**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

ZILIDOR 5 mcg/ml ενέσιμο διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 5 μικρογραμμάρια paricalcitol.

Κάθε φύσιγγα 1 ml περιέχει 5 μικρογραμμάρια paricalcitol.

Κάθε φύσιγγα 2 ml περιέχει 10 μικρογραμμάρια paricalcitol.

Έκδοχα: ethanol, propylene glycol.

Κάθε ml περιέχει 87,0 mg ethanol (anhydrous) και 456 mg propylene glycol.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο διάλυμα.

Διαυγές και άχρωμο υδατικό διάλυμα ελεύθερο ορατών σωματιδίων.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Η paricalcitol ενδείκνυται για την πρόληψη και θεραπεία του δευτεροπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το ενέσιμο διάλυμα ZILIDOR χορηγείται μέσω της διαδικασίας αιμοδιύλισης.

Ενήλικες

1) Η αρχική δόση θα πρέπει να υπολογιστεί με βάση τα αρχικά επίπεδα της παραθορμόνης (PTH):

Η αρχική δόση της paricalcitol υπολογίζεται με βάση τον εξής τύπο:

Αρχική δόση (μικρογραμμάρια) = επίπεδα ακέραιης PTH προ της θεραπείας σε pmol/l  
 8

ή

= επίπεδα ακέραιης PTH προ της θεραπείας σε pg/ml

80

και χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια (IV) δόση όχι συχνότερα από κάθε δεύτερη ημέρα σε οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

Η μέγιστη ασφαλής δόση που χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες έφτασε τα 40 μικρογραμμάρια.

2) Ρύθμιση της δόσης:

Το μέχρι σήμερα αποδεκτό εύρος για τα επίπεδα της ΡΤΗ στους ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, δεν είναι μεγαλύτερο από 1,5 έως 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου των μη ουραιμικών, δηλαδή 15,9 έως 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml), για ακέραιη PTH. Απαιτείται στενή παρακολούθηση και εξατομικευμένη ρύθμιση της δόσης για την επίτευξη των απαιτουμένων φυσιολογικών τελικών επιπέδων. Εάν παρατηρηθεί υπερασβεστιαιμία ή επιμένον αυξημένο γινόμενο διορθωμένου Ca x P προϊόντος μεγαλύτερο των 5,2 mmol2 /l2 (65 mg2 /dl2), η δοσολογία πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί η χορήγηση έως ότου οι παράμετροι αυτές να εξομαλυνθούν. Στη συνέχεια, η χορήγηση της paricalcitol θα πρέπει να ξαναξεκινήσει με χαμηλότερη δόση. Ενδέχεται να απαιτηθεί μείωση των δόσεων καθώς τα επίπεδα της ΡΤΗ μειώνονται ως αποτέλεσμα της θεραπείας.

Ο παρακάτω πίνακας είναι μια προτεινόμενη προσέγγιση για την τιτλοποίηση της δόσης:

|  |  |
| --- | --- |
| **Οδηγίες για την προτεινόμενη δοσολογία**  **(Τιτλοποίηση δόσης ανά διαστήματα 2-4 εβδομάδων)** | |
| **Επίπεδα ακέραιης PTH (iPTH) σε σχέση με τα**  **αρχικά επίπεδα** | **Τιτλοποίηση δόσης**  **paricalcitol** |
| Τα ίδια ή αυξημένα | Αύξηση κατά 2 έως 4 μικρογραμμάρια |
| Μειωμένα κατά < 30% |
| Μειωμένα κατά ≥30%, ≤60% | Διατήρηση |
| Μειωμένα κατά > 60% | Μείωση κατά 2 έως 4 μικρογραμμάρια |
| ΙPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml) |

Αφού καθορισθεί η δοσολογία, το ασβέστιο και ο φωσφόρος του ορού θα πρέπει να μετρώνται τουλάχιστον μία φορά το μήνα. Μετρήσεις της iPTH στον ορό συνιστώνται κάθε τρεις μήνες. Κατά την προσαρμογή της δοσολογίας του, μπορεί να χρειαστούν συχνότερες εργαστηριακές εξετάσεις.

Ηπατική ανεπάρκεια

Οι συγκεντρώσεις αδέσμευτης paricalcitol σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια είναι παρόμοιες με εκείνες των υγιών ατόμων και δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρικός πληθυσμός (0-18 ετών)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ZILIDOR σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για παιδιά κάτω των 5 ετών. Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Ηλικιωμένοι Ασθενείς (>65 ετών)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία σε ασθενείς 65 ετών ή άνω που έλαβαν paricalcitol στις μελέτες φάσης ΙΙΙ. Στις μελέτες αυτές, δεν παρατηρήθηκαν γενικές διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια μεταξύ των ασθενών 65 ετών και άνω και των νεότερων ασθενών.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Τοξικότητα Βιταμίνης D.

Yπερασβεστιαιμία.

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Υπερβολική καταστολή της παραθορμόνης μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό και είναι πιθανό να οδηγήσει σε μεταβολική νόσο των οστών. Απαιτείται παρακολούθηση των ασθενών και εξατομίκευση της τιτλοποίησης της δόσης ώστε να επιτευχθούν τα κατάλληλα φυσιολογικά τελικά επίπεδα.

Εάν εμφανιστεί κλινικά σημαντική υπερασβεστιαιμία και ο ασθενής λαμβάνει ένα δεσμευτικό φωσφόρου που περιέχει ασβέστιο, η δόση του δεσμευτικού φωσφόρου που περιέχει ασβέστιο θα πρέπει να μειώνεται ή να διακόπτεται.

Χρόνια υπερασβεστιαιμία μπορεί να σχετίζεται με γενικευμένη αγγειακή αποτιτάνωση και αποτιτάνωση άλλων μαλακών μορίων.

Η τοξικότητα της δακτυλίτιδας ενισχύεται από την υπερασβεστιαιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας, συνεπώς χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται δακτυλίτιδα ταυτόχρονα με paricalcitol (βλέπε παράγραφο 4.5).

Να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη συγχορήγηση paricalcitol με κετοκοναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.5).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 11% v/v ethanol (αλκοόλη). Κάθε δόση μπορεί να περιέχει μέχρι 0,72 g ethanol. Βλαβερό για όσους υποφέρουν από αλκοολισμό. Να χορηγείται με προσοχή σε εγκύους ή σε γυναίκες σε γαλουχία, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με την ενέσιμη paricalcitol. Ωστόσο, μία μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ κετοκοναζόλης και paricalcitol έχει γίνει με τη φαρμακοτεχνική μορφή των καψακίων.

Τα φωσφορικά ή σχετιζόμενα με τη βιταμίνη D φαρμακευτικά προϊόντα δε θα πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με την paricalcitol, επειδή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για υπερασβεστιαιμία και αύξηση του γινομένου Ca x P.

Υψηλές δόσεις σκευασμάτων ασβεστίου ή θειαζιδικά διουρητικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερασβεστιαιμίας.

Παρασκευάσματα αργιλίου (π.χ. αντιόξινα, δεσμευτικά φωσφόρου) δεν πρέπει να συγχορηγούνται επί μακρόν με φαρμακευτικά προϊόντα βιταμίνης D, διότι μπορεί να εμφανισθούν αυξημένα επίπεδα αργιλίου στο αίμα και τοξικότητα στα οστά από αργίλιο.

Παρασκευάσματα μαγνησίου (π.χ. αντιόξινα) δεν πρέπει να λαμβάνονται συγχρόνως με παρασκευάσματα βιταμίνης D, διότι μπορεί να παρουσιασθεί υπερμαγνησιαιμία.

Η κετοκοναζόλη είναι γνωστή ως ένας μη-ειδικός αναστολέας αρκετών ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Τα διαθέσιμα δεδομένα in vivo και in vitro δείχνουν ότι η κετοκοναζόλη μπορεί να αλληλεπιδράσει με ένζυμα που ευθύνονται για το μεταβολισμό της paricalcitol και άλλων αναλόγων Βιταμίνης D. Ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να λαμβάνεται όταν χορηγείται paricalcitol με κετοκοναζόλη (βλέπε παράγραφο 4.4). Η επίδραση στη φαρμακοκινητική δράση του καψακίου paricalcitol από τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων κετοκοναζόλης 200 mg, δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες έχει μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές. Η Cmax της paricalcitol επηρεάστηκε ελάχιστα, αλλά η AUC0-∞ περίπου διπλασιάστηκε παρουσία κετοκοναζόλης. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της paricalcitol ήταν 17,0 ώρες παρουσία κετοκοναζόλης συγκρινόμενη με τις 9,8 ώρες, που είναι ο χρόνος όταν χορηγείται μόνο paricalcitol. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης καταδεικνύουν ότι μετά την από στόματος χορήγηση paricalcitol η μέγιστη αύξηση της AUC ∞ για την paricalcitol από τη φαρμακευτική αλληλεπίδραση με κετοκοναζόλη δεν είναι πιθανόν να είναι μεγαλύτερη από διπλάσια.

Η τοξικότητα της δακτυλίτιδας ενισχύεται από την υπερασβεστιαιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας, συνεπώς χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται δακτυλίτιδα ταυτόχρονα με paricalcitol (βλέπε παράγραφο 4.4).

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Εγκυμοσύνη:

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση της paricalcitol σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Το ZILIDOR δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί κατά την κύηση εκτός εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητο.

Θηλασμός:

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η paricalcitol ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, σε μικρές ποσότητες. Η απόφαση για τη συνέχιση/διακοπή του θηλασμού ή τη συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με paricalcitol θα πρέπει να λαμβάνει υπ’ όψιν το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με paricalcitol για τη μητέρα.

**4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες των επιδράσεων στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίπου 600 ασθενείς έλαβαν ZILIDOR στο πλαίσιο κλινικών μελετών Φάσης II/III/IV. Συνολικά, για το 6% των ασθενών που τους χορηγήθηκε ZILIDOR αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που συσχετίστηκαν με τη θεραπεία με ZILIDOR ήταν υπερασβεστιαιμία, που εκδηλώθηκε στο 4,7% των ασθενών. Η υπερασβεστιαιμία εξαρτάται κυρίως από το βαθμό υπερκαταστολής της PTH και μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με τη σωστή ρύθμιση της δόσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν στο ελάχιστο πιθανό με την paricalcitol, από κλινικές μελέτες και εργαστηριακά παρουσιάζονται βάσει MedDRA ανά Κατηγορία οργάνου συστήματος, Προτεινόμενου Όρου και συχνότητας. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης: Πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100, < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000, < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000, < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000), άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Οργάνου Συστήματος** | **Συχνές** | **Όχι συχνές** | **Άγνωστες** |
| Παρακλινικές εξετάσεις |  | Παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας, ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, εργαστηριακή εξέταση μη φυσιολογική, μειωμένο βάρος |  |
| Καρδιακές διαταραχές |  | Καρδιακή ανακοπή, αρρυθμία, κολπικός πτερυγισμός |  |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος |  | Αναιμία, λευκοπενία, λεμφαδενοπάθεια |  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Κεφαλαλγία, δυσγευσία | Κώμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, συγκοπή, μυόκλωνος, υπαισθησία, παραισθησία, ζάλη |  |
| Οφθαλμικές διαταραχές |  | Γλαύκωμα, επιπεφυκίτιδα |  |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου |  | Διαταραχές του ωτός |  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου |  | Πνευμονικό οίδημα, άσθμα, δύσπνοια, επίσταξη, βήχας |  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος |  | Αιμορραγία από το ορθό, κολίτιδα, διάρροια, γαστρίτιδα, δυσπεψία, δυσφαγία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, ξηροστομία, διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Κνησμός | Δερματίτιδα πομφολυγώδης, αλωπεκία, υπερτρίχωση, εξάνθημα, υπεριδρωσία |  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού |  | Αρθραλγία, δυσκαμψία αρθρώσεων, οσφυαλγία, μυϊκές δεσμιδώσεις, μυαλγία |  |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | Υποπαραθυρεοειδισμός | Υπερπαραθυρεοειδισμός |  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Υπερασβεστιαιμία, υπερφωσφαταιμία | Υπερκαλιαιμία, υποκαλιαιμία, ανορεξία |  |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |  | Σηψαιμία, πνευμονία, λοίμωξη, φαρυγγίτιδα, λοίμωξη του κόλπου, γρίππη |  |
| Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθοριζόμενα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) |  | Καρκίνος μαστού |  |
| Αγγειακές διαταραχές |  | Υπέρταση, υπόταση |  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης |  | Διαταραχή στο βάδισμα, οίδημα, περιφερικό οίδημα, άλγος, άλγος στη θέση ένεσης, υπερπυρεξία, θωρακικό άλγος, κατάσταση επιδεινωθείσα, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, δίψα |  |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος |  | Υπερευαισθησία | Οίδημα λάρυγγα, αγγειοοίδημα, κνίδωση |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού |  | Μαστοδυνία, στυτική δυσλειτουργία |  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές |  | Συγχυτική κατάσταση, παραλήρημα, αποπροσωποποίηση, διέγερση, αϋπνία, νευρικότητα |  |

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί κανένα περιστατικό υπερδοσολογίας.

Η υπερδοσολογία της paricalcitol μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαιμία, υπερασβεστιουρία, υπερφωσφαταιμία και υπερκαταστολή της PTH (βλέπε παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, σημεία και συμπτώματα υπερασβεστιαιμίας (επίπεδα ασβεστίου του ορού) θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αναφέρονται σε γιατρό. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει όπως ορθά αρμόζει.

Η paricalcitol δεν απομακρύνεται σημαντικά με την αιμοκάθαρση. Η θεραπεία των ασθενών με κλινικά σημαντική υπερασβεστιαιμία συνίσταται στην άμεση μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας με paricalcitol και περιλαμβάνει δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη ασβεστίου, διακοπή των συμπληρωμάτων ασβεστίου, κινητοποίηση του ασθενή, παρακολούθηση των διαταραχών του ισοζυγίου υγρών και ηλεκτρολυτών, αξιολόγηση των ηλεκτροκαρδιογραφικών ανωμαλιών (σημαντικό στους ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα) και αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση με διάλυμα άνευ ασβεστίου, όπως ενδείκνυται.

Όταν τα επίπεδα ασβεστίου επανέλθουν στα φυσιολογικά όρια, η θεραπεία με paricalcitol μπορεί να αρχίσει ξανά σε χαμηλότερη δόση. Εάν τα επίπεδα ασβεστίου του ορού παραμένουν σημαντικά υψηλά, υπάρχουν διάφορες εναλλακτικές θεραπείες που θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν τη χρήση φωσφορικών και κορτικοστεροειδών καθώς και μέτρα για την επαγωγή της διούρησης.

Το ενέσιμο διάλυμα ZILIDOR περιέχει 44% v/v propylene glycol σαν έκδοχο. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις καταστολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, αιμόλυσης και γαλακτικής οξέωσης οι οποίες συνδέονται με την τοξική επίδραση της χορήγησης propylene glycol σε υψηλές δόσεις. Παρόλο που αυτές οι περιπτώσεις δεν αναμένονται με τη χορήγηση του ZILIDOR καθώς η propylene glycol αποβάλλεται κατά την αιμοκάθαρση, ο κίνδυνος της τοξικής επίδρασης σε περιπτώσεις υπερδοσολογίας θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπαραθυρεοειδικοί παράγοντες, Κωδικός ATC: H05BX02.

Μηχανισμός δράσης: Η paricalcitol είναι μια συνθετική, βιολογικά ενεργή βιταμίνη D, ανάλογο της καλσιτριόλης με υποκαταστάσεις στην παράπλευρη αλυσίδα (D2) και στον Α (19-nor) δακτύλιο. Σε αντίθεση με την καλσιτριόλη, η paricalcitol είναι ένας εκλεκτικός ενεργοποιητής του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR). Η paricalcitol ενεργοποιεί εκλεκτικά τους VDR στους παραθυρεοειδείς αδένες χωρίς αύξηση των VDR στο έντερο και είναι λιγότερο ενεργή στην οστική απορρόφηση. Η paricalcitol επίσης ενεργοποιεί τον υποδοχέα ασβεστίου (CaSR) στους παραθυρεοειδείς αδένες. Σαν αποτέλεσμα, η paricalcitol μειώνει τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αναστέλλοντας την υπερπλασία των παραθυρεοειδικών αδένων και μειώνοντας τη σύνθεση και την έκκριση της PTH, επιδρώντας ελάχιστα στα επίπεδα του ασβεστίου και του φωσφόρου και μπορεί να δρα κατευθείαν στα κύτταρα των οστών ώστε να διατηρήσει τον όγκο των οστών και να αυξήσει τις επιφάνειες επιμετάλλωσης. Η διόρθωση των μη φυσιολογικών επίπεδων PTH, με την ομαλοποίηση της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου, είναι πιθανό να εμποδίσει ή να θεραπεύσει τη μεταβολική νόσο των οστών που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο.

Παιδιατρικά κλινικά στοιχεία: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του paricalcitol εξετάστηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 12 εβδομάδων σε 29 παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας 5-19 ετών, με τελικό στάδιο νεφρικής νόσου υπό αιμοκάθαρση. Οι έξι νεότεροι ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε paricalcitol στη μελέτη ήταν 5-12 ετών. Η αρχική δόση του paricalcitol ήταν 0,04 mcg/kg 3 φορές την εβδομάδα, βασιζόμενη σε αρχικά επίπεδα iPTH λιγότερο από 500 pg/ml ή 0,08 mcg/kg 3 φορές την εβδομάδα βασιζόμενη σε αρχικά επίπεδα iPTH ≥ 500 pg/ml, αντιστοίχως. Η τιτλοποίηση των δόσεων του paricalcitol ρυθμιζόταν κατά δόσεις των 0,04 mcg/kg βασιζόμενη στα επίπεδα iPTH στον ορό, στο ασβέστιο, και στο γινόμενο Ca x P. To 67% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε paricalcitol και το 14% των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Το 60% των ασθενών στην ομάδα του paricalcitol είχαν 2 επακόλουθες μειώσεις από τα αρχικά επίπεδα iPTH της τάξεως του 30%, συγκρινόμενο με το 21% των ασθενών από τη ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Το 71% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο διέκοψαν τη θεραπεία εξαιτίας υπερβολικών αυξήσεων στα επίπεδα iPTH. Δεν υπήρξαν ασθενείς είτε από την ομάδα που έλαβε paricalcitol είτε από την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο οι οποίοι να ανέπτυξαν υπερασβεστιαμία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για ασθενείς κάτω των 5 ετών.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Κατανομή*

Η φαρμακοκινητική της paricalcitol έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Χ.Ν.Α.) που χρειάζονται αιμοκάθαρση. Η paricalcitol χορηγείται με ενδοφλέβια ένεση bolus. Μέσα σε δύο ώρες από τη χορήγηση δόσεων που κυμαίνονταν από 0,04 έως 0,24 μg/kg, οι συγκεντρώσεις της paricalcitol μειώθηκαν γρήγορα, στη συνέχεια, οι συγκεντρώσεις της paricalcitol μειώθηκαν με λογαριθμικό-γραμμικό τρόπο, με μέση ημιζωή περίπου 15 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση της paricalcitol με χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

*Αποβολή*

Σε μία μελέτη που διεξήχθη σε υγιή άτομα, με εφάπαξ ενδοφλέβια δόση bolus 0,16 μg/kg της 3H-paricalcitol (n=4), η ραδιοενεργότητα του πλάσματος αποδόθηκε στη μητρική ουσία. Η paricalcitol αποβλήθηκε κυρίως από το ηπατοχολικό σύστημα, καθώς το 74% της ραδιενεργούς δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και μόνο 16% βρέθηκε στα ούρα.

*Μεταβολισμός*

Αρκετοί άγνωστοι μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν στα ούρα και τα κόπρανα, ενώ δεν υπήρχε ανιχνεύσιμη paricalcitol στα ούρα. Οι μεταβολίτες αυτοί δεν έχουν χαρακτηριστεί και δεν έχουν ταυτοποιηθεί. Όλοι αυτοί οι μεταβολίτες συνεισέφεραν το 51% της ραδιοενεργότητας στα ούρα και το 59% της ραδιοενεργότητας στα κόπρανα. *In vitro* η σύνδεση της paricalcitol με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν εκτενής (> 99,9 %) και μη κορεσμένη σε εύρος συγκεντρώσεων από 1 έως 100 ng/ml.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά της paricalcitol σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (δόση 0,24 μg/kg)** | | |
| **Παράμετρος** | **Ν** | **Τιμές (Μέση ± SD)** |
| Cmax (5 λεπτά μετά την έγχυση) | 6 | 1850 ±664 (pg/ml) |
| AUC o-∞ | 5 | 27382 ±8230 (pg•hr/ml) |
| Κάθαρση | 5 | 0,72 ±0,24 (l/hr) |
| Όγκος κατανομής | 5 | 6±2 (l) |

Ειδικοί πληθυσμοί

*Φύλο, φυλή και ηλικία*: Δεν παρατηρήθηκε καμία φαρμακοκινητική διαφορά ως προς την ηλικία ή το φύλο σε ενήλικες ασθενείς που μελετήθηκαν. Δεν εντοπίστηκαν φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φυλής.

*Ηπατική δυσλειτουργία:* Οι συγκεντρώσεις αδέσμευτης paricalcitol σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία είναι παρόμοιες με εκείνες των υγιών ατόμων και δε χρειάζεται προσαρμογή της δόσης στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σημαντικά ευρήματα στις επαναλαμβανόμενες μελέτες τοξικότητας στα τρωκτικά και στους σκύλους γενικά αποδόθηκαν στην ασβεστιαιμική δραστικότητα της paricalcitol. Οι επιδράσεις που δε σχετίζονταν σαφώς με υπερασβεστιαιμία ήταν μείωση του αριθμού των λευκοκυττάρων, ατροφία του θύμου αδένα σε σκύλους και μεταβολή των τιμών του APTT (αύξηση στους σκύλους, μείωση στους αρουραίους). Τέτοιες μεταβολές των λευκοκυττάρων δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες της paricalcitol.

Η paricalcitol δεν επηρέασε τη γονιμότητα στους αρουραίους και δεν υπήρξε ένδειξη τερατογένεσης σε αρουραίους ή κουνέλια. Υψηλές δόσεις άλλων σκευασμάτων βιταμίνης D τα οποία χορηγήθηκαν στα ζώα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδήγησαν σε τερατογένεση. Η paricalcitol έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει τη βιωσιμότητα του εμβρύου, καθώς και ότι προκαλεί σημαντική αύξηση στην περιγεννητική και μεταγεννητική θνησιμότητα των νεογέννητων αρουραίων, όταν χορηγείται σε τοξικές δόσεις κατά την κύηση.

Η paricalcitol δεν έδειξε γονοτοξικότητα σε δοκιμασίες γονοτοξικότητας *in-vitro* και *in-vivo.*

Μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά δεν έδειξαν κάποιο αυξημένο κίνδυνο για τον άνθρωπο.

Οι χορηγηθείσες δόσεις και/ή συστηματική έκθεση στην paricalcitol ήταν ελαφρά υψηλότερες από τις θεραπευτικές δόσεις/συστηματική έκθεση.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Ethanol

Propylene glycol

Water for Injections

**6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η propylene glycol αλληλεπιδρά με την ηπαρίνη και εξουδετερώνει τη δράση της. Το ενέσιμο διάλυμα ZILIDOR περιέχει propylene glycol σαν έκδοχο και η χορήγησή του με ηπαρίνη συνιστάται μέσω διαφορετικής οδού έγχυσης.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

Μετά το άνοιγμα, να χρησιμοποιείται αμέσως.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες φύλαξης για το προϊόν αυτό.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κάθε γυάλινη φύσιγγα τύπου I περιέχει 1 mL ή 2 mL ενέσιμου διαλύματος.

Οι συσκευασίες του ZILIDOR είναι:

Κουτί που περιέχει 5 φύσιγγες του 1 mL ενέσιμου διαλύματος.

Κουτί που περιέχει 5 φύσιγγες των 2 mL ενέσιμου διαλύματος

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για την παρουσία ορατών σωματιδίων και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

Για μια χρήση μόνο. Να απορρίπτεται κάθε αχρησιμοποίητη ποσότητα.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ΑΒΕΕ

21ο χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας

14568 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ: 210 8161802,

Fax: 210 8161587

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**