

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zemplar® 1 Mikrogramm Weichkapseln  
 Zemplar® 2 Mikrogramm Weichkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel Zemplar 1 Mikrogramm enthält 1 Mikrogramm Paricalcitol.  
 Jede Kapsel Zemplar 2 Mikrogramm enthält 2 Mikrogramm Paricalcitol.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Zemplar 1 Mikrogramm Weichkapseln:  
 Dieses Arzneimittel enthält 0,71 mg Alkohol (Ethanol) pro Kapsel.

Zemplar 2 Mikrogramm Weichkapseln:  
 Dieses Arzneimittel enthält 1,42 mg Alkohol (Ethanol) pro Kapsel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

1-Mikrogramm-Weichkapsel: ovale, graue Weichkapsel mit dem Aufdruck ZA.  
 2-Mikrogramm-Weichkapsel: ovale, orange-braune Weichkapsel mit dem Aufdruck ZF.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Zemplar ist indiziert bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, im Alter von 10 bis 16 Jahren, zur Prävention und Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus, assoziiert mit chronischer Nierenerkrankung CKD-Stadien 3 und 4.

Zemplar ist indiziert bei erwachsenen Patienten zur Prävention und Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus, assoziiert mit chronischer Nierenerkrankung CKD-Stadium 5, bei Patienten, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### Chronische Nierenerkrankung (CKD) der Stadien 3 und 4

Zemplar wird einmal am Tag, entweder täglich oder dreimal pro Woche an jedem zweiten Tag, eingenommen.

#### *Initialdosis*

Die initiale Dosis wird anhand des intakten Parathormon(iPTH)-Spiegels vor Therapiebeginn ermittelt.

**Tabelle 1: Initialdosis**

iPTH-Ausgangswert	Dosis bei täglicher Einnahme	Dosis bei dreimal wöchentlicher Einnahme*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 Mikrogramm	2 Mikrogramm
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 Mikrogramm	4 Mikrogramm

\*Diese Dosis darf höchstens alle zwei Tage verabreicht werden.

#### *Titrationdosis*

Die Dosierung ist anhand der im Serum oder Plasma gemessenen iPTH-Spiegel unter Kontrolle der Calcium- und Phosphatspiegel im Serum individuell einzustellen. Ein mögliches Vorgehen bei der Titrationdosis ist in Tabelle 2 dargestellt.

**Tabelle 2: Titrationdosis**

iPTH-Spiegel im Vergleich zum Ausgangswert	Dosisanpassung in Abständen von 2 – 4 Wochen	
	Dosis bei täglicher Einnahme	Dosis bei dreimal wöchentlicher Einnahme <sup>1</sup>
gleichbleibend oder ansteigend	erhöhen um	erhöhen um
Abnahme um < 30 %	1 Mikrogramm	2 Mikrogramm
Abnahme um ≥ 30 % aber ≤ 60 %	beibehalten	beibehalten
Abnahme um > 60 %	reduzieren <sup>2</sup> um	reduzieren <sup>2</sup> um
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 Mikrogramm	2 Mikrogramm

<sup>1</sup> Einnahme höchstens jeden zweiten Tag.

<sup>2</sup> Ist bei einem Patienten, der bereits mit der niedrigsten bei täglicher bzw. dreimal wöchentlicher Einnahme vorgesehenen Dosis behandelt wird, eine Dosisreduktion notwendig, kann das Dosierungsintervall verlängert werden.

Nach Beginn der Behandlung und während der Dosistitration ist der Serumcalciumspiegel engmaschig zu kontrollieren. Wenn Hypercalcämie oder ein dauerhaft erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt über  $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  ( $4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ) beobachtet wird, ist die Dosis calciumhaltiger Phosphatbinder zu reduzieren oder auszusetzen. Alternativ kann auch die Dosierung von Zemplar reduziert oder vorübergehend unterbrochen werden. Wurde die Behandlung unterbrochen, dann sollte das Präparat mit niedriger Dosierung wieder begonnen werden, wenn die Serumcalciumspiegel und das Calcium-Phosphat-Produkt wieder im Zielbereich liegen.

#### Chronische Nierenerkrankung (CKD), Stadium 5

Zemplar wird dreimal wöchentlich jeden zweiten Tag eingenommen.

##### *Initialdosis*

Die initiale Dosis von Zemplar in Mikrogramm wird anhand des iPTH-Spiegels vor Therapiebeginn ( $\text{pg/ml}/60$  [ $\text{pmol/l}/7$ ] bis zu einer initialen Maximaldosis von 32 Mikrogramm ermittelt.

##### *Titrationsdosis*

Die nachfolgende Dosierung ist anhand der iPTH-, Serumcalcium- und Serumphosphatspiegel individuell einzustellen. Eine für Paricalcitol-Kapseln vorgeschlagene Dosistitration erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Titrationdosis (Mikrogramm)} = \frac{\text{Zuletzt gemessener iPTH-Spiegel (pg/ml)}}{60}$$

ODER

$$\text{Titrationdosis (Mikrogramm)} = \frac{\text{Zuletzt gemessener iPTH-Spiegel (pmol/l)}}{7}$$

Zu Therapiebeginn, während der Dosistitration und bei gleichzeitiger Verabreichung von starken P450-3A-Hemmern sind die Serumcalcium- und Serumphosphatspiegel engmaschig zu kontrollieren. Werden bei einem Patienten, der gleichzeitig mit einem calciumhaltigen Phosphatbinder behandelt wird, erhöhte Calciumspiegel im Serum oder ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt festgestellt, kann dieser Phosphatbinder entweder niedriger dosiert oder ausgesetzt, oder der Patient kann auf einen calciumfreien Phosphatbinder umgestellt werden.

Bei einem Serum-Calciumspiegel  $> 11,0 \text{ mg/dl}$  ( $2,8 \text{ mmol/l}$ ) oder einem Calcium-Phosphat-Produkt  $> 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$  ( $5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ) oder  $\text{iPTH} \leq 150 \text{ pg/ml}$  ist die Dosis so zu reduzieren, dass sie 2 – 4  $\mu\text{g}$  unter der zuletzt nach der Formel  $\text{iPTH}/60$  ( $\text{pg/ml}$ ) [ $\text{iPTH}/7$  ( $\text{pmol/l}$ )] berechneten Dosis liegt. Ist eine weitere Dosisanpassung erforderlich, dann ist die Dosis der Paricalcitol-Kapseln zu reduzieren oder die Therapie so lange zu unterbrechen, bis sich diese Parameter wieder normalisiert haben.

Wenn sich der iPTH-Wert dem angestrebten Zielbereich ( $150 - 300 \text{ pg/ml}$ ) annähert, können zur Einstellung eines stabilen iPTH-Spiegels geringfügige individuelle Dosisanpassungen erforderlich sein. Werden die iPTH-, Calcium- bzw. Phosphatspiegel weniger häufig als einmal wöchentlich kontrolliert, kann die Zugrundelegung eines zurückhaltenderen Quotienten für die Ermittlung der Anfangsdosis und der Dosistitration angezeigt sein.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit geringgradig bis mittelgradig beeinträchtigter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Nierentransplantation*

Patienten nach Nierentransplantation mit CKD-Stadien 3 bzw. 4 und sekundärem Hyperparathyreoidismus wurden in klinischen Phase-III-Studien nicht untersucht. Nach publizierter Literatur ist der Algorithmus für die Anfangsdosis und die Titrationsdosis für Patienten nach Transplantation mit CKD-Stadium 3 bzw. 4 und sekundärem Hyperparathyreoidismus der gleiche wie für Patienten mit nativem CKD-Stadium 3 bzw. 4 und sekundärem Hyperparathyreoidismus. Die Serum-Calcium- und -Phosphatspiegel sollten nach Beginn, während Phasen der Dosisanpassung und bei gleichzeitiger Anwendung von starken Cytochrom P450-3A-Hemmern engmaschig überwacht werden.

##### *Kinder*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zemplar-Kapseln bei Kindern unter 10 Jahren ist bisher nicht belegt.

#### CKD-Stadien 3 und 4 (Alter 10 bis 16 Jahre)

##### *Initialdosis*

Die empfohlene initiale Dosis für Paricalcitol-Kapseln ist 1 Mikrogramm dreimal pro Woche, jedoch nicht häufiger als jeden zweiten Tag eingenommen.

##### *Titrationsdosis*

Die nachfolgende Dosierung ist anhand der iPTH-, Serumcalcium- und Serumphosphatspiegel individuell so einzustellen, dass ein iPTH-Spiegel zwischen 35 und 69  $\text{pg/ml}$  (Stadium 3) bzw. 70 und 110  $\text{pg/ml}$  (Stadium 4) aufrecht erhalten bleibt.

Die Paricalcitol-Dosis kann alle 4 Wochen um 1 Mikrogramm erhöht werden, wobei die dreimalige Einnahme pro Woche beibehalten werden sollte. Die Dosis kann jederzeit um 1 Mikrogramm reduziert werden oder, wenn der Patient bereits eine Dosis von 1 Mikrogramm erhält, konstant beibehalten werden. Paricalcitol kann abgesetzt werden, wenn der Patient während der Einnahme von

1 Mikrogramm dreimal pro Woche eine Dosisreduktion benötigt. Die Einnahme kann wieder begonnen werden, wenn es angebracht ist. Die maximale Dosis, die in der klinischen Studie angewendet wurde, war 7 Mikrogramm.

#### CKD-Stadium 5

Die Wirksamkeit von Zemplar bei Kindern mit einem CKD-Stadium 5 ist nicht belegt.

#### Ältere Patienten

Zwischen älteren (65 - 75 Jahre) und jüngeren Patienten wurden hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit keine generellen Unterschiede festgestellt, doch kann bei manchen älteren Patienten eine höhere Empfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden.

#### Art der Anwendung

Zemplar kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Paricalcitol darf Patienten mit Anzeichen auf Vitamin-D-Intoxikation, Hypercalcämie oder Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, nicht verabreicht werden.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Übersuppression des Parathormons kann zu einer Erhöhung des Serum-Calciumspiegels und zu einer *Low Turnover* (wie adynome) Knochenerkrankung führen. Patientenüberwachung und eine individuelle Dosistitration sind notwendig, um entsprechende physiologische Endpunkte zu erreichen.

Wenn eine klinisch signifikante Hypercalcämie auftritt und der Patient einen calciumhaltigen Phosphatbinder erhält, sollte die Dosierung dieses calciumhaltigen Phosphatbinders reduziert oder die Behandlung mit diesem unterbrochen werden.

Chronische Hypercalcämie kann mit allgemeiner vaskulärer Verkalkung und anderen Weichteil-Kalkeinlagerungen in Verbindung stehen.

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypercalcämie und einer Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts sollten Phosphat- oder Vitamin-D-verbundene Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Paricalcitol eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Da die Toxizität von Digitalis durch eine Hypercalcämie, gleich welcher Ursache, verstärkt wird, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Digitalis und Paricalcitol besondere Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Dialyse-Vorstufen könnte Paricalcitol, ähnlich wie andere Vitamin-D-Rezeptor-Aktivatoren, das Serumkreatinin erhöhen (und demzufolge das geschätzte GFR [eGFR] herabsetzen) ohne Änderung der tatsächlichen glomerulären Filtrationsrate (GFR).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paricalcitol und Ketoconazol ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Warnhinweis auf sonstige Bestandteile

Jede 1-Mikrogramm-Kapsel enthält 0,71 mg Alkohol (Ethanol) und jede 2-Mikrogramm-Kapsel enthält 1,42 mg Alkohol (Ethanol). Die Menge in einer Kapsel dieses Arzneimittels entspricht weniger als 1 ml Bier oder 1 ml Wein.

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

#### *Ketoconazol*

Ketoconazol ist bekanntlich ein unspezifischer Hemmstoff mehrerer Cytochrom-P450-Enzyme. Nach den vorliegenden *in vivo* und *in vitro* erhobenen Daten kann Ketoconazol mit Enzymen in Wechselwirkung treten, die für die Metabolisierung von Paricalcitol und anderen Vitamin-D-Analoga verantwortlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Paricalcitol mit Ketoconazol ist Vorsicht geboten. Die Wirkung einer Mehrfachgabe von Ketoconazol, verabreicht in Dosen von 200 mg, zweimal täglich über 5 Tage, auf die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die  $C_{max}$  für Paricalcitol zeigte nur minimale Veränderungen, allerdings erhöhte sich die  $AUC_{0-\infty}$  bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol um fast das Doppelte. Die mittlere Halbwertszeit von Paricalcitol lag bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol bei 17,0 Stunden. Im Vergleich dazu lag dieser Wert bei alleiniger Einnahme von Paricalcitol bei 9,8 Stunden (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nach einer oralen oder intravenösen Verabreichung von Paricalcitol eine maximale Erhöhung der  $AUC_{INF}$  für Paricalcitol, hervorgerufen durch eine Wechselwirkung mit Ketoconazol, um mehr als das Zweifache nicht wahrscheinlich ist.

Spezifische Interaktionsstudien wurden nicht durchgeführt. Die Toxizität von Digitalis wird durch eine Hypercalcämie jeglicher Ursache potenziert. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Digitalis gleichzeitig mit Paricalcitol verordnet wird.

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypercalcämie und einer Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts sollten Phosphat- oder Vitamin-D-verbundene Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Paricalcitol eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hohe Dosen von calciumhaltigen Arzneimitteln oder Thiazid-Diuretika können das Risiko einer Hypercalcämie erhöhen.

Magnesiumhaltige Präparate (z. B. Antazida) sollten nicht gemeinsam mit Vitamin-D-Präparaten eingenommen werden, da Hypomagnesiämie auftreten kann.

Aluminiumhaltige Präparate (z. B. Antazida, Phosphatbinder) sollten nicht über längere Zeit gleichzeitig mit Vitamin-D-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden, da dies zu einer Erhöhung des Aluminiumspiegels im Blut und einer Schädigung der Knochen durch das Aluminium führen kann.

Arzneimittel, die eine intestinale Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen vermindern, wie Cholestyramin, können die Absorption von Zemplar-Weichkapseln beeinflussen.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Paricalcitol bei Schwangeren vor. Reproduktionstoxikologische Tierstudien zeigten toxische Wirkungen (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher darf Paricalcitol nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Paricalcitol in die Muttermilch übertritt. In tierexperimentellen Studien zeigte sich, dass nur geringe Mengen an Paricalcitol oder seiner Metaboliten über die Muttermilch ausgeschieden werden. Bei der Entscheidung darüber, ob die Patientin das Stillen fortsetzt/unterbricht oder ob die Behandlung mit Zemplar fortgesetzt/unterbrochen wird, sollten die Vorteile des Stillens für das Kind und die Vorteile der Behandlung mit Zemplar für die Patientin berücksichtigt werden.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Paricalcitol hat einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit der Paricalcitol-Kapseln wurde in drei 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studien mit insgesamt 220 erwachsenen Patienten mit CKD der Stadien 3 und 4 sowie in einer 12-wöchigen doppelblinden, placebo-kontrollierten multizentrischen Studie bei insgesamt 88 erwachsenen Patienten mit CKD im Stadium 5 untersucht. Zusätzlich liegen Erfahrungen aus drei weiteren Studien vor, die nach der Zulassung mit Paricalcitol-Kapseln durchgeführt wurden, sowie bei Kindern Erfahrungen aus zwei Studien. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen bei Patienten, die mit Paricalcitol behandelt wurden, waren Hypercalcämie sowie eine Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts.

In den klinischen Studien bei Patienten im Stadium 3/4 und Stadium 5 lag die Häufigkeit für Hypercalcaemie bei Zemplar bei 3/167 (2 %) gegenüber Placebo 0/137 (0 %) und für die Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produktes bei Zemplar bei 19/167 (11 %) gegenüber Placebo 8/137 (6 %).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Alle mit Zemplar-Weichkapseln in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und Häufigkeit dargestellt. Die Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$  bis  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ); nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht berechnet werden).

**Tabelle 3: Unerwünschte Reaktionen, die mit Zemplar-Kapseln im Rahmen von klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet wurden**

Organsystem	Häufigkeit*	Unerwünschte Reaktion
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Pneumonie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Angioödem, Kehlkopfödeme
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypoparathyreoidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercalcämie, Hyperphosphatämie
	Gelegentlich	Verringerter Appetit, Hypocalcämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindel, Geschmacksstörung, Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Bauchbeschwerden, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, gastroösophageale Refluxkrankheit, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Akne, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe, Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Brustspannen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Asthenie, Unwohlsein, periphere Ödeme, allgemeine Schmerzen
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts
	Gelegentlich	Erhöhung des Kreatinins im Blut <sup>†</sup> , Abnormale Leberenzyme

\* Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, ist nicht abschätzbar und wurde mit „nicht bekannt“ angegeben.

† Diese Nebenwirkung wurde in Studien mit Präodialyse-Patienten beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

#### Kinder und Jugendliche

Bei Kindern in einem Alter von 10 Jahren und älter ist das Sicherheitsprofil ähnlich zu dem, das man bei Erwachsenen sieht. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Paricalcitol behandelt wurden, waren Hypercalcämie (4/47, 9 %), Hyperphosphatämie (2/47, 4 %), Kopfschmerz (1/47, 2 %) und Übelkeit (1/47, 2 %).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Bei einer übermäßigen Einnahme von Zemplar-Kapseln kann es zu Hypercalcämie, Hypercalciurie, Hyperphosphatämie und Übersuppression des Parathormons kommen. Ähnliche Störungen können auch bei hoher Calcium- und Phosphatzufuhr unter einer Behandlung mit Zemplar-Kapseln auftreten.

Die Behandlung von Patienten mit einer klinisch signifikanten Hypercalcämie besteht in einer sofortigen Reduzierung der Dosierung oder Unterbrechung der Paricalcitoltherapie sowie einer calciumarmen Diät, Absetzen von Calciumpräparaten, Mobilisierung des Patienten, Überwachung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts auf Störungen, Überprüfung des EKG auf Veränderungen (wichtig bei mit Digitalis behandelten Patienten) und Hämodialyse oder Peritonealdialyse mit einem calciumfreien Dialysat, sofern erforderlich.

Zeichen und Symptome einer Vitamin-D-Intoxikation, die mit einer Hypercalcämie einhergehen, sind:

Im Frühstadium: Schwäche, Kopfschmerzen, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Obstipation, Muskelschmerzen, Knochenschmerzen und metallischer Geschmack.

Im Spätstadium: Anorexie, Gewichtsverlust, Bindehautentzündung (calcifizierend), Pankreatitis, Lichtempfindlichkeit, Rhinorrhoe, Pruritus, Hyperthermie, Libidoverlust, erhöhte BUN-Werte, Hypercholesterinämie, erhöhte AST- und ALT-Werte, ektopische Calcifikation, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz, Tod und in seltenen Fällen eine manifeste Psychose.

Der Calciumspiegel im Serum sollte regelmäßig überwacht werden, bis eine Normocalcämie erreicht wird.

Es kommt durch die Dialyse zu keiner signifikanten Entfernung von Paricalcitol.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Nebenschilddrüsen-Antagonisten, ATC-Code: H05BX02

#### Wirkmechanismus

Paricalcitol ist ein synthetisches, biologisch aktives Vitamin-D-Analogon von Calcitriol mit Modifikationen der Seitenkette (D2) und des A (19-nor) Rings. Im Gegensatz zu Calcitriol ist Paricalcitol ein selektiver Vitamin-D-Rezeptor(VDR)-Aktivator. Paricalcitol kann selektiv den VDR in der Nebenschilddrüse hochregulieren, ohne den VDR im Darm zu erhöhen und ist weniger aktiv bezüglich der Knochenresorption. Paricalcitol kann außerdem den calciumempfindlichen Rezeptor (CaSR) in der Nebenschilddrüse hochregulieren.

Als Ergebnis reduziert Paricalcitol den Parathormon(PTH)-Spiegel durch Hemmung der Nebenschilddrüsenproliferation und Erniedrigung der PTH-Synthese und -Sekretion, bei gleichzeitig minimaler Beeinflussung der Calcium- und Phosphat-Spiegel und kann unmittelbar auf die Knochenzellen einwirken, um die Knochendichte aufrechtzuerhalten und die Mineralisierung der Oberfläche zu verbessern. Die Korrektur von abnormen PTH-Spiegeln, mit einer Normalisierung der Calcium- und Phosphat-Homöostase, kann die metabolische Knochenkrankung, die mit chronischer Nierenerkrankung assoziiert ist, verhindern oder behandeln.

#### Klinische Wirksamkeit

##### Chronische Nierenerkrankung der Stadien 3 und 4

###### *Pivotal Studien bei Erwachsenen*

Der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit, nämlich mindestens zweimal hintereinander eine mindestens 30%ige Senkung des iPTH-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert, wurde bei 91 % der mit den Paricalcitol-Kapseln therapierten Patienten und bei 13 % der mit Placebo behandelten Patienten erreicht ( $p < 0,001$ ). Die Serumkonzentrationen der knochenspezifischen alka-

lischen Phosphatase und des Osteocalcins waren bei den mit den Paricalcitol-Kapseln behandelten Patienten gegenüber der Placebogruppe signifikant vermindert ( $p < 0,001$ ); diese Abnahmen gehen einher mit der Korrektur des auf den sekundären Hyperparathyreoidismus zurückzuführenden hohen Knochenumsatzes. Bei den mit den Paricalcitol-Kapseln therapierten Patienten fand sich gegenüber den mit Placebo behandelten Patienten keine Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter glomeruläre Filtrationsrate (mit der MDRD-Formel berechnet) und Serumkreatinin. Bei einer signifikant größeren Zahl der mit den Paricalcitol-Kapseln behandelten Patienten konnte im Vergleich zu den mit Placebo behandelten Patienten eine reduzierte Eiweißausscheidung im Urin festgestellt werden (bestimmt mit semiquantitativen Teststreifen).

#### Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Paricalcitol-Kapseln wurde in einer 12-wöchigen, doppel-blinden, placebo-kontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie mit pädiatrischen Patienten in einem Alter von 10 bis 16 Jahren mit CKD-Stadien 3 und 4 untersucht. Während der verblindeten Phase der Studie erhielten insgesamt 18 Patienten Paricalcitol-Kapseln und 18 Patienten Placebo. Das mittlere Alter der Patienten betrug 13,6 Jahre, 69 % waren männlich, 86 % waren Kaukasier und 8 % waren Asiaten. Zweiundsiebzig Prozent (72 %) der mit Paricalcitol behandelten Patienten und 89 % der mit Placebo behandelten Patienten beendeten die 12-wöchige verblindete Behandlungsphase.

Die initiale Dosis für Paricalcitol-Kapseln betrug 1 Mikrogramm dreimal pro Woche. Die iPTH-, Calcium- und Phosphatspiegel wurden alle 2 – 4 Wochen untersucht, mit dem Ziel, die Spiegel innerhalb der KDOQI-Zielbereiche für CKD-Stadien 3 und 4 zu halten. Ab der 4. Behandlungswoche wurden die Dosen ggf. alle 4 Wochen in 1-Mikrogramm-Schritten erhöht, abhängig vom beobachteten Sicherheitsprofil und den Auswertungen der laborchemischen Blutuntersuchungen. Die Dosis konnte bei Bedarf jederzeit um 1 Mikrogramm reduziert werden oder konstant beibehalten werden, wenn der Patient eine 1-Mikrogramm-Dosis erhielt. Die maximal erlaubte Dosis war 3 Mikrogramm dreimal pro Woche.

Im Anschluss an die 12-wöchige verblindete Phase wurden 13 Paricalcitol-Patienten und 16 Placebo-Patienten in einer offenen Phase mit Paricalcitol-Kapseln behandelt. Obwohl die maximal erlaubte Dosis 16 Mikrogramm dreimal pro Woche war, war die höchste eingesetzte Dosis 7 Mikrogramm dreimal pro Woche.

Der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit war der Anteil der Patienten mit CKD-Stadien 3 und 4, der zweimal hintereinander eine mindestens 30%ige Senkung des iPTH-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert erreichte. Der endgültige iPTH-Wert innerhalb der KDOQI-Zielbereiche wurde ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Änderungen der iPTH-Werte im Vergleich zum Ausgangswert in der pädiatrischen Studie mit CKD-Stadien 3 und 4**

Phase/Behandlung	Zweimal hintereinander eine mindestens 30%ige Senkung des iPTH-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert	Finaler iPTH-Wert innerhalb der Zielbereiche* ~
<b>Verblindete Phase</b>		
Placebo	0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)
Paricalcitol	5/18 (27,8 %)**	6/18 (33,3 %)***
<b>Offene Phase</b>		
Placebo zu Paricalcitol	7/16 (43,8 %)	6/16 (37,5 %)
Paricalcitol zu Paricalcitol	7/13 (38,5 %)	2/13 (15,4 %)
* CKD-Stadium 3: 35 bis 69 pg/ml; CKD-Stadium 4: 70 bis 110 pg/ml		
** $p < 0,05$ im Vergleich zu Placebo		
*** $p = 0,128$ im Vergleich zu Placebo		

Während der verblindeten Phase war die mittlere Änderung des iPTH-Spiegels von der ersten Visite zu jeder nachfolgenden Visite in den verschiedenen Gruppen in statistisch signifikantem Ausmaß ( $p < 0,05$ ) unterschiedlich stark ausgeprägt. Ähnlich war die mittlere prozentuale Änderung von der ersten Visite zu jeder nachfolgenden Visite in den verschiedenen Gruppen in signifikantem Ausmaß ( $p < 0,05$ ) verändert. Keine der anderen sekundären Analyseparameter zur Bestimmung der Wirksamkeit zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

#### Chronische Nierenerkrankung Stadium 5

##### Pivotal Studien bei Erwachsenen

Der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit, nämlich mindestens zweimal hintereinander eine mindestens 30%ige Senkung des iPTH-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert, wurde bei 88 % der mit den Paricalcitol-Kapseln therapierten Patienten und bei 13 % der mit Placebo behandelten Patienten erreicht ( $p < 0,001$ ).

##### Pädiatrische klinische Daten mit Zemplar-Injektionslösung (IV)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zemplar IV wurden in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie bei 29 pädiatrischen Patienten im Alter von 5 bis 19 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz, die auf eine Hämodialyse angewiesen sind, überprüft. Die sechs jüngsten Patienten, die mit Zemplar IV behandelt wurden, waren zwischen 5 und 12 Jahren alt. Die Initialdosis betrug 0,04 Mikrogramm/kg Zemplar IV 3-mal wöchentlich bei einem iPTH-Spiegel vor Therapiebeginn unter 500 pg/ml oder 0,08 Mikrogramm/kg 3-mal wöchentlich bei einem iPTH-Spiegel vor Therapiebeginn über oder gleich 500 pg/ml. Die Dosierung von Zemplar wurde auf Grundlage des iPTH-Spiegels im Serum, des Calciums und des Calcium-Phosphat-Produkts in Schritten von 0,04 Mikrogramm/kg erhöht. 67 % der mit Zemplar IV behandelten Patienten und 14 % der mit Placebo behandel-

ten Patienten schlossen die Studie ab. 60 % der Patienten in der Zemplar-IV-Gruppe zeigten zweimal in Folge eine Minderung des vor Therapiebeginn gemessenen iPTH-Spiegels um 30 %. In der Placebo-Gruppe waren es 21 % der Patienten. 71 % der Patienten in der Placebo-Gruppe mussten die Behandlung aufgrund eines starken Anstiegs des iPTH-Spiegels abbrechen. Weder die mit Zemplar IV noch die mit Placebo behandelten Patienten entwickelten eine Hypercalcämie. Für Patienten unter 5 Jahren liegen keine Daten vor.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Paricalcitol wird gut resorbiert. Bei gesunden Probanden lag die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Paricalcitol in einer Dosierung von 0,24 µg/kg KG im Mittel bei ca. 72 %; die maximale Plasmakonzentration ( $C_{max}$ ) von 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) wurde nach 3 h erreicht und die Fläche unter der Kurve ( $AUC_{0-\infty}$ ) betrug 5,25 ng · h/ml (12,60 pmol·h/ml). Bei hämodialyse- bzw. peritonealdialysepflichtigen Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit im Mittel 79 % bzw. 86 %, mit einer oberen Grenze von 93 % bzw. 112 % bei einem 95%igen Konfidenzintervall. In einer bei gesunden Probanden durchgeführten Untersuchung zum Einfluss der Nahrungsaufnahme waren die  $C_{max}$ - und  $AUC_{0-\infty}$ -Werte bei Einnahme von Paricalcitol zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit gegenüber der Verabreichung unter Nüchternbedingungen unverändert. Demnach können Zemplar-Kapseln von den Mahlzeiten unabhängig eingenommen werden.

Bei gesunden Probanden stiegen die  $C_{max}$  und die  $AUC_{0-\infty}$  im Dosisbereich zwischen 0,06 und 0,48 µg/kg KG dosisproportional an. Bei wiederholter täglicher oder dreimal wöchentlicher Verabreichung wurde bei gesunden Probanden innerhalb von sieben Tagen der *Steady State* erreicht.

### Verteilung

Paricalcitol wird weitgehend (zu > 99 %) an Plasmaproteine gebunden. Der Quotient aus der Paricalcitolkonzentration im Blut und der Paricalcitolkonzentration im Plasma lag im Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 10 ng/ml (0,024 bis 24 pmol/ml) bei durchschnittlich 0,54. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Anlagerung des Wirkstoffs an die Blutzellen sehr gering ist. Nach Verabreichung einer Paricalcitol-Dosis von 0,24 µg/kg wurde bei gesunden Erwachsenen im Mittel ein scheinbares Verteilungsvolumen von 34 Litern gemessen.

### Biotransformation

Nach oraler Verabreichung einer <sup>3</sup>H-Paricalcitol-Dosis von 0,48 µg/kg wurde die Ausgangssubstanz umfangreich verstoffwechselt, wobei lediglich ca. 2 % der Dosis unverändert mit den Fäzes ausgeschieden wurden und im Urin überhaupt keine Ausgangssubstanz wiedergefunden wurde. Ungefähr 70 % der Radioaktivität wurde mit den Fäzes ausgeschieden, während 18 % im Urin wiedergefunden wurden. Der überwiegende Teil der systemischen Exposition stammte von der Ausgangssubstanz. Zwei Metabolite von im Vergleich zu Paricalcitol quantitativ untergeordneter Bedeutung wurden im menschlichen Plasma nachgewiesen. Einer dieser beiden Metaboliten wurde als 24(R)-Hydroxyparicalcitol identifiziert, während der andere nicht identifiziert ist. 24(R)-Hydroxyparicalcitol erwies sich in einem *In-vivo*-Rattenmodell der Parathormonunterdrückung als weniger wirksam als Paricalcitol.

Aus *in vitro* erhobenen Befunden kann geschlossen werden, dass Paricalcitol durch verschiedene Leberenzyme und extrahepatische Enzyme, unter anderem auch durch das mitochondriale Enzym CYP24 sowie durch CYP3A4 und UGT1A4, metabolisiert wird. Zu den identifizierten Metaboliten gehören die Stoffwechselprodukte der 24(R)-Hydroxylierung, der 24,26- und 24,28-Dihydroxylierung sowie der direkten Glukuronidierung.

### Elimination

Paricalcitol wird hauptsächlich hepatobiliär ausgeschieden.

Bei gesunden Probanden lag die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Paricalcitol im untersuchten Dosisbereich zwischen 0,06 und 0,48 µg/kg KG bei 5 – 7 h. Das Ausmaß der Kumulation entsprach der Halbwertszeit und Dosierungshäufigkeit. Die Durchführung einer Hämodialyse hat keine nennenswerte Auswirkung auf die Elimination von Paricalcitol.

### Spezielle Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde bei Patienten über 65 Jahren nicht untersucht.

#### Kinder

Die Pharmakokinetik einer einzelnen 3-Mikrogramm-Dosis von Paricalcitol wurde bei pädiatrischen Patienten, in einem Alter von 10 bis 16 Jahren und CKD-Stadium 3 (n = 6) und CKD-Stadium 4 (n = 6), charakterisiert. Bei Patienten mit CKD-Stadium 3 war  $C_{max}$  0,12 ± 0,06 ng/ml und  $AUC_{0-\infty}$  2,63 ± 0,76 ng·h/ml. Bei Patienten mit CKD-Stadium 4 betrug  $C_{max}$  0,14 ± 0,05 ng/ml und  $AUC_{0-\infty}$  3,12 ± 0,91 ng·h/ml. Die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  von Paricalcitol betrug bei Patienten mit CKD-Stadien 3 und 4 jeweils 13,3 ± 4,3 Stunden bzw. 15,2 ± 4,4 Stunden.

Die Paricalcitolwerte für  $C_{max}$ , AUC und  $t_{1/2}$  waren bei den pädiatrischen Patienten in einem Alter von 10 bis 16 Jahren für die CKD-Stadien 3 und 4 vergleichbar.

#### Geschlecht

Nach Einmalgabe von Dosen zwischen 0,06 und 0,48 Mikrogramm/kg erwies sich die Pharmakokinetik von Paricalcitol als geschlechtsunabhängig.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

In einer mit Zemplar IV durchgeführten Studie wurde die Bereitstellung (Disposition) von Paricalcitol (0,24 µg/kg KG) bei Patienten

mit geringer (n = 5) und mittelgradiger (n = 5) Leberinsuffizienz (nach der Child-Pugh-Methode) mit derjenigen bei Lebergesunden verglichen (n = 10). Die Pharmakokinetik von ungebundenem Paricalcitol erwies sich über das gesamte in dieser Studie untersuchte Leberfunktionsspektrum hinweg als vergleichbar. Bei Patienten mit geringer bis mittelgradiger Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Der Einfluss einer hochgradigen Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde nicht untersucht.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Paricalcitol nach Einmalgabe wurde bei Patienten mit CKD-Stadium 3 bzw. mittelgradiger Niereninsuffizienz (n = 15, GFR = 36,9 – 59,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), CKD-Stadium 4 bzw. hochgradiger Niereninsuffizienz (n = 14, GFR = 13,1 – 29,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und CKD-Stadium 5 oder terminaler Niereninsuffizienz [n = 14 unter Hämodialyse (HD) und n = 8 unter Peritonealdialyse (PD)] untersucht. Ähnlich wie bei körpereigenem 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> war die Pharmakokinetik von Paricalcitol nach oraler Gabe durch die Niereninsuffizienz signifikant verändert (siehe Tabelle 5). Gegenüber gesunden Probanden wiesen Patienten mit CKD-Stadien 3, 4 und 5 eine verminderte scheinbare Clearance (CL/F) sowie eine verlängerte Halbwertszeit auf.

**Tabelle 5: Vergleich pharmakokinetischer Kenngrößen (MW ± SD) bei Patienten in verschiedenen Stadien der chronischen Niereninsuffizienz und gesunden Probanden**

Pharmakokinetische Kenngröße	Nieren-gesunde	CKD-Stadium 3	CKD-Stadium 4	CKD-Stadium 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Dosis (µg/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F (l/h)	3,6 ± 1,0	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8
t <sub>1/2</sub> (h)	5,9 ± 2,8	16,8 ± 2,6	19,7 ± 7,2	13,9 ± 5,1	17,7 ± 9,6
f <sub>u</sub> * (%)	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,08

\* bei einer Paricalcitolkonzentration von 15 nM gemessen

Nach oraler Gabe der Paricalcitol-Kapseln war das pharmakokinetische Profil von Paricalcitol bei chronischer Nierenerkrankung der Stadien 3 bis 5 vergleichbar. Daher sind mit Ausnahme der empfohlenen keine speziellen Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Toxizitätsstudien mit wiederholten Gaben bei Nagetieren und Hunden beobachteten Befunde lassen sich im Allgemeinen auf die calcämische Aktivität von Paricalcitol zurückführen.

Effekte, die nicht sicher auf die Hypercalcämie zurückzuführen sind, waren Leukopenie und Thymusatrophie bei Hunden und veränderte aktivierte partielle Prothrombinzeit (APTT) (erhöht bei Hunden, erniedrigt bei Ratten). Änderungen der weißen Blutkörperchen wurden in klinischen Studien mit Paricalcitol nicht festgestellt.

Paricalcitol beeinflusste die Fruchtbarkeit von Ratten nicht. Auch konnte bei Ratten und Kaninchen kein Hinweis auf teratogene Aktivität festgestellt werden. Die Anwendung von hohen Dosierungen anderer Vitamin-D-Präparate während der Schwangerschaft von Tieren führte zu Teratogenese. Paricalcitol beeinflusste die fetale Lebensfähigkeit und erhöhte signifikant die peri- und postnatale Mortalität von neugeborenen Ratten, wenn es in maternal toxischen Dosen verabreicht wurde.

Eine Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Testverfahren zur Bestimmung der Genotoxizität zeigte kein genotoxisches Potenzial für Paricalcitol.

Karzinogenitätsstudien bei Nagetieren ließen keine besonderen Risiken für die Anwendung am Menschen erkennen.

Die verabreichten Dosen und/oder die systemische Exposition von Paricalcitol waren geringgradig höher als therapeutische Dosen/systemische Exposition.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Kapselinhalt

Mittelkettige Triglyzeride  
Ethanol  
Butylhydroxytoluol (Ph. Eur.)

#### Kapselhülle

1 Mikrogramm	2 Mikrogramm
Gelatine	Gelatine
Glycerol	Glycerol
Gereinigtes Wasser	Gereinigtes Wasser
Titandioxid (E 171)	Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)	Eisen(III)-oxid (E 172)
	Eisenoxidhydrat (E 172)

Schwarze Drucktinte

Propylenglycol

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Poly(phthalsäure-co-vinylacetat)

Macrogol 400

Ammoniumhydroxid-Lösung 28 %

**6.2 Inkompatibilitäten**

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/Fluorpolymer/Aluminium-Blisterstreifen, die 7 Kapseln enthalten. Eine Faltschachtel enthält 4 Blisterstreifen mit insgesamt 28 Kapseln.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**

AbbVie Deutschland GmbH &amp; Co. KG

Knollstraße

67061 Ludwigshafen

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Zemplar 1 Mikrogramm Weichkapseln: 68911.00.00

Zemplar 2 Mikrogramm Weichkapseln: 68912.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 01. Februar 2008

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10. Juli 2012

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2022

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

LAB-10015