

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paricalcitol Heaton 1 mikrogram měkké tobolky

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka přípravku Paricalcitol Heaton obsahuje 1 mikrogram parikalcitolu.

#### Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna měkká tobolka obsahuje 1,42 mg ethanolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

Šedé, oválné, měkké želatinové tobolky velikosti 2, obsahující čirý roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 TERAPEUTICKÉ INDIKACE

Přípravek Paricalcitol Heaton je indikován u dospělých a pediatrických pacientů ve věku 10 až 16 let k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4.

Přípravek Paricalcitol Heaton je indikován u dospělých pacientů k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickým onemocněním ledvin stadia 5 u pacientů, kteří podstupují hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

##### Dávkování

##### Chronické onemocnění ledvin, stádium 3 a 4

Přípravek Paricalcitol Heaton se užívá buď jednou denně, nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den.

##### *Úvodní dávka*

Úvodní dávka přípravku se odvozuje od výchozích hladin intaktního parathyroidního hormonu PTH (iPTH).

Tabulka 1. Úvodní dávka

Výchozí hladina iPTH	Denní dávka	Dávkování třikrát týdně*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogramy
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrogramy	4 mikrogramy

\*Neužívat častěji než každý druhý den

##### *Titrace dávky*

Dávkování musí být stanoveno individuálně, v závislosti na sérových nebo plazmatických hladinách iPTH, včetně monitorování sérových hladin kalcia a fosforu. Tabulka 2 uvádí navrhovaný postup k titraci dávek.

Tabulka 2. Titrace dávky

Hladina iPTH ve vztahu k výchozím hodnotám	Úprava dávek ve 2 až 4týdenních intervalech	
	Denní dávka	Dávkování třikrát týdně <sup>1</sup>
Stejná nebo zvýšená	Zvýšení	Zvýšení
Snížení o < 30 %	1 mikrogram	2 mikrogramy
Snížení o ≥ 30 %, ≤ 60 %	Beze změny	Beze změny
Snížení o > 60 %	Snížení <sup>2</sup>	Snížení <sup>2</sup>
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogramy

<sup>1</sup> Neužívat častěji než každý druhý den.

<sup>2</sup> Jestliže pacient užívá nejnižší dávku v dávkovacím schématu jednou denně nebo třikrát týdně, a je nutné snížení dávky, lze snížit i frekvenci dávkování.

Sérové hladiny kalcia mají být pečlivě sledovány po zahájení léčby a v průběhu období titrace dávek. Pokud je zjištěna hyperkalcemie nebo přetrvává zvýšení kalcio-fosfátového produktu nad 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>), je nutné dávku kalciového vazače fosfátů snížit nebo jeho podávání přerušit. Alternativně je také možno snížit nebo dočasně léčbu přípravkem Paricalcitol Heaton přerušit. Je-li léčba přípravkem Paricalcitol Heaton přerušena, tak se při jejím opětovném nasazení, jakmile jsou sérové hladiny kalcia a kalcio-fosfátového produktu v požadovaném rozmezí, musí začít s nižší dávkou.

#### Chronické onemocnění ledvin, stadium 5

Přípravek Paricalcitol Heaton se užívá třikrát týdně každý druhý den.

#### *Úvodní dávka*

Úvodní dávka přípravku Paricalcitol Heaton v mikrogramech se odvozuje od výchozích hladin iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7] až do maximální úvodní dávky 32 mikrogramů.

#### *Titrace dávky*

Následné dávkování musí být stanoveno individuálně, v závislosti na hladinách iPTH a sérových hladinách kalcia a fosforu. Navrhovaná titrace dávek tobolek parikalcitolu se vypočítá z následujícího vzorce:

$$\text{Titrační dávka (mikrogramy)} = \frac{\text{nejaktuálnější hladina iPTH (v pg/ml)}}{60}$$

nebo

$$\text{Titrační dávka (mikrogramy)} = \frac{\text{nejaktuálnější hladina iPTH (v pmol/l)}}{7}$$

Sérové hladiny kalcia a fosforu mají být pečlivě sledovány po zahájení léčby, během období titrace dávek a při společném užívání se silnými inhibitory P450 3A. Pokud jsou pozorovány zvýšené sérové hladiny kalcia nebo zvýšení součinu Ca x P a pacient užívá kalciové vazače fosfátů, je třeba dávku kalciových vazačů fosfátů snížit, nebo lék vysadit, případně lze pacienta převést na jiný vazač fosfátů bez obsahu kalcia.

Je-li hladina sérového kalcia > 11,0 mg/dl (2,8 mmol/l), hodnota součinu Ca x P > 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml, má být dávka snížena na dávku o 2 až 4 mikrogramů nižší, než je dávka vypočtená dle nejaktuálnějšího iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Jsou-li potřeba další úpravy, pak má být dávka tobolek parikalcitolu snížena nebo dávkování přerušeno, dokud se tyto parametry neznormalizují.

I když hladina iPTH dosahuje požadovaného rozmezí (150-300 pg/ml), mohou být z důvodu dosažení stabilní hladiny iPTH nutné malé, individuálně přizpůsobené úpravy dávkování. V situacích, kdy jsou hladiny iPTH, Ca či P sledovány s menší frekvencí než jednou týdně, je oprávněné užít nižší úvodní dávku a pozvolnější titraci dávky.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Porucha funkce jater*

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není potřeba žádná úprava dávkování. Nejsou žádné zkušenosti s dávkováním u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 5.2).

##### *Transplantace ledviny*

Pacienti po transplantaci ledviny s chronickým onemocněním ledvin (CKD) stadia 3 a 4 a sekundárním hyperparathyroidismem nebyli v klinických studiích fáze 3 studováni. Na základě údajů publikovaných v literatuře je počáteční dávka a algoritmus titrace dávky u pacientů po transplantaci ledviny s CKD stadia 3 a 4 a se sekundárním hyperparathyroidismem stejný jako u pacientů s CKD stadia 3 a 4 bez transplantace ledviny a sekundárním hyperparathyroidismem. Sérové hladiny vápníku a fosforu mají být pečlivě monitorovány po zahájení léčby, během titrační periody a při současném podávání silných inhibitorů cytochromu P450 3A.

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Paricalcitol Heaton u dětí ve věku do 10 let nebyly dosud stanoveny.

#### Chronické onemocnění ledvin, stádium 3 a 4 (pacienti ve věku od 10 do 16 let)

##### *Úvodní dávka*

Doporučená počáteční dávka tobolek parikalciolu je 1 mikrogram, podávaná třikrát týdně, ne častěji než jednou za dva dny.

##### *Titrace dávky*

Následné dávkování má být individuální a založené na iPTH, sérových hladinách vápníku a fosforu tak, aby byla udržována hladina iPTH mezi 35 a 69 pg/ml (stádium 3) nebo 70 a 110 pg/ml (stádium 4).

Dávka parikalciolu může být postupně zvyšována o 1 mikrogram každé 4 týdny, s dodržением režimu dávkování třikrát týdně. Dávka může být kdykoli snížena o 1 mikrogram nebo může být udržována, pokud pacient dostává dávku 1 mikrogram. Podávání parikalciolu může být zastaveno, vyžaduje-li pacient snížení dávky při dávkování 1 mikrogram třikrát týdně, a opět zahájeno, když je potřeba. Maximální dávka podávaná v klinické studii byla 7 mikrogramů v jednotlivé dávce.

#### Chronické onemocnění ledvin, stádium 5

Účinnost přípravku Paricalcitol Heaton u dětí s CKD stadia 5 nebyla dosud stanovena.

##### *Starší pacienti*

Nebyly pozorovány žádné celkové rozdíly v bezpečnosti a účinnosti mezi staršími pacienty (65-75 let) a pacienty mladšími, nelze však vyloučit vyšší citlivost u některých starších jedinců.

#### Způsob podání

Přípravek Paricalcitol Heaton může být užíván spolu s jídlem nebo bez jídla.

### **4.3 Kontraindikace**

Paricalcitol nesmí být podán pacientům s prokázanou intoxikací vitaminem D, hyperkalcemií nebo hypersenzitivitou na paricalcitol nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Nadměrná suprese parathormonu může mít za následek zvýšení hladin kalcia v séru a může vést k nízkoobratovému metabolickému kostnímu onemocnění. Pro dosažení odpovídajících fyziologických výsledků je nutné monitorování pacienta a individuální titrace dávky.

Pokud se rozvine klinicky významná hyperkalcemie a pacient dostává kalciové vazáče fosfátů, je nutné jejich dávku snížit nebo jejich podávání přerušit.

Chronická hyperkalcemie může být spojena s generalizovanou cévní kalcifikací a kalcifikací jiných měkkých tkání.

Současně s parikalcitolem nemají být užívány léčivé přípravky obsahující fosfáty nebo vitamin D z důvodu zvýšeného rizika vzniku hyperkalcemie a zvýšení součinu Ca x P (viz bod 4.5).

Toxicita digitalisu je znásobena při hyperkalcemii jakéhokoli původu, je tedy zapotřebí opatrnosti, pokud je digitalis předepsán spolu s parikalcitolem (viz bod 4.5).

U predialyzovaných pacientů může parikalcitol zvyšovat, stejně jako jiné aktivátory receptorů vitaminu D, hladinu kreatininu v séru, a tím snižovat odhadovanou glomerulární filtraci (estimated glomerular filtration rate (eGFR)), avšak bez změny skutečných hodnot glomerulární filtrace (glomerular filtration rate (GFR)).

Opatrnosti je zapotřebí při současném podávání parikalcitolu s ketokonazolem (viz bod 4.5).

#### Upozornění týkající se pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje malé množství ethanolu (alkoholu), méně než 100 mg na 1 mikrogramovou tobolku, což může mít škodlivý vliv na osoby trpící závislostí na alkoholu (viz body 2 a 4.2). Toto je třeba vzít v úvahu rovněž v případě těhotných nebo kojících žen, dětí a vysoce rizikových skupin pacientů, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### *Ketokonazol*

Ketokonazol je známým nespecifickým inhibítozem některých enzymů cytochromu P450. Dostupná data z *in vivo* a *in vitro* analýz naznačují, že ketokonazol může interagovat s enzymy, které jsou zodpovědné za metabolismus parikalcitolu a jiných analogů vitaminu D. Při současném podávání parikalcitolu s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti. Účinek vícečetných dávek ketokonazolu užívaných v dávce 200 mg dvakrát denně (BID) po dobu 5 dnů na farmakokinetiku tobolek parikalcitolu byl studován u zdravých osob.  $C_{max}$  parikalcitolu byl ovlivněn minimálně, ale  $AUC_{0-\infty}$  byl v přítomnosti ketokonazolu přibližně zdvojnásoben.

Průměrný poločas rozpadu parikalcitolu byl v přítomnosti ketokonazolu 17,0 hodin v porovnání s poločasem 9,8 hodin, pokud byl parikalcitol podáván samostatně (viz bod 4.4). Výsledky této studie ukazují, že po perorálním nebo intravenózním podáním parikalcitolu není maximální zvýšení  $AUC_{inf}$  parikalcitolu, pramenící z jeho interakce s ketokonazolem, pravděpodobně větší než přibližně dvojnásobné.

Specifické interakční studie nebyly provedeny. Toxicita digitalisu je znásobena při hyperkalcemii jakéhokoli původu, proto je třeba opatrnosti, je-li digitalis předepsán současně s parikalcitolem.

Současně s parikalcitolem nemají být užívány léčivé přípravky obsahující fosfáty nebo vitamin D z důvodu zvýšeného rizika vzniku hyperkalcemie a zvýšení součinu Ca x P (viz bod 4.4).

Vysoké dávky přípravků s obsahem kalcia nebo thiazidových diuretik mohou zvýšit riziko hyperkalcemie.

Přípravky obsahující magnesium (např. antacida) nemají být užívány současně s přípravky obsahujícími vitamin D, protože může dojít ke vzniku hypermagnesemie. Přípravky obsahující hliník (např. antacida, vazáče fosfátů) nemají být dlouhodobě podávány zároveň s léčivými přípravky obsahujícími vitamin D, protože může dojít ke zvýšení obsahu hliníku v krvi a projevu toxického účinku hliníku na kosti.

Léčiva, která narušují střevní absorpci vitaminů rozpustných v tucích, jako je kolestyramin, mohou narušovat absorpci přípravku Paricalcitol Heaton.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

##### Těhotenství

Neexistují adekvátní údaje o použití paricalcitolu u těhotných žen. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko při jeho použití u lidí není známo, z tohoto důvodu nesmí být paricalcitol u těhotných žen užíván, pokud to není nezbytně nutné.

##### Kojení

Není známo, zda je paricalcitol vylučován do lidského mateřského mléka. Studie na zvířatech ukázaly, že paricalcitol nebo jeho metabolity jsou v malém množství vylučovány do mateřského mléka. Při rozhodování, zda pokračovat/přerušit kojení nebo pokračovat/přerušit léčbu paricalcitem, je třeba vzít v úvahu přínos kojení pro dítě a přínos léčby paricalcitem pro ženu.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Paricalcitol Heaton má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

##### Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnost tobolek paricalcitolu byla hodnocena ve třech 24týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích s 220 dospělými pacienty s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4 a v jedné 12týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované multicentrické klinické studii zahrnující 88 dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 5. Navíc existuje postmarketingová zkušenost s tobočkami paricalcitolu ze tří dodatečných studií a zkušenost u pediatrické populace ze dvou studií. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených paricalcitem byly hyperkalcemie a zvýšení kalcio-fosfátového produktu. V klinických studiích stadia 3/4 a 5 byl výskyt hyperkalcemie u přípravku obsahujícího paricalcitol 2 % (3 pacienti ze 167) ve srovnání s placebem 0 % (0 pacientů ze 137) a zvýšení kalcio-fosfátového produktu bylo u přípravku obsahujícího paricalcitol 11 % (19 pacientů ze 167) ve srovnání s placebem 6 % (8 pacientů ze 137).

##### Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Všechny nežádoucí účinky spojené s přípravkem obsahujícím paricalcitol ve formě tobolek jsou uvedeny v tabulce 3 podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA, preferovaných názvů a frekvence. Jsou používány tyto kategorie frekvencí: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3. Nežádoucí účinky přípravku obsahujícího paricalcitol ve formě tobolek v klinických studiích a z postmarketingového období

Třídy orgánových systémů	Frekvence*	Nežádoucí účinek
--------------------------	------------	------------------

Infekce a infestace	Méně časté	Pneumonie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
	Není známo*	Angioedém, laryngeální edém
Endokrinní poruchy	Méně časté	Hypoparathyroidismus
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperkalcemie, hyperfosfatemie
	Méně časté	Snížení chuti k jídlu, hypokalcemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závratě, dysgeuzie, bolest hlavy
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Abdominální diskomfort, bolest horní poloviny břicha, zácpa, průjem, sucho v ústech, gastroezofágální reflux, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Méně časté	Akné, pruritus, vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Méně časté	Svalové křeče, myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Citlivost prsů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Méně časté	Astenie, malátnost, periferní edém, bolest
Vyšetření	Časté	Zvýšení kalcio-fosfátového produktu
	Méně časté	Zvýšení kreatininu v krvi†, abnormální hodnoty jaterních enzymů

\* Frekvenci nežádoucích účinků z postmarketingových zkušeností nelze určit a byly hlášeny jako „Není známo“.

† Tento nežádoucí účinek byl pozorován ve studiích u predializovaných pacientů (viz také bod 4.4).

### Pediatrická populace

U dětí starších 10 let je povaha bezpečnostního profilu podobná tomu, který lze pozorovat u dospělých. Nežádoucí účinky u pacientů léčených parikalcitolem zahrnovaly hyperkalcemii (4/47, 9 %), hyperfosfatemii (2/47, 4 %), bolest hlavy (1/47, 2 %) a nauzeu (1/47, 2 %).

### **Hlášení podezření na nežádoucí účinky**

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře [sukl.gov.cz/nezadouciucinky](http://sukl.gov.cz/nezadouciucinky)

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv  
 Šrobárova 49/48  
 100 00 Praha 10  
 e-mail: [farmakovigilance@sukl.gov.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.gov.cz)

## 4.9 Předávkování

Nadměrné užívání přípravku Paricalcitol Heaton může vést k hyperkalcemii, hyperkalciurii, hyperfosfatemii a nadměrné supresi parathyroidního hormonu. Zvýšený příjem kalcia a fosfátů spolu s užíváním přípravku Paricalcitol Heaton může vést k podobným abnormalitám.

Léčba pacientů s klinicky významnou hyperkalcemií spočívá v okamžitém snížení dávky paricalcitolu nebo přerušení léčby paricalcitem, dále zahrnuje dietu se sníženým přísunem kalcia a vysazení kalciových suplementů, mobilizaci pacientů, sledování dysbalancí tekutin a elektrolytů, analýzy elektrokardiografických abnormalit (především u pacientů užívajících digitalis) a hemodialýzy nebo peritoneální dialýzy proti dialyzátu bez obsahu kalcia, což je podmínkou.

Známky a příznaky intoxikace vitamínem D, spojené s hyperkalcemií zahrnují:

Časné: slabost, bolest hlavy, somnolence, nauzea, zvracení, sucho v ústech, zácpa, bolest svalů, bolest v kostech a kovová pachuť.

Pozdní: anorexie, úbytek tělesné hmotnosti, konjunktivitida (kalcifikační), pankreatitida, fotofobie, rinorea, pruritus, hypertermie, snížení libida, zvýšení BUN, hypercholesterolemie, zvýšení AST a ALT, ektopické kalcifikace, hypertenze, srdeční arytmie, somnolence, úmrtí a vzácně rozvinutá psychóza.

Hladiny sérového kalcia je třeba opakovaně sledovat, dokud nedojde k normalizaci kalcemie.

Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparathyroidální léčiva, ATC kód: H05BX02

#### Mechanismus účinku

Paricalcitol je syntetický, biologicky aktivní analog vitamínu D kalcitriolu s úpravou na postranním řetězci (D2) a kruhu A (19-nor). Na rozdíl od kalcitriolu je paricalcitol selektivní aktivátor receptoru vitamínu D (VDR). Paricalcitol selektivně zvyšuje aktivaci VDR v příštítných tělískách, aniž by zvyšoval aktivaci VDR ve střevě a je méně účinný na kostní resorpci. Paricalcitol rovněž zvyšuje regulaci receptoru citlivého na kalcium v příštítných tělískách. Výsledkem této regulace je snížení hladin parathormonu (PTH) paricalcitem inhibicí proliferace příštítných tělísek a snížením syntézy a sekrece PTH s minimálním dopadem na hladiny kalcia a fosforu. Paricalcitol může působit přímo na kostní buňky s cílem zachovat kostní objem a zlepšit mineralizační povrchy. Úprava abnormálních hladin PTH s normalizací homeostázy kalcia a fosforu může zabránit vzniku metabolického kostního onemocnění při chronickém onemocnění ledvin nebo ho léčit.

#### Klinická účinnost

##### Chronické onemocnění ledvin, stádium 3 a 4

###### *Pivotní studie u dospělých*

Primárního cíle z hlediska účinnosti, jenž byl definován jako nejméně dvě po sobě jdoucí snížení iPTH o  $\geq 30$  % oproti výchozí hodnotě, bylo dosaženo u 91 % pacientů léčených paricalcitem ve formě tobolek a u 13 % pacientů léčených placebem ( $p < 0,001$ ). Sérová kostní specifická alkalická fosfatáza jako sérový osteokalcin byly u pacientů léčených paricalcitem ve formě tobolek ve srovnání s placebem signifikantně sníženy ( $p < 0,001$ ), což souvisí s úpravou vysokého kostního obratu z důvodu sekundárního hyperparathyroidismu. U pacientů léčených paricalcitem ve formě tobolek nebylo ve srovnání s pacienty léčenými placebem pozorováno zhoršení žádného z parametrů renálních funkcí při hodnocení rychlosti glomerulární filtrace a sérového kreatininu (dle rovnice MDRD = Modification of

Diet in Renal Disease). Signifikantně vyšší množství pacientů léčených parikalciolem ve formě tobolek zaznamenalo ve srovnání s pacienty léčenými placebem snížení množství bílkoviny v moči, jež bylo hodnoceno semikvantitativně pomocí diagnostického proužku.

#### *Pediatriká populace*

Bezpečnost a účinnost parikalciolu ve formě tobolek byly hodnoceny v 12týdenní, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, randomizované, multicentrické studii u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 16 let s CKD stadia 3 a 4. Celkem 18 pacientů dostávalo parikalciol ve formě tobolek a 18 pacientů dostávalo placebo během zaslepené fáze studie. Průměrný věk pacientů byl 13,6 let, 69 % bylo ženského pohlaví, 86 % bylo kavkazské rasy a 8 % byli Asijci. Sedmdesát dva procent (72 %) pacientů léčených parikalciolem a 89 % pacientů léčených placebem dokončilo 12týdenní zaslepenou fázi léčby.

Úvodní dávka parikalciolu ve formě tobolek byla 1 mikrogram třikrát týdně. iPTH, sérové hladiny kalcia a fosforu byly monitorovány každé 2 až 4 týdny s cílem udržovat tyto hladiny v rozmezí pro CKD stadia 3 a 4. Počínaje týdnem 4 mohly být dávky postupně zvyšovány o 1 mikrogram každé 4 týdny v závislosti na sledování bezpečnosti a vyhodnocování krevního obrazu. Dávka mohla být kdykoli snížena o 1 mikrogram nebo udržována, pokud pacient dostával dávku 1 mikrogram. Maximální dovolená dávka byly 3 mikrogramy třikrát týdně.

Po 12týdenní zaslepené fázi bylo 13 pacientů, kteří dostávali parikalciol, a 16 pacientů, kteří dostávali placebo, léčeno v otevřené fázi parikalciolem ve formě tobolek. Ačkoli byla maximální dovolená dávka 16 mikrogramů třikrát týdně, nejvyšší podávaná dávka byla 7 mikrogramů třikrát týdně.

Primárním cílem účinnosti byl poměr pacientů ve stadiu 3 a 4, kteří dosáhli dvě po sobě jdoucí  $\geq 30\%$  snížení hladin iPTH oproti výchozím hodnotám. Byly hodnoceny také konečné hladiny iPTH v rámci cílového rozmezí. Výsledky viz tabulka 4.

Tabulka 4. Pediatriká studie - změny v iPTH od výchozích hodnot u CKD stadia 3 a 4

Fáze/Léčba	Dvě po sebe jdoucí $\geq 30\%$ snížení hladin iPTH oproti výchozím hodnotám	Konečné hladiny iPTH v rámci cílového rozmezí*
Zaslepená fáze		
Placebo	0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)
Parikalciol	5/18 (27,8 %)**	6/18 (33,3 %)**
Otevřená fáze		
Z placebo na parikalciol	7/16 (43,8 %)**	6/16 (37,5 %)**
Z parikalciolu na parikalciol	5/13 (38,5 %)**	2/13 (15,4 %)**
* CKD stadium 3: 35 to 69 pg/ml; CKD stadium 4: 70 to 110 pg/ml. ** $p < 0,05$ ve srovnání s placebem *** $p = 0,128$ ve srovnání s placebem		

Během zaslepené fáze byl rozdíl mezi skupinami v průměrné změně z výchozí hladiny iPTH ke každé další návštěvě statisticky významný ( $p < 0,05$ ). Podobně byl statisticky významný ( $p < 0,05$ ) rozdíl mezi skupinami v průměrné procentuální změně z výchozí hladiny ke každé další návštěvě. U žádné z dalších analýz sekundární účinnosti nebyl statisticky významný rozdíl mezi skupinami.

#### Chronické onemocnění ledvin, stadium 5

##### *Pivotní studie u dospělých*

Primárního cíle účinnosti, jež byl definován jako nejméně dvě po sobě jdoucí snížení iPTH o  $\geq 30\%$  oproti výchozí hodnotě, bylo dosaženo u 88 % pacientů léčených tobolekami parikalciolem ve formě tobolek a u 13 % pacientů léčených placebem ( $p < 0,001$ ).

Pediatriká klinická data, vztahující se k přípravku obsahujícího parikalцитol ve formě injekce (i.v.)  
Bezpečnost a účinnost přípravku obsahujícího parikalцитol podávaný intravenózně byly hodnoceny v 12týdenní randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované studii s 29 pediatrickými pacienty ve věku 5–19 let v konečném stadiu onemocnění ledvin na hemodialýze. Šesti nejmladším pacientům, kteří byli v této studii léčeni přípravkem obsahujícím parikalцитol podávaný intravenózně, bylo 5–12 let. Úvodní dávka přípravku obsahujícího parikalцитol podávaná intravenózně byla 0,04 mikrogramů/kg třikrát týdně v závislosti na výchozí hodnotě iPTH menší než 500 pg/ml, nebo 0,08 mikrogramů/kg třikrát týdně v závislosti na výchozí hodnotě iPTH  $\geq$  500 pg/ml. Dávka přípravku obsahujícího parikalцитol podávaná intravenózně byla upravována po přírůstcích 0,04 mikrogramů/kg v závislosti na hodnotách sérového iPTH, kalcia a součinu Ca x P. Tuto studii dokončilo 67 % pacientů léčených přípravkem obsahujícím parikalцитol podávaný intravenózně a 14 % pacientů dostávajících placebo. Celkem 60 % subjektů ze skupiny pacientů léčených přípravkem obsahujícím parikalцитol podávaný intravenózně zaznamenalo 2 po sobě jdoucí 30% poklesy iPTH oproti výchozím hodnotám, v porovnání s 21 % pacientů ve skupině léčené placebem. 71 % pacientů léčených placebem bylo ze studie vyřazeno kvůli nadměrnému zvýšení hodnot iPTH. Hyperkalcemie nevznikla u žádného ze sledovaných subjektů, jak ve skupině pacientů léčených přípravkem obsahujícím parikalцитol podávaný intravenózně, tak ve skupině pacientů na placebo. Nejsou dostupné žádné údaje o pacientech mladších 5 let.

## 5.2. Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Parikalцитol je velmi dobře vstřebáván. Průměrná absolutní biologická dostupnost parikalцитolu po perorálním podání v dávce 0,24 mikrogramů/kg byla u zdravých dospělých subjektů přibližně 72 %; maximální plazmatická koncentrace ( $C_{max}$ ) byla za 3 hodiny po podání 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) a plocha pod křivkou koncentrace/čas ( $AUC_{0-\infty}$ ) byla 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Průměrná absolutní biologická dostupnost byla u pacientů na hemodialýze 79 % a u pacientů na peritoneální dialýze 86 % s horní hranicí 93 % u hemodialýzy a 112 % u peritoneální dialýzy při 95% intervalu spolehlivosti. Studie hodnotící interakci s potravou provedená u zdravých subjektů ukázala, že  $C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  zůstávaly beze změn při podání parikalцитolu spolu s vysoce tučným jídlem v porovnání se stavem nalačno. Z tohoto důvodu může být přípravek Parikalцитol Heaton užíván nezávisle na jídle.

$C_{max}$  a  $AUC_{0-\infty}$  parikalцитolu se u zdravých dospělých subjektů proporcionálně zvyšovaly v dávkovacím rozmezí od 0,06 do 0,48 mikrogramů/kg. Po vícečetném dávkování u zdravých subjektů, ať při podávání denně nebo třikrát týdně, byla expozice v ustáleném stavu dosažena během sedmi dnů.

### Distribuce

Parikalцитol se rozsáhle váže na plazmatické proteiny (> 99 %). Poměr mezi hladinou parikalцитolu v krvi a jeho koncentrací v plazmě byl v průměru 0,54 v rozmezí koncentrací od 0,01 do 10 ng/ml (0,024 do 24 pmol/ml), což ukazuje, že velmi malé množství léčiva přechází do krevních buněk. Průměrný zdánlivý distribuční objem po podání parikalцитolu v dávce 0,24 mikrogramů/kg byl u zdravých dospělých subjektů 34 litrů.

### Biotransformace

Po perorálním podání dávky 0,48 mikrogramů/kg 3H-parikalцитolu byla výchozí léčivá látka rozsáhle metabolizována a pouze asi 2 % dávky se vyloučilo v nezměněné formě ve stolici, přičemž v moči nebyla detekována žádná výchozí látka. Přibližně 70 % radioaktivity bylo vyloučeno stolicí a 18 % se objevilo v moči. Největší podíl systémové expozice pochází z výchozí léčivé látky. V plazmě byly detekovány dva metabolity související s parikalцитolem. Jeden byl identifikován jako 24(R)-hydroxy parikalцитol, zatímco další identifikován nebyl. 24(R)-hydroxy parikalцитol je méně účinný než parikalцитol v *in vivo* modelu suprese PTH (parathyroidního hormonu) u potkana.

Údaje *in vitro* naznačují, že parikalцитol je metabolizován několika hepatálními a non-hepatálními enzymy včetně mitochondriálního CYP24 a rovněž CYP3A4 a UGT1A4. Mezi identifikované

metabolity patří produkt 24(R)-hydroxylace a rovněž 24,26- a 24,28-dihydroxylace a přímé glukuronidace.

#### Eliminace

Parikalцитol je primárně vylučován hepatobiliárně.

U zdravých subjektů je průměrný biologický poločas parikalцитolu v hodnoceném dávkovacím rozmezí 0,06 až 0,48 mikrogramů/kg pět až sedm hodin. Stupeň akumulace odpovídal biologickému poločasu a frekvenci dávkování. Provedení hemodialýzy nemělo na eliminaci parikalцитolu v podstatě žádný vliv.

#### Zvláštní skupiny pacientů

##### *Starší pacienti*

Farmakokinetika parikalцитolu nebyla u pacientů ve věku nad 65 let studována.

##### *Pediatriká populace*

Farmakokinetika jednotlivé dávky 3 mikrogramů parikalцитolu byla charakterizována u pediatrických pacientů s CKD stadia 3 (n = 6) a stadia 4 (n = 6) ve věku od 10 do 16 let. U pediatrických pacientů s CKD stadia 3 bylo  $C_{max}$   $0,12 \pm 0,06$  ng/ml a  $AUC_{0-\infty}$  bylo  $2,63 \pm 0,76$  ng•h/ml. U pediatrických pacientů s CKD stadia 4 bylo  $C_{max}$   $0,14 \pm 0,05$  ng/ml a  $AUC_{0-\infty}$  bylo  $3,12 \pm 0,91$  ng•h/ml.  $t_{1/2}$  parikalцитolu u pediatrických pacientů s CKD stadia 3 a 4 bylo  $13,3 \pm 4,3$  hod, resp.  $15,2 \pm 4,4$  hod. Hodnoty  $C_{max}$ , AUC, a  $t_{1/2}$  parikalцитolu byly podobné mezi pediatrickými pacienty s CKD stadia 3 a stadia 4 ve věku 10-16 let.

##### *Pohlaví*

Farmakokinetika parikalцитolu byla po jednorázovém podání dávek v dávkovacím rozmezí 0,06 až 0,48 mikrogramů/kg nezávislá na pohlaví.

##### *Porucha funkce jater*

Ve studii prováděné s intravenózní formou přípravku obsahujícího parikalцитol bylo použití parikalцитolu (v dávce 0,24 mikrogramů/kg) porovnáváno u pacientů s lehkou (n = 5) a středně těžkou (n = 5) poruchou funkce jater (v souladu s klasifikací dle Childa-Pugha) a u subjektů s normálními jaterními funkcemi (n = 10). Farmakokinetika nevázaného parikalцитolu byla podobná u celého rozsahu jaterních funkcí hodnocených v této studii. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování. Vliv těžké poruchy funkce jater na farmakokinetiku parikalцитolu nebyl hodnocen.

##### *Porucha funkce ledvin*

Farmakokinetika parikalцитolu po jeho jednorázovém podání byla charakterizována u pacientů s CKD stadia 3 nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin [n = 15, GFR (rychlost glomerulární filtrace) = 36,9 až 59,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>], pacientů s CKD stadia 4 nebo těžkou poruchou funkce ledvin (n = 14, GFR = 13,1 až 29,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a u CKD stadia 5 či v konečných stadiích onemocnění ledvin [n = 14 u hemodialyzovaných (HD) a n = 8 u pacientů s peritoneální dialýzou (PD)]. Obdobně jako u endogenního 1,25(OH)2D3 je farmakokinetika parikalцитolu po perorálním podání signifikantně ovlivněna poruchou funkce ledvin, jak je vidět v tabulce 5. Ve srovnání se zdravými subjekty pacienti s CKD stadia 3, 4 a 5 vykazují snížení CL/F a zvýšení poločasu.

Tabulka 5. Srovnání průměrných  $\pm$  SD parametrů farmakokinetiky v různých stadiích postižení ledvin versus zdravé subjekty

Farmakokinetický parametr	Zdravé subjekty	CKD stadium 3	CKD stadium 4	CKD stadium 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8

Dávka (mikrogram/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

CKD – chronické onemocnění ledvin

\* Měřeno při koncentraci parikalciolu 15 nmol.

Farmakokinetický profil parikalciolu ve formě tobolek po perorálním podání u chronického onemocnění ledvin stadia 3 až 5 byl srovnatelný. Z tohoto důvodu není nutné žádné zvláštní úpravy dávkování mimo toho, které je doporučováno (viz bod 4.2).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Charakteristické nálezy ve studiích toxicity s opakovanými dávkami u hlodavců a psů se obecně připisovaly kalcemické aktivitě parikalciolu. K účinkům nejednoznačně souvisejícím s hyperkalcemií patřilo snížení počtu leukocytů a atrofie thymu u psů a změny hodnot APTT (zvýšení u psů a snížení u potkanů). Změny v bílém krevním obrazu nebyly v klinických studiích s parikalciolem pozorovány.

Parikalciol neovlivňoval fertilitu u potkanů a nebyly zjištěny důkazy jeho teratogenní aktivity u potkanů nebo králíků. Vysoké dávky jiných přípravků s vitamínem D podávaných během březosti u zvířat vedly k teratogenezi. Bylo prokázáno, že parikalciol při podání v dávkách toxických pro matku ovlivňuje životaschopnost plodů a podporuje významný vzestup perinatální a postnatální mortality novorozenečků potkanů.

V souboru analýz genotoxicity *in vitro* a *in vivo* nebyl zjištěn genotoxický potenciál parikalciolu.

Studie kancerogenity u hlodavců neukázaly na žádná speciální rizika při používání u lidí. Podávané dávky parikalciolu a/nebo jeho systémová expozice byly mírně vyšší než terapeutické dávky/systémová expozice parikalciolu.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

bezvodý ethanol

butylhydroxytoluen (E 321)

triacylglyceroly se středním řetězcem

Obal tobolky

želatina (E 441)

glycerol (E 442)

oxid titaničitý (E 171)

černý oxid železitý (E 172)

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Měkké tobolky jsou baleny v PVC/PVDC/Al blistru.

Jedna krabička obsahuje 7, 28 nebo 30 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

HEATON k.s.  
Na Pankráci 332/14  
140 00 Praha 4  
Česká republika

### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

56/511/22-C

### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

11. 9. 2025

### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

11. 9. 2025