

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20120157
Разрешение №	62331
ВГ/МА/МР -	28-04-2023
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ТеваПариВит 1 микрограм меки капсули
TevaPariVit 1 microgram capsules, soft

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 1 микрограм парикалцитол (paricalcitol).

Помощни вещества с известно действие

Всяка мека капсула съдържа 1,42 mg етанол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула

Размер 3, продълговати, сивобели до светлосиви, непрозрачни меки капсули, пълни с бистър разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

ТеваПариВит е показан при възрастни и педиатрични пациенти, от 10 до 16 годишна възраст, за профилактика и лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм, свързан с хронично бъбречно заболяване стадий 3 и 4.

ТеваПариВит е показан при възрастни пациенти за профилактика и лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм свързан с хронично бъбречно заболяване стадий 5 при пациенти, които са на хемодиализа или перитонеална диализа.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) стадий 3 и 4

ТеваПариВит трябва да се прилага веднъж дневно, като е възможен или ежедневен прием или три пъти седмично, през ден.

Начална доза

Началната доза се основава на изходното нормално ниво на паратиреоидния (парат) хормон.

Таблица 1. Начална доза		
Изходно ниво на iPTH	Дневна доза	Доза прилагана три пъти седмично*
≤500 pg/ml (56 pmol/l)	1 микрограм	2 микрограма
>500 pg/ml (56 pmol/l)	2 микрограма	4 микрограма
*Да не се прилага по-често от веднъж на два дни (през ден)		



Титриране на дозата

Дозирането трябва да бъде индивидуално, в зависимост от серумните или плазмени нива на iPTH, с мониториране на серумния калций и серумните фосфати. Таблица 2 дава предложение за подход при титриране на дозата.

Таблица 2. Титриране на дозата		
Ниво на iPTH спрямо изходното	Адаптиране на дозата на интервали от 2 до 4 седмици	
	Дневна доза	Доза при приложение три пъти седмично ¹
Непроменено или повишено	Повиши	Повиши
Понижено с <30%	1 микрограм	2 микрограма
Понижено с ≥30%, ≤60%	Поддържай	Поддържай
Понижено с >60%	Понижение с ²	Понижение с ²
iPTH <60 pg/ml (7 pmol/l)	1 микрограм	2 микрограма
¹ Да не се прилага по-често от веднъж на два дни (през ден)		
² Ако пациентът приема най-ниската доза ежедневно или три пъти седмично и се налага намаляване на дозата, може да се намали честотата на приложение.		

След започване на лечението и в процеса на титриране на дозата, серумните нива на калций трябва да се мониторираат внимателно. Ако се наблюдава хиперкалциемия или персистиращо повишени нива на калциево-фосфатни продукти, по-високи от $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$), дозата на фосфат-свързващите калций-съдържащи вещества трябва да се намали или да се прекрати приложението им.

Алтернативен подход може да бъде намаляване дозата на ТеваПариВит или временното му спиране. Ако се прекрати приема на лекарството, възстановяването на приема започва с по-ниска доза, когато серумните нива на калций и калциево-фосфатни продукти достигнат таргетно ниво.

Хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) стадий 5

ТеваПариВит трябва да се прилага три пъти седмично през ден.

Начална доза

Началната доза на ТеваПариВит в микрограми се базира на изходното ниво на паратхормон (iPTH) (pg/ml)/60 [pmol/l]/7], до максимална начална доза от 32 микрограма.

Титриране на дозата

Последващото определяне на дозата трябва да е индивидуално и в зависимост от iPTH, серумните нива на калций и фосфор. Предложената схема за титриране на дозата на парикалцитол капсули се основава на следната формула:

$$\text{Титриране на дозата (микрограми)} = \frac{\text{последно измерено ниво на iPTH (pg/ml)}}{60}$$

Или

$$\text{Титриране на дозата (микрограми)} = \frac{\text{последно измерено ниво на iPTH (pmol/l)}}{7}$$

След започване, по време на титриране на дозата и при съпътстващо приложение на силни инхибитори на P450 3A, серумните нива на калций и фосфор трябва да се мониторираат внимателно. Ако се установят повишени серумни нива на калций или Ca x P и пациентът е на лечение с калций-съдържащи фосфат-свързващи продукти, дозата на свързващия фосфатен продукт трябва да бъде понижена или приложението му да бъде спряно, или пациентът може да премине на друг свързващ фосфатите продукт, който не съдържа калций.

Ако серумният калций е $>11,0 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/l}$) или $\text{Ca} \times \text{P} > 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) или iPTH > 150 pg/ml, дозата трябва да бъде намалена с 2 до 4 микрограма по-малко от изчислената според последното измерено iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Ако е необходимо допълнително



адаптиране, дозата на парикалцитол капсули трябва да бъде намалена или приложението му да бъде прекратено до нормализиране на тези показатели.

Когато iPTH се доближи до таргетните нива (150-300 pg/ml), може да са необходими малки, индивидуални корекции на дозата, за да се постигне стабилно iPTH. В случай, че мониторингът на iPTH, Са или Р се извършва по-рядко от веднъж седмично, е оправдано прилагането на по-умерена начална и титрираща доза.

Специални популации

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане, не се налага адаптиране на дозата.

Няма опит при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Бъбречна трансплантация

Пациенти след трансплантация на бъбрек с ХБЗ стадий 3 и 4 и вторичен хиперпаратиреоидизъм не са проучвани в клинични изпитвания фаза 3. На базата на литературни данни, началната доза и алгоритъмът на титриране на дозата при пациенти след бъбречна трансплантация с ХБЗ стадий 3 и 4 и вторичен хиперпаратиреоидизъм са същите като при пациенти с нативно ХБЗ стадий 3 и 4 и вторичен хиперпаратиреоидизъм. Серумните нива на калций и фосфор трябва да се проследяват внимателно след началото на лечението, по време на титрационния период и при едновременно приложение с мощни инхибитори на цитохром Р450 3А.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ТеваПариВит капсули при деца под 10-годишна възраст все още не са установени.

ХБЗ стадий 3 и 4 (на възраст от 10 до 16 години)

Начална доза

Препоръчителната начална доза парикалцитол капсули е 1 микрограм, прилаган три пъти седмично, не по-често от през ден.

Титриране на дозата

Последващото дозиране трябва да се индивидуализира и да се основава на нивата на iPTH, серумния калций и фосфор, за да се поддържа ниво на iPTH между 35 и 69 pg/ml (стадий 3) или 70 и 110 pg/ml (стадий 4).

Дозата на парикалцитол може да се увеличава на стъпки от 1 микрограм на всеки 4 седмици, като се поддържа режим три пъти седмично. По всяко време дозата може да бъде намалена с 1 микрограм или може да бъде задържана, ако пациентът получава доза от 1 микрограм. Парикалцитол може да бъде спрял, ако пациентът се нуждае от намаляване на дозата, докато получава 1 микрограм три пъти седмично, като се възобнови, когато е необходимо. Максималната доза, приложена в клиничното проучване, е доза от 7 микрограма.

ХБЗ стадий 5

Ефикасността на парикалцитол при деца с ХБЗ стадий 5 не е установена.

Старческа възраст

Не е наблюдавана разлика в безопасността и ефикасността на парикалцитол меки капсули между пациенти в старческа възраст (65-75 години) и по-млади пациенти, но свръхчувствителност при някои отделни пациенти не може да бъде изключена.

Начин на приложение

Да се приема през устата. ТеваПариВит може да се приема със или без храна.



4.3 Противопоказания

Парикалцитол не трябва да се прилага при пациенти с доказателство за витамин D токсичност, хиперкалциемия или свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Свръхсупресията на паратхормона може повиши серумните нива на калций и да доведе до заболяване на костната обмяна с метаболитна характеристика на "бавно губещи" костна маса. За достигане на приемливо физиологично ниво е необходимо мониториране на пациентите и индивидуално титриране на дозата.

Ако се развие клинично значима хиперкалциемия и пациентът получава калциеви фосфат-свързващи продукти, дозата на свързващия фосфатите калциев продукт трябва да бъде намалена или приложението му трябва да бъде спряно.

Хроничната хиперкалциемия може да бъде придружена от генерализирана съдова калцификация и други калцификати в меките тъкани.

Фосфатите или подобни на витамин D лекарствени продукти не трябва да се приемат едновременно с парикалцитол, поради повишен риск от хиперкалциемия и повишаване на Са х Р комплекси (вж. точка 4.5).

Дигиталисовата токсичност се потенцира от хиперкалциемия от всякакъв произход, така че при приложение на дигиталисови гликозиди едновременно с парикалцитол е необходима предпазливост (вж. точка 4.5).

При пациенти преди диализа, парикалцитол подобно на други рецепторни активатори на витамин D, може да увеличи нивото на серумния креатинин (и следователно да намали изчислената скорост на гломерулна филтрация [eGFR]), без да се променя истинската скорост на гломерулна филтрация (GFR).

Необходима е предпазливост при едновременното приложение на парикалцитол с кетоназол (вж. точка 4.5).

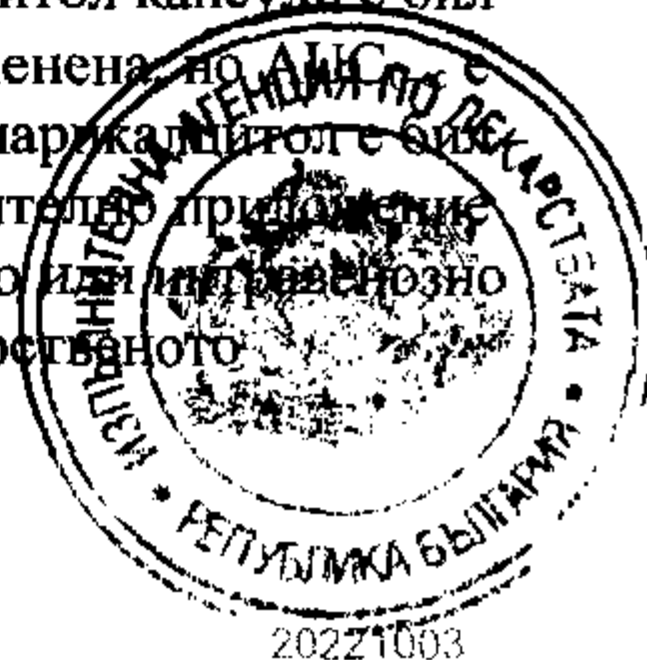
Помощни вещества

Етанол

Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Известно е, че кетоназол е неспецифичен инхибитор на няколко ензима от групата на P450. Наличните данни от *in vitro* и *in vivo* проучвания са показали, че кетоназол може да взаимодейства с ензими, които са отговорни за метаболизма на парикалцитол и други аналози на витамин D. При съпътстващо приложение на парикалцитол и кетоназол е необходимо повишено внимание. Ефектът на многократно приложение на кетоназол в доза 200 mg два пъти дневно, в продължение на 5 дни върху фармакокинетиката на парикалцитол капсули е бил проучен при здрави индивиди. C_{max} на парикалцитол е била минимално променена, но AUC₀₋₂₄ е била почти удвоена при наличието на кетоназол. Средният полуживот на парикалцитол е бил 17,0 часа в присъствието на кетоназол, в сравнение с 9,8 часа при самостоятелно приложение (вж. точка 4.4). Резултатите от това проучване са показали, че след перорално или интравенозно приложение на парикалцитол, максималното умножаване на AUC₀₋₂₄ от лекарственото взаимодействие с кетоназол няма да е по-голямо от около 2 пъти.



Не са провеждани специфични проучвания за лекарствени взаимодействия. Тъй като парикалцитол потенцира дигиталисова токсичност, при приложение на дигиталисови гликозиди едновременно с парикалцитол е необходима предпазливост.

Фосфатите или подобни на витамин D лекарствени продукти не трябва да се приемат едновременно с парикалцитол, поради повишен риск от хиперкалциемия и повишаване на Са х Р продуктите (вж. точка 4.4).

Високите дози на калций-съдържащите продукти или тиазидни диуретици може да повишат риска от хиперкалциемия.

Магнезий-съдържащите продукти (напр. антиациди) не трябва да се приемат едновременно с продукти съдържащи витамин D, тъй като може да се развие хипермагнезиемия.

Алуминий-съдържащите продукти (като антиациди и такива свързващи фосфати) не трябва да се приемат хронично с витамин D-съдържащи продукти, поради риск от развитие на повишени кръвни нива на алуминий и прояви на алуминиева токсичност от страна на костите.

Лекарства, които нарушават чревната абсорбция на мастно-разтворимите витамини като холестирамин, може да взаимодействат с абсорбцията на ТеваПариВит.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Липсват достатъчно данни относно употребата на парикалцитол при бременни жени. Проучванията при животни са показали репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен, поради което парикалцитол не трябва да се използва от бременни, освен ако не е категорично необходимо.

Кърмене

Не е известно дали парикалцитол се екскретира в човешкото мляко. Проучванията при животни са показали екскреция на парикалцитол или неговите метаболити в млякото в малки количества. Решението дали кърменето трябва да продължи/прекрати или да продължи/прекрати терапията с ТеваПариВит трябва да се вземе като се има предвид ползата от кърменето за детето и ефекта от терапията с ТеваПариВит за майката.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ТеваПариВит има незначително влияние върху способностите за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Безопасността на капсулите парикалцитол е била оценена в три 24-седмични, двойно слепи, плацебо контролирани, многоцентрови клинични проучвания, включващи 220 възрастни пациенти с ХБЗ стадии 3 или 4 и в едно 12-седмично, двойно сляпо, плацебо контролирано, многоцентрово проучване, включващо 88 възрастни пациенти с ХБЗ стадий 5. В допълнение има пост-маркетингов опит с парикалцитол капсули от три допълнителни проучвания и педиатричен опит от две проучвания. При пациенти, лекувани с парикалцитол най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции са хиперкалциемия и повишаване на калциево-фосфорни комплекси.

В стадии 3/4 и стадий 5 на клиничните проучвания, честотата на хиперкалциемия при парикалцитол е 3/167 (2%) спрямо 0/137 (0%) за плацебо, а на повишени калциево-фосфорни комплекси е 19/167 (11%) за парикалцитол спрямо 8/137 (6%) за плацебо.



Табличен списък на нежеланите реакции

Всички нежелани реакции, свързани с употребата на парикалцитол, са показани в Таблица 3, съобразно системо-органните класове по MedDRA, предпочитан термин и честота. Честотата на нежеланите реакции е класифицирана по следния начин: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3. Нежелани реакции с парикалцитол, докладвани от клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Системо-органни класове	Честота*	Нежелана реакция
Инфекции и инфестации	Нечести	Пневмония
Нарушения на имунната система	Нечести	Свръхчувствителност
	С неизвестна честота	Ангиедем, ларингеален оток
Нарушения на ендокринната система	Нечести	Хипопаратиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Чести	Хиперкалциемия, хиперфосфатемия
	Нечести	Намален апетит, хипокалциемия
Нарушения на нервната система	Нечести	Замаяност, дисгеузия, главоболие
Сърдечни нарушения	Нечести	Сърцебиене
Стомашно-чревни нарушения	Нечести	Стомашно-чревен дискомфорт, коремна болка в горния отдел, запек, диария, сухота в устата, гастроезофагеална рефлуксна болест, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Акне, сърбеж, обрив, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Мускулни спазми, миалгия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Нечести	Болезненост на млечните жлези
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Нечести	Астения, отпадналост, периферен оток, болка
Изследвания	Чести	Повишени калциево-фосфорни комплекси
	Нечести	Повишен креатинин в кръвта †, патологични стойности на чернодробните ензими

*Честотата на нежеланите реакции от постмаркетинговия опит не може да бъде установена и са съобщени като "С неизвестна честота".

† Тази нежелана реакция е наблюдавана при проучвания с пациенти преди диализация, съгласно точка 4.4).



Педиатрична популация

При деца на 10 и повече години, естеството на профила на безопасност е подобно на това, наблюдавано при възрастни. Нежеланите реакции при пациенти лекувани с парикалцитол, са хиперкалциемия (4/47, 9%), хиперфосфатемия (2/47, 4%), главоболие (1/47, 2%) и гадене (1/47, 2%).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

Предозирането с ТеваПариВит капсули може да доведе до хиперкалциемия, хиперкалциурия, хиперфосфатемия и свръхсупресия на паратхормона. Големият прием на калций и фосфати едновременно с ТеваПариВит капсули може да доведе до подобни аномалии.

Лечението на пациенти с клинично значима хиперкалциемия включва незабавно намаляване на дозата или спиране на терапията с парикалцитол и преминаване на диета бедна на калций, спиране на приема на калций-съдържащите добавки, физическа активност от страна на пациента, контрол на водно-електролитния баланс, оценка на ЕКГ-промените (което е критично за пациенти на лечение с дигиталисови гликозиди) и хемодиализа или перитонеална диализа спрямо диализат, който не съдържа калций.

Признаците и симптомите на интоксикация с витамин D, придружаваща хиперкалциемията включват:

Ранни: слабост, главоболие, сомнолентност, гадене, повръщане, сухота в устата, констипация, мускулна болка, костна болка и метален вкус в устата.

Късни: анорексия, загуба на тегло, конюнктивит (калцифициращ), панкреатит, фотофобия, ринорея, пруритус, хипертермия, понижено либидо, повишени BUN, хиперхолестеролемия, повишени нива на ALT и AST, ектопични калцификати, хипертония, сърдечни аритмии, сомнолентност, смърт и много рядко изявена психоза.

До нормализиране на калциемията серумните нива на калция трябва да бъдат често контролирани.

Парикалцитол не се отстранява в значима степен посредством диализа.

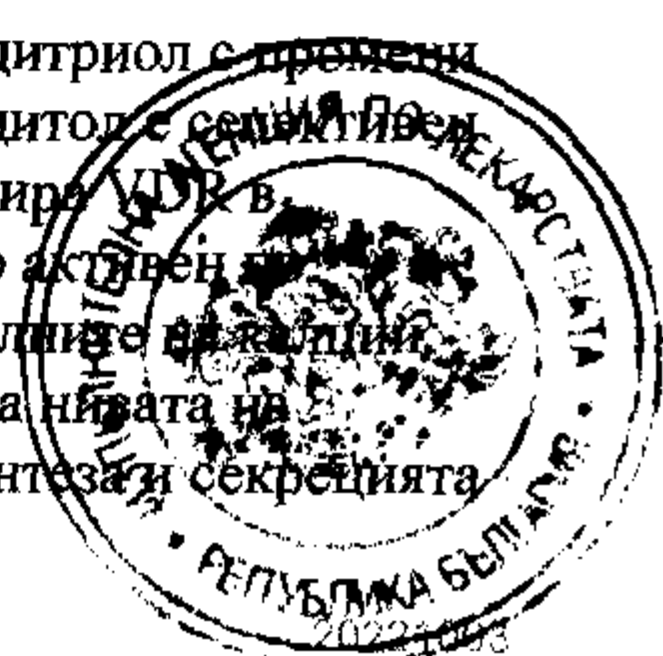
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антипаратироидни средства – АТС код: N05BX02

Механизъм на действие

Парикалцитол е синтетичен, биологично активен витамин D аналог на калцитриол с промени на веригата (D2) и A (19-пог) пръстена. За разлика от калцитриол, парикалцитол е селективен активатор на витамин D рецептора (VDR). Парикалцитол селективно регулира VDR в паратиреоидните жлези без да увеличава VDR в тънките черва и е по-слабо активен в отношение на костната резорбция. Парикалцитол свръхрегутира чувствителните витамин D рецептори в паратиреоидните жлези. Като резултат, парикалцитол намалява нивата на паратхормона като инхибира паратироидната пролиферация и намалява синтеза и секретцията



на РНТ, с минимално влияние върху калциевите и фосфорните нива; може директно да въздейства върху костните клетки за поддържане на костния обем и подобряване минерализацията на повърхностите. Като коригира абнормните нива на РНТ с нормализация на калциевата и фосфорна хомеостаза, може да предотврати или лекува метаболитни костни заболявания свързани с хронично бъбречно заболяване.

Клинична ефикасност

Хронично бъбречно заболяване стадии 3-4

Основни проучвания при възрастни

Първичната крайна точка за ефикасност от най-малко две последователни намаления с $\geq 30\%$ спрямо изходните стойности на iPTH е била постигната при 91% от пациентите на лечение с парикалцитол и при 13% от пациентите на лечение с плацебо ($p < 0,001$).

Серумната специфична костна алкална фосфатаза, подобно на серумния остеокалцин са били значително понижени ($p < 0,001$) при пациенти на лечение с парикалцитол капсули в сравнение с пациентите на лечение с плацебо, което се асоциира с корекция на високия костен кръговрат вследствие на вторичен хиперпаратиреоидизъм. При сравнение на пациентите на лечение с парикалцитол капсули с тези на лечение с плацебо, не са били установени влошени показатели на бъбречната функция, определени по скоростта на гломерулната филтрация (чрез MDRD формула) и серумния креатинин. При значително по-голям брой пациенти, които са били на лечение с парикалцитол капсули е било установено понижено ниво на белтък в урината, измерен по полуколичествен дипстик метод в сравнение с пациентите, които са били на лечение с плацебо.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на парикалцитол капсули са оценени в 12-седмично, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, рандомизирано, многоцентрово проучване при педиатрични пациенти, на възраст от 10 до 16 години, с ХБЗ стадий 3 и 4. Общо 18 пациента приемат парикалцитол капсули и 18 пациента приемат плацебо по време на заслепената фаза на проучването. Средната възраст на пациентите е 13,6 години, 69% мъже, 86% от кавказки и 8% от азиатски произход. Седемдесет и два процента (72%) от пациентите, лекувани с парикалцитол, и 89% от пациентите на плацебо са завършили 12-седмичния заслепен период на лечение.

Първоначалната доза парикалцитол капсули е 1 микрограм три пъти седмично. Нивата на iPTH, калций и фосфор са проследявани на всеки 2-4 седмици с цел да се поддържат нивата в рамките на целевите диапазони по KDOQI за ХБЗ стадии 3 и 4. Започвайки от 4-та седмица на лечението, е възможно да се увеличават дозите на стъпки от 1 микрограм на всеки 4 седмици, на база наблюдения за безопасност и оценка на кръвни тестове. Дозата може да бъде намалена с 1 микрограм или задържана, ако пациентът е приемал доза от 1 микрограм, по всяко време, ако е необходимо. Максимално допустимата доза е 3 микрограма три пъти седмично.

След 12-седмичната заслепена фаза, 13 пациенти на парикалцитол и 16 пациенти на плацебо са лекувани с парикалцитол капсули с отворен етикет. Въпреки че максималната допустима доза е 16 микрограма три пъти седмично, най-високата приложена доза е 7 микрограма три пъти седмично.

Първичната крайна точка за ефикасност е процентът на пациентите в стадий 3 и 4, постигнали две последователни $\geq 30\%$ намаления от изходното ниво на нивата на iPTH. Крайният резултат в рамките на целевите диапазони по KDOQI също е оценен. Резултатите са показани в Таблица 4.



Таблица 4. Промени в iPTH спрямо изходното ниво в педиатрично проучване при ХБЗ, стадий 3 и 4

Фаза/терапия	Две последователни $\geq 30\%$ намаления от изходното ниво на нивата на iPTH	Краен iPTH в рамките на целеви диапазони по KDOQI *
Заслепена фаза		
Плацебо	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)
Парикалцитол	5/18 (27,8%)**	6/18 (33,3%***)
Фаза с отворен етикет		
Плацебо към парикалцитол	7/16 (43,8%)	6/16 (37,5%)
Парикалцитол към парикалцитол	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)
* ХБЗ стадий 3: 35 до 69 pg/ml; ХБЗ стадий 4: 70 до 110 pg/ml. ** $p < 0,05$ спрямо плацебо *** $p = 0,128$ спрямо плацебо		

По време на заслепената фаза, разликата между групите в средната промяна от изходното ниво на iPTH до всяко посещение след изходното ниво е статистически значима ($p < 0,05$). Също така, разликата между групите в средната процентна промяна от изходното ниво до всяко посещение след изходното ниво е статистически значима ($p < 0,05$). Нито един от останалите вторични анализи на ефикасността няма статистически значима разлика между групите.

Хронично бъбречно заболяване стадий 5

Основно проучване при възрастни

Първичната крайна точка за ефикасност от най-малко две последователни намаления с $\geq 30\%$ спрямо изходните стойности на iPTH е била постигната при 88% от пациентите на лечение с парикалцитол и при 13% от пациентите на лечение с плацебо ($p < 0,001$).

Клинични данни от педиатрични пациенти на лечение с парикалцитол за интравенозно приложение (IV)

Безопасността и ефикасността на парикалцитол за интравенозно приложение са били проучени в едно 12-седмично, рандомизирано, двойно сляпо, плацебо контролирано клинично проучване при 29 педиатрични пациенти на възраст 5-19 години с терминална бъбречна недостатъчност, на хемодиализа. Шестте най-млади пациенти, които са били на лечение с парикалцитол IV в проучването са били на възраст 5-12 години. Началната интравенозна доза парикалцитол е била 0,04 микрограма/kg телесно тегло 3 пъти седмично, като е била определена въз основа на изходните нива на iPTH по-ниски от 500 pg/ml или 0,08 микрограма/kg телесно тегло 3 пъти дневно, при изходно ниво на iPTH съответно ≥ 500 pg/ml. Дозата парикалцитол за интравенозно приложение е била адаптирана с постепенно повишаване с по 0,04 микрограма/kg телесно тегло, като е била определяна от нивата на серумния iPTH, калций и Са х Р. 67% от пациентите, които са били на лечение с интравенозно прилаган парикалцитол и 14% от пациентите, които са били на лечение с плацебо са завършили проучването. 60% от пациентите в групата на лечение с парикалцитол IV са имали 2 последователни понижения с 30% от изходния iPTH в сравнение с 12% за пациентите от групата на лечение с плацебо. 71% от пациентите на лечение с плацебо са прекратили участието си, поради изключително голямо повишение на нивата на iPTH. Нито един от участниците в проучването (и от двете групи) не е получил хиперкалциемия. Няма данни за пациенти под 5-годишна възраст.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Парикалцитол се абсорбира добре. При възрастни здрави пациенти след перорално приложение на парикалцитол в доза от 0,24 микрограма/kg телесно тегло, средната абсолютна биодостъпност е била приблизително 72%; максималната плазмена концентрация (C_{max}) е била 6,630 pg/ml (1,512 pmol/ml) на 3-тия час, а площта под кривата на концентрацията и времето (AUC_{0-3}) е била



5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Средната абсолютна бионаличност на парикалцитол при пациенти на хемодиализа (HD) и перитонеална диализа (PD) е 79% и съответно 86%, с горна граница на интервала на доверителност 95% и диапазон от 93% и 112% съответно.

Проучванията за взаимодействие с храна при здрави хора е показало, че C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ са били непроменени, ако парикалцитол се прилага с богата на мазнини храна в сравнение с приложението му на гладно. Следователно капсулите парикалцитол може да се приемат със или без храна.

C_{max} и $AUC_{0-\infty}$ на парикалцитол се повишава пропорционално в дозовия интервал от 0,06 до 0,48 микрограма/kg телесно тегло при здрави индивиди. След многократно приложение, независимо дали е ежедневно или три пъти седмично при здрави индивиди, експозицията в стационарно състояние е била достигната в рамките на седем дни.

Разпределение

Парикалцитол се свързва в голяма степен с плазмените протеини (>99%). Съотношението на концентрациите на парикалцитол в кръвта и плазмата е около 0,54 в концентрационния диапазон от 0,01 до 10 ng/ml (0,024 до 24 pmol/ml), което показва че много малко количество от лекарството се свързва с кръвните клетки. Средният обем на разпределение след доза от 0,24 микрограма/kg телесно тегло парикалцитол приложена на възрастни здрави индивиди е бил 34 литра.

Биотрансформация

След перорално приложение на доза от 0,48 микрограма/kg телесно тегло 3H -парикалцитол, изходното вещество се метаболизира в голяма степен, като само около 2% от дозата се елиминира непроменена с фецеса; от изходното лекарство не са намерени следи в урината. Приблизително 70% от радиоактивността е била елиминирана с фецеса, а 18% е била открита в урината. Системната експозиция се дължи в най-голяма степен на изходното лекарство. В човешката плазма са били открити два метаболита на парикалцитол. Единият е бил идентифициран като 24(R)-хидроксипарикалцитол, докато другият метаболит е останал неидентифициран. 24(R)-хидроксипарикалцитол е по-слабо активен от парикалцитол в *in vivo* модели от плъх за РНТ супресия.

Данните от *in vitro* проучвания са показали, че парикалцитол се метаболизира от множество чернодробни и други ензими, включително митохондриални CYP24, както и CYP3A4 и UGT1A4. Идентифицираните метаболити включват продукта на 24 (R)-хидроксилирането, както и 24,26- и 24,28-дихидроксилиране и директна глюкуронидация.

Елиминиране

Парикалцитол се елиминира основно чрез хепатобилиарна екскреция.

При здрави индивиди, в проучвания дозов интервал от 0,06 до 0,48 микрограма/kg телесно тегло, средният елиминационен полуживот на парикалцитол е пет до седем часа. Степента на натрупване е отговаряла на полуживота и честотата на приложение. Хемодиализата няма съществено значение за елиминиране на парикалцитол.

Специални популации

Старческа възраст

Фармакокинетиката на парикалцитол не е била проучвана при пациенти над 65-годишна възраст.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на единична доза от 3 микрограма парикалцитол е характеризирана при педиатрични пациенти с ХБЗ в стадий 3 (n=6) и стадий 4 (n=6) на възраст от 10 до 16 години. При педиатрични пациенти с ХБЗ стадий 3, C_{max} е $0,12 \pm 0,06$ ng/ml, а $AUC_{0-\infty}$ е $2,63 \pm 0,76$ ng•h/ml. При педиатрични пациенти с ХБЗ стадий 4 C_{max} е $0,14 \pm 0,05$ ng/ml, а



$AUC_{0-\infty}$ е $3,12 \pm 0,91$ ng•h/ml. $t_{1/2}$ на парикалцитол при педиатрични пациенти с ХБЗ стадий 3 и 4 е съответно $13,3 \pm 4,3$ часа и $15,2 \pm 4,4$ часа.

Стойностите на C_{max} , AUC и $t_{1/2}$ на парикалцитол са сходни при педиатрични пациенти с ХБЗ стадий 3 и стадий 4 на възраст 10-16 години.

Пол

Фармакокинетиката на парикалцитол след еднократни дози от 0,06 до 0,48 микрограма/kg телесно тегло е била независима от пола.

Чернодробно увреждане

Отлагането на парикалцитол (0,24 микрограма/kg телесно тегло) приложен интравенозно в едно проучване е била сходна при пациентите с леко ($n = 5$), умерено тежко ($n = 5$) чернодробно увреждане (определено по метода на Child-Pugh) и при пациентите с нормална чернодробна функция ($n = 10$). Фармакокинетиката на несвързания парикалцитол е била сходна при всички степени на увреждане на чернодробната функция оценени в проучването. При пациенти с леко до умерено тежко чернодробно увреждане не се налага адаптиране на дозата. Влиянието на тежкото чернодробно увреждане върху фармакокинетиката на парикалцитол не е било проучвано.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на еднократна доза парикалцитол е била характеризирана при пациенти с ХБЗ стадий 3 или умерено тежко бъбречно увреждане ($n=15$, $GFR=36,9$ до $59,1$ ml/min/1,73 m²), ХБЗ стадий 4 или тежко бъбречно увреждане ($n=14$, $GFR=13,1$ до $29,4$ ml/min/1,73 m²) и ХБЗ 5 или терминално бъбречно заболяване [$n=14$ на хемодиализа (ХД) и $n=8$ на перитонеална диализа (ПД)]. Както и на ендогенния $1,25$ (ОН)₂ D₃, фармакокинетиката на парикалцитол след перорално приложение е била променена в значителна степен при бъбречно увреждане, както е показано на Таблица 5. В сравнение с резултатите получени при здрави индивиди, пациентите с ХБЗ стадии 3, 4 и 5 са показали понижено CL/F и удължен полуживот.

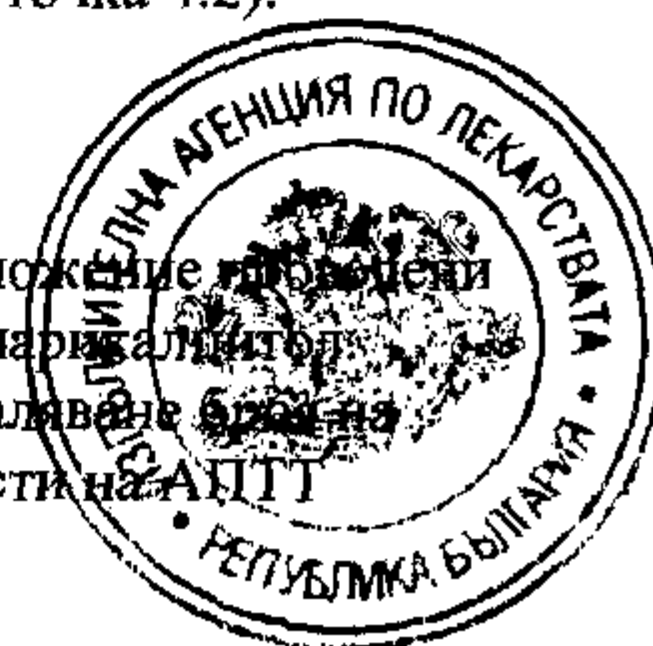
Таблица 5. Сравнение на средните $\pm$ SD фармакокинетични параметри при различните стадии на бъбречно увреждане спрямо здрави индивиди

Фармакокинетичен параметър	Здрави индивиди	ХБЗ стадий 3	ХБЗ стадий 4	ХБЗ стадий 5	
				ХД	ПД
n	25	15	14	14	8
Доза (микрограми/kg телесно тегло)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F (l/h)	$3,6 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,8$
$t_{1/2}$ (h)	$5,9 \pm 2,8$	$16,8 \pm 2,6$	$19,7 \pm 7,2$	$13,9 \pm 5,1$	$17,7 \pm 9,6$
f_u^* (%)	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,08$
* Измерени при концентрация на парикалцитол от 15 nM.					

След перорално приложение на капсули парикалцитол, фармакокинетичният профил на парикалцитол е бил сходен при хронично бъбречно заболяване стадии 3 до 5. Следователно не се налага специално адаптиране на дозата, различно от препоръчаното (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Характерните находки в проучванията за токсичност при многократно приложение на парикалцитол при гризачи и кучета, като цяло се дължат на калциемиичната активност на парикалцитол. Ефектите не са категорично свързани с хиперкалциемия, включително намаляване броя на белите кръвни клетки и атрофия на тимуса при кучета и променени стойности на АЛТ.



(повишени при кучета, намалени при плъхове). Броят на левкоцитите не е бил контролиран в клинични проучвания с парикалцитол.

Парикалцитол не е оказал влияние върху фертилитета на плъхове, няма доказателства за тератогенна активност при плъхове или зайци. Високи дози от други продукти на витамин D прилагани по време на бременност при животни са били причина за тератогенеза. Установено е, че парикалцитол променя феталната жизнеспособност, както и провокира значително повишаване на перинаталната и постнатална смъртност на новородени плъхове, ако се прилага в токсични за майката дози.

Парикалцитол не притежава генотоксичен потенциал в *in vitro* и *in vivo* проучвания за генотоксичност.

Проучванията за канцерогенност при гризачи не са показали особен риск за хора.

Прилаганите дози и/или системната експозиция на парикалцитол са били леко по-високи от терапевтичните дози/системна експозиция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Триглицериди, средноверижни
Етанол, безводен
Бутилхидрокситолуен (E321)

Капсула

Желатин
Глицерол
Пречистена вода
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

Използвайте в рамките на 10 седмици след първото отваряне на бутилката.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Контейнери за капсули от HDPE с полипропиленови капачки на винт, със сушител, съдържащи 28 или 30 меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.



6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20120154

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 12.03. 2012 г.
Дата на последно подновяване: 07.02.2017 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

