

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Paricalcitol Heaton 1 mikrogram mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 1 mikrogram paricalcitolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá mäkká kapsula obsahuje 1,420 mg bezvodého etanolu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

Šedá, oválna mäkká želatínová kapsula, veľkosti 2, obsahujúca číry roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Paricalcitol Heaton je indikovaný dospelým a pediatrickým pacientom vo veku 10 až 16 rokov na prevenciu a liečbu sekundárneho hyperparatyreoidizmu spojeného s chronickým ochorením obličiek v štádiách 3 a 4.

Paricalcitol Heaton je indikovaný dospelým pacientom na prevenciu a liečbu sekundárneho hyperparatyreoidizmu spojeného s chronickým ochorením obličiek v štádiu 5, ktorí podstupujú hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Chronické ochorenie obličiek (*chronic kidney disease*, CKD), štádiá 3 a 4

Paricalcitol Heaton sa má podávať jedenkrát denne, buď každý deň alebo trikrát týždenne, a to každý druhý deň.

Úvodná dávka

Úvodná dávka sa určuje podľa východiskových hladín intaktného parathormónu (iPTH).

Tabuľka 1. Úvodná dávka

Východisková hladina iPTH	Denná dávka	Dávka podávaná trikrát týždenne*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogramy
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrogramy	4 mikrogramy

* Nemá sa podávať častejšie ako každý druhý deň.

Titračia dávky

Dávkovanie musí byť stanovené individuálne na základe sérových alebo plazmatických hladín iPTH, s monitorovaním sérového vápnika a sérového fosforu. V tabuľke 2 je uvedený navrhovaný postup na titráciu dávky.

Tabuľka 2. Titračia dávky

Hladina iPTH v pomere k východiskovej hladine	Úprava dávky v 2- až 4-týždňových intervaloch	
	Denná dávka	Dávka podávaná trikrát týždenne ¹
Rovnaká alebo zvýšená	Zvýšiť	Zvýšiť
Znížená o < 30 %	o 1 mikrogram	o 2 mikrogramy
Znížená o ≥ 30 % a ≤ 60 %	Bez zmeny	Bez zmeny
Znížená > 60 %	Znížiť ²	Znížiť ²
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	o 1 mikrogram	o 2 mikrogramy

¹ Nemá sa podávať častejšie ako každý druhý deň.

² Ak pacient užíva najnižšiu dávku v režime jedenkrát denne alebo v režime trikrát týždenne, a je potrebné zníženie dávky, frekvencia dávkovania môže sa znížiť

Po začatí liečby a počas obdobia titrácie dávky sa majú hladiny vápnika v sére starostlivo monitorovať. Ak sa spozoruje hyperkalcémia alebo pretrvávajúci zvýšený kalcium-fosfátový súčin Ca x P vyšší ako 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), dávka viazačov fosfátov na báze vápnika sa má znížiť alebo sa má ich podávanie ukončiť. Alternatívne sa môže znížiť dávka Paricalcitolu Heaton alebo sa môže dočasne prerušiť jeho podávanie. Ak sa podávanie Paricalcitolu Heaton preruší, opätovné podávanie sa má začať nízkou dávkou, a to vtedy, keď je sérový vápnik a kalcium-fosfátový súčin v cieľovom rozmedzí.

Chronické ochorenie obličiek (CKD), štádium 5

Paricalcitol Heaton sa má podávať trikrát týždenne každý druhý deň.

Úvodná dávka

Úvodná dávka Paricalcitolu Heaton v mikrogramoch sa určuje podľa východiskovej hladiny iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7], až do maximálnej úvodnej dávky 32 mikrogramov.

Titračia dávky

Následné dávkovanie má byť stanovené individuálne na základe hladín iPTH a sérových hladín vápnika a fosforu. Odporúčaná titračia dávky kapsúl paricalcitolu sa vypočíta podľa nasledujúceho vzorca:

$$\text{titračná dávka (mikrogramy)} = \frac{\text{najaktuálnejšia hladina iPTH (pg/ml)}}{60}$$

alebo

$$\text{titračná dávka (mikrogramy)} = \frac{\text{najaktuálnejšia hladina iPTH (pmol/l)}}{7}$$

Po začatí liečby, počas obdobia titrácie dávky a pri súbežnom podávaní silných inhibítorov P450 3A sa majú starostlivo monitorovať sérové hladiny vápnika a fosforu. Ak sa spozoruje zvýšená sérová hladina vápnika alebo zvýšený súčin Ca x P a pacientovi sa podáva viazač fosfátov na báze vápnika, dávka viazača sa môže znížiť alebo jeho podávanie ukončiť, alebo sa pacient môže previesť na nekalciové viazače fosfátov.

Ak je sérový vápnik $> 11,0 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/l}$) alebo hodnota súčinu Ca x P $> 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) alebo iPTH $\leq 150 \text{ pg/ml}$, dávka parikalcitolu sa má znížiť o 2 až 4 mikrogramy oproti tomu, ako bola vypočítaná podľa najaktuálnejšej hladiny iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Ak je potrebná ďalšia úprava, dávka kapsúl parikalcitolu sa má znížiť alebo jeho podávanie sa má prerušiť dovtedy, kým sa tieto parametre znormalizujú.

Keď sa iPTH priblíži k cieľovému rozpätiu ($150 - 300 \text{ pg/ml}$), na dosiahnutie stabilného iPTH môžu byť potrebné malé individuálne úpravy dávky. V situáciách, keď sa monitorovanie iPTH, vápnika alebo fosforu robí zriedkavejšie ako raz týždenne, sa môže použiť miernejší pomer medzi úvodnou dávkou a titráciou dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene nie je potrebná úprava dávkovania. Nie sú žiadne skúsenosti u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 5.2).

Transplantácia obličiek

Pacienti po transplantácii obličiek s chronickým ochorením obličiek v štádiu 3 a 4 a sekundárnou hyperparatyreózou sa neskúmali vo fáze 3 klinických skúšaní. Na základe publikovanej literatúry je úvodná dávka a titrácia dávky u pacientov po transplantácii obličiek s chronickým ochorením obličiek v štádiu 3 a 4 a sekundárnou hyperparatyreózou rovnaká ako u pacientov s natívnym chronickým ochorením obličiek v štádiu 3 a 4 a sekundárnou hyperparatyreózou. Sérové hladiny kalcia a fosforu sa majú starostlivo sledovať po začatí liečby, počas titračného obdobia a pri súbežnom podávaní silných inhibítorov cytochrómu P450 3A.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Paricalcitolu Heaton u detí vo veku do 10 rokov neboli doteraz stanovené.

Chronické ochorenie obličiek (CKD), štádiá 3 a 4 (vek 10 až 16 rokov)

Úvodná dávka

Odporúčaná úvodná dávka kapsúl parikalcitolu je 1 mikrogram podávaný trikrát týždenne, nie častejšie ako každý druhý deň.

Titrácia dávky

Následné dávkovanie má byť stanovené individuálne a založené na hladinách iPTH, vápnika a fosforu v sére tak, aby sa udržala hladina iPTH medzi 35 a 69 pg/ml (štádium 3) alebo 70 a 110 pg/ml (štádium 4).

Dávka parikalcitolu sa môže zvyšovať o 1 mikrogram každé 4 týždne pri zachovaní režimu trikrát týždenne. Dávka sa môže kedykoľvek znížiť o 1 mikrogram alebo sa môže udržiavať, ak pacient dostáva dávku 1 mikrogram. Podávanie parikalcitolu sa môže prerušiť, ak pacient potrebuje zníženie dávky pri podávaní 1 mikrogramu trikrát týždenne, a opäť začať podávať, keď to bude vhodné. Maximálna dávka podávaná v klinickej štúdii bola 7 mikrogramov v jednorazovej dávke.

Chronické ochorenie obličiek (CKD), štádium 5

Účinnosť Paricalcitolu Heaton u detí s CKD v štádiu 5 nebola stanovená.

Starší pacienti

Nezistili sa žiadne rozdiely v bezpečnosti a účinnosti medzi staršími pacientmi (65 až 75 rokov) a mladšími pacientmi, ale nemožno vylúčiť väčšiu citlivosť u niektorých starších pacientov.

Spôsob podávania

Paricalcitol Heaton sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Paricalcitol sa nemá podávať pacientom s preukázanou toxicitou vitamínu D, hyperkalciémiou alebo precitlivenosťou na paricalcitol alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nadmerná supresia parathormónu môže mať za následok zvýšenie sérových hladín vápnika a môže viesť k ochoreniu kostí charakteristickému nízkou mierou kostného obratu. Na dosiahnutie príslušných fyziologických hodnôt je potrebné pacienta monitorovať a individuálne titrovať dávku.

Ak dôjde k rozvoju klinicky významnej hyperkalciémie a pacient užíva viazače fosfátov na báze vápnika, dávka týchto liekov sa má znížiť alebo ich podávanie prerušiť.

Chronická hyperkalciémia môže byť spojená s generalizovanou vaskulárnou kalcifikáciou a kalcifikáciou iných mäkkých tkanív.

Fosfáty alebo lieky podobné vitamínu D sa nemajú užívať súbežne s paricalcitolom kvôli zvýšenému riziku hyperkalciémie a zvýšeniu súčinu Ca x P (pozri časť 4.5).

Toxicita srdcových glykozidov je potencovaná hyperkalciémiou akejkoľvek etiológie, preto je pri súbežnej preskripcii srdcových glykozidov a paricalcitolu potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

U pacientov, ktorí v minulosti podstúpili hemodialýzu, môže paricalcitol, rovnako ako ostatné aktivátory receptora vitamínu D, zvýšiť sérový kreatinín (a tým znížiť odhadovanú rýchlosť glomerulárnej filtrácie [glomerular filtration rate, eGFR]) bez zmeny skutočnej rýchlosti glomerulárnej filtrácie (GFR).

Pri súbežnom podávaní paricalcitolu a ketokonazolu je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.5).

Upozornenie na pomocné látky

Tento liek obsahuje malé množstvo etanolu (alkohol), menej ako 100 mg v jednej 1 mikrogramovej kapsule, čo môže byť škodlivé pre pacientov s alkoholizmom (pozri časti 2 a 4.2). Toto je potrebné vziať do úvahy aj u gravidných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín, ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Ketokonazol

Ketokonazol je známym nešpecifickým inhibítorom viacerých enzýmov cytochrómu P450. Dostupné *in vivo* a *in vitro* údaje naznačujú, že ketokonazol môže interagovať s enzýmami, ktoré sú zodpovedné za metabolizmus paricalcitolu a iných analógov vitamínu D. Pri súbežnom podávaní paricalcitolu a ketokonazolu je potrebná opatrnosť. U zdravých jedincov sa študoval účinok opakovaných dávok ketokonazolu podávaných počas 5 dní v dávke 200 mg dvakrát denne na farmakokinetiku kapsúl

parikalcitolu. V prítomnosti ketokonazolu bola $C_{\max}$ parikalcitolu ovplyvnená minimálne, ale $AUC_{0-\infty}$ bola približne dvojnásobná.

Priemerný polčas parikalcitolu v prítomnosti ketokonazolu bol 17 hodín v porovnaní s 9,8 hodinami, keď bol parikalcitol podávaný samostatne (pozri časť 4.4). Výsledky tejto štúdie naznačujú, že po perorálnom alebo intravenóznom podaní parikalcitolu pravdepodobne nie je maximálne zvýšenie $AUC_{\inf}$ parikalcitolu v dôsledku liekovej interakcie s ketokonazolom vyššie ako približne dvojnásobné.

Špecifické interakčné štúdie sa neuskutočnili. Toxicita srdcových glykozidov je potencionálna hyperkalciémiou akejkoľvek etiológie, preto je pri súbežnej preskripcii srdcových glykozidov a parikalcitolu potrebná opatrnosť.

Lieky obsahujúce fosfáty alebo analógy vitamínu D sa nemajú používať súbežne s parikalcitólom vzhľadom na zvýšené riziko hyperkalciémie a zvýšenie súčinu Ca x P (pozri časť 4.4).

Vysoké dávky tiazidových diuretik alebo liekov obsahujúcich vápnik môžu zvýšiť riziko hyperkalciémie.

Lieky obsahujúce horčík (napr. antacidá) sa nemajú používať súbežne s liekmi obsahujúcimi vitamín D, pretože sa môže vyskytnúť hypermagneziémia.

Lieky obsahujúce hliník (napr. antacidá, viazače fosfátov) sa nemajú dlhodobo podávať s liekmi obsahujúcimi vitamín D, pretože sa môžu vyskytnúť zvýšené hladiny hliníka v krvi a toxický účinok hliníka na kosti.

Lieky, ktoré poškadzujú črevnú absorpciu vitamínov rozpustných v tukoch, napríklad cholestyramín, môžu narušiť absorpciu kapsúl Paricalcitolu Heaton.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití parikalcitolu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Potenciálne riziko u ľudí nie je známe, preto sa parikalcitol nemá používať u gravidných žien, pokiaľ to nie je vyslovene nevyhnutné.

Dojčenie

Nie je známe, či sa parikalcitol vylučuje do materského mlieka. Štúdie na zvieratách preukázali, že parikalcitol alebo jeho metabolity sa vylučujú v malom množstve do materského mlieka. Pri rozhodovaní či pokračovať v dojčení alebo ho prerušiť, alebo pokračovať v liečbe Paricalcitólom Heaton alebo ju prerušiť, sa má vziať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby Paricalcitólom Heaton pre ženu.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Paricalcitol Heaton má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnosť kapsúl parikalcitolu bola hodnotená v troch 24-týždňových, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, multicentrických klinických štúdiách zahŕňajúcich 220 dospelých pacientov s CKD v štádiách 3 a 4 a v jednej 12-týždňovej, dvojito zaslepanej, placebom kontrolovanej, multicentrickej klinickej štúdii zahŕňajúcej 88 dospelých pacientov s CKD v štádiu 5. Okrem toho sú k dispozícii aj postmarketingové skúsenosti s kapsulami parikalcitolu z troch ďalších štúdií a pediatrické skúsenosti z dvoch štúdií. Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky u pacientov liečených parikalcitólom boli hyperkalciémia a zvýšenie kalcium-fosfátového súčinu.

V klinických štúdiách v štádiu 3/4 a v štádiu 5 bol výskyt hypekalcémie u Paricalcitolu Heaton 2 % (3/167) v porovnaní s placebom 0 % (0/137) a zvýšenie kalcium-fosfátového súčinu u Paricalcitolu Heaton 11 % (19/167) v porovnaní s placebom 6 % (8/137).

Tabuľkový prehľad nežiaducich účinkov

Všetky nežiaduce účinky spojené s užívaním Paricalcitolu Heaton kapsúl sú uvedené v tabuľke 3 podľa MedDRA tried orgánových systémov, preferovaných názvov a frekvencie. Použité sú nasledovné kategórie frekvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$); neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 3. Nežiaduce účinky Paricalcitolu Heaton hlásené z klinických štúdií a postmarketingového sledovania

Trieda orgánových systémov	Frekvencia*	Nežiaduca reakcia
Infekcie a nákazy	menej časté	pneumónia
Poruchy imunitného systému	menej časté	hypersenzitivita
	neznáme	angioedém, laryngálny edém
Poruchy endokrinného systému	menej časté	hypoparatyreoidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	časté	hyperkalcémia, hyperfosfatémia
	menej časté	znížená chuť do jedla, hypokalcémia
Poruchy nervového systému	menej časté	závrat, porucha chuti, bolesť hlavy
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	menej časté	palpitácie
Poruchy gastrointestinálneho traktu	menej časté	brušný diskomfort, bolesť v hornej časti brucha, zápcha, hnačka, suchosť v ústach, gastroezofageálny reflux, nauzea, vracanie
Poruchy kože a podkožného tkaniva	menej časté	akné, svrbenie, vyrážka, žihľavka
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	menej časté	svalové kŕče, myalgia
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	menej časté	citlivosť prsníkov
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	menej časté	asténia, malátnosť, periférny edém, bolesť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	časté	zvýšenie kalcium-fosfátového súčinu
	menej časté	zvýšený kreatinín v krvi†, abnormálne hladiny pečeňových enzýmov

*Frekvencia výskytu nežiaducich účinkov z postmarketingového sledovania sa nedá určiť a boli hlásené ako „neznáme“.

†Táto nežiaduca reakcia sa pozorovala v štúdiách u pacientov, ktorí v minulosti podstúpili hemodialýzu (pozri aj časť 4.4).

Pediatrická populácia

U detí vo veku 10 rokov a starších je charakter bezpečnostného profilu podobný ako u dospelých pacientov. Nežiaduce účinky u pacientov liečených parikalciolom boli hyperkalcémia (4/47, 9 %), hyperfosfatémia (2/47, 4 %), bolesť hlavy (1/47, 2 %) a nevoľnosť (1/47, 2 %).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Nadmerné podávanie kapsúl Paricalcitolu Heaton môže spôsobiť hyperkalcémiu, hyperkalcériu, hyperfosfatémiu a nadmernú supresiu parathormónu. Vysoký príjem vápnika a fosfátov spolu s kapsulami Paricalcitolu Heaton môže viesť k podobným abnormalitám.

Liečba pacientov s klinicky signifikantnou hyperkalcémiou pozostáva z okamžitého zníženia dávky alebo prerušenia liečby parikalciolom a zahŕňa diétu s nízkym obsahom vápnika, prerušenie podávania kalciových doplnkov, mobilizáciu pacienta, úpravu nerovnováhy tekutín a elektrolytov, posúdenie elektrokardiografických abnormalít (kritické u pacientov, ktorí užívajú srdcové glykozidy) a hemodialýzu alebo peritoneálnu dialýzu cez dialyzačný roztok bez obsahu vápnika, ak je to odôvodnené.

Prejavy a príznaky intoxikácie vitamínom D súvisiace s hyperkalcémiou sú:

Včasné: slabosť, bolesť hlavy, ospalosť, nauzea, vracanie, suchosť v ústach, zápcha, svalová bolesť, bolesť kostí a kovová pachuť.

Neskoré: anorexia, úbytok telesnej hmotnosti, konjunktivitída (s tvorbou kalcifikátov), pankreatitída, fotofóbia, rinorea, svrbenie, hypertermia, znížené libido, zvýšenie sérovej močoviny (BUN), hypercholesterolémia, zvýšenie AST a ALT, ektopická kalcifikácia, hypertenzia, srdcové arytmie, ospalosť, úmrtie a zriedkavo zjavná psychóza.

Hladiny sérového vápnika sa majú opakovane monitorovať, až kým nedôjde k normalizácii kalcémie.

Paricalcitol sa dialýzou signifikantne neodstráni.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Homeostatiká vápnika, Iné antiparatyreoidné liečivá, ATC kód: H05BX02.

Mechanizmus účinku

Paricalcitol je syntetický, biologicky aktívny analóg vitamínu D (kalcitriolu) s modifikáciami na postrannom reťazci (D2) a A-kruhu (19-nor). Paricalcitol je, na rozdiel od kalcitriolu, selektívny aktivátor receptora vitamínu D (VDR). Paricalcitol selektívne zvyšuje citlivosť VDR v prístitných telieskach bez zvýšenia citlivosti VDR v čreve a má menší účinok na kostnú absorpciu. Paricalcitol taktiež zvyšuje citlivosť kalcium-senzitívneho receptora v prístitných telieskach. V dôsledku toho paricalcitol inhibíciou paratyreoidálnej proliferácie a znížením syntézy a sekrécie PTH znižuje hladiny PTH s minimálnym vplyvom na hladiny vápnika a fosforu, a môže pôsobiť priamo na kostné bunky, aby sa udržal kostný objem a zlepšila povrchová mineralizácia. Úpravou abnormálnych hodnôt PTH spolu s normalizáciou

homeostázy vápnika a fosforu môže predchádzať alebo liečiť metabolické ochorenie kostí spojené s chronickým ochorením obličiek.

Klinická účinnosť

Chronické ochorenie obličiek, štádia 3 a 4

Pivotné štúdie u dospelých

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, definovaný ako aspoň dve po sebe nasledujúce zníženia iPTH o $\geq 30\%$ v porovnaní s východiskovou hodnotou, sa dosiahol u 91 % pacientov liečených kapsulami parikalcitolu a u 13 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo ($p < 0,001$). Sérová kostná špecifická alkalická fosfatáza podobná sérovému osteokalcínu sa signifikantne znížila ($p < 0,001$) u pacientov liečených kapsulami parikalcitolu v porovnaní s placebom, čo je dôsledkom úpravy vysokého kostného obratu v dôsledku sekundárnej hyperparatyreózy. Nezistilo sa žiadne zhoršenie parametrov obličkovej funkcie hodnotené rýchlosťou glomerulárnej filtrácie (MDRD vzorec) a koncentrácie sérového kreatinínu u pacientov liečených kapsulami parikalcitolu v porovnaní s pacientmi, ktorým sa podávalo placebo. Významne viac pacientov liečených kapsulami parikalcitolu zaznamenalo zníženie bielkovín v moči, merané semikvantitatívnym testovacím prúžkom, v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kapsúl parikalcitolu sa hodnotila v 12-týždňovej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej, randomizovanej, multicentrickej štúdii u pediatrických pacientov vo veku 10 až 16 rokov s CKD v štádiách 3 a 4. Počas zaslepenej fázy štúdie celkovo 18 pacientov dostávalo kapsuly parikalcitolu a 18 pacientov dostávalo placebo. Priemerný vek pacientov bol 13,6 roka, 69 % bolo chlapcov, 86 % belochov a 8 % Ázijcov. Sedemdesiatdva percent (72 %) pacientov liečených parikalcitolom a 89 % pacientov užívajúcich placebo dokončilo 12-týždňové zaslepené obdobie liečby.

Úvodná dávka kapsúl parikalcitolu bola 1 mikrogram trikrát týždenne. Hladiny iPTH, vápnika a fosforu sa monitorovali každé 2 až 4 týždne s cieľom udržiavať hladiny v cieľových rozsahoch KDOQI pre CKD v štádiách 3 a 4. Počínajúc liečebným týždňom 4 sa dávky mohli zvyšovať o 1 mikrogram každé 4 týždne na základe bezpečnostných pozorovaní a hodnotenia chemických vlastností krvi. Dávka sa mohla podľa potreby kedykoľvek znížiť o 1 mikrogram alebo sa mohla udržiavať, ak pacient dostával dávku 1 mikrogram. Maximálna povolená dávka bola 3 mikrogramy trikrát týždenne.

Po 12-týždňovej zaslepenej fáze bolo 13 pacientov s parikalcitolom a 16 pacientov s placebom liečených v otvorenej fáze kapsulami parikalcitolu. Hoci maximálna povolená dávka bola 16 mikrogramov trikrát týždenne, najvyššia podávaná dávka bola 7 mikrogramov trikrát týždenne.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bol podiel pacientov v 3. a 4. štádiu, ktorí dosiahli dve po sebe nasledujúce zníženia hladín iPTH o $\geq 30\%$ v porovnaní s východiskovými hodnotami. Hodnotená bola aj konečná hladina iPTH v cieľových rozsahoch KDOQI. Výsledky sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4. Zmeny iPTH v porovnaní s východiskovými hodnotami v pediatrickej štúdii s pacientmi s CKD v štádiách 3 a 4

Fáza/Liečba	Dve po sebe nasledujúce zníženia hladín iPTH o $\geq 30\%$ v porovnaní s východiskovými hodnotami	Konečná hladina iPTH v cieľových rozsahoch KDOQI*
Zaslepená fáza		
Placebo	0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)
Parikalcitol	5/18 (27,8 %)**	6/18 (33,3 %)**
Otvorená fáza		
Placebo na parikalcitol	7/16 (43,8 %)**	6/16 (37,5 %)**

Parikalcitol na parikalcitol	5/13 (38,5 %)**	2/13 (15,4 %)**
* CKD v štádiu 3: 35 až 69 pg/ml; CKD v štádiu 4: 70 až 110 pg/ml.		
** $p < 0,05$ v porovnaní s placebom		
*** $p = 0,128$ v porovnaní s placebom		

Počas zaslepenej fázy bol rozdiel medzi skupinami v priemernej zmene v porovnaní s východiskovým iPTH pri každej návšteve štatisticky významný ($p < 0,05$). Podobne bol štatisticky významný ($p < 0,05$) rozdiel medzi skupinami v priemernej percentuálnej zmene v porovnaní s východiskovou hodnotou pri každej návšteve. Žiadna z ďalších sekundárnych analýz účinnosti nevykazovala štatisticky významný rozdiel medzi skupinami.

Chronické ochorenie obličiek, štádium 5

Pivotná štúdia u dospelých

Primárny cieľový ukazovateľ účinnosti, definovaný ako aspoň dve po sebe nasledujúce zníženia iPTH o ≥ 30 % v porovnaní s východiskovou hodnotou, sa dosiahol u 88 % pacientov liečených kapsulami parikalcitolu a u 13 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo ($p < 0,001$).

Pediatrické klinické údaje, vzťahujúce sa na injekčnú formu Paricalcitolu Heaton (IV)

Bezpečnosť a účinnosť Paricalcitolu Heaton IV bola hodnotená v 12-týždňovej randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdii u 29 pediatrických pacientov vo veku 5 až 19 rokov v konečnom štádiu obličkového ochorenia podstupujúcich hemodialýzu. Šesť najmladších pacientov liečených Paricalcitolom Heaton IV v tejto štúdii bolo vo veku 5 až 12 rokov. Úvodná dávka Paricalcitolu Heaton IV bola 0,04 mikrogramu/kg trikrát týždenne pri východiskovej hladine iPTH menej ako 500 pg/ml alebo 0,08 mikrogramu/kg trikrát týždenne pri východiskovej hladine iPTH ≥ 500 pg/ml. Na základe hladín sérového iPTH, hladiny vápnika a súčinu Ca x P sa dávka Paricalcitolu Heaton IV zvyšovala o 0,04 mikrogramu/kg. Štúdiu ukončilo 67 % pacientov liečených Paricalcitolom Heaton IV a 14 % pacientov, ktorým sa podávalo placebo. V skupine s Paricalcitolom Heaton IV sa u 60 % pacientov dosiahli dve po sebe nasledujúce 30 % zníženia oproti východiskovým hodnotám iPTH v porovnaní s 21 % pacientov v skupine s placebom. V skupine s placebom prerušilo liečbu 71 % pacientov z dôvodu nadmerných zvýšení hladín iPTH. Ani u jedného pacienta v skupine s Paricalcitolom IV ani v skupine s placebom nedošlo k hyperkalciémii. U pacientov mladších ako 5 rokov nie sú k dispozícii žiadne údaje.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Parikalcitol je dobre absorbovaný. Po perorálnom podaní dávky parikalcitolu 0,24 mikrogramov/kg zdravým dospelým jedincom bola priemerná absolútna biologická dostupnosť približne 72 %; maximálna plazmatická koncentrácia (C_{max}) 3 hodiny od podania bola 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) a plocha pod krivkou závislosti koncentrácie a času ($AUC_{0-\infty}$) bola 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Priemerná absolútna biologická dostupnosť u hemodialyzovaných pacientov je 79 % a u pacientov podstupujúcich peritoneálnu dialýzu 86 % s hornou hranicou 95 % intervalu spoľahlivosti 93 % a 112 %. Interakčná štúdia s jedlom u zdravých jedincov preukázala, že C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ sa nezmenili, ak sa parikalcitol podával s jedlom s vysokým obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno. Preto sa Parikalcitol Heaton kapsuly môžu užívať bez ohľadu na príjem potravy.

C_{max} a $AUC_{0-\infty}$ parikalcitolu sa zvýšili u zdravých jedincov proporcionálne v rozpätí dávok 0,06 až 0,48 mikrogramov/kg. Po podaní opakovaných dávok buď denne alebo trikrát týždenne zdravým jedincom sa rovnovážny stav dosiahol v priebehu 7 dní.

Distribúcia

Parikalcitol sa v značnej miere viaže na plazmatické proteíny (> 99 %). Pomer koncentrácie sérového parikalcitolu a plazmatického parikalcitolu bol priemerne 0,54 v rozpätí koncentrácií 0,01 až 10 ng/ml

(0,024 až 24 pmol/ml), čo naznačuje, že na krvné bunky sa viaže veľmi málo liečiva. Priemerný zdanlivý distribučný objem po dávke parikalcitolu 0,24 mikrogramov/kg bol u zdravých dospelých jedincov 34 litrov.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní dávky ^3H -parikalcitolu 0,48 mikrogramov/kg bolo východiskové liečivo značne metabolizované, iba asi 2 % dávky sa vylúčilo v nezmenenej forme do stolice, pričom v moči sa nedetegovalo žiadne východiskové liečivo. Približne 70 % rádioaktivity sa vylúčilo stolicou a 18 % sa zistilo v moči. Väčšina systémovej expozície pochádza z východiskového liečiva. V ľudskej plazme boli detegované dva menej významné metabolity súvisiace s parikalcitolom. Jeden metabolit bol identifikovaný ako 24(R)-hydroxyparikalcitol, zatiaľ čo druhý metabolit nebol identifikovaný. V *in vivo* modeli supresie PTH u potkana je 24(R)-hydroxyparikalcitol menej účinný ako parikalcitol.

In vitro údaje naznačujú, že parikalcitol je metabolizovaný viacerými hepatálnymi a nehepatálnymi enzýmami, vrátane mitochondriálneho CYP24, ako aj CYP3A4 a UGT1A4. Identifikované metabolity zahŕňajú produkt 24(R)-hydroxylácie, ako aj 24,26- a 24,28-dihydroxylácie a priamej glukuronidácie.

Eliminácia

Parikalcitol sa primárne vylučuje hepatobiliárnou exkréciou.

Priemerný eliminačný polčas parikalcitolu v študovanom rozsahu dávky 0,06 až 0,48 mikrogramov/kg je u zdravých jedincov 5 až 7 hodín. Stupeň akumulácie zodpovedal polčasu a frekvencii dávkovania. Hemodialýza nemá v podstate žiadny vplyv na elimináciu parikalcitolu.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U pacientov starších ako 65 rokov sa farmakokinetika parikalcitolu neskúmala.

Pediatrickí pacienti

Farmakokinetika jednorazovej dávky 3 mikrogramy parikalcitolu bola hodnotená u pediatrických pacientov s CKD v štádiu 3 ($n = 6$) a v štádiu 4 ($n = 6$) vo veku 10 až 16 rokov. U pediatrických pacientov s CKD v štádiu 3 bola $C_{\max}$ $0,12 \pm 0,06$ ng/ml a $AUC_{0-\infty}$ bola $2,63 \pm 0,76$ ng h/ml. U pediatrických pacientov s CKD v štádiu 4 bola $C_{\max}$ $0,14 \pm 0,05$ ng/ml a $AUC_{0-\infty}$ bola $3,12 \pm 0,91$ ng h/ml. $T_{1/2}$ parikalcitolu u pediatrických pacientov s CKD v štádiu 3 resp. 4 bol $13,3 \pm 4,3$ hodiny resp. $15,2 \pm 4,4$ hodiny.

Hodnoty $C_{\max}$, AUC a $t_{1/2}$ parikalcitolu boli podobné medzi pediatrickými pacientmi s CKD v štádiu 3 a v štádiu 4 vo veku 10 – 16 rokov.

Pohlavie

Farmakokinetika parikalcitolu bola po jednorazových dávkach v rozpätí 0,06 až 0,48 mikrogramu/kg nezávislá od pohlavia.

Porucha funkcie pečene

V štúdiu uskutočnenej s Parikalcitolom Heaton podávaným intravenózne (0,24 mikrogramov/kg) sa porovnávalo vylučovanie parikalcitolu u pacientov s miernou ($n = 5$) a stredne závažnou ($n = 5$) poruchou funkcie pečene (podľa klasifikácie Childa-Pugha) a u jedincov s normálnou funkciou pečene ($n = 10$). Pri všetkých stupňoch hepatálnej funkcie hodnotenej v tejto štúdiu bola farmakokinetika voľného parikalcitolu podobná. U pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania. Vplyv závažnej poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku parikalcitolu sa nehodnotil.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika parikalcitolu po podaní jednorazovej dávky bola hodnotená u pacientov s CKD v štádiu 3 alebo so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek ($n = 15$, GFR = 36,9 až 59,1 ml/min/1,73 m²),

s CKD v štádiu 4 alebo so závažnou poruchou funkcie obličiek ($n = 14$, GFR = 13,1 až 29,4 ml/min/1,73 m²) a s CKD v štádiu 5 alebo v konečnom štádiu ochorenia obličiek [$n = 14$ pri hemodialýze (HD) a $n = 8$ pri peritoneálnej dialýze (PD)]. Podobne ako u endogénneho 1,25(OH)₂D₃, bola farmakokinetika parikalciolu po perorálnom podaní signifikantne ovplyvnená poruchou funkcie obličiek, ako je vidieť v tabuľke 5. V porovnaní so zdravými jedincami mali pacienti s CKD v štádiu 3, 4 a 5 znížený CL/F a zvýšený polčas.

Tabuľka 5. Porovnanie priemerných farmakokinetických parametrov $\pm$ SD (smerodajná odchýlka) pri rozličných štádiách poruchy funkcie obličiek v porovnaní so zdravými jedincami

Farmakokinetický parameter	Zdraví jedinci	CKD štádium 3	CKD štádium 4	CKD štádium 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)	$3,6 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,8$
$t_{1/2}$ h)	$5,9 \pm 2,8$	$16,8 \pm 2,6$	$19,7 \pm 7,2$	$13,9 \pm 5,1$	$17,7 \pm 9,6$
F_u^* (%)	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,08$

* Hodnotené pri koncentrácii parikalciolu 15 nM.

Farmakokinetický profil parikalciolu bol po perorálnom podaní kapsúl pri chronickom ochorení obličiek v štádiách 3 až 5 porovnateľný. Preto sa nevyžaduje žiadna úprava dávkovania okrem odporúčaného (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Charakteristické nálezy v toxikologických štúdiách s opakovaným dávkami u hlodavcov a psov sa všeobecne prisudzovali kalcemickému účinku parikalciolu. Účinky bez jasného vzťahu k hyperkalciémii zahŕňali znížený počet leukocytov, atrofiu týmusu u psov a zmenené hodnoty APTT (zvýšenie u psov, zníženie u potkanov). Pri klinickom skúšaní parikalciolu sa zmeny v počte leukocytov nepozorovali.

Parikalciol nemal vplyv na fertilitu potkanov a neexistuje žiadny dôkaz jeho teratogénnej aktivity u potkanov alebo králikov. Vysoké dávky iných liekov s obsahom vitamínu D podávané počas gravidity viedli u zvierat k teratogenéze. Preukázalo sa, že parikalciol pri podaní v dávkach toxických pre matku ovplyvnil životaschopnosť plodov a mal vplyv na signifikantné zvýšenie perinatálnej a postnatálnej úmrtnosti novonarodených potkanov.

V sérii *in vitro* a *in vivo* genotoxických skúšok sa nepreukázal genotoxický potenciál parikalciolu.

Štúdie karcinogenicity u hlodavcov nenaznačili žiadne osobitné riziká pri používaní u ľudí. Podávané dávky a/alebo systémové expozície parikalciolu boli trochu vyššie ako terapeutické dávky/systémové expozície.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly
bezvodý etanol

butylhydroxytoluén E321
triacylglyceroly so stredne dlhým reťazcom

Obal kapsuly

želatína E441
bezvodý glycerol E442
oxid titaničitý E171
čierny oxid železitý E172

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Paricalcitol Heaton mäkké kapsuly sú balené v PVC/PVDC/Al blistri.

Jedna škatuľka obsahuje 7, 28 alebo 30 mäkkých kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0377/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2025