

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEMPLAR® 2 mikrogram yumuşak kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Parikalsitol 2 mcg

Yardı maddeler:

Etanol 1.42 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Yumuşak kapsül.

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

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZEMPLAR® yumuşak kapsül aşağıdaki durumlarda endikedir:

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 3 ve 4

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

Başlangıç Dozu

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

Tablo 1. ZEMPLAR [®] yumuşak kapsül – Başlangıç Dozu		
Bazal iPTH Düzeyi	Günlük Doz	Haftada Üç Defalık Doz*
≤ 500 pg/mL (56 pmol/L)	1 mcg	2 mcg
> 500 pg/mL (56 pmol/L)	2 mcg	4 mcg

*İki günde birden daha sık verilmez

Doz Titrasyonu

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

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

¹ İki günde birden daha sık verilmez.

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

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

Hiperkalsemi veya kalsiyum-fosfor çarpımının persistan olarak $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ mg^2/dL^2 ($4.4 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$) den yüksek olduğu gözlemlendiğinde, kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcılarının dozu azaltılmalı veya bunlar kesilmelidir. Alternatif olarak, ZEMPLAR[®] dozu azaltılabilir veya kullanıma geçici olarak ara verilebilir. Kullanıma ara verildiğinde, serum kalsiyum ve kalsiyum-fosfor çarpımı hedef sınırlarda olduğunda, ilaca tekrar düşük bir dozdan başlanmalıdır.

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 5

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

Başlangıç Dozu

ZEMPLAR[®]'ın başlangıç dozu, mikrogram olarak, başlangıç dönemi iPTH düzeyi (pg/mL)/60'a bağlıdır; maksimum başlangıç dozu 32 mikrogramdır.

Doz Titrasyonu

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

$$\text{Titrasyon dozu (mikrogram)} = \frac{\text{en son iPTH düzeyi (pg/mL)}}{60}$$

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

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

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

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

Uygulama şekli:

ZEMPLAR® yemeklerden bağımsız olarak alınabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Böbrek transplantı: KBH Evre 3, 4 ve sekonder hiperparatiroidizme sahip transplantasyon geçirmiş hastalar faz 3 klinik çalışmalarında değerlendirilmemiştir. Yayınlanan literatüre dayanarak KBH Evre 3, 4 transplantasyon sonrası hastalar ve sekonder hiperparatiroidizme sahip hastalar için başlangıç doz ve doz titrasyon algoritması naif KBH Evre 3, 4 ve sekonder hiperparatiroidizm hastaları ile aynıdır. Serum kalsiyum ve fosfor seviyeleri tedavi başlangıcından sonra doz titrasyon periyodunda ve kuvvetli sitokrom P4503A inhibitörleriyle birlikte kullanımda yakından izlenmelidir.

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

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

Laboratuvar Testleri

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

4.3 Kontrendikasyonlar

ZEMPLAR[®], D vitamini toksisitesi ve hiperkalsemi veya hipersensitivite kanıtı olan hastalara ve bu ürünün içeriklerinden birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara verilmemelidir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Kronik hiperkalsemi genel vasküler kalsifikasyona ve diğer yumuşak doku kalsifikasyonlarına yol açabilir.

Fosfat veya vitamin D içeren tıbbi ürünler, hiperkalsemi ve CaxP ürün elevasyonu risklerini arttıracığından ZEMPLAR ile birlikte kullanılmamalıdır.

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

Parikalsitol, diyaliz öncesi hastalarda diğer vitamin D reseptör aktivatörlerinde olduğu gibi serum kreatinin değerlerinde artışa yol açabilir (ve bu nedenle gerçek glomerular filtrasyon oranını (GFR) değiştirmeden tahmini GFR [eGFR] değerinde düşüşe yol açabilir).

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

Yardımcı maddeler için uyarı:

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Dijitalis toksisitesi herhangi bir nedenden kaynaklanan hiperkalsemiye bağlı olarak artabilir; bu nedenle, parikalsitol ile eşzamanlı olarak dijitalis reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. (bkz. Bölüm 4.4)

Ketokonazolün birçok sitokrom P450 enziminin non-spesifik bir inhibitörü olduğu bilinmektedir. Mevcut *in vivo* ve *in vitro* veriler ketokonazolün parikalsitol ve diğer vitamin D analoglarının metabolizmasından sorumlu olan enzimlerle etkileşebildiğini düşündürmektedir. Parikalsitol ile ketokonazol ve diğer güçlü CYP3A4 inhibitörleri birlikte verilirken dikkatli olunmalıdır. Bir ilaç etkileşim çalışmasında, ketokonazolün parikalsitol $EAA_{0-\infty}$ değerini yaklaşık iki katına çıkardığı gösterilmiştir. 5 gün boyunca, günde iki kere 200 mg uygulanan ketokonazolün parikalsitol farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı gönüllülerde incelenmiştir. Parikalsitolün C_{maks} değeri çok az miktarda etkilenirken, $EAA_{0-\infty}$ değeri ketokonazol varlığında yaklaşık iki katına çıkmıştır. Parikalsitolün ortalama yarı-ömrü ketokonazol varlığında 17.0 iken tek başına uygulandığında 9.8 saattir (bkz. Bölüm 4.4). Bu çalışmanın sonucu, oral veya intravenöz parikalsitol uygulamasını takiben, ketokonazol ile ilaç etkileşiminden kaynaklanan parikalsitol maksimum $EAA_{0-\infty}$ amplifikasyonu yaklaşık iki kattan fazla değildir.

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

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

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

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

Kolestiramin gibi yağda çözünen vitaminlerin bağırsak emilimini bozan ilaçlar, ZEMPLAR'ın emilimini etkileyebilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi C.

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

ZEMPLAR®'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvan çalışmalarında reproduktif toksisite gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Gebelik dönemi:

Parikalsitolün gebelikte kullanılmasına ilişkin yeterli klinik veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. kısım 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu nedenle ZEMPLAR gebelikte kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği/Fertilite:

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8 İstenmeyen etkiler**Kronik Böbrek Hastalığı Evre 3 ve 4**

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

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

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

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

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

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

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 5

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

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

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

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

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

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

Aşağıda sunulan advers reaksiyonlar, Zemplar® enjeksiyonluk çözelti ile klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimlerde elde edilen ve ayrıca Zemplar Kapsül ile pazarlama sonrası klinik çalışmalarda görülmüştür:

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Tercih Edilen Terim
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Pnömoni, influenza, sepsis, enfeksiyon, farenjit, vajinal enfeksiyon
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil)	Yaygın olmayan	Meme kanseri
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anemi, lökopeni, lenfadenopati,
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık
	Bilinmiyor	Larenjial ödem, anjiyoödem, ürtiker
Endokrin hastalıkları	Yaygın	Hipoparatiroidizm
	Yaygın olmayan	Hiperparatiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Hiperkalsemi, hiperfosfatemi
	Yaygın olmayan	Hipokalsemi, hiperkalemi, anoreksi
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın olmayan	Deliryum, konfüzyon, ajitasyon, insomni, sinirlilik, depersonalizasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Disgözi, baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Koma, serebrovasküler kaza, geçici iskemik atak, senkop, myoklonus, sersemlik hissi, hipoestezi, parestezi
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Konjonktivit, glokom
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kulak hastalıkları
Kardiyak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kalp durması, atriyal flutter, aritmi
Vasküler hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipotansiyon, hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal	Yaygın olmayan	Pulmoner ödem, astım, dispne, burun kanaması, öksürük

hastalıkları		
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın olmayan	Rektal kanama, kolit, diyare, gastrit, dispepsi, disfaji, konstipasyon, bulantı, kusma, abdominal ağrı, ağız kuruluğu, gastrointestinal bozukluk
	Bilinmiyor	Gastrointestinal kanama
Deri ve Derialtı Doku Hastalıkları	Yaygın	Pruritus
	Yaygın olmayan	Bülož dermatit, alopesi, hirsutizm, döküntü, hiperhidroz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Artralji, eklem sertliği, sırt ağrısı, kas çekilmesi, miyalji
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	Eretil disfonksiyon, meme ağrısı,
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın olmayan	Yürüme güçlüğü, ödem, periferik ödem, ağrı, enjeksiyon bölgesinde ağrı, ateş, göğüs ağrısı, asteni, halsizlik, ağırlaşan durum, susuzluk
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Uzamış kanama süresi, artmış aspartat aminotransferaz, anormal laboratuvar testleri, kiloda azalma
	Yaygın olmayan	kan kreatinin değerlerinde artış
	Yaygın	Kalsiyum fosfor çarpımında artış

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

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

farmakolojik etki süresi nedeniyle, daha fazla önlem alınmasına muhtemelen gerek yoktur. Şiddetli hiperkalsemi tedavisi için fosfatlar ve kortikosteroidler gibi ilaçların kullanılmasının yanı sıra diürezi indükleyen uygun önlemler alınabilir.

Hiperkalsemi ile ilişkili vitamin D entoksikasyonunun semptom ve belirtileri şu şekildedir:

Erken: Güçsüzlük, baş ağrısı, somnolans, bulantı, kusma, ağız kuruluğu, konstipasyon, kas ağrısı, kemik ağrısı ve metalik tat.

Geç: Anoreksi, kilo kaybı, konjunktivit (kalsifik), pankreatit, fotofobi, rinore, pruritus, hipertermi, libido azalması, BUN artması, hiperkolesterolemi, AST ve ALT artması, ektopik kalsifikasyon, hipertansiyon, kardiyak aritmi, somnolans, nadiren ölüm, belirgin psikoz.

Serum kalsiyum seviyeleri normokalsemiye ulaşana dek düzenli olarak izlenmelidir.

Parikalsitol, diyaliz ile önemli oranda uzaklaştırılmaz.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Anti-Paratiroid İlaçlar
ATC kodu: HO5BX02

Farmakodinamik özellikler

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

Klinik etkililik

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 3 ve 4

ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastaların %91'inde ve plasebo hastalarının %13'ünde bazal iPTH'ye göre en az iki ardışık □%30'luk azalma olarak tanımlanan primer etkinlik son noktasına ulaşmıştır (p<0.001).

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

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

Kronik Böbrek Hastalığı Evre 5

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

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

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

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

In vitro veriler, parikalsitolün mitokondriyal CYP24 ve aynı zamanda CYP3A4 ve UGT1A4 dahil multipl hepatik ve hepatik olmayan enzimler tarafından metabolize edildiğini

düşündürmektedir. Belirlenen metabolitler 24(R)-hidroksilasyon ürününü ve ayrıca 24,26- ve 24,28-dihidroksilasyon ve direkt glukuronidasyon ürünlerini içermektedir.

Eliminasyon:

Parikalsitol primer olarak hepatobiliar ekskresyon ile elimine edilir. Sağlıklı bireylerde parikalsitolün ortalama eliminasyon yarı ömrü, araştırılan 0.06 - 0.48 mcg/kg doz aralığında 5 ile 7 saattir. Birikimin derecesi, yarı ömür ve doz uygulama sıklığıyla uyumludur. Hemodiyaliz işleminin parikalsitol eliminasyonu üzerinde esasen bir etkisi yoktur.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik Kullanımı:

Parikalsitolün farmakokinetiği 65 yaşından büyük hastalarda araştırılmamıştır.

Pediyatrik Kullanımı:

Parikalsitolün farmakokinetiği 18 yaşından küçük hastalarda araştırılmamıştır.

Cinsiyet:

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

Karaciğer Yetmezliği:

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

Böbrek Yetmezliği:

Tek doz uygulamayı takiben parikalsitol farmakokinetiği Evre 3 kronik böbrek hastalığı (KBH) veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan (n = 15, GFR = 36.9 - 59.1 mL/dk/1.73 m²), Evre 4 KBH veya şiddetli böbrek yetmezliği olan (n = 14, GFR = 13.1 - 29.4 mL/dk/1.73 m²), ve Evre 5 KBH veya terminal böbrek hastalığı [n = 14 hemodiyalizde (HD) ve n = 8 periton diyalizinde (PD)] olan hastalarda karakterize edilmiştir. Endojen 1,25(OH)₂ D₃'e benzer biçimde, oral alımı takiben parikalsitol farmakokinetiği, böbrek yetmezliğinden Tablo 9'da gösterildiği şekilde anlamlı ölçüde etkilenmiştir. Sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında, Evre 3, 4 ve 5 KBH hastalarında KL/F azalması ve yarı-ömürde artış görülmüştür.

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

Farmakokinetik	Sağlıklı	KBH Evre 3	KBH Evre 4	KBH Evre 5
----------------	----------	------------	------------	------------

Parametre	Bireyler			HD	PD
n	25	15	14	14	8
Doz (mcg/kg)	0.240	0.047	0.036	0.240	0.240
KL/F (L/saat)	3.6 ± 1.0	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.8
t _{1/2} (saat)	5.9 ± 2.8	16.8 ± 2.6	19.7 ± 7.2	13.9 ± 5.1	17.7 ± 9.6
f _u * (%)	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.04	0.13 ± 0.08
* 15 nM parikalsitol konsantrasyonunda ölçülmüştür.					

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

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Kemirgen ve köpeklerdeki doz tekrarlı toksikoloji çalışmalarındaki belli başlı bulgular genellikle parikalsitolün kalsemik aktivitesine atfedilmekteydi. Hiperkalsemi ile tam olarak ilişkili olmayan etkiler arasında, köpeklerde düşük akyuvar sayımları ve timik atrofi, ayrıca APTT değerlerinde bozulmalar (köpeklerde yüksek, sıçanlarda düşük) bulunmaktadır. Parikalsitolün klinik çalışmalarında beyaz kan hücrelerinde değişiklikler saptanmamıştır.

Parikalsitol sıçanlarda fertilitiyi etkilememiştir ve sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik aktivite kanıtı bulunmamıştır. Hayvanlarda gebelik süresince uygulanan diğer vitamin D preparatlarının yüksek dozları teratojenize yol açmıştır. Parikalsitol, maternal toksik dozlarda alındığında fetal yaşanabilirliği etkilemektedir ve yeni doğan sıçanlarda peri-natal ve post-natal mortalitede belirgin bir artışa neden olmaktadır.

Parikalsitol, bir takım in-vivo ve in-vitro genotoksisite miktar tayininde genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Kemirgenlerdeki karsinogenez çalışmaları insanlardaki kullanıma ilişkin özel bir risk göstermemiştir.

Parikalsitol uygulanan dozlar ve/veya parikalsitole sistemik maruziyet, terapötik dozlar/sistemik maruziyetten biraz daha fazlaydı.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Orta zincirli trigliseritler
Etanol
Butilhidroksitoluen
Jelatin
Gliserol
Saf su
Titanyum dioksit (E171)
Kırmızı demir oksit (E172)
Sarı demir oksit (E172)
Propilen glikol

Siyah demir oksit (E172)
Polivinil asetat fitalat
Poliyeten glikol 400
Amonyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25⁰C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Abbvie Tıbbi İlaçlar San. ve Tic. Ltd. Şti.
Saray Mah., Dr Adnan Büyükdeniz Cad.,
No .2 Kelif Plaza , Kat 12 -10,
34768 Ümraniye – İstanbul

Tel : 0216 636 06 00

Faks : 0216 425 09 69

8. RUHSAT NUMARASI

134/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 21.09.2012

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-