razie potrzeby zastosowaniu hemodializy lub dializy otrzewnowej z dializatem, który nie zawiera wapnia.

Do objawów przedmiotowych i podmiotowych zatrucia witaminą D związanego z hiperkalcemią zalicza się:

Wczesne: osłabienie, bóle głowy, senność, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaparcia, bóle mięśni, bóle kości i metaliczny smak w ustach.

Późne: jadłowstręt, utrata masy ciała, zapalenie spojówek (wywołane przez zwapnienie), zapalenie trzustki, światłowstręt, wodnisty wyciek z nosa, świąd, wysoka gorączka, zmniejszenie libido, zwiększenie stężenia azotu mocznikowego krwi, hipercholesterolemia, zwiększenie aktywności AspAT i AlAT, zwapnienie ektopowe, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, senność, zgon oraz w rzadko występujących przypadkach objawy psychiatryczne.

Należy często oznaczać stężenie wapnia w surowicy aż do czasu przywrócenia normokalcemii.

Parykalcytol nie jest w istotny sposób usuwany drogą dializy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: środki przeciwpłytkowe; kod ATC: H05BX02.

Mechanizm działania

Parykalcytol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu wykazującym biologiczną aktywność witaminy D, z modyfikacjami łańcucha bocznego (D₂) i pierścienia A (19-nor). W przeciwieństwie do kalcytriolu, parykalcytol wybiórczo aktywuje receptory witaminy D (ang. *vitamin D receptor* - VDR). Parykalcytol wybiórczo aktywuje VDR w przytarczycach, ale nie aktywuje VDR w jelicie i w mniejszym stopniu działa na resorpcję kości. Parykalcytol aktywuje również receptory wrażliwe na wapń w przytarczycach. W wyniku tego parykalcytol zmniejsza stężenie PTH hamując proliferację w przytarczycach oraz zmniejszając syntezę i wydzielanie PTH z minimalnym działaniem na stężenie wapnia i fosforu. Parykalcytol może działać bezpośrednio na komórki kostne powodując utrzymanie objętości kości i zwiększając powierzchnię podlegającą mineralizacji. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać metabolicznej chorobie kości związanej z przewlekłą chorobą nerek lub ją leczyć.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przewlekła choroba nerek, stadium 3 i 4

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, tzn. zmniejszenie w co najmniej dwóch kolejnych oznaczeniach wyjściowego stężenia iPTH o $\geq 30\%$ osiągnięto u 91% pacjentów leczonych parykalcytolem w kapsułkach i 13% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$). Stężenia swoistej dla kości fosfatazy alkalicznej i osteokalcyny w surowicy uległy istotnemu zmniejszeniu ($p < 0,001$) u pacjentów leczonych parykalcytolem w kapsułkach w porównaniu do placebo, co wiąże się z korektą wysokiego obrotu metabolicznego kości spowodowanego wtórną nadczynnością przytarczyc. U pacjentów leczonych parykalcytolem w kapsułkach nie stwierdzono pogorszenia się parametrów czynności nerek takich, jak przesączanie kłębuszkowe (obliczane na podstawie wzoru MDRD – *Modification of diet in renal disease* – modyfikacja diety w chorobie nerek), stężenie kreatyniny w surowicy, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo, u istotnie większej liczby pacjentów leczonych parykalcytolem w postaci kapsułek zmniejszyło się wydalanie białka z moczem oznaczane metodą półilościową za pomocą pasków wskaźnikowych.

Przewlekła choroba nerek, stadium 5

Pierwszorzędowy punkt końcowy skuteczności, tzn. zmniejszenie w co najmniej dwóch kolejnych oznaczeniach wyjściowego stężenia iPTH o $\geq 30\%$, osiągnięto u 88% pacjentów leczonych parykalcytolem w postaci kapsułek i 13% pacjentów otrzymujących placebo ($p < 0,001$).

Dzieci i młodzież

Dane kliniczne dotyczące stosowania roztworu do wstrzykiwań (IV) parykalcytolu u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność parykalcytolu iv. badano w trwającym 12 tygodni, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu u 29 pacjentów w wieku 5-19 lat ze schyłkową chorobą nerek, poddawanych hemodializom. Sześciu najmłodszych pacjentów leczonych parykalcytolem iv. w ramach badania było w wieku 5-12 lat. Początkowa dawka parykalcytolu iv. wynosiła 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. trzy razy w tygodniu, ustalona na podstawie wyjściowego stężenia iPTH poniżej 500 pg/ml lub 0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. trzy razy w tygodniu, ustalona na podstawie wyjściowego stężenia iPTH ≥ 500 pg/ml. Dawkę parykalcytolu iv. dostosowywano zwiększając o 0,04 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. na podstawie stężeń iPTH i wapnia w surowicy oraz iloczynu stężeń Ca x P. Badanie ukończyło 67% pacjentów leczonych parykalcytolem iv. oraz 14% pacjentów otrzymujących placebo. W grupie otrzymującej parykalcytolu iv. u 60% pacjentów stwierdzono dwukrotnie następujące kolejno po sobie zmniejszenie wyjściowego stężenia iPTH o 30% w porównaniu do 21% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. 71% pacjentów z grupy otrzymującej placebo przerwało udział w badaniu ze względu na nadmierne zwiększenie stężeń iPTH. U żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej parykalcytolu iv. lub w grupie otrzymującej placebo nie wystąpiła hiperkalcemia. Brak danych o pacjentach w wieku poniżej 5 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Parykalcytol jest dobrze wchłaniany. U zdrowych osób, po podaniu doustnym parykalcytolu w dawce 0,24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. średnia bezwzględna biodostępność wynosiła około 72%, maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) wynosiło 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) po 3 godzinach, a pole pod krzywą stężenie-czas ($AUC_{0-\infty}$) – 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Średnia bezwzględna biodostępność parykalcytolu u pacjentów poddawanych hemodializom i dializom otrzewnowym wynosi odpowiednio 79% i 86%, z górną granicą, przy 95% przedziale ufności, wynoszącą odpowiednio 93% i 112%. W badaniu interakcji z pożywieniem przeprowadzonym u zdrowych osób, którym podawano parykalcytol z posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu lub na czczo nie wykazano zmian wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$. Dlatego też, produkt Paricalcitol Teva kapsułki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

U zdrowych osób, wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ parykalcytolu zwiększały się proporcjonalnie w zakresie dawkowania 0,06 do 0,48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Po podaniu wielokrotnym, codziennie lub trzy razy w tygodniu, u zdrowych osób stan stacjonarny osiągnięto w ciągu 7 dni.

Dystrybucja

Parykalcytol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza ($> 99\%$). Stosunek stężenia parykalcytolu w [pełnej] krwi do stężenia w osoczu wynosił średnio 0,54 w zakresie stężeń 0,01 do 10 ng/ml (0,024 do 24 pmol/ml), co wskazuje, że bardzo mało leku łączy się z komórkami krwi. Średnia pozorna objętość dystrybucji po podaniu parykalcytolu w dawce 0,24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ u zdrowych osób wynosiła 34 litry.

Biotransformacja

Po podaniu doustnym ^3H -parykalcytolu w dawce 0,48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. wykazano, że lek macierzysty został w znacznym stopniu zmetabolizowany. Zaledwie 2% dawki zostało wydalone z kałem w niezmięnionej postaci, a w moczu nie stwierdzono leku macierzystego. Około 70% radioaktywności zostało wydalone z kałem, a 18% z moczem. Stężenie w ustroju było stężeniem leku macierzystego. W ludzkim osoczu wykryto dwa metabolity parykalcytolu występujące w niewielkich ilościach. Stwierdzono, że jeden metabolit to 24(R)-hydroksyparykalcytol, a drugi pozostał niezidentyfikowany. W zwierzęcym (szczur) modelu zmniejszania stężenia PTH *in vivo* wykazano, że 24(R)-hydroksyparykalcytol jest mniej aktywny niż parykalcytol.

Dane uzyskane *in vitro* wskazują, że parykalcytol jest metabolizowany przez liczne enzymy wątrobowe i niewątrobowe, w tym mitochondrialny CYP24 oraz CYP3A4 i UGT1A4. Zidentyfikowane metabolity są produktami 24(R)-hydroksylacji oraz 24,26- i 24,28-dihydroksylacji oraz bezpośredniego sprzęgania z kwasem glukuronowym.

Eliminacja

U zdrowych osób, średni okres półtrwania parykalcytolu wynosi pięć do siedmiu godzin w badanym zakresie dawkowania 0,06 do 0,48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. Stopień kumulacji był zgodny z okresem półtrwania i częstotliwością dawkowania. Zabieg hemodializy nie miał zasadniczo wpływu na eliminację parykalcytolu.

Szczególne populacje

Osoby w podeszłym wieku

Nie badano właściwości farmakokinetycznych parykalcytolu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Nie badano właściwości farmakokinetycznych parykalcytolu u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

Płeć

Właściwości farmakokinetyczne parykalcytolu po podaniu pojedynczych dawek w zakresie 0,06 do 0,48 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. nie zależały od płci.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu parykalcytolu do podawania dożylnego porównywano rozmieszczenie parykalcytolu (0,24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.) u pacjentów z lekkimi (n=5) i umiarkowanymi (n=5) zaburzeniami czynności wątroby (według klasyfikacji Child-Pugh) oraz u osób z prawidłową czynnością wątroby (n=10). We wszystkich badanych grupach właściwości farmakokinetyczne niezwiązanego parykalcytolu były podobne. U pacjentów z lekkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma potrzeby zmiany dawkowania. Nie oceniano wpływu ciężkich zaburzeń czynności wątroby na właściwości farmakokinetyczne parykalcytolu.

Zaburzenia czynności nerek

Właściwości farmakokinetyczne parykalcytolu po podaniu dawki pojedynczej opisano u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, stadium 3 lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (n=15, współczynnik przesączania kłębuszkowego – (GFR (ang. *glomerular filtration rate*) = 36,9 do 59,1 ml/min/1,73 m²), przewlekłą chorobą nerek, stadium 4 lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (n=14, GFR = 13,1 do 29,4 ml/min/1,73 m²) oraz przewlekłą chorobą nerek, stadium 5 lub schyłkową chorobę nerek [n=14 pacjenci poddawani hemodializom (ang. *haemodialysis* - HD) i n=8 pacjenci poddawani dializom otrzewnowym (ang. *peritoneal dialysis* - PD)]. Podobnie jak w przypadku endogennego 1,25(OH)₂D₃, zaburzenia czynności nerek w znacznym stopniu wpływały na właściwości farmakokinetyczne podawanego doustnie parykalcytolu, co pokazuje Tabela 4. W porównaniu do zdrowych osób, u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek stadium 3, 4 i 5 stwierdzono zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (Cl/F) i zwiększenie okresu półtrwania.

Tabela 4. Porównanie parametrów farmakokinetycznych (średnia ± SD) w różnych stadiach zaburzeń czynności nerek i u zdrowych osób

Parametr farmakokinetyczny	Osoby zdrowe	PChN stadium 3	PChN stadium 4	PChN stadium 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Dawka (mikrogramy/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F (L/h)	3,6 ± 1,0	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8
t _{1/2} (h)	5,9 ± 2,8	16,8 ± 2,6	19,7 ± 7,2	13,9 ± 5,1	17,7 ± 9,6
f _u * (%)	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,08

* Oznaczono, gdy stężenie parykalcytolu wynosiło 15 nM

mc. – masa ciała

PChN – przewlekłą choroba nerek

Po podaniu doustnym parykalcytolu w kapsułkach profil farmakokinetyczny parykalcytolu w przewlekłej chorobie nerek, stadium 3 do 5 był porównywalny. Nie ma zatem potrzeby specjalnego dostosowywania dawki poza zalecanym (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności u gryzoni i psów po podaniu wielokrotnym istotne działania były na ogół przypisywane kalcemicznej aktywności parykalcytolu. Do działań, które nie były wyraźnie związane z hiperkalcemią, zaliczono zmniejszenie liczby białych krwinek i zanik grasicy u psów, oraz zmienione wartości kaolinowo-kefalinowego czasu krzepnięcia (zwiększone u psów, zmniejszone u szczurów). Zmian w liczbie białych krwinek nie obserwowano w badaniach klinicznych parykalcytolu.

Parykalcytol nie wpływał na płodność u szczurów, nie było także dowodów na występowanie działania teratogennego u szczurów lub królików. Duże dawki innych produktów witaminy D podawane zwierzętom w okresie ciąży powodowały powstawanie ciężkich wad rozwojowych u płodów. Wykazano u szczurów, że parykalcytol podawany w dawkach toksycznych dla matek, wpływał na zdolność do życia płodów oraz przyczyniał się do istotnego zwiększenia okołourodzeniowej i pourodzeniowej śmiertelności noworodków.

Nie wykazano potencjalnego działania genotoksycznego parykalcytolu w zestawie badań *in vitro* i *in vivo*.

Badania potencjalnego działania rakotwórczego, przeprowadzone na gryzoniach, nie wskazywały na szczególne zagrożenie dla ludzi.

Podawane dawki i (lub) stężenie parykalcytolu w ustroju były nieco większe niż dawki lecznicze lub lecznicze stężenie w ustroju.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Etanol bezwodny

Butylohydroksytoluen (E 321)

Otoczka kapsułki:

1 mikrogram

Żelatyna

Glicerol

Woda oczyszczona

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czarny (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172)

2 mikrogramy

Żelatyna

Glicerol

Woda oczyszczona

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Zużyć w ciągu 10 tygodni po pierwszym otwarciu butelki.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE z zakrętką z polipropylenu zawierającą środek pochłaniający wilgoć zawierające 28 lub 30 kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

ul. Emilii Plater 53

00-113 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Paricalcitol Teva, 1 mikrogram: 21948

Paricalcitol Teva, 2 mikrogramy: 21949

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2014-06-25

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Marzec 2017 r.