Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/1/zemplar-2-mcg-ml-iv-enjektor-steril-coz-iceren-ampul-
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/H05BX02

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZEMPLAR® 2 µg/ml, I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul, 1 ml

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 doz (1 ml)'sinde:

Parikalsitol	2 mikrogram

Yardımcı maddeler:

Etanol	%20 h/h
Propilen glikol	%30 h/h

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Steril, berrak, renksiz, sulu bir çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ZEMPLAR® kronik renal yetmezlikle birlikte olan sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesinde ve tedavisinde endikedir. Kronik renal yetmezliği olan hastalarda yapılan çalışmalar ZEMPLAR®'ın plasebo ile karşılaştırıldığında hiperkalsemi veya hiperfosfatemi insidansında anlamlı bir fark olmadan PTH düzeylerini baskıladığını göstermiştir. Ancak serum fosfor, kalsiyum ve kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımı (Ca x P) ZEMPLAR® kullanımıyla birlikte artabilir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / Uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Başlangıç Dozu
Parikalsitolün başlangıç dozunun belirlenmesi için önerilen iki yöntem vardır. Klinik çalışmalarda güvenli bir şekilde uygulanan doz maksimum 40 mikrogram'a kadar çıkmıştır.

1) Vücut ağırlığına göre başlangıç dozu

Parikalsitolün önerilen başlangıç dozu, diyaliz sırasında herhangi bir zamanda gün aşırıdan daha sık verilmeyen 0.04 µg/kg ile 0.1 µg/kg (2.8 - 7 µg) arasındaki bolus dozudur.

2) Bazal iPTH (intakt paratiroid hormonu) düzeylerine göre başlangıç dozu

Kronik böbrek yetmezliği (KBY Evre 5) olan hastalarda biyolojik olarak aktif olan PTH ölçümü için ikinci nesil paratiroid hormon miktar tayini (intakt PTH-iPTH) kullanılmıştır.

Parikalsitolün başlangıç dozu aşağıdaki formüle göre belirlenir:

$$\text{Başlangıç dozu (mikrogram)} = \frac{\text{bazal iPTH düzeyi (pg/ml)}}{80}$$

ve diyaliz sırasında herhangi bir zamanda gün aşırıdan daha sık olmamak üzere intravenöz (IV) bolus tarzında verilir.

Uygulama şekli:

ZEMPLAR® enjeksiyonluk çözeltinin normal uygulama yolu hemodiyaliz sırasında kan tüpü yoluyladır. Hemodiyaliz girişi olmayan hastalara uygulamadaki ağrıyı en aza indirmek için ZEMPLAR® enjeksiyonluk çözeltisi 30 saniyeden az olmamak üzere yavaş intravenöz enjeksiyon ile verilmelidir.

Doz titrasyonu:

Diyalize giren son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalarda PTH düzeyleri için halen kabul edilen hedef sınırlar normal non-üremik üst sınırın 1.5 ile 3 katından fazla değildir (iPTH için 150-300 pg/ml). Uygun fizyolojik sonuca ulaşmak için yakın takip ve bireysel doz titrasyonu önemlidir.

Herhangi bir doz ayarlama periyodunda serum kalsiyum (hipoalbüminemi için düzeltilmiş olan) ve fosfor düzeyleri daha sık izlenmelidir. Eğer yükselmiş bir düzeltilmiş kalsiyum (Ca) seviyesi (>11.2 mg/dl) veya devamlı yükselen fosfor (P) seviyeleri (>6.5 mg/dl) saptanırsa bu parametreler normale dönünceye kadar ilacın dozajı ayarlanmalıdır. Hiperkalsemi veya 75 mg^2/dl^2'den fazla devamlı yükselen düzeltilmiş Ca x P çarpımı saptanırsa bu parametreler normale dönünceye kadar ilacın dozu azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir. Daha sonra parikalsitol tedavisine daha düşük bir dozdan yine başlanabilir. Eğer bir hasta kalsiyum kaynaklı fosfat bağlayıcı kullanıyorsa doz azaltılabilir ya da verilmeyebilir veya hasta kalsiyum kaynaklı olmayan bir fosfat bağlayıcıya geçirilebilir. Tedaviye yanıt olarak PTH düzeyleri düştüğünde dozların azaltılması gerekebilir. Bu nedenle kademeli dozlama bireysel olarak yapılmalıdır.

Eğer tatmin edici bir yanıt gözlenmezse doz 2-4 haftalık aralarla 2 ile 4 µg artırılabilir. Eğer herhangi bir zamanda iPTH seviyesi 150 pg/ml'den daha az bir seviyeye düşerse, ilacın dozu azaltılmalıdır.

Aşağıdaki tabloda doz titrasyonu için önerilen bir yaklaşım sunulmuştur:

Önerilen Dozaj Çizelgesi	
iPTH Düzeyi	**Parikalsitol Dozu**
Aynı veya artıyor	2-4 µg artırınız
<%30 azalma	2-4 µg artırınız
≥%30 ile ≤%60 arasında azalma	İdame ediniz
>%60 azalma	2-4 µg azaltınız
iPTH <150 pg/ml	2-4 µg azaltınız
Normalin üst sınırının 1.5 ile 3 katı (150-300 pg/ml)	İdame ediniz

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği: Hafif ve orta şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalardaki bağlanmamış durumdaki parikalsitol konsantrasyonu sağlıklı bireylerdekine benzerdir ve bu hasta popülasyonunda doz ayarlaması gerekli değildir. Şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda araştırılmamıştır.

Böbrek yetmezliği: Parikalsitol farmakokinetiği hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) gerektiren Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY Evre 5) hastalarında incelenmiştir. Hemodiyaliz işleminin parikalsitol eliminasyonu üzerinde temel bir etkisi bulunmamaktadır. Fakat sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY Evre 5) hastaları azalmış klerens (KL) ve artmış yarı ömür göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik hastalardaki veriler sınırlıdır ve 5 yaşın altındaki çocuklar için veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon: Üç adet faz 3 plasebo-kontrollü Kronik Böbrek Yetmezliği çalışmasında ZEMPLAR® alan 40 hastadan 10'u 65 yaş ve üzerindedir. Bu çalışmalarda

65 yaş ve üzerindeki hastalar ile genç hastalar arasında etkinlik ya da güvenilirlik yönünden farklar gözlenmemiştir.

Parenteral ilaç ürünleri solüsyon ve ambalajın izin verdiği ölçüde partiküllü madde ve renk değişimi yönünden gözle incelenmelidir.

TEK KULLANIMLIKTIR. KULLANILMAYAN KISMI ATILMALIDIR.

4.3 Kontrendikasyonlar

ZEMPLAR® enjeksiyonluk çözelti, vitamin D toksisitesi, hiperkalsemi veya bu ürünün içeriklerinden birine karşı hipersensitivitesi olan hastalara verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Paratiroid hormonunun aşırı baskılanması, serum kalsiyum seviyelerinde artış ile sonuçlanabilir ve metabolik kemik hastalığına yol açabilir. Uygun fizyolojik sonuca ulaşmak için hasta monitorizasyonu ve bireysel doz titrasyonu gereklidir.

Eğer klinik olarak anlamlı bir hiperkalsemi gelişirse ve hasta kalsiyum kaynaklı fosfat bağlayıcı alıyorsa, kalsiyum kaynaklı fosfat bağlayıcının dozu azaltılmalı yada kesilmelidir.

ZEMPLAR®'ın akut aşırı dozu hiperkalsemiye neden olabilir ve acil müdahale gerektirir. Doz ayarlaması sırasında serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri yakından izlenmelidir. Eğer klinik olarak anlamlı hiperkalsemi gelişirse doz azaltılmalı ya da kesilmelidir. ZEMPLAR®'ın kronik kullanımı hastada hiperkalsemi, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımının (Ca x P) yükselmesi ve metastatik kalsifikasyon riskine yol açabilir.

PTH düzeyleri anormal düzeylere baskılandığında adinamik kemik lezyonları (düşük döngülü kemik hastalığı) gelişebilir.

Parikalsitol, ketokonazol ile beraber kullanılıyorsa dikkat edilmelidir.

ZEMPLAR® 2 µg/ml, Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul, %20 (h/h) etanol (alkol) içerir. Herbir doz 1.3 g'a kadar etanol içerebilir. Alkolizm şikayeti olanlar için zararlıdır.

Hamile veya emziren kadınlarda, çocuklarda ve karaciğer hastalığı veya epilepsisi olan hastalar gibi yüksek risk gruplarında bu durum dikkate alınmalıdır.

Laboratuvar Testleri: ZEMPLAR® ile doz ayarlaması sırasında ve dozaj belirlenmeden önce laboratuvar testlerinin daha sık yapılması gerekebilir. Doz bir kez belirlendikten sonra serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri en az ayda bir kez ölçülmelidir. Serum veya plazma intakt PTH ölçümünün her üç ayda bir yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.2).

Kronik böbrek yetmezliği (KBY Evre 5) hastalarında biyolojik olarak aktif PTH'nin güvenilir biçimde saptanması için ikinci nesil veya ileri PTH miktar tayini önerilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

ZEMPLAR® enjeksiyonluk çözelti ile spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Ketokonazol: ZEMPLAR® enjeksiyonluk çözelti ile çalışılmamış olmasına rağmen, ketokonazolün 200 mg'lık çoklu dozla, 5 gün boyunca günde 2 kez alınmasının ZEMPLAR® kapsüllerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı deneklerde çalışılmıştır. Ketokonazol varlığında parikalsitolün C_{max} değeri en az etkilenmiş, fakat $EAA_{0-\infty}$ değeri yaklaşık olarak ikiye katlanmıştır. Parikalsitolün ortalama yarı ömrü, tek başına alındığındaki 9.8 saate kıyasla, ketokonazol varlığında 17.0 saattir (bkz. Bölüm 4.4). Parikalsitol kısmen CYP3A tarafından metabolize edildiğinden ve ketokonazolün güçlü bir sitokrom P450 3A enzimi inhibitörü olduğu bilindiğinden parikalsitolü ketokonazol ve diğer güçlü P450 3A inhibitörleri ile birlikte verirken dikkatli olunmalıdır.

Dijital toksisitesi herhangi bir nedene bağlı hiperkalsemi tarafından potansiyalize edilebilir; bu nedenle ZEMPLAR® ile birlikte dijital verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Fosfat veya vitamin D ilişkili tıbbi ürünler, artan hiperkalsemi riski ve kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P) yükselmesi nedeniyle parikalsitol ile birlikte alınmamalıdır.

Artmış alüminyum kan seviyesinden dolayı ve alüminyum kemik toksisitesi oluşabileceği için alüminyum içeren preparatlar (örn.antiasitler, fosfat bağlayıcılar) kronik bir şekilde vitamin D tıbbi ürünleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

Kalsiyum bağlayıcı preparatların veya tiyazid diüretiklerinin yüksek dozları hiperkalsemi riskini arttırabilir.

Magnezyum içeren preparatlar (örn. antiasitler) vitamin D preparatları ile beraber alınmamalıdır çünkü hipermagnezemi oluşabilir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Parikalsitol test edilen dozlarda teratojenik değildir. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlardaki kullanımında potansiyel risk bilinmemektedir. Bundan dolayı ZEMPLAR® kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur.

Laktasyon dönemi
Sıçanlardaki çalışmalar parikalsitolün süte geçtiğini göstermiştir. Parikalsitolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emziren annede ilacın annedeki önemi dikkate alınarak emzirmenin veya ilacın kesilip kesilmeyeceği kararının verilmesi gereklidir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Parikalsitolün vücut yüzeyine göre [µg/m^2] insanda önerilen (14 µg-0.24 µg/kg) dozun 13 katına eşdeğer olan 20 µg/kg intravenöz dozunda sıçanlarda fertilite (erkek veya dişi) üzerinde etkisi yoktur.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

4.8 İstenmeyen Etkiler

ZEMPLAR® ile Faz II, III ve IV klinik çalışmalarında yaklaşık 600 hasta tedavi edilmiştir. Bütünüyle, ZEMPLAR® ile tedavi edilen hastaların %6'sı advers reaksiyonlar bildirmiştir.

ZEMPLAR® tedavisi ile ilişkilendirilen en yaygın advers reaksiyon hastaların %4.7'sinde oluşan hiperkalsemidir. Hiperkalsemi, PTH'ın aşırı baskılanma seviyesine bağlıdır ve uygun bir doz titrasyonu ile en aza indirgenebilir.

Klinik çalışmalardan, parikalsitol ile muhtemelen, büyük olasılıkla veya kesinlikle ilişkili olan advers reaksiyonlar aşağıdaki tabloda vücut sistemi ve sıklık olarak verilmiştir.

Sıklık kategorileri şu şekildedir; Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000, <1/100); seyrek (≥1/10000, <1/1000); çok seyrek (<1/10000, izole raporlar dahil), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Her bir sıklık grubunda istenmeyen etkiler azalan ciddiyet sırasında verilmektedir.

Endokrin sistem
Yaygın: Paratiroid bozukluk.

Kan ve lenf sistemi
Yaygın olmayan: Anemi, lökopeni, lenf adenopati, artmış kanama zamanı.

İmmün sistem bozuklukları
Yaygın: Pruritus.
Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, döküntü.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: Hiperkalsemi, hiperfosfatemi.
Yaygın olmayan: Ödem, periferal ödem, artmış AST (aspartat amino transferaz) ve kilo kaybı.

Sinir sistemi
Yaygın: Sersemlik hissi.
Yaygın olmayan: Konfüzyon, delirium, baş dönmesi, yürüyüş bozukluğu, ajitasyon, depersonalizasyon, hipestezi, insomnia, miyokloni, sinirlilik, parestezi, stupor.

Özel duyular
Yaygın: Tat duyusunda bozukluk.
Yaygın olmayan: Konjonktivit, kulak hastalığı ve glokom.

Kardiyovasküler sistem
Yaygın: Palpitasyon.
Yaygın olmayan: Hipotansiyon, aritmi, atriyal flatter, serebral iskemi, serebrovasküler olay, kalp durması, hipertansiyon, senkop.

Solunum sistemi
Yaygın olmayan: Astım, artan öksürük, dispne, burun kanaması, pulmoner ödem, farenjit ve pnömoni.

Sindirim sistemi
Yaygın: Gastrointestinal kanama.
Yaygın olmayan: Anoreksi, kolit, konstipasyon, diyare, ağız kuruluğu, disfaji, gastrointestinal bozukluk, gastrit, rektal hemoraji, susama, bulantı, kusma, dispepsi.

Deri ve ekleri
Yaygın olmayan: Alopesi, hirsutizm, terleme ve vezikülöbüllöz döküntü

Kas-iskelet sistemi
Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, eklem hastalığı ve seğirme

Ürogenital sistem
Yaygın olmayan: İmpotans, meme karsinomu, meme ağrısı, vajinit

Bir bütün olarak vücut
Yaygın: Baş ağrısı, üşüme, kötü hissetme
Yaygın olmayan: Enjeksiyon bölgesinde ağrı, ağrı, asteni, sırt ağrısı, göğüs ağrısı, ateş, grip sendromu, enfeksiyon, kırıklık, sepsis

Pazarlama Sonrası Advers Reaksiyonlar

İmmün sistem bozuklukları, aşırı duyarlılık
Seyrek: Anjioödem, larenjeal ödem, ürtiker, alerjik reaksiyon.
Sinir sistemi bozuklukları
Seyrek: Tat duyusunda bozukluk (metalik tat).

Deri ve eklerinin bozuklukları
Seyrek: Döküntü, pruritus.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

ZEMPLAR®'ın aşırı dozu hiperkalsemiye yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik olarak anlamlı hiperkalsemisi olan hastaların tedavisi için ZEMPLAR® dozu derhal azaltılmalı ya da kesilmeli, düşük kalsiyumlu diyet uygulanmalı, kalsiyum desteği kesilmeli, hasta mobilize edilmeli, sıvı ve elektrolit dengesizliklerine dikkat edilmeli, elektrokardiyografik anormallikler değerlendirilmeli (dijital alan hastalarda kritik önem taşır) ve hemodiyaliz ya da gerekirse kalsiyumsuz bir diyalizat ile periton diyalizi uygulanmalıdır. Serum kalsiyum düzeyleri normokalsemi oluşana kadar sık sık izlenmelidir.

Parikalsitol belirgin bir şekilde diyaliz ile uzaklaştırılmaz.

ZEMPLAR® enjeksiyonluk çözelti, yardımcı madde olarak %30 (h/h) propilen glikol içerir. Yüksek dozlardaki uygulamada Merkezi Sinir Sistemi depresyonu, hemoliz ve laktik asidoz izole vakaları, propilen glikol ile ilişkili toksik etki olarak bildirilmiştir. Propilen glikol diyaliz işlemi sırasında elimine edildiği için bu etkilerin ZEMPLAR® uygulamasında bulunması beklenmemesine rağmen doz aşımı durumlarındaki toksik etki riski dikkate alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Vitamin D ve analogları
ATC kodu: A11CC

Etki Mekanizması

Parikalsitol, kalsitriolün yan zincirindeki (D_2) ve A (19-nor) halkasındaki değişimlerle selektif D vitamini reseptörü (VDR) aktivasyonuna izin veren sentetik, biyolojik olarak aktif bir D vitamini analogudur. Parikalsitol paratiroid bezlerdeki VDR'yi, barsaklardaki VDR'yi artırmadan selektif şekilde artırarak düzenler ve kemik rezorpsiyonu üzerinde daha az aktiviteye sahiptir. Parikalsitol aynı zamanda paratiroid bezlerindeki kalsiyuma duyarlı reseptörleri de çoğaltarak düzenler. Sonuç olarak, parikalsitol, paratiroid proliferasyonunu inhibe ederek ve PTH sentezini ve sekresyonunu azaltarak, kalsiyum ve fosfor düzeyleri üzerinde minimal bir etkiyle paratiroid hormon (PTH) düzeylerini düşürür ve kemik hacmini sürdürmek ve mineralizasyon yüzeylerini artırmak için kemik hücreleri üzerinde doğrudan etki gösterebilir. Kalsiyum ve fosfor homeostazının normalizasyonu ile anormal PTH düzeylerinin düzeltilmesi, kronik böbrek hastalığı ile bağlantılı metabolik kemik hastalığını önleyebilir veya tedavi edebilir.

Klinik Çalışmalar

Yetişkin hastalar
Kronik böbrek yetmezliği (KBY Evre 5) hastalarındaki çalışmalar, plasebo ile karşılaştırıldığında parikalsitolün PTH seviyelerini hiperkalsemi veya hiperfosfatemi insidansında belirgin bir farklılık olmadan baskıladığını göstermektedir. Yine de parikalsitol uygulandığında serum fofor, kalsiyum ve kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P) artabilir.

Hemodiyalizdeki kronik böbrek yetmezliği (KBY Evre 5) hastalarının 3 adet 12 haftalık, plasebo kontrollü, faz III çalışmasında parikalsitol dozu haftada üç kez 0.04 µg/kg'da başlanmıştır. İntakt paratiroid hormonu (iPTH) seviyeleri bazal seviyeden en az %30 azalıncaya kadar veya beşinci bir artış dozu 0.24 µg/kg'a getirinceye kadar veya iPTH 100 pg/ml'nin altına düşünceye kadar veya herhangi bir iki hafta periyodunda Ca x P ürünü 75'den yüksek oluncaya kadar veya herhangi bir zamanda serum kalsiyum 11.5 mg/dl'den daha yükseğe çıkıncaya kadar doz her iki haftada bir 0.04 µg/kg arttırılmıştır.

Parikalsitol ile tedavi edilen hastalar 6 hafta içinde ortalama %30'luk iPTH azalmasını sağlamıştır. Bu çalışmalarda, parikalsitol ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında hiperkalsemi veya hiperfosfatemi insidansında belirgin bir farklılık bulunmamıştır. Bu çalışmaların sonuçları aşağıda yer almaktadır.

	Grup (Hasta sayısı)	Bazal ortalama (Aralık)	Bazal- Final Değerlendirme'de Ortalama (SE) değişiklik
iPTH (pg/ml)	Parikalsitol (n=40)	783 (291-2076)	-379 (43.7)
	Plasebo (n=38)	745 (320-1671)	-69.6 (44.8)
Alkali fosfataz (U/L)	Parikalsitol (n=31)	150 (40-600)	-41.5 (10.6)
	Plasebo (n=34)	169 (56-911)	+2.6 (10.1)
Kalsiyum (mg/dl)	Parikalsitol (n=40)	9.3 (7.2-10.4)	+0.47 (0.1)
	Plasebo (n=38)	9.1 (7.8-10.7)	+0.02 (0.1)
Fosfor (mg/dl)	Parikalsitol (n=40)	5.8 (3.7 – 10.2)	+0.47 (0.3)
	Plasebo (n=38)	6.0 (2.8 – 8.8)	-0.47 (0.3)
Kalsiyum x Fosfor ürünü	Parikalsitol (n=40)	54 (32-106)	+ 7.9 (2.2)
	Plasebo (n=38)	54 (26-77)	-3.9 (2.3)

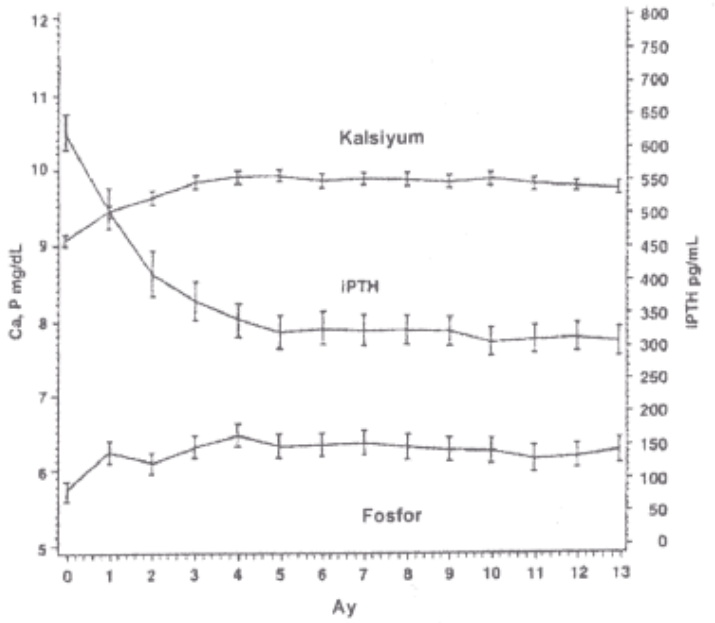
Bir faz 4, çift-kör, randomize, çok merkezli, 12 haftalık çalışmada, parikalsitol hemodiyalizdeki kronik böbrek yetmezliği (KBY Evre 5) hastalarına haftada üç kez 0.04 µg/kg veya bazal iPTH/80 başlangıç dozunda uygulandı. iPTH seviyeleri bazaldan %30-%60 arasında düşünceye kadar veya iPTH 100 pg/dl'nin altına düşünceye kadar veya Ca x P ürünü ardışık iki olay için 75'den fazla oluncaya kadar veya herhangi bir zamanda serum kalsiyum 11.5 mg/dl'den fazla oluncaya kadar doz her iki haftada bir 2 µg arttırıldı. Hastalar, dört ardışık ölçüm için iPTH'ı bazal seviyelerden ≥%30 azaltarak veya tek bir hiperkalsemi insidansına sahip olarak veya 12 haftalık tedaviyi tamamlayarak çalışmayı tamamladılar.

Tedavi gruplarının her ikisinde de hiçbir hasta için hiperkalsemi insidansı görülmemiştir. Her iki doz metodu da güvenli ve etkili olarak gösterilmiştir. Sonuçlar aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

Parametre	PTH/80 (n=64)	0.04 µg/kg (n=61)
Hiperkalsemi insidansı	0	0
İlk 4 ≥%30 iPTH azalmasına ortalama gün	31[a]	45
Doz ayarlamalarının ortalama sayısı[b]	2	3
Ca x P > 75 insidansı	5 (%7.8)	2 (%3.3)

[a]İstatistiksel olarak anlamlı (p=0.0306)
[b] İlk 4 ≥%30 iPTH azalmasına

164 kronik böbrek yetmezliği (KBY Evre 5) hastasının uzun dönemli açık etiketli güvenlilik çalışması (haftada üç kez 7.5 µg'lık ortalama doz), ortalama serum Ca, P ve Ca x P'nin PTH azalması (13 ayda 319 pg/ml'lik ortalama azalma) ile birlikte klinik olarak uygun olan aralıklar içinde kaldığını göstermiştir.



Pediyatrik hastalar

ZEMPLAR®'ın güvenilirliği ve etkinliği, 5-19 yaş arasında hemodiyalizdeki son dönem böbrek hastalığı olan 29 pediyatrik hastanın 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında incelenmiştir. Hastaların tamamına yakını çalışmadan önce vitamin D'nin bir formunu almıştır. Hastaların %76'sı erkek, %52'si Kafkasyalı ve %45'i Afrikalı-Amerikalı'dır. Çalışmada ZEMPLAR ile tedavi edilen hastalardan en genç altısı 5-12 yaşları arasındadır. ZEMPLAR'ın başlangıç dozu sırasıyla; bazal iPTH seviyesi 500 pg/ml'den az olanlarda haftada üç kez 0.04 µg/kg veya bazal iPTH seviyesi ≥ 500 pg/ml olanlarda haftada üç kez 0.08 µg/kg'dır. Serum iPTH, kalsiyum ve kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P) seviyelerine göre ZEMPLAR dozu 0.04 µg/kg'lık artışlarla ayarlanmıştır. iPTH bazal seviyeleri parikalsitol ile tedavi edilen 15 hasta için 841 pg/ml ve plasebo ile tedavi edilen 14 hasta için 740 pg/ml'dir. Uygulanan ortalama parikalsitol dozu 4.6 µg'dir (aralık: 0.8 µg-9.6 µg).

ZEMPLAR ile tedavi edilen hastaların %67'si ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %14'ü tedaviyi tamamlamıştır. ZEMPLAR® grubundaki hastaların %60'ına kıyasla plasebo grubundaki hastaların %21'inde, bazal iPTH'ya göre arka arkaya iki kez %30'luk düşme gerçekleşmiştir (gruplar arasındaki fark: %95 - %1, %63). Plasebo hastalarının %71'i iPTH seviyelerindeki aşırı yükselmelerden (iki ardışık iPTH seviyesi>700 pg/ml ve 4 haftalık tedaviden sonra bazal seviyeden daha fazla olması) dolayı çalışmaya devam etmemiştir.

ZEMPLAR® grubunda veya plasebo grubunda kimsede hiperkalsemi (en az bir kalsiyum değeri >11.2 mg/dl olarak tanımlanır) gelişmemiştir. 5 yaşın altındaki hastalar için veri mevcut değildir.

Farmakodinamik Özellikler

Sekonder hipertiroidizm, yetersiz aktif vitamin D hormon seviyeleri ile ilişkili paratiroid hormon (PTH) yükselmesi ile karakterizedir. Vücuttaki vitamin D kaynağı derideki sentez ve diyetsel alımdır. Vitamin D, vitamin D reseptörüne (VDR) bağlanmak ve aktive etmek için karaciğer ve böbrekte iki ardışık hidroksilasyon gerektirir. Endojen VDR aktivitörü (kalsitriol [$1,25(OH)_2D_3$]); paratiroid fonksiyonu ve kalsiyum ve fosfor homeostazını devam ettirmek için paratiroid bezi, bağırsak, böbrek ve kemikte bulunan vitamin D reseptörlerine, ve diğer birçok dokuda (prostat, endotelyum ve immün hücreler) bulunan vitamin D reseptörlerine bağlanan bir hormondur. VDR aktivasyonu, normal kemik oluşumu ve idamesi için gereklidir. Hasta böbrekte PTH artışı ile sonuçlanan ve ardından sekonder hiperparatiroidizme ve kalsiyum ve fosfor homeostazında bozukluklara yol açan bir vitamin D aktivasyon azalması olmaktadır. Azalmış $1,25(OH)_2D_3$ seviyeleri ve bunun sonucunda artan PTH seviyeleri (her ikisi de çoğu kez serum kalsiyum ve fosfor anormalliklerine öncelik eder) kemik döngü oranını etkileyebilir ve renal osteodistrofi meydana gelebilir. Kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında PTH azalması kemik spesifik alkali fosfataz, kemik döngüsü ve kemikte fibrozis ile ilişkilidir. PTH'ın azaltılması ve kemik döngüsünün düzeltilmesine ek olarak aktif vitamin D terapisi, vitamin D eksikliğinin diğer sonuçlarını önleyebilir veya tedavi edebilir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim
Parikalsitolün farmakokinetiği hemodiyaliz gereken Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan hastalarda araştırılmıştır. ZEMPLAR® intravenöz bolus enjeksiyonla uygulanır. 0.04 ile 0.24 µg/kg arasındaki dozlarda verildikten iki saat sonra parikalsitol konsantrasyonları hızla düşer; ardından, parikalsitol konsantrasyonları yaklaşık 15 saatlik bir ortalama yarı-ömürle, log-lineer biçimde düşme gösterir. Çoğul dozlardan sonra parikalsitol birikimi gözlenmemiştir.

Dağılım:
Parikalsitol büyük ölçüde plazma proteinlerine bağlanır (>%99). Sağlıklı bireylerde sabit durum dağılım hacmi yaklaşık 23.8 L'dir. Hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) gerektiren Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Evre 5 hastalarında 0.24 µg/kg parikalsitol dozunu takiben ortalama sanal dağılım hacmi 31 L – 35 L arasındadır.

Biyotransformasyon:
İdrar ve dışkıda bazı bilinmeyen metabolitler saptanırken, idrarda parikalsitole rastlanmamıştır. İn vitro veriler, parikalsitolün çoklu hepatik ve hepatik olmayan enzimler (mitokondriyal CYP2A, CYP3A4 ve UGT1A4 dahil) ile metabolize olduğunu göstermektedir. Tanımlanan metabolitler; 24(R)-hidroksilasyon ürününü (plazmada düşük seviyelerde bulunmaktadır), 24, 26- ve 24, 28-dihidroksilasyon, ve direkt glukuronidasyon ürünlerini içermektedir. Parikalsitol 50 nM (21 ng/ml)

konsantrasyonlarına kadar CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A inhibitörü değildir. Parikalsitolün benzer konsantrasyonlarında CYP2B6, CYP2C9 ve CYP3A4 için iki kat indüksiyondan daha azı kaydedilmiştir.

Eliminasyon:
Parikalsitol primer olarak hepatobiliyer atılımla elimine edilmiştir. Sağlıklı kişilerde radyoaktif dozun %63'ü dışkıdan atılırken yalnızca %19'u idrarda bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde 0.04-0.16 µg/kg'lık doz aralığında parikalsitolün ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5-7 saattir.

Doğrusallık / doğrusal olmayan durum:
Parikalsitol konsantrasyonları log-lineer biçimde düşme gösterir.

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Evre 5 Hastalarında Tek 0.24 µg/kg IV Bolus Dozundan sonra Parikalsitol Farmakokinetik Parametreleri (Ortalama ± SD)		
	KBY Evre 5 - Hemodiyaliz (n=14)	KBY Evre 5 - Peritonal Diyalizi (n=8)
C_{max} (ng/ml)	1.680±0.511	1.832±0.315
$EAA_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	14.51±4.12	16.01±5.98
β (1/h)	0.050±0.023	0.045±0.026
$t_{1/2}$ (h)*	13.9±7.3	15.4±10.5
KL (l/h)	1.49±0.60	1.54±0.95
Vd_{β} (l)	30.8±7.5	34.9±9.5

* harmonik ortalama ± psödo standart sapma

Hastalardaki karakteristik özellikler
Geriyatrik popülasyon:
Parikalsitol farmakokinetiği 65 yaşın üzerindeki geriyatrik hastalarda araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Parikalsitol farmakokinetiği 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda araştırılmamıştır.

Cinsiyet:
Parikalsitol farmakokinetiği cinsiyete bağlı değildir.

Karaciğer yetmezliği:
Parikalsitol (0.24 µg/kg) durumu hafif (n=5) ve orta şiddetli (n=5) hepatik bozukluğu (Child-Pugh metodunda belirtildiği gibi) olan hastalar ile normal karaciğer fonksiyonu (n=10) olanlarda karşılaştırıldı. Bağlanmamış durumdaki parikalsitolün farmakokinetiği bu çalışmada değerlendirilen karaciğer fonksiyon aralığı boyunca benzer niteliktedir.
Hafif ve orta şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer bozukluğunun parikalsitol farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:
Parikalsitol farmakokinetiği hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) gerektiren Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY Evre 5) hastalarında incelenmiştir. Hemodiyaliz işleminin parikalsitol eliminasyonu üzerinde temel bir etkisi bulunmamaktadır. Fakat sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY Evre 5) hastaları azalmış klerens (KL) ve artmış yarı ömür göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

CD-1 farelerindeki 104-haftalık bir karsinojenisite çalışmasında, 1, 3, 10 µg /kg dozlarında (14 µg'lık insan dozundaki EAA'nin 2-15 katı, 0.24 µg /kg'a eşdeğer dozlarda) subkutan yoldan verildiğinde, uterus leiyomyoma ve leiyomyosarkom insidansında bir artış gözlemlenmiştir. Uterus leiyomyoma insidansı oranı, en yüksek doz olan 10 µg /kg dozunda anlamlı ölçüde farklıdır.

Sıçanlarda yapılan 104-haftalık bir karsinojenisite çalışmasında, 0.15, 0.5, 1.5 µg /kg [14 µg'lık (0.24 µg/kg) insan dozunun EAA'sının < 1 – 7 katı] subkutan dozlarında benign adrenal feokromositoma insindansında bir artış olmuştur. Sıçanlarda artmış feokromositoma insidansı, parikalsitolün kalsiyum homeostazını değiştirmesiyle ilgili olabilir.

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 fertiliteyi 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.

Parikalsitolün vücut yüzeyine göre [µg/m^2] insanda önerilen 0.24 µg/kg dozun 0.5 katına eşdeğer olan dozda tavşanlara ve insanda önerilen 0.24 µg/kg dozun (maruziyetin plazma düzeylerine göre) 2 katına eşdeğer olan dozda sıçanlara verildiğinde fetal viabilitede

minimal (%5) azalmalara neden olduğu gösterilmiştir. Test edilen en yüksek dozda (sıçanlarda haftada 3 defa 20 µg/kg, vücut yüzey alanına göre insandaki 0.24 µg/kg dozunun 13 katı) maternal olarak toksik dozlarda (hiperkalsemi) yeni doğan sıçanlarda mortalitede anlamlı bir artış olmuştur. Yavruların gelişiminde başka etkiler gözlenmemiştir. Parikalsitol test edilen dozlarda teratojenik değildir.

Parikalsitol in vitro olarak metabolik aktivite olsun ya da olmasın mikrobiyal mutagenez tayininde (Ames Tayini), fare lenfoması mutagenez tayininde (L5178Y) veya bir insan lenfoması hücre kromozom abrasyon tayininde genetik toksisite göstermemiştir. Bir in vivo fare mikronükleus tayininde genetik toksisite kanıtı yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Etanol (%20 h/h)
Propilen glikol (%30 h/h)
Saf su

6.2 Geçimsizlikler

Propilen glikol, heparin ile etkileşir ve etkisini nötralize eder. ZEMPLAR® enjeksiyonluk çözelti yardımcı madde olarak propilen glikol içerir ve heparinden farklı bir enjeksiyon kanalından uygulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ZEMPLAR® 2 µg/ml I.V. enjeksiyonluk çözelti, 1 ml' lik ampullerde (Av. Farm. Tip I cam), 5 ampullük kutular halinde kullanıma sunulmuştur.

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

Parenteral ilaç ürünleri solüsyon ve ambalajın izin verdiği ölçüde partiküllü madde ve renk değişimi yönünden gözle incelenmelidir. Çözelti berrak ve renksizdir.

TEK KULLANIMLIKTIR. KULLANILMAYAN KISMI ATILMALIDIR.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

ABBOTT Laboratuarları İth. İhr. ve Tic. Ltd. Şti.
Ekinciler Cad. No: 3, Hedef Plaza
34810- Kavacık-Beykoz
İSTANBUL
Tel: 0216 538 74 00
Faks: 0216 425 09 65

8. RUHSAT NUMARASI

127/61

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.05.2009
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

-