

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Paricalcitol Heaton 1 microgram capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă de Paricalcitol Heaton 1 microgram conține paricalcitol 1 microgram.

Excipient cu efect cunoscut: etanol anhidru 1,420 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

Capsule a 1 microgram: capsule gelatinoase moi, ovale, mărimea 2, de culoare gri, conținând o soluție limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Paricalcitol Heaton este indicat la pacienții adulți și pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 10 până la 16 ani în prevenirea și tratamentul hiperparatiroidismului secundar asociat cu boală renală cronică Stadiile 3 și 4.

Paricalcitol Heaton este indicat la pacienții adulți pentru prevenirea și tratamentul hiperparatiroidismului secundar asociat cu boală renală cronică Stadiul 5, la pacienții cărora li se efectuează hemodializă sau dializă peritoneală.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Boală renală cronică (BRC) Stadiile 3 și 4

Paricalcitol Heaton se administrează o dată pe zi, fie zilnic, fie de trei ori pe săptămână, o dată la două zile.

Doza inițială

Doza inițială se calculează în funcție de concentrațiile plasmatice inițiale ale parathormonului intact (iPTH).

Tabelul 1. Doza inițială

Concentrația plasmatică a iPTH inițială	Doza zilnică	Doza administrată de trei ori pe săptămână*
≤500 pg/ml (56 pmol/l)	1 microgram	2 micrograme
>500 pg/ml (56 pmol/l)	2 micrograme	4 micrograme

*A nu se administra mai frecvent decât o dată la două zile.

Ajustarea dozei

Doza trebuie individualizată în funcție de concentrațiile serice sau plasmatiche ale iPTH, cu monitorizarea calcemiei și fosfatemiei. Tabelul 2 arată un exemplu de abordare a ajustării dozei.

Tabelul 2. Ajustarea dozei

Concentrația plasmatică a iPTH în funcție de valoarea inițială	Ajustarea dozei la interval de 2 până la 4 săptămâni	
	Doza zilnică	Doza administrată de trei ori pe săptămână ¹
Aceeași sau crescută	Creștere	Creștere
Scăzută cu <30%	1 microgram	2 micrograme
Scăzută cu ≥30%, ≤60%	Menținere	Menținere
Scăzută >60%	Scădere ²	Scădere ²
iPTH <60 pg/ml (7 pmol/l)	1 microgram	2 micrograme

¹ A nu se administra mai frecvent decât o dată la două zile.

² Dacă pacientului i se administrează cea mai mică doză în tratamentul zilnic sau în cel cu utilizare de trei ori pe săptămână și este necesară reducerea dozei, se poate scădea frecvența administrării dozei.

Concentrația plasmatică a calciului trebuie monitorizată atent după inițierea tratamentului și în timpul perioadei de ajustare a dozei. Dacă se observă hipercalcemie sau valori persistent crescute ale produsului calciu-fosfat mai mari de 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²), administrarea chelatorilor de fosfor pe bază de calciu trebuie redusă sau oprită. Altă posibilitate este să se reducă doza de Paricalcitol Heaton sau să se întrerupă temporar administrarea acestuia. Dacă se întrerupe administrarea, medicamentul trebuie reintrodus la o doză mai mică, atunci când calcemia și produsul calciu-fosfat sunt în limitele propuse.

Boală renală cronică (BRC) Stadiul 5

Paricalcitol Heaton se administrează de trei ori pe săptămână, o dată la două zile.

Doza inițială

Doza inițială de Paricalcitol Heaton se bazează pe o valoare inițială a iPTH (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7], până la o doză inițială maximă de 32 micrograme.

Ajustarea dozei

Dozele ulterioare trebuie individualizate și stabilite în funcție de valorile iPTH, ale calcemiei și fosfatemiei. O recomandare de ajustare a dozei de paricalcitol sub formă de capsule se bazează pe formula următoare:

$$\text{Ajustarea dozei (micrograme)} = \frac{\text{cea mai recentă valoare a iPTH (pg/ml)}}{60}$$

SAU

$$\text{Ajustarea dozei (micrograme)} = \frac{\text{cea mai recentă valoare a iPTH (pmol/l)}}{7}$$

După inițierea tratamentului, în timpul perioadelor de ajustare a dozei și în cazul administrării concomitente a inhibitorilor puternici ai P450 3A, trebuie monitorizate atent calcemia și fosfatemia. Dacă se observă o creștere a calcemiei sau a produsului Ca x P și pacientului i se administrează un chelator de fosfor pe bază de calciu, administrarea chelatorului trebuie redusă sau oprită, sau trebuie înlocuit cu un chelator de fosfor fără calciu.

Dacă calcemia este $>11,0$ mg/dl ($2,8$ mmol/l) sau $\text{Ca} \times \text{P}$ este >70 mg^2/l^2 ($5,6$ mmol^2/l^2) sau iPTH este ≤ 150 pg/ml, doza trebuie redusă cu 2 până la 4 micrograme, cu respectarea formulei de calcul care ține cont de cea mai recentă valoare a iPTH(pg/ml)/60 [iPTH(pmol)/l /7]. Dacă sunt necesare ajustări suplimentare, doza de paricalcitol trebuie redusă sau administrarea trebuie întreruptă, până la normalizarea acestor parametri.

În cazul în care iPTH se apropie de intervalele propuse (150-300 pg/ml), pot fi necesare ajustări mici, individuale ale dozei, pentru a atinge o valoare stabilă a iPTH. În situațiile în care monitorizarea iPTH-ului, a Ca sau a P se face mai puțin frecvent decât o dată pe săptămână, trebuie asigurată o doză inițială mai mică și o ajustare a dozei mai redusă.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată.

Nu sunt disponibile date privind pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 5.2).

Transplant renal

În studii clinice de fază 3, nu au fost evaluați pacienți post-transplant renal cu BRC Stadiile 3 și 4 și hiperparatiroidism secundar. Pe baza literaturii de specialitate publicate, doza inițială și algoritmul de ajustare a dozei pentru pacienții post-transplant renal cu BRC Stadiile 3 și 4 și hiperparatiroidism secundar sunt aceleași ca și pentru pacienții cu BRC Stadiile 3 și 4 și hiperparatiroidism secundar, fără transplant. Trebuie monitorizate atent calcemia și fosfatemia după inițierea tratamentului, în timpul perioadelor de ajustare a dozelor și în cazul administrării concomitente cu inhibitori puternici ai citocromului P450 3A.

Copii și adolescenți

Nu au fost stabilite încă siguranța și eficacitatea administrării capsulelor de Paricalcitol Heaton la copii cu vârsta sub 10 ani.

BRC Stadiile 3 și 4 (vârsta de la 10 până la 16 ani)

Doza inițială

Doza inițială recomandată de paricalcitol sub formă de capsule este de 1 microgram, administrată de trei ori pe săptămână, nu mai frecvent de o dată la două zile.

Ajustarea dozei

Dozele următoare trebuie individualizate și calculate în funcție de valorile iPTH, valorile calciului și fosforului seric, pentru a menține valorile iPTH între 35 și 69 pg/ml (Stadiul 3) sau între 70 și 110 pg/ml (Stadiul 4).

Doza de paricalcitol poate fi crescută cu câte 1 microgram la interval de 4 săptămâni, menținându-se frecvența de administrare de trei ori pe săptămână. În orice moment, doza poate fi redusă cu 1 microgram sau poate fi menținută dacă pacientul utilizează o doză de 1 microgram. Dacă pacientul necesită scăderea dozei în timp ce utilizează doza de 1 microgram de trei ori pe săptămână, administrarea de paricalcitol se poate întrerupe, reluându-se atunci când este cazul. Doza maximă administrată în cadrul studiului clinic a fost de 7 micrograme per doză.

BRC Stadiul 5

Nu a fost stabilită eficacitatea Paricalcitol Heaton la copii cu BRC Stadiul 5.

Vârstnici

Nu au fost observate diferențe privind eficacitatea și siguranța administrării la pacienții vârstnici (65–75 ani), comparativ cu pacienții mai tineri, dar nu poate fi exclusă o sensibilitate mai mare la unii vârstnici.

Mod de administrare

Paricalcitol Heaton poate fi utilizat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Paricalcitol nu trebuie administrat pacienților cu intoxicație dovedită cu vitamina D, hipercalcemie sau hipersensibilitate la paricalcitol sau la oricare dintre excipienții menționați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inhibarea marcată a secreției de parathormon poate determina creșterea calcemiei și poate duce la afecțiuni cu remanieră osoasă deficitară. Este necesară monitorizarea pacienților și ajustarea individuală a dozei, pentru a atinge valorile fiziologice corespunzătoare.

Dacă se dezvoltă o hipercalcemie semnificativă clinic și pacientului i se administrează un chelator de fosfor pe bază de calciu, doza chelatorilor de fosfor pe bază de calciu trebuie redusă sau administrarea acestora trebuie întreruptă.

Hipercalcemia cronică se poate asocia cu calcificare vasculară generalizată și cu alte calcificări ale țesuturilor moi.

Medicamentele care conțin fosfor sau vitamina D nu trebuie utilizate concomitent cu paricalcitol, din cauza riscului crescut de apariție a hipercalcemiei și a creșterii produsului Ca x P (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea digitalei este potențată de hipercalcemie, indiferent de cauza care a determinat-o, de aceea se impune precauție atunci când se recomandă administrarea concomitentă a digitalei cu paricalcitol (vezi pct. 4.5).

La pacienții aflați în stadiul de pre-dializă, paricalcitolul, ca și ceilalți activatori ai receptorilor de vitamina D, poate să crească creatinina serică (și prin urmare să scadă RFG estimată [RFG_e]), fără să modifice rata filtrării glomerulare (RFG) reală.

Se recomandă precauție dacă se administrează concomitent paricalcitol și ketoconazol (vezi pct. 4.5).

Atenționări privind excipienții

Acest medicament conține o cantitate redusă de etanol (alcool etilic), mai puțin de 100 mg per 1 capsulă de 1 microgram, acest lucru putând dăuna pacienților cu alcoolism (vezi pct. 2 și pct. 4.2). Acest lucru trebuie avut în vedere și la femeile gravide sau care alăptează, copii și adolescenți și grupe cu risc crescut, cum sunt pacienții cu boli hepatice sau cu epilepsie.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ketoconazol: Ketoconazolul este cunoscut ca fiind un inhibitor nespecific pentru câteva enzime ale citocromului P450. Datele *in vivo* și *in vitro* disponibile sugerează că medicamentul ketoconazol interacționează cu enzimele care intervin în metabolizarea paricalcitolului și a altor analogi ai vitaminei D. Administrarea concomitentă a dozei de paricalcitol cu ketoconazol trebuie făcută cu precauție. La subiecții sănătoși a fost studiat efectul administrării dozelor repetate de ketoconazol 200 mg, de două ori pe zi, timp de 5 zile, asupra farmacocineticii paricalcitolului. C_{max} a paricalcitolului a fost minim afectată, dar în prezența ketoconazolului ASC_{0-∞} a fost aproximativ dublă.

Timpul mediu de înjumătățire prin eliminare al paricalcitolului a fost de 17 ore în prezența ketoconazolului, comparativ cu 9,8 ore atunci când paricalcitolul se administrează în monoterapie (vezi pct.4.4). Rezultatele acestui studiu au arătat că în urma administrării paricalcitolului, fie pe cale orală, fie pe cale intravenoasă, creșterea maximă a ASC_{inf} , ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu ketoconazolul, este puțin probabil să fie mai mare de aproximativ două ori.

Nu au fost efectuate studii specifice privind interacțiunea medicamentoasă. Toxicitatea digitalei este potențată de hipercalcemie, indiferent de cauza care a determinat-o, de aceea se impune precauție atunci când se recomandă administrarea concomitentă a digitalei cu paricalcitol.

Medicamentele care conțin fosfor sau vitamina D nu trebuie utilizate concomitent cu paricalcitol, din cauza riscului crescut de apariție a hipercalcemiei și a creșterii produsului $Ca \times P$ (vezi pct. 4.4).

Medicamentele care conțin calciu în doze mari sau diureticele tiazide pot crește riscul apariției hipercalcemiei.

Medicamentele care conțin magneziu (de exemplu, medicamente antiacide) nu trebuie utilizate concomitent cu medicamentele care conțin vitamina D, deoarece poate apărea hipermagnezemie.

Medicamentele care conțin aluminiu (de exemplu, medicamente antiacide, chelatori de fosfor) nu trebuie administrate cronic concomitent cu medicamente care conțin vitamina D, deoarece pot să apară creșterii ale concentrației serice a aluminiului și efecte toxice ale aluminiului la nivelul oaselor.

Medicamentele care afectează absorbția intestinală a vitaminelor liposolubile, cum este colestiramina, pot să interfereze cu absorbția capsulelor de Paricalcitol Heaton.

4.6 Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date relevante privind utilizarea paricalcitolului la gravide. Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu se cunoaște și de aceea paricalcitolul nu trebuie să se utilizeze decât dacă este absolut necesar.

Alăptarea

Nu se știe dacă paricalcitolul se elimină în laptele matern. Studiile la animale au arătat că paricalcitolul și metaboliții săi se elimină prin lapte în cantități mici. Decizia privind continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea tratamentului cu Paricalcitol Heaton trebuie luată având în vedere beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului cu Paricalcitol Heaton pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

Paricalcitolul are efecte neglijabile asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Siguranța administrării capsulelor de paricalcitol a fost evaluată într-un studiu clinic placebo controlat, de tip dublu-orb, cu durată de 24 săptămâni, efectuat la 220 pacienți adulți cu BRC Stadiile 3 și 4 și într-un studiu clinic multicentric, dublu orb, placebo controlat, cu durată de 12 săptămâni, în care au fost înrolați 88 pacienți adulți cu BRC Stadiul 5. În plus, există experiență după punerea pe piață cu privire la utilizarea paricalcitolului capsule din trei studii suplimentare, iar la copii și adolescenți din două studii. Cele mai frecvente reacții adverse raportate la pacienții tratați cu paricalcitol au fost hipercalcemia și creșterea produsului calciu fosfat.

În studii clinice efectuate la pacienți cu BRC Stadiile 3/4 și Stadiul 5, incidența hipercalcemiei determinată de paricalcitol a fost de (3/167, 2%), comparativ cu placebo (0/137, 0%) și creșterea produsului calciu-fosfat determinată de paricalcitol a fost de (19/167, 11%), comparativ cu placebo (8/137, 6%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Toate reacțiile adverse în legătură cu Paricalcitol Heaton capsule sunt enumerate în Tabelul 3, în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe, termen preferat și frecvență. Sunt utilizate următoarele categorii privind frecvența: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabel 3. Reacții adverse raportate la utilizarea de paricalcitol sub formă de capsule în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață

Aparate, sisteme și organe	Frecvență*	Reacție adversă
Infecții și infestări	Mai puțin frecvente	Pneumonie
Tulburări ale sistemului imun	Mai puțin frecvente	Hipersensibilitate
	Cu frecvență necunoscută*	Angioedem, edem laringian
Tulburări endocrine	Mai puțin frecvente	Hipoparatiroidism
Tulburări metabolice și de nutriție	Frecvente	Hipercalcemie, hiperfosfatemie
	Mai puțin frecvente	Scădere a apetitului alimentar, hipocalcemie
Tulburări ale sistemului nervos	Mai puțin frecvente	Amețeli, disgeuzie, cefalee
Tulburări cardiace	Mai puțin frecvente	Palpitații
Tulburări gastrointestinale	Mai puțin frecvente	Disconfort abdominal, durere abdominală în etajul superior, constipație, diaree, xerostomie, reflux gastroesofagian, greață, vărsături
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Acnee, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Contrații musculare, mialgie
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	Mai puțin frecvente	Sensibilitate mamară
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Mai puțin frecvente	Astenie, stare generală de rău, edeme periferice, durere
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a produsului calciu fosfat
	Mai puțin frecvente	Creștere a creatininei în sânge [†] , valori serice anormale ale enzimelor hepatice

*Frecvența reacțiilor adverse după punerea pe piață nu poate fi estimată și a fost raportată “Cu frecvență necunoscută”.

[†]Această reacție adversă s-a observat în studii la pacienți aflați în predializă (vezi și pct. 4.4).

Copii și adolescenți

La copiii cu vârsta de 10 ani și peste, profilul de siguranță este similar cu cel observat la adulți. Reacțiile adverse la pacienții tratați cu paricalcitol au fost hipercalcemie (4/47, 9%), hiperfosfatemie (2/47, 4%), cefalee (1/47, 2%) și greață (1/47, 2%).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Supradozajul în cazul administrării de Paricalcitol Heaton capsule poate determina hipercalcemie, hipercalcemie, hiperfosfatemie și inhibarea marcată a parathormonului. Utilizarea unor cantități mari de calciu și fosfor concomitent cu Paricalcitol Heaton capsule poate determina modificări similare.

Tratamentul pacienților cu hipercalcemie semnificativă clinic constă în reducerea imediată a dozei sau întreruperea tratamentului cu paricalcitol și introducerea unei diete cu conținut redus de calciu, întreruperea utilizării suplimentelor care conțin calciu, mobilizarea pacientului, corectarea dezechilibrelor hidroelectrolitice, evaluarea modificărilor electrocardiografice (obligatoriu la pacienții cărora li se administrează digitală) și hemodializă sau dializă peritoneală cu un dializant fără calciu, dacă sunt justificate.

Semnele și simptomele intoxicației cu vitamina D asociată cu hipercalcemie includ:

Precoc: slăbiciune, cefalee, somnolență, greață, vărsături, xerostomie, constipație, dureri musculare, dureri osoase și gust metalic.

Tardive: Anorexie, pierdere în greutate, conjunctivită (calcificări), pancreatită, fotofobie, rinoree, prurit, hipertermie, scădere a libidoului, creștere a valorii azotului ureic sanguin, hipercolesterolemie, creștere a valorilor serice ale AST și ALT, calcificări ectopice, hipertensiune arterială, aritmii cardiace, somnolență, deces și rar psihoză manifestă.

Valorile concentrațiilor plasmatice ale calciului trebuie monitorizate frecvent, până la atingerea normocalcemiei.

Paricalcitol nu este eliminat semnificativ prin dializă.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: preparate antihormoni paratiroidieni, codul ATC: H05BX02.

Mecanism de acțiune

Paricalcitol este un analog de sinteză al vitaminei D, biologic activ, similar calcitriolului, cu modificări ale lanțului (D₂) și ale inelului A (19-nor). Spre deosebire de calcitriol, paricalcitolul este un activator selectiv al receptorilor vitaminei D (RVD). Paricalcitolul stimulează selectiv RVD la nivelul glandelor paratiroide, fără să stimuleze RVD de la nivel intestinal și este mai puțin activ în resorbția osoasă. Paricalcitolul stimulează, de asemenea, capacitatea receptorilor de la nivelul glandei paratiroidiene de a sesiza variațiile calcemiei. Ca urmare, paricalcitol reduce valorile hormonului paratiroidian (PTH), prin inhibarea proliferării paratiroidiene și prin scăderea sintezei și secreției de PTH, cu impact minim asupra concentrațiilor calciului și fosforului și poate acționa direct asupra celulelor osoase pentru a menține volumul osos și a îmbunătăți mineralizarea

suprafețelor. Corectând valorile modificate de PTH, cu normalizarea homeostaziei calciului și fosforului, poate preveni sau trata tulburările metabolice osoase asociate cu boala renală cronică.

Eficacitate clinică

Boală renală cronică Stadiile 3 și 4

Studii pivot la adult

Criteriul principal de evaluare a eficacității, constând în cel puțin două reduceri consecutive cu $\geq 30\%$ față de valoarea inițială a iPTH a fost atins la 91% dintre pacienții tratați cu paricalcitol capsule și la 13% dintre pacienții din grupul cu administrare de placebo ($p < 0,001$). Valorile plasmatice ale fosfatazei alcaline specifice osoase, asemănătoare osteocalcinei plasmatice au fost semnificativ scăzute ($p < 0,001$) la pacienții tratați cu paricalcitol capsule, în comparație cu grupul cu administrare de placebo, fapt asociat cu o corectare a turnover-ului osos crescut indus de hiperparatiroidismul secundar. Nu a fost detectată nicio modificare a parametrilor funcționali renali, stabilită prin estimarea ratei de filtrare glomerulară (folosind formula MDRD) și creatinei plasmatice la pacienții tratați cu paricalcitol capsule, în comparație cu grupul cu administrare de placebo. Semnificativ mai mulți pacienți din grupul tratat cu paricalcitol capsule au prezentat o reducere a proteinuriei, determinată cu ajutorul testelor semi-cantitative dipstick, în comparație cu grupul cu administrare de placebo.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea paricalcitol capsule au fost evaluate într-un studiu, multicentric, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo, cu durata de 12 săptămâni, efectuat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 10 și 16 ani, cu BRC Stadiile 3 și 4. Un total de 18 pacienți au utilizat paricalcitol sub formă de capsule și la 18 pacienți s-a administrat placebo în timpul perioadei oarbe a studiului. Vârsta medie a pacienților a fost de 13,6 ani, 69% au fost băieți, 86% au fost caucazieni și 8% au fost asiatici. Șaptezeci și doi la sută (72%) dintre pacienții tratați cu paricalcitol și 89% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo au terminat perioada oarbă de tratament de 12 săptămâni.

Doza inițială de paricalcitol sub formă de capsule a fost de 1 microgram de trei ori pe săptămână. Valorile iPTH, ale calciului și fosforului au fost monitorizate la interval de 2-4 săptămâni, cu scopul de a menține valorile în limitele ghidurilor KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) propuse pentru BRC Stadiile 3 și 4. Începând cu Săptămâna 4 de tratament, dozele au putut fi crescute cu câte 1 microgram, la interval de 4 săptămâni, în funcție de observațiile privind siguranța și evaluările testelor biochimice sanguine. În orice moment, doza a putut fi redusă cu 1 microgram sau după caz, a putut fi menținută, dacă pacientul utiliza o doză de 1 microgram. Doza maximă admisă a fost de 3 micrograme de trei ori pe săptămână.

După faza oarbă de 12 săptămâni, 13 pacienți tratați cu paricalcitol și 16 pacienți care au utilizat placebo au fost tratați în faza deschisă cu paricalcitol sub formă de capsule. Deși doza maximă admisă a fost de 16 micrograme de trei ori pe săptămână, cea mai mare doză administrată a fost de 7 micrograme de trei ori pe săptămână.

Obiectivul primar privind eficacitatea a fost procentul pacienților în stadiile 3 și 4 care au obținut două reduceri consecutive $\geq 30\%$ față de valorile inițiale ale iPTH. A fost de asemenea evaluată valoarea iPTH-ul finală în limitele ghidurilor KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). Rezultatele sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabel 4. Modificări ale iPTH față de valoarea inițială în studiile pediatrice în BRC Stadiile 3 și 4.

Stadiu/Tratament	Scăderi consecutive cu $\geq 30\%$ față de valorile inițiale ale iPTH	Valoare finală iPTH în intervalele propuse KDOQI*
Faza oarbă		
Placebo	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)
Paricalcitol	5/18 (27,8%)**	6/18 (33,3%***)
Faza deschisă		
Placebo față de paricalcitol	7/16 (43,8%)	6/16 (37,5%)

Paricalcitol față de paricalcitol	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)
* BRC Stadiul 3: 35 la 69 pg/ml; BRC Stadiul 4: 70 la 110 pg/ml. ** $p < 0,05$ comparativ cu placebo *** $p = 0,128$ comparativ cu placebo		

În timpul fazei oarbe, diferența între grupuri în ceea ce privește schimbarea medie față de valoarea inițială a iPTH la fiecare vizită după inițierea terapiei a fost semnificativă statistic ($p < 0,05$). În mod similar, diferența între grupuri în ceea ce privește variația procentuală medie față de valoarea inițială la fiecare vizită de după inițierea terapiei, a fost semnificativă statistic ($p < 0,05$). Niciuna dintre celelalte analize secundare privind eficacitatea nu a avut o diferență statistică semnificativă între grupuri.

Boală renală cronică Stadiul 5

Studiu pivot la adulți

Criteriul principal de evaluare a eficacității constând în cel puțin două reduceri consecutive cu $\geq 30\%$ față de valoarea inițială a iPTH a fost realizat la 88% dintre pacienții tratați cu paricalcitol sub formă de capsule și la 13% dintre pacienții la care s-a administrat placebo ($p < 0,001$).

Date clinice la copii cu paricalcitol sub formă de soluție injectabilă (i.v.)

Siguranța și eficacitatea administrării de paricalcitol i.v. au fost studiate într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat-placebo, la 29 copii și adolescenți cu boală renală în stadiul terminal, hemodializați, cu vârsta cuprinsă între 5 și 19 ani, pe o perioadă de 12 săptămâni. În studiu, cei mai tineri șase pacienți tratați cu paricalcitol i.v. au avut vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani. Doza inițială de paricalcitol i.v. a fost de 0,04 micrograme/kg de 3 ori pe săptămână, pentru o concentrație inițială a iPTH mai mică de 500 pg/ml, sau respectiv, 0,08 micrograme/kg de 3 ori pe săptămână pentru o concentrație inițială aiPTH ≥ 500 pg/ml.

Doza de paricalcitol i.v. a fost ajustată cu creșteri de 0,04 micrograme/kg, în funcție de concentrațiile plasmatice ale iPTH, calciului și ale Ca x P. 67% din pacienții tratați cu paricalcitol i.v. și 14% din pacienții la care s-a administrat placebo au terminat studiul. 60% din subiecții din grupul de tratament cu paricalcitol i.v. au avut 2 scăderi consecutive de 30% față de valorile inițiale a iPTH, comparativ cu 21% din pacienții din grupul cu administrare de placebo. 71% din pacienții din grupul cu administrare de placebo au întrerupt studiul din cauza creșterii excesive ale valorilor iPTH. La niciun subiect din grupul de tratament cu paricalcitol i.v. sau din grupul cu administrare de placebo nu a apărut hipercalcemie. Pentru pacienții cu vârsta mai mică de 5 ani nu sunt date disponibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Paricalcitol se absoarbe bine. La subiecții adulți sănătoși după administrarea orală de 0,24 micrograme/kg paricalcitol, biodisponibilitatea medie absolută a fost de aproximativ 72%; concentrația plasmatică maximă (C_{max}) a fost de 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) la 3 ore și aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ($ASC_{0-\infty}$) a fost 5,25 ng x oră/ml (12,60 pmol x oră/ml). Biodisponibilitatea medie absolută a paricalcitol la pacienții hemodializați (HD) și care efectuează dializă peritoneală (DP) este de 79% și, respectiv, 86%, cu limita superioară a intervalului de încredere de 95% de 93% și, respectiv, 112%. Un studiu la subiecții sănătoși privind interacțiunea cu alimentele a arătat că C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ au rămas neschimbate în cazul unei alimentații bogate în grăsimi, comparativ cu repausul alimentar. De aceea, paricalcitol capsule poate fi administrat cu sau fără alimente.

La subiecții sănătoși, C_{max} și $ASC_{0-\infty}$ ale paricalcitol cresc proporțional în intervalul de doze cuprins între 0,06 la 0,48 micrograme/kg. La subiecții sănătoși, după doze repetate, administrate zilnic sau de trei ori pe săptămână, expunerea la starea de echilibru a fost atinsă într-un interval de șapte zile.

Distribuție

Paricalcitolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice (>99%). Raportul dintre concentrația sanguină de paricalcitol și concentrația plasmatică a acestuia este în medie de 0,54, în intervalul de concentrații de la 0,01 la 10 ng/ml (0,024 la 24 pmol/ml), indicând o foarte mică cantitate de medicament legată de celulele sanguine. La subiecții adulți sănătoși, volumul mediu aparent de distribuție după administrarea unei doze de 0,24 micrograme/kg paricalcitol a fost de 34 litri.

Metabolizare

După administrarea orală a unei doze de 0,48 micrograme/kg paricalcitol- H^3 , medicamentul a fost metabolizat extensiv, numai aproximativ 2% din doză s-a eliminat nemodificată prin materiile fecale, în urină regăsindu-se în formă nemodificată. Aproximativ 70% din substanța marcată radioactiv a fost eliminată prin materiile fecale și 18 % a fost observată în urină. Cea mai mare expunere sistemică a fost la medicamentul nemodificat. Au fost detectați în plasmă la om doi metaboliți minori ai paricalcitol. Un metabolit a fost identificat ca fiind 24 (R)-hidroxi paricalcitol, în timp ce cel de-al doilea a rămas neidentificat. 24 (R)-hidroxi paricalcitol este mai puțin activ decât paricalcitol în modelul *in vivo* de inhibare a PTH la șobolan.

Datele *in vitro* sugerează că paricalcitol este metabolizat de numeroase enzime hepatice și non-hepatice, inclusiv cele mitocondriale CYP24, precum și de CYP3A4 și UGT1A4. Metaboliții identificați includ produsul de hidroxilare 24 (R) precum și cel obținut din 24,26 și 24,28-dihidroxilare și glucuronoconjugare directă.

Eliminare

Paricalcitol se elimină în principal prin excreție hepatobiliară.

La subiecții sănătoși, valoarea medie a timpului de înjumătățire a paricalcitolului este de cinci până la șapte ore, în intervalul de doze studiat cuprins între 0,06 și 0,48 micrograme/kg. Gradul de acumulare a fost direct proporțional cu timpul de înjumătățire prin eliminare și frecvența administrării dozelor. Hemodializa nu are efect esențial în eliminarea paricalcitolului.

Grupe speciale

Vârstnici

Farmacocinetica paricalcitolului nu a fost studiată la pacienții cu vârsta mai mare de 65 ani.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica unei doze unice de 3 micrograme de paricalcitol a fost descrisă la pacienți copii și adolescenți cu BRC Stadiul 3 (n=6) și Stadiul 4 (n=6), cu vârsta de 10 până la 16 ani. La pacienții copii și adolescenți cu BRC Stadiul 3, C_{max} a fost $0,12 \pm 0,06$ ng/ml și $ASC_{0-\infty}$ a fost $2,63 \pm 0,76$ ng x oră/ml. La pacienții copii și adolescenți cu BRC Stadiul 4, C_{max} a fost $0,14 \pm 0,05$ ng/ml și $ASC_{0-\infty}$ a fost $3,12 \pm 0,91$ ng x oră/ml. La pacienții copii și adolescenți cu BRC Stadiile 3 și 4, $t_{1/2}$ al paricalcitolului a fost de $13,3 \pm 4,3$ ore și, respectiv, $15,2 \pm 4,4$ ore.

Valorile C_{max} , ASC și $t_{1/2}$ au fost similare la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 10 și 16 ani cu BRC Stadiul 3, comparativ cu cei cu BRC Stadiul 4.

Sex

Farmacocinetica paricalcitolului după o doză unică cuprinsă între 0,06 și 0,48 micrograme/kg nu a fost influențată de sex.

Insuficiență hepatică

În studiile efectuate cu paricalcitol soluție injectabilă intravenoasă, distribuția paricalcitolului (0,24 micrograme/kg) a fost comparată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (n=5) și moderată (n=5) (în concordanță cu clasificarea Child-Pugh) și la subiecți cu funcție hepatică normală (n=10). Farmacocinetica paricalcitolului liber a fost similară pentru toate gradele evaluate în acest studiu ale funcției

hepatice. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu a fost studiată influența insuficienței hepatice severe asupra farmacocineticii paricalcitolului.

Insuficiență renală

Farmacocinetica paricalcitolului după administrarea unei doze unice a fost descrisă la pacienții cu BRC stadiul 3 sau cu insuficiență renală moderată (n=15, RFG=36,9 la 59,1 ml/min/1,73 m²), cu BRC stadiul 4 sau insuficiență renală severă (n=14, RFG=13,1 la 29,4 ml/min/1,73 m²) și BRC stadiul 5 sau boală renală în stadiul terminal [n= 14 hemodializați (HD) și n=8 cu dializă peritoneală (DP)]. Similar cu forma endogenă a 1,25 (OH)₂ D₃, farmacocinetica paricalcitolului după administrarea pe cale orală a fost influențată semnificativ de insuficiența renală, după cum este arătat în tabelul 5. Comparativ cu subiecții sănătoși, la pacienții cu BRC Stadiile 3, 4 și 5 s-a observat scăderea raportului Cl/F și creșterea timpului de înjumătățire prin eliminare.

Tabel 5. Comparație a parametrilor de farmacocinetică Media ± DS în diferite stadii de insuficiență renală, comparativ cu subiecții sănătoși

Parametri farmacocinetici	Subiecți sănătoși	BRC stadiul 3	BRC stadiul 4	BRC stadiul 5	
				HD	DP
n	25	15	14	14	8
Doza (micrograme/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
Cl/F (l/oră)	3,6 ± 1,0	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8
t _{1/2} (ore)	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

* măsurată la o concentrație de paricalcitol de 15 nM.

După administrarea orală de paricalcitol capsule, profilul farmacocinetic al paricalcitolului în caz de boală renală cronică Stadiul 3 până la 5 a fost comparabil. De aceea, nu este necesară ajustarea specială a dozei, în afara celor recomandate (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele observate în studiile privind toxicitatea la doze repetate la rozătoare și câini au fost atribuite, în general, activității paricalcitolului asupra calcemiei. Efectele care nu sunt în mod cert legate de hipercalcemie includ scăderea numărului de leucocite și atrofie a timusului la câini și modificarea valorilor timpului de tromboplastină parțial activată (crescut la câini și scăzut la șobolani). Nu au fost observate modificări ale numărului leucocitelor în studiile clinice cu paricalcitol.

Paricalcitol nu influențează fertilitatea la șobolani și nu sunt dovezi privind activitatea teratogenă la șobolani sau iepuri. Administrarea în timpul gestației la animale a unor doze crescute de alte medicamente care conțin vitamina D a dus la teratogeneză. S-a observat afectarea viabilității fetale din cauza paricalcitolului, ca și favorizarea unei creșteri a incidenței mortalității perinatale și postnatale a șobolanilor nou născuți, atunci când s-au administrat doze toxice pentru femele.

Paricalcitol nu a prezentat potențial genotoxic în evaluări privind genotoxicitatea *in vitro* și *in vivo*.

Studiile privind carcinogenitatea la rozătoare nu au indicat niciun risc special în cazul utilizării la om.

Dozele administrate și/sau expunerile sistemice la paricalcitol au fost ușor mai mari decât dozele/expunerile sistemice terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Etanol anhidru

Butilhidroxitoluen E321

Trigliceride cu lanț mediu

Capsulă

Gelatină E441

Glicerol anhidru E442

Dioxid de titan E171

Oxid negru de fer E172

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele moi de Paricalcitol Heaton sunt disponibile în blistere din PVC-PVDC/Aluminiu. Fiecare cutie conține 7, 28 sau 30 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEATON k.s.

Na Pankráci 332/14, Prague 4,

Republica Cehă

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

16285/2025/01-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Octombrie 2025

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Octombrie 2025.