

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Rikalpa 1 mikrogram měkké tobolky
Rikalpa 2 mikrogramy měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka přípravku Rikalpa 1 mikrogram obsahuje paricalcitol 1 mikrogram.
Jedna tobolka přípravku Rikalpa 2 mikrogramy obsahuje paricalcitol 2 mikrogramy.

Pomocné látky se známým účinkem: ethanol 1,420 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka

1 mikrogram měkká tobolka: oválné, šedé, měkké želatinové tobolky velikosti 2
2 mikrogramy měkká tobolka: oválné, světle hnědé, měkké želatinové tobolky velikosti 2

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Rikalpa 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 Rikalpa 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, stadium 3 a 4

Přípravek Rikalpa 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 4 týdenních intervalech	
	Denní dávka	Dávkování třikrát týdně ¹
stejná nebo zvýšená	zvýšení	zvýšení
snížení o < 30 %	1 mikrogram	2 mikrogramy
snížení o ≥ 30%, ≤ 60 %	beze změny	beze změny
snížení o > 60 %	snížení ²	snížení ²
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogramy

¹ Neužívat častěji než každý druhý den.

² 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 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), je nutné dávku kalciového vazače fosfátů snížit nebo jeho podávání přerušit. Alternativně je také možno snížit nebo dočasně léčbu přípravkem Rikalpa přerušit. Je-li léčba přípravkem Rikalpa 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 Rikalpa se užívá třikrát týdně každý druhý den.

Úvodní dávka

Úvodní dávka přípravku Rikalpa 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 mg²/dl² ($5,6$ mmol²/l²) nebo iPTH ≤ 150 pg/ml, má být dávka snížena na dávku o 2 – 4 mikrogramy nižší než je dávka vypočtená dle nejaktuálnějšího iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)]. Jsou-li potřebné 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, kalcia či fosforu 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 ledvin:

Pacienti po transplantaci ledviny s CKD stadií 3 a 4 a sekundární hyperparatyreóza nebyli studováni v klinických studiích fáze 3. Na základě publikované literatury je počáteční dávka a dávkovací titrační algoritmus pro pacienty s posttransplantačními CKD stadii 3 a 4 a sekundární hyperparatyreózou stejné jako u pacientů s nativní CKD Stadií 3 a 4 a sekundární hyperparatyreózy. Hladiny vápníku a fosforu v séru by měly být pečlivě sledovány po zahájení léčby, během titrace dávky a při současném podávání silných inhibitorů cytochromu P450 3A.

Pediatrická populace:

Bezpečnost a účinnost přípravku Rikalpa u dětí ve věku do 10 let nebyla dosud stanovena.

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

Úvodní dávka

Doporučená počáteční dávka tobolek parikalcitolu 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 (stadium 3) nebo 70 a 110 pg/ml (stadium 4).

Dávka parikalcitolu 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 parikalcitolu 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, stadium 5

Účinnost přípravku Rikalpa u dětí s chronickým onemocněním ledvin 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 Rikalpa lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

4.3 Kontraindikace

Parikalcitol nesmí být podán pacientům s prokázanou intoxikací vitaminem D, hyperkalcemií nebo hypersenzitivitou na parikalcitol 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 vazače fosfátů, je nutné jejich dávku snížit nebo jejich podávání přerušit.

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

Současné 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 jakéhokoliv 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 beze změny skutečných hodnot glomerulární filtrace (glomerular filtration rate (GFR)).

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

Upozornění na složky přípravku:

Tento léčivý přípravek obsahuje 1,420 mg alkoholu (ethanolu) v jedné měkké tobolce, což odpovídá 1,420 mg/tobolku. Množství alkoholu v jedné tobolce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 0,035 ml piva nebo 0,014 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Ketokonazol: Ketokonazol je známým nespecifickým inhibitorem 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 aluminium (např. antacida, vazače fosfátů) nemají být dlouhodobě podávány zároveň s léčivými přípravky obsahujícími vitamin D, protože může dojít ke zvýšení obsahu aluminia v krvi a vzniku aluminiové kostní toxicity.

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství:

Neexistují adekvátní údaje o použití parikalcitolu 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 parikalcitol u těhotných žen užíván, pokud to není nezbytně nutné.

Kojení:

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Parikalcitolu má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Chronické onemocnění ledvin, stadia 3 a 4

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnost tobolek s parikalcitolem byla hodnocena ve třech 24týdenních, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných multicentrických klinických studiích s 220 dospělými pacienty s

CKD stadia 3 a 4 a v jedné 12týdenní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované multicentrické klinické studii zahrnující 88 dospělých pacientů s CKD stadia 5. Navíc existuje postmarketingová zkušenost s tobolekami parikalcitolu ze tří dodatečných studií a zkušenost u pediatrické populace ze dvou studií. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u pacientů léčených parikalcitolem byly hyperkalcemie a zvýšení kalcio-fosfátového produktu.

V klinických studiích ve stadiu 3/4 a 5 byl výskyt hyperkalcemie u parikalcitolu (3/167, 2%) oproti placebu (0/137, 0%) a zvýšení kalcio-fosfátového produktu bylo u parikalcitolu (19/167, 11%) oproti placebu (8/137, 6%).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Všechny nežádoucí účinky spojené s tobolekami Rikalpa jsou uvedeny v tabulce 3 podle tříd orgánových systémů databáze MedDRA, preferovaných názvů a frekvence. Jsou používány tyto kategorie frekvence: 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 hlášené z klinických studií a z postmarketingových zkušeností

Třída orgánových systémů	Frekvence *	Nežádoucí reakce
Infekce a infestace	Méně časté	Pneumonie
Poruchy imunitního systému	Méně časté	Hypersenzitivita
	Není známo*	Angioedém, laryngeální edém
Endokrinní poruchy	Méně časté	Hypoparatyroidismus
Poruchy metabolismu a výživy	Časté	Hyperkalcemie, hyperfosfatemie
	Méně časté	Snížená chuť k jídlu, hypokalcemie
Poruchy nervového systému	Méně časté	Závrať, dysgeuzie, bolest hlavy
Srdeční poruchy	Méně časté	Palpitace
Gastrointestinální poruchy	Méně časté	Břišní diskomfort, bolest břicha v horní části, zácpa, průjem, sucho v ústech, gastroezofageální refluxní choroba, nauzea, zvracení
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Méně časté	Akné, pruritus, vyrážka, kopřivka
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Méně časté	Svalové křeče, myalgie
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Méně časté	Citlivost prsou
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

* Frekvence nežádoucích účinků z postmarketingových zkušeností nelze určit a byly hlášeny jako "Není známo".

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

Pediatrická populace

U dětí ve věku 10 let a starších 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Nadměrné užívání tobolek parikalcitolu může vést k hyperkalcemii, hyperkalciurii, hyperfosfatemii a nadměrné supresi paratyroidního hormonu. Zvýšený příjem kalcia a fosfátů spolu s užíváním tobolek parikalcitolu může vést k podobným abnormalitám.

Léčba pacientů s klinicky významnou hyperkalcemií spočívá v okamžitém snížení dávky parikalcitolu nebo přerušení léčby parikalcitolem, 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.

Příznaky a projevy intoxikace vitaminem D, spojené s hyperkalcemií zahrnují:

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

Pozdní: anorexie, úbytek tělesné hmotnosti, konjunktivitida (způsobená vápníkem), 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. Parikalcitol nelze významně odstranit dialýzou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiparathyroidální látky; ATC kód: H05BX02

Mechanismus účinku

Parikalcitol je syntetický, biologicky aktivní analog vitaminu D kalcitriolu s úpravou na postranním řetězci (D₂) a kruhu A (19-nor). Na rozdíl od kalcitriolu je parikalcitol selektivní aktivátor receptoru vitaminu D (VDR). Parikalcitol selektivně zvyšuje aktivaci VDR v příštítných tělísčích, aniž by zvyšoval aktivaci VDR ve střevě a je méně účinný na kostní resorpci. Parikalcitol rovněž zvyšuje regulaci receptoru citlivého na kalcium v příštítných

tělcích. Výsledkem této regulace je snížení hladin parathormonu (PTH) parikalcitolem inhibicí proliferace příštítných tělísek a snížením syntézy a sekrece PTH s minimálním dopadem na hladiny kalcia a fosforu. Parikalcitol může působit přímo na kostní buňky s cílem zachovat kostní objem a zlepšit mineralizační povrchy. Úprava patologických 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, stadia 3 a 4

Pivovní 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 tobolekami parikalcitolu a u 13 % pacientů, léčených placebem ($p < 0,001$). Sérová kostní specifická alkalická fosfatáza jako sérový osteokalcin byly u pacientů léčených parikalcitolem ve srovnání s placebem signifikantně sníženy ($p < 0,001$), což souvisí s úpravou vysokého kostního obratu z důvodu sekundárního hyperparatyroidismu. U pacientů léčených parikalcitolem 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 parikalcitolem zaznamenalo ve srovnání s pacienty léčenými placebem snížení množství bílkoviny v moči, jež bylo hodnoceno semikvantitativně pomocí diagnostického proužku.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost tobolek parikalcitolu byla hodnocena v 12týdenní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované, multicentrické studii u pediatrických pacientů ve věku od 10 do 16 let s CKD stadia 3 a 4. 18 pacientů dostávalo toboleky parikalcitolu a 18 pacientů dostávalo placebo během zaslepené fáze studie. Průměrný věk pacientů byl 13,6 let, 69 % bylo mužského pohlaví, 86 % bylo kavkazské rasy a 8 % byli Asiaty. Sedmdesát dva procent (72 %) pacientů léčených parikalcitolem a 89 % pacientů léčených placebem dokončilo 12týdenní zaslepenou fázi léčby.

Úvodní dávka tobolek parikalcitolu 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 parikalcitol, a 16 pacientů, kteří dostávali placebo, léčeno v otevřené fázi tobolekami parikalcitolu. Ačkoli byla maximální dovolená dávka 16 mikrogramů třikrát týdně, nejvyšší podávaná dávka byla 7 mikrogramů třikrát týdně.

Primárním cílem z hlediska 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. Změny v iPTH od výchozích hodnot u CKD stadia 3 a 4 v Pediatrické studii

Fáze/Léčba	Dvě po sobě 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 %)

Paricalcitol	5/18 (27,8 %)**	6/18 (33,3 %)**
Otevřená fáze		
Z placebo na paricalcitol	7/16 (43,8 %)**	6/16 (37,5 %)**
Z paricalcitolu na paricalcitol	5/13 (38,5 %)**	2/13 (15,4 %)**
* CKD stadia 3: 35 až 69 pg/ml; CKD stadia 4: 70 až 110 pg/ml. ** p<0,05 v porovnání s placebem *** p = 0,128 v porovnání 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 z hlediska účinnosti, jež byl definován jako nejméně dvě po sobě jdoucí snížení iPTH o $\geq 30\%$ oproti výchozí hodnotě, bylo dosaženo u 88 % pacientů léčených tobolečkami paricalcitolu a u 13 % pacientů léčených placebem ($p<0,001$).

Pediatrická klinická data vztahující se k paricalcitolovým injekcím (IV):

Bezpečnost a účinnost paricalcitolu IV byla hodnocena ve 12týdenní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s 29 dětskými pacienty ve věku 5 – 19 let v konečném stádiu onemocnění ledvin na hemodialýze. Šesti nejmladším pacientům, kteří byli v této studii léčeni paricalcitolem IV, bylo 5 – 12 let. Úvodní dávka paricalcitolu IV byla 0,04 mikrogramu/kg třikrát týdně v závislosti na výchozí hodnotě iPTH menší než 500 pg/ml, nebo 0,08 mikrogramu/kg třikrát týdně v závislosti na výchozí hodnotě iPTH ≥ 500 pg/kg. Dávka paricalcitolu IV byla upravována po přírůstcích 0,04 mikrogramu/kg v závislosti na hodnotách sérového iPTH, kalcia a součinu Ca x P. Tuto studii dokončilo 67 % pacientů léčených paricalcitolem IV a 14 % pacientů užívajících placebo. 60 % subjektů ze skupiny pacientů léčených paricalcitolem IV 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 paricalcitolem IV, tak ve skupině pacientů na placebo. Nejsou dostupné žádné údaje o pacientech mladších 5 let.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Paricalcitol je velmi dobře vstřebáván. Průměrná absolutní biologická dostupnost paricalcitolu po perorálním podání v dávce 0,24 mikrogramu/kg byla u zdravých dospělých subjektů přibližně 72 %; maximální plazmatická koncentrace (C_{max}) byla za tři 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 paricalcitolu spolu s vysoce tučným jídlem v porovnání se stavem nalačno. Z tohoto důvodu mohou být tobolky paricalcitolu užívány nezávisle na jídle.

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

Distribuce

Parikalcitol se rozsáhle váže na plazmatické proteiny (> 99 %). Poměr mezi hladinou parikalcitolu 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 parikalcitolu v dávce 0,24 mikrogramu/kg byl u zdravých dospělých subjektů 34 litrů.

Biotransformace

Po perorálním podání dávky 0,48 mikrogramu/kg ^3H -parikalcitolu byla výchozí léčivá látka rozsáhle metabolizována a pouze asi 2 % dávky se vyloučilo v nezměněné formě stolicí, 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 parikalcitolem. Jeden byl identifikován jako 24(R)-hydroxy parikalcitol, zatímco další identifikován nebyl. 24(R)-hydroxy parikalcitol je méně účinný než parikalcitol v *in vivo* modelu suprese PTH (parathyroidního hormonu) u potkana.

Údaje *in vitro* naznačují, že parikalcitol 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

Parikalcitol je primárně vylučován hepatobiliárně.

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

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Pediatrická populace

Farmakokinetika jednotlivé dávky 3 mikrogramy parikalcitolu 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. $t_{1/2}$ parikalcitolu 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 $t_{1/2}$ parikalcitolu byly podobné mezi pediatrickými pacienty s CKD stadia 3 a stadia 4 ve věku 10-16 let.

Pohlaví

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

Porucha funkce jater

Ve studii prováděné s intravenózní formou parikalcitolu bylo užití parikalcitolu (v dávce

0,24 mikrogramu/kg) porovnávalo u pacientů s lehkou (n = 5) a středně těžkou (n = 5) poruchou funkce jater (v souladu s klasifikací Child-Pugh) a u subjektů s normálními jaterními funkcemi (n = 10). Farmakokinetika nevázaného parikalcitolu 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 závažné poruchy funkce jater na farmakokinetiku parikalcitolu nebyl hodnocen.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika parikalcitolu 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 m²], pacientů s CKD stadia 4 nebo závažnou poruchou funkce ledvin (n = 14, GFR = 13,1 až 29,4 ml/min/1,73 m²) a u CKD stadia 5 či v konečných stádiích 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 parikalcitolu 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 (clearance)/F (filtrace) a zvýšení poločasu.

Tabulka 4. Srovnání průměrných ± SD parametrů farmakokinetiky v různých stádiích postižení ledvin *versus* zdravé subjekty

Parametr farmakokinetiky	Zdravé subjekty	Chronické onemocnění ledvin stádium 3	Chronické onemocnění ledvin stádium 4	Chronické onemocnění ledvin stádium 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Dávka (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 _{1/2} (h)	5,9 ± 2,8	16,8 ± 2,6	19,7 ± 7,2	13,9 ± 5,1	17,7 ± 9,6
f _u * (%)	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,08

* Měřeno při koncentraci parikalcitolu 15 nmol.

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Charakteristické nálezy u studií toxicity s opakovanými dávkami u hlodavců a psů se obecně připisovaly kalcemické aktivitě parikalcitolu. 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 bílého krevního obrazu nebyly v klinických studiích s parikalcitolem pozorovány.

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

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

Studie kancerogenity u hlodavců neukázaly na žádná speciální rizika při používání u lidí.

Podávané dávky parikalcitolu a/nebo jeho systémová expozice byly mírně vyšší než terapeutické dávky/systémová expozice parikalcitolu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

Ethanol

Butylhydroxytoluen

Střední nasycené triacylglyceroly

Obal tobolky:

Želatina

Glycerol

Oxid titaničitý

černý oxid železitý (pouze Rikalpa 1 mikrogram)

žlutý a červený oxid železitý (pouze Rikalpa 2 mikrogramy)

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

Blistr z PVC/PE/PVDC fólie a z hliníkové fólie [AquaBa160/Al].

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

AV Medical CZ s.r.o., Dobronická 1257, 148 00 Praha 4 - Kunratice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Rikalpa 1 mikrogram: 56/280/15-C

Rikalpa 2 mikrogramy: 56/281/15-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. 6. 2015 / 18. 10. 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 3. 2024