

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Natpar 25 mikrogramů/dávka prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Natpar 50 mikrogramů/dávka prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Natpar 75 mikrogramů/dávka prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok
Natpar 100 mikrogramů/dávka prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Natpar 25 mikrogramů

Jedna dávka obsahuje po rekonstituci 25 mikrogramů hormonum parathyroidum (rDNA)* v 71,4 mikrolitrech roztoku.

Jedna zásobní vložka obsahuje 350 mikrogramů hormonum parathyroidum (rDNA).

Natpar 50 mikrogramů

Jedna dávka obsahuje po rekonstituci 50 mikrogramů hormonum parathyroidum (rDNA) v 71,4 mikrolitrech roztoku.

Jedna zásobní vložka obsahuje 700 mikrogramů hormonum parathyroidum (rDNA).

Natpar 75 mikrogramů

Jedna dávka obsahuje po rekonstituci 75 mikrogramů hormonum parathyroidum (rDNA) v 71,4 mikrolitrech roztoku.

Jedna zásobní vložka obsahuje 1050 mikrogramů hormonum parathyroidum (rDNA).

Natpar 100 mikrogramů

Jedna dávka obsahuje po rekonstituci 100 mikrogramů hormonum parathyroidum (rDNA) v 71,4 mikrolitrech roztoku.

Jedna zásobní vložka obsahuje 1400 mikrogramů hormonum parathyroidum (rDNA).

*Parathormon (rDNA) produkovaný *E. coli* pomocí rekombinantní DNA technologie je identický se sekvencí 84 aminokyselin endogenního lidského parathormonu.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna dávka obsahuje 0,32 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok.

Prášek je bílý a rozpouštědlo je čiré a bezbarvé.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Natpar je indikován jako přídatná léčba dospělých pacientů s chronickou hypoparathyreózou, kteří nejsou dostatečně kontrolováni samostatnou standardní léčbou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Obecné

Léčbu by měl kontrolovat lékař nebo jiný kvalifikovaný zdravotník se zkušenostmi s léčbou pacientů s hypoparathyreózou.

Cílem léčby přípravkem Natpar je dosažení kontroly kalcémie, a tak snížení příznaků (viz také bod 4.4). Optimalizace parametrů kalcium fosfátového metabolismu by mělo být v souladu s aktuálními terapeutickými pokyny pro léčbu hypoparathyreózy.

Před zahájením a během léčby přípravkem Natpar:

- Ujistěte se o dostatečném stavu zásobení 25-OH vitamínu D.
- Ověřte, že sérové magnesium je v referenčním rozsahu.

Dávkování

Zahájení podávání přípravku Natpar

1. Zahajte léčbu 50 mikrogramy jednou denně subkutánní injekcí do stehna (střídejte stehna každý den). Pokud je před podáním dávky sérové kalcium $> 2,25$ mmol/l, je možné zvážit podání počáteční dávky 25 mikrogramů.
2. U pacientů, kteří užívají aktivní vitamín D, snižte dávku aktivního vitamínu D o 50 %, pokud je sérové kalcium před podáním dávky nad 1,87 mmol/l.
3. U pacientů, kteří užívají doplňky kalcia, udržujte doplňkovou dávku kalcia.
4. Změřte sérovou koncentraci kalcia během 2 až 5 dnů před podáním dávky. Pokud je sérová hladina kalcia před dávkou pod 1,87 mmol/l nebo nad 2,55 mmol/l, mělo by se měření opakovat následující den.
5. Upravte dávku aktivního vitamínu D nebo doplňku kalcia nebo obou na základě sérové hladiny kalcia a klinického hodnocení (tzn. příznaky hypokalcémie nebo hyperkalcémie). Doporučené úpravy pro přípravek Natpar, aktivní vitamín D a kalciové doplňky vycházející z hladin sérového kalcia jsou uvedeny níže:

Sérové kalcium před dávkou	Nejprve upravte	Pak upravte	Nakonec upravte
	Natpar	Formy aktivního vitamínu D	Doplňek kalcia
Nad horní hranicí normy (HHN) (2,55 mmol/l)*	Zvažte snížení nebo zastavení podávání přípravku Natpar a přehodnoťte pomocí měření sérového kalcia	Snížit nebo ukončit**	Snížit
Více než 2,25 mmol/l a méně než horní hranice normy (2,55 mmol/l)*	Zvažte snížení	Snížit nebo ukončit**	Neměnit nebo snížit, pokud bylo již podávání aktivního vitamínu D ukončeno před tímto titračním krokem
Méně než nebo rovno 2,25 mmol/l a více než 2 mmol/l	Beze změny	Beze změny	Beze změny
Méně než 2 mmol/l	Zvažte zvýšení po dobu alespoň 2-4 týdnů	Zvýšení	Zvýšení

	stabilní dávky		
*Hodnota HHN se může lišit dle laboratoře			
**Ukončete u pacientů, kteří dostávají nejnižší dostupnou dávku			

6. Opakujte kroky 4 a 5, dokud nebudou cílové hladiny sérového kalcia před dávkou v rozsahu 2,0 - 2,25 mmol/l, aktivní vitamín D bude ukončen a doplněk kalcia je dostatečný pro splnění denních požadavků.

Úprava dávky přípravku Natpar po úvodním období

Během titrace musí být monitorována koncentrace sérového kalcia (viz bod 4.4).

Dávka přípravku Natpar se může zvýšit o 25 mikrogramů přibližně každé 2 až 4 týdny, do maximální denní dávky 100 mikrogramů. K titraci dávky dolů na minimum 25 mikrogramů může dojít kdykoliv.

Doporučuje se změřit sérové kalcium korigované dle albuminu 8-12 hodin po podání přípravku Natpar. Pokud je sérové kalcium po dávce > HHN, potom nejprve snižte aktivní vitamín D a kalciové doplňky a sledujte další vývoj. Měření sérového kalcia před dávkou a po dávce by se mělo opakovat a je třeba potvrdit, že je v přijatelném rozsahu před zvažováním titrace na vyšší dávku přípravku Natpar. Pokud sérové kalcium po dávce zůstává na hladině > HHN, doplněk perorálního kalcia by se měl dále snížit nebo ukončit (viz také tabulka úprav v části *Zahájení podávání přípravku Natpar*).

Při jakékoliv dávce přípravku Natpar, pokud překročí sérové kalcium korigované dle albuminu po dávce HHN a byl vysazen aktivní vitamín D i perorální kalcium, nebo pokud jsou přítomné příznaky naznačující hyperkalcémii, by se dávka přípravku Natpar měla snížit (viz bod 4.4).

Vynechaná dávka

V případě vynechané dávky musí být přípravek Natpar podán co nejdříve to bude možné a další exogenní zdroje kalcia anebo aktivního vitamínu D je třeba užít na základě příznaků hypokalcémie.

Přerušeni nebo ukončení léčby

Náhlé přerušeni nebo ukončení podávání přípravku Natpar může způsobit závažnou hypokalcémii. Dočasné nebo trvalé ukončení léčby přípravkem Natpar musí být doprovázeno sledováním sérových hladin kalcia a případnou úpravou exogenního kalcia anebo aktivního vitamínu D (viz bod 4.4).

Zvláštní populace

Starší pacienti

Viz bod 5.2.

Poruchy ledvin

U pacientů s mírnou až střední poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 30 až 80 ml/min) není nutná žádná úprava dávky. Nejsou k dispozici údaje u pacientů se závažnou poruchou ledvin (viz bod 4.4).

Poruchy jater

U pacientů s mírnou nebo střední poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky (celkové skóre 7 z 9 dle skóre Child-Pugh). Nejsou k dispozici údaje u pacientů se závažnou poruchou jater (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Natpar u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

Způsob podání

Přípravek Natpar je vhodný pro podávání samotným pacientem. Pacienti by měli být předepisujícím lékařem nebo sestrou vyškoleni ve správných injekčních technikách, zejména během iničiálního použití.

Každá dávka se musí podat jako subkutánní injekce jednou denně střídavě do každého stehna.

Návod k rekonstituci léčivého přípravku před jeho podáním a pro použití injekčního pera je uveden v bodě 6.6 a v pokynech, které jsou uvedené v příbalové informaci.

Přípravek Natpar se nesmí podávat intravenózně nebo intramuskulárně.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Natpar je kontraindikován u pacientů:

- s hypersenzitivitou na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- kteří podstupují nebo dříve podstupovali radioterapii skeletu,
- s malignitami skeletu nebo kostními metastázami,
- kteří mají zvýšené výchozí riziko vzniku osteosarkomu, jako jsou pacienti s Pagetovou chorobou kostí nebo dědičnými poruchami,
- s nevysvětleným zvýšením kostní alkalické fosfatázy,
- s pseudohypoparathyreózou.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Cílem léčby přípravkem Natpar je dosažení sérové koncentrace kalcia před dávkou 2,0 - 2,25 mmol/l a sérové koncentrace kalcia 8 - 12 hodin po dávce <2,55 mmol/l.

Monitorování pacientů během léčby

Sérové hladiny kalcia před dávkou a v některých případech po dávce musí být během léčby přípravkem Natpar sledovány (viz bod 4.2). V multicentrické klinické studii byly sérové hladiny kalcia, korigované dle albuminu (ACSC), 6 - 10 hodin po dávce v průměru o 0,25 mmol/l vyšší než hodnoty před dávkou, s maximálním pozorovaným zvýšením 0,7 mmol/l. Je možné, že bude nutné dávky kalcia, vitamínu D nebo přípravku Natpar snížit, pokud by byla pozorována hyperkalcémie po dávce, dokonce i v případě, že je koncentrace kalcia před dávkou akceptovatelná (viz bod 4.2).

Hyperkalcémie

V klinických studiích s přípravkem Natpar byla hlášena hyperkalcémie. Hyperkalcémie se často objevovala během titračního období, během něhož byly upravovány dávky perorálního kalcia, aktivního vitamínu D a přípravku Natpar. Hyperkalcémii je možné minimalizovat dodržováním doporučeného dávkování, informací ze sledování a dotazováním pacientů na jakékoliv příznaky hyperkalcémie. Pokud se objeví závažná hyperkalcémie (> 3,0 mmol/l nebo nad horní hranici normy s příznaky), zvažte hydrataci a dočasné zastavení podávání přípravku Natpar, kalcia a aktivního vitamínu D, dokud se sérové kalcium nevrátí do normálního rozsahu. Pak zvažte obnovení podávání přípravku Natpar, kalcia a aktivního vitamínu D při nižších dávkách (viz bod 4.2 a 4.8).

Hypokalcémie

Hypokalcémie, v klinické praxi častý projev hypoparathyreózy, byla hlášena v klinických studiích s přípravkem Natpar. Většina z hypokalcemických příhod v klinických studiích byly mírné až středně závažné. Po uvedení přípravku na trh byly u pacientů léčených přípravkem Natpar hlášeny případy symptomatické hypokalcémie, včetně příhod, které vyústily v křeče. Riziko závažné hypokalcémie je nejvyšší po odložení podání, vynechání nebo náhlém vysazení přípravku Natpar, může se ale vyskytnout kdykoli. Dočasné nebo trvalé přerušení léčby přípravkem Natpar musí být doprovázeno monitorováním hladiny kalcia v séru a zvýšením exogenního kalcia anebo podle potřeby zdrojů aktivního vitamínu D. Hypokalcémii je možné minimalizovat dodržováním doporučeného dávkování, informací ze sledování a dotazováním pacientů na jakékoliv příznaky hypokalcémie (viz body 4.2 a 4.8).

Souběžné použití se srdečními glykosidy

Hyperkalcemie z jakékoliv příčiny může predisponovat k toxicitě digitalis. U pacientů, užívajících přípravek Natpar souběžně se srdečními glykosidy (jako je digoxin nebo digitoxin), sledujte sérové hladiny kalcia a srdečních glykosidů a pacienty z hlediska příznaků toxicity digitalis (viz bod 4.5).

Závažná porucha funkce ledvin nebo jater

Přípravek Natpar by se měl používat s opatrností u pacientů se závažnou poruchou ledvin nebo jater, protože u nich nebyly provedeny klinické studie.

Použití u mladých dospělých

Přípravek Natpar by měl být s opatrností používán u mladých dospělých pacientů s otevřenými epifýzami, protože tito pacienti mohou být vystaveni zvýšenému riziku vzniku osteosarkomu (viz bod 4.3).

Použití u starších pacientů

Klinické studie s přípravkem Natpar nezahrnovaly dostatečný počet subjektů ve věku 65 let a více pro stanovení, zda je odpověď u těchto subjektů odlišná od mladších subjektů.

Tachyfyaxe

Účinek přípravku Natpar způsobující zvýšení hladiny kalcia se může po čase u některých pacientů snížit. Odpověď sérové koncentrace kalcia po podání přípravku Natpar by měla být sledována v intervalech pro detekci tohoto efektu a je třeba zvážit diagnózu tachyfyaxe.

Pokud je sérová koncentrace 25-OH vitamínu D nízká, pak může jeho odpovídající doplněk obnovit odpověď sérového kalcia na přípravek Natpar (viz bod 4.2).

Urolitiáza

Přípravek Natpar nebyl studován u pacientů s urolitiázou. U pacientů s aktivní nebo nedávnou urolitiázou je nutno používat přípravek Natpar s opatrností vzhledem k jeho potenciálu tento stav zhoršovat.

Hypersenzitivita

Po uvedení na trh byly u pacientů léčených přípravkem Natpar hlášeny hypersenzitivní reakce. Hypersenzitivní reakce mohou zahrnovat anafylaxi, dyspnoi, angioedém, kopřivku, vyrážku atd. Pokud se objeví známky či příznaky závažné hypersenzitivní reakce, má být léčba přípravkem Natpar ukončena a hypersenzitivní reakce má být léčena dle standardních léčebných postupů. Pacienti mají být sledováni až do vymizení známek a příznaků (viz body 4.3 a 4.8). V případě vysazení přípravku Natpar je nezbytné sledování, zda nedochází k hypokalcemii (viz bod 4.2).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Inotropní účinky srdečních glykosidů jsou ovlivněny hladinami kalcia v séru. Kombinované použití přípravku Natpar a srdečních glykosidů (např. digoxin nebo digitoxin) může pacienty predisponovat k toxicitě digitalisu, pokud vznikne hyperkalcémie. Nebyly provedeny žádné studie lékové interakce se srdečními glykosidy a přípravkem Natpar (viz bod 4.4).

U každého léku, který ovlivňuje hladiny kalcia v séru (např. lithium, thiazidy), je třeba u pacientů sledovat hladiny kalcia v séru.

Současné podávání kyseliny alendronové a přípravku Natpar může vést ke snížení šetřícího účinku na kalcium, které může interferovat s normalizací hladiny kalcia v séru. Současné používání přípravku Natpar s bisfosfonáty se nedoporučuje.

Přípravek Natpar je protein, který není metabolizován jaterními mikrozomálními enzymy a neinhibuje jaterní mikrozomální enzymy metabolizující léky (např. izoenzymy cytochromu P450). Přípravek Natpar není vázaný na proteiny a má malý distribuční objem.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Natpar těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Riziko pro těhotné ženy nebo vyvíjející se plod nelze vyloučit. Je třeba rozhodnout, zda zahájit nebo přerušit léčbu přípravkem Natpar v průběhu těhotenství s přihlédnutím ke známým rizikům léčby proti přínosu pro ženu.

Kojení

Není známo, zda se přípravek Natpar vylučuje do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakologické údaje u zvířat prokázaly vylučování přípravku Natpar do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit. Je zapotřebí rozhodnout o ukončení kojení nebo ukončení léčby přípravkem Natpar s ohledem na přínosy kojení pro dítě a přínosy léčby pro danou ženu.

Fertilita

Neexistují žádné údaje u člověka o vlivu přípravku Natpar na plodnost. Studie na zvířatech nenaznačují žádnou poruchu plodnosti.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Natpar nemá žádný vliv nebo má jen zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Vzhledem k tomu, že neurologické příznaky mohou být příznaky nekontrolované hypoparathyreózy, pacienti s poruchami kognitivních funkcí nebo pozornosti by měli být poučeni, aby neřídili nebo nepoužívali stroje, dokud příznaky neustoupí.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastější nežádoucí reakce mezi pacienty léčenými přípravkem Natpar byly hyperkalcemie, hypokalcemie a jejich související klinické projevy, zahrnující bolesti hlavy, průjem, zvracení, parestezie, hypestezie a hyperkalciurie. V klinických studiích byly tyto reakce obvykle mírné až středně závažné a přechodné a byly léčeny úpravou dávky přípravku Natpar, kalcia anebo aktivního vitamínu D (viz body 4.4 a 5.1).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u pacientů léčených přípravkem Natpar v placebem kontrolované studii a po uvedení na trh jsou uvedeny níže podle třídy orgánových systémů MedDRA a frekvence výskytu podle MedDRA. Frekvence jsou definovány jako velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). Všechny nežádoucí účinky zjištěné po uvedení přípravku na trh jsou vyznačeny *kurzívou*.

Třída orgánového systému	Velmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Není známo (z dostupných údajů nelze určit)
Poruchy imunitního systému			<i>Hypersenzitivní reakce (dyspnoe, angioedém, kopřivka, vyrážka)</i>
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalcemie, hypokalcemie	hypomagnesemie [†] , tetanie [†]	
Psychiatrické poruchy		úzkost [†] , insomnie*	

Poruchy nervového systému	bolest hlavy ^{*,†} , hypoestezie [†] , parestezie [†]	somnolence*	
Srdeční poruchy		palpitace ^{*,†}	
Cévní poruchy		hypertenze*	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		kašel [†]	
Gastrointestinální poruchy	průjem ^{*,†} , nauzea*, zvracení*	bolest horní poloviny břicha*	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	artralgie*, svalové spasmy [†]	svalové fascikulace [†] , muskuloskeletální bolest [†] , myalgie [†] , bolest krku [†] , bolest v končetině	
Poruchy ledvin a močových cest		hyperkalciurie*, polakisurie [†]	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		astenie*, bolest na hrudi [†] , únava, reakce v místě injekce, žízeň*	
Vyšetření		Pozitivní protilátky proti PTH, 25-hydroxycholecalciferol v krvi snížený [†] , vitamin D snížený	

*Známky a příznaky potenciálně související s hyperkalcemií, které byly pozorovány v klinických studiích.

[†]Známky a příznaky potenciálně související s hypokalcemií, které byly pozorovány v klinických studiích.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hyperkalcemie a hypokalcemie byly často pozorovány během období titrace dávky. Riziko závažné hypokalcemie bylo nejvyšší po vysazení přípravku Natpar. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny případy hypokalcemie vedoucí ke křečím (viz bod 4.4).

Reakce v místě injekce

V placebem kontrolované studii došlo u 9,5 % (8 z 84) pacientů léčených přípravkem Natpar a u 15 % (6 z 40) pacientů užívajících placebo k reakci v místě injekce, z nichž všechny reakce byly mírné nebo středně závažné.

Imunogenita

V souladu s potenciálními imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků obsahujících peptidy může podávání přípravku Natpar vyvolat tvorbu protilátek. V placebem kontrolované studii u dospělých s hypoparathyreózou byl výskyt protilátek proti parathormonu (PTH) 8,8 % (3 ze 34) u pacientů, kteří dostávali subkutánní dávku 50 až 100 mikrogramů přípravku Natpar, nebo 5,9 % (1 ze 17) u pacientů, kteří dostávali placebo jednou denně po dobu 24 týdnů.

Ve všech klinických studiích u pacientů s hypoparathyreózou po léčbě přípravkem Natpar po dobu až 4 let byla incidence imunogenity 17 z 87 pacientů (19,5 %) a neprokázalo se, že by se postupem času zvyšovala. Těchto 17 pacientů mělo nízkou hladinu titru protilátek proti PTH a 3 z nich se následně stali na protilátky negativní. Zdánlivý přechodný charakter protilátek proti PTH je pravděpodobně důsledkem nízkého titru. Tři z těchto pacientů měli protilátky s neutralizační aktivitou; tito pacienti udržovali klinickou odezvu bez známek imunitně podmíněných nežádoucích účinků.

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

4.9 Předávkování

Předávkování může způsobit hyperkalcémii, jejíž příznaky mohou zahrnovat palpitace, změny EKG, hypotenzi, nevolnost, zvracení, závratě a bolesti hlavy. Těžká hyperkalcémie může být život ohrožující stav vyžadující neodkladnou lékařskou péči a pečlivé monitorování (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Homeostáza kalcia, parathormony a analogické produkty, ATC kód: H05AA03

Mechanismus účinku

Endogenní parathormon (PTH) je vylučován příštítnými tělísky jako polypeptid z 84 aminokyselin. PTH působí prostřednictvím buněčných povrchových receptorů na parathormon, které jsou přítomné v kosti, ledvinách a nervové tkáni. Receptory na parathormon patří do skupiny G-vázaných proteinových receptorů.

Parathormon má celou řadu zásadních fyziologických funkcí, které zahrnují jeho ústřední úlohu při regulaci hladiny kalcia a fosfátů v séru v pevně daných hladinách, regulaci vylučování kalcia a fosfátu ledvinami, aktivaci vitamínu D a udržování normálního kostního obratu.

Natpar je produkován *E. coli* pomocí rekombinantní DNA technologie a je identický s 84 aminokyselinovou sekvencí endogenního lidského parathormonu.

Farmakodynamické účinky

PTH (1-84) je hlavním regulátorem homeostázy kalcia v plazmě. V ledvinách zvyšuje PTH (1-84) renální tubulární reabsorpci kalcia a podporuje vylučování fosfátů.

Celkový účinek PTH je zvýšení koncentrace kalcia v séru, snížení vylučování kalcia močí a nižší koncentrace fosfátů v séru.

Natpar má stejnou primární aminokyselinovou sekvenci jako endogenní parathormon a je možné předpokládat, že má stejné fyziologické účinky.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a klinická účinnost přípravku Natpar u dospělých s hypoparathyreózou jsou odvozeny z jedné randomizované, placebem kontrolované studie a nezaslepeného prodloužení studie. V těchto studiích byl přípravek Natpar samostatně podáván s denním dávkováním v rozmezí 25 až 100 mikrogramů subkutánní injekcí.

Studie 1 – REPLACE

Cílem této studie bylo udržovat sérovou koncentraci kalcia s přípravkem Natpar a zároveň snižování nebo náhrada perorálně podávaného kalcia a vitamínu D. Studie byla 24-týdenní, randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná a multicentrická. V této studii byli pacienti s chronickou hypoparathyreózou užívající kalcium a aktivní formu vitamínu D (metabolit vitamínu D nebo analoga) randomizováni do skupiny s přípravkem Natpar (n = 84) nebo s placebem (n = 40). Průměrný věk byl 47,3 let (v rozmezí 19 až 74 let), 79 % byly ženy. Pacienti měli hypoparathyreózu v průměru 13,6 let.

Při randomizaci byly aktivní formy vitamínu D sníženy o 50 % a pacienti byli přiděleni do skupiny s přípravkem Natpar 50 mikrogramů denně nebo do skupiny s placebem. Po randomizaci následovala 12-týdenní titrační fáze přípravkem Natpar a 12-týdenní fáze udržování dávky přípravku Natpar.

90 % pacientů, kteří byli randomizováni, dokončilo 24 týdnů léčby.

Pro analýzu účinnosti byly subjekty, které splnily tři kritéria třídílné odezvy, považováni za respondéry. Respondér byl definován pomocí kompozitního primárního cílového ukazatele účinnosti nejméně 50 % snížení od výchozí hodnoty dávky aktivního vitamínu D a minimálně 50 % snížení od výchozí dávky orálního kalcia a udržované nebo normalizované koncentrace albuminem korigované celkové sérové hladiny kalcia ve srovnání s výchozí hodnotou ($\geq 1,875$ mmol/l) a které nepřekročilo horní mez normálního laboratorního rozmezí.

Na konci léčby dosáhlo 46 z 84 (54,8 %) pacientů léčených přípravkem Natpar primárního cílového parametru oproti 1 ze 40 pacientů (2,5 %) s placebem ($p < 0,001$).

Ve 24. týdnu u pacientů, kteří dokončili studii, bylo 34 ze 79 (43 %) pacientů s přípravkem Natpar nezávislých na léčbě aktivním vitamínem D a nedostávali více než 500 mg citrátu vápenatého ve srovnání s 2 ze 33 (6,1 %) pacientů s placebem ($p < 0,001$).

Šedesát devět procent (58 / 84) subjektů randomizovaných pro přípravek Natpar vykazovalo redukcí perorálního kalcia ≥ 50 % ve srovnání s 7,5 % (3/40) subjektů randomizovaných pro placebo. Průměrná procentuální změna od výchozího stavu v perorálním kalcium byla - 51,8 % (SD 44,6) u subjektů, které dostávaly přípravek Natpar ve srovnání s 6,5 % (SD 38,5) ve skupině s placebem ($p < 0,001$). Dále, 87 % (73/84) pacientů léčených přípravkem Natpar vykazovalo ≥ 50 % redukcí perorálního aktivního vitamínu D proti 45 % (18/40) ve skupině s placebem.

Studie 2 – RACE

Studie 2 je dlouhodobé, nezaslepené prodloužení studie podávání denní subkutánní dávky přípravku Natpar u pacientů s hypoparathyreózou, kteří dokončili předchozí studie s přípravkem Natpar.

Do studie bylo zařazeno celkem 49 pacientů. Pacienti dostávali dávky 25 mikrogramů, 50 mikrogramů, 75 mikrogramů nebo 100 mikrogramů/den po dobu asi 60 měsíců (průměr 1161 dnů, rozsah 41 až 1820 dnů).

Výsledky prokazují trvanlivost fyziologických účinků přípravku Natpar v průběhu 60 měsíců včetně udržování průměrných albuminem korigovaných sérových hladin kalcia ($n=49$, 2.11 ± 0.19 mmol/l), poklesu od výchozí hodnoty vylučovaného močového kalcia ($n=47$, -2.23 ± 5.9 mmol/24 hod), poklesu sérového fosfátu ($n=49$, -0.29 ± 0.28 mmol/l) a udržování normálního kalcium fosfátového produktu ($n=49$, $<4,4$ mmol²/L²).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Natpar u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s hypoparathyreózou (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika přípravku Natpar po subkutánním podání do stehna u pacientů s hypoparathyreózou byla v souladu s farmakokinetikou pozorovanou u zdravých žen po menopauze, které dostávaly parathormon do stehna a břicha.

Absorpce

Natpar podaný subkutánně měl absolutní biologickou dostupnost 53 %.

Distribuce

Po intravenózním podání má přípravek Natpar v ustáleném stavu distribuční objem 5,35 l.

Biotransformace

Studie *in vitro* a *in vivo* ukázaly, že clearance přípravku Natpar je primárně jaterní proces, menší úlohu mají procesy v ledvinách.

Eliminace

V játrech je parathormon štěpen působením kathepsinů. V ledvinách se parathormon a C-terminální fragmenty odstraňují glomerulární filtrací.

Farmakokinetický/farmakodynamický vztah

Parathormon (rDNA) byl hodnocen v nezaslepené FK/FD studii, ve které 7 pacientů s hypoparathyreózou obdrželo samostatnou subkutánní dávku 50 a 100 mikrogramů, se 7-denním vymývacím intervalem mezi dávkami.

Nejvyšší koncentrace přípravku Natpar v plazmě (průměr T_{max}) nastává od 5 do 30 minut a druhý vzestup obvykle s menším vrcholem za 1 až 2 hodiny. Zdánlivý terminální poločas ($t_{1/2}$) byl 3,02 a 2,83 hodin pro dávku 50 resp. 100 mikrogramů. Maximální průměrné zvýšení hladiny kalcia v séru, které se vyskytlo po 12 hodinách, bylo přibližně 0,125 mmol/l u dávky 50 mikrogramů a 0,175 mmol/l u dávky 100 mikrogramů.

Účinek na metabolismus minerálů

Léčba přípravkem Natpar zvyšuje koncentraci kalcia v séru u pacientů s hypoparathyreózou a toto zvýšení se vyskytuje v závislosti na dávce. Po jednorázové injekci parathormonu (rDNA) dosáhla celková průměrná hodnota kalcia v séru své maximální hladiny mezi 10 a 12 hodinami. Kalcemická odezva přetrvávala po dobu delší než 24 hodin po podání.

Vylučování kalcia močí

Léčba přípravkem Natpar vede ke snížení vylučování kalcia močí o 13 % (při dávce 50 mikrogramů) a 23 % (při dávce 100 mikrogramů) do minimální hodnoty za 3 až 6 hodin, které se vracejí na hladinu před podáním dávky po 16 až 24 hodinách.

Fosfát

Po injekci přípravku Natpar se snižují sérové hladiny fosfátů úměrně k hladině PTH (1-84) v průběhu prvních 4 hodin a trvají po dobu 24 hodin po injekci.

Aktivní vitamín D

Sérový 1,25-(OH)₂D se zvyšuje po podání jednorázové dávky přípravku Natpar na maximální úroveň asi za 12 hodin s návratem na úroveň blízké výchozí hodnotě po 24 hodinách. Větší zvýšení hladin 1,25-(OH)₂D v séru bylo pozorováno u dávky 50 mikrogramů než u dávky 100 mikrogramů, pravděpodobně díky přímé inhibici renálního enzymu 25-hydroxyvitamín D-1-hydroxylázy sérovým kalcie.

Zvláštní populace

Poruchy jater

Farmakokinetická studie u pacientů bez hypoparathyreózy byla provedena u 6 mužů a 6 žen se středně závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh klasifikace 7-9, [stupeň B]) ve srovnání se srovnatelnou skupinou 12 subjektů s normální funkcí jater. Po jednorázové subkutánní dávce 100 mikrogramů byly průměrné hodnoty C_{max} a hodnoty C_{max} korigované k výchozímu stavu o 18 až 20 % vyšší u subjektů se středním poškozením než u těch s normální funkcí. Nebyly zjištěny žádné zjevné rozdíly v profilech celkové koncentrace kalcia v séru / čas mezi dvěma skupinami jaterních funkcí. Nedoporučuje se

žádná úprava dávkování přípravku Natpar u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater. Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů s těžkým poškozením jater.

Poruchy ledvin

Farmakokinetika po jednorázové subkutánní dávce 100 mikrogramů přípravku Natpar byla hodnocena u 16 subjektů bez poruchy (clearance kreatininu (CL_{cr}) > 80 ml/min) a 16 subjektů s poruchou funkce ledvin. Průměrná maximální koncentrace (C_{max}) PTH po dávce 100 mikrogramů parathormonu (rDNA) u subjektů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 30 až 80 ml/min) byla přibližně o 23 % vyšší než u subjektů s normální funkcí ledvin. Expozice PTH měřená pomocí AUC_{0-last} a hodnota AUC_{0-last} korigovaná k výchozímu stavu byla asi o 3,9 % resp. 2,5 % vyšší než hodnota pozorovaná u subjektů s normální funkcí ledvin.

Na základě těchto výsledků není nutná žádná úprava dávkování u pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 30 až 80 ml/min). Nebyly provedeny žádné studie u pacientů podstupujících dialýzu ledvin. Nejsou k dispozici žádné údaje u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

Farmakokinetické údaje u dětských pacientů nejsou k dispozici.

Starší pacienti

Klinické studie s přípravkem Natpar nezahrnovaly dostatečný počet subjektů ve věku 65 let a více pro stanovení, zda je odpověď u těchto subjektů odlišná od mladších subjektů.

Pohlaví

Ve studii REPLACE nebyly pozorovány žádné klinicky významné rozdíly mezi pohlavími.

Hmotnost

Není nutná žádná úprava dávkování na základě hmotnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, mutagenity, toxicity týkající se fertility a celkové reprodukce a lokální tolerance neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Potkani léčení denně injekcí přípravku Natpar po dobu 2 let měli na dávce závislou přehnanou tvorbu kostí a zvýšený výskyt kostních tumorů zahrnující osteosarkom nejpravděpodobněji z důvodu negenotoxického mechanismu. Kvůli rozdílům ve fyziologii kostí mezi potkany a člověkem není znám klinický význam těchto nálezů. Žádné osteosarkomy nebyly v klinických studiích pozorovány.

Přípravek Natpar neměl nežádoucí vliv na plodnost nebo časný embryonální vývoj u potkanů, embryofetální vývoj u potkanů a králíků nebo prenatální anebo postnatální vývoj u potkanů. Minimální množství přípravku Natpar je vylučováno do mateřského mléka kojících potkanů.

U opic, které dostávaly denní subkutánní dávky po dobu 6 měsíců, byl zvýšený výskyt renální tubulární mineralizace při expozici hladinám 2,7násobku klinické expozice při nejvyšší dávce.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Prášek

Chlorid sodný

Mannitol

Monohydrát kyseliny citrónové

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

Rozpouštědlo

Metakresol

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Rekonstituovaný roztok

Po rekonstituci byla použitelná chemická a fyzikální stabilita roztoku prokázána po dobu až 14 dnů při uchovávání v chladničce (2 °C – 8 °C) a po dobu 3 dny při uchovávání mimo chladničku, do 25 °C během 14 dnů použití.

Uchovávejte pero s rekonstituovanou zásobní vložkou dobře uzavřené, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte zásobní vložku v držáku zásobní vložky v krabičce, aby byla chráněna před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná dvojkomorová zásobní vložka v držáku zásobní vložky je vyrobena ze skla typu I se 2 gumovými zátkami (bromobutylová guma), zřaseným víčkem (aluminium) s gumovým uzávěrem (bromobutylová guma).

Natpar 25 mikrogramů

Jedna zásobní vložka v purpurovém držáku zásobní vložky obsahuje 350 mikrogramů parathormonu (rDNA) jako prášek v první komůrce a 1000 mikrolitrů rozpouštědla v druhé komůrce (odpovídá 14 dávkám).

Natpar 50 mikrogramů

Jedna zásobní vložka v červeném držáku zásobní vložky obsahuje 700 mikrogramů parathormonu (rDNA) jako prášek v první komůrce a 1000 mikrolitrů rozpouštědla v druhé komůrce (odpovídá 14 dávkám).

Natpar 75 mikrogramů

Jedna zásobní vložka v šedém držáku zásobní vložky obsahuje 1050 mikrogramů parathormonu (rDNA) jako prášek v první komůrce a 1000 mikrolitrů rozpouštědla v druhé komůrce (odpovídá 14 dávkám).

Natpar 100 mikrogramů

Jedna zásobní vložka v modrém držáku zásobní vložky obsahuje 1400 mikrogramů parathormonu (rDNA) jako prášek v první komůrce a 1000 mikrolitrů rozpouštědla v druhé komůrce (odpovídá 14 dávkám).

Velikost balení: Krabička obsahující 2 zásobní vložky.

Barvy kartonu/zásobní vložky se používají pro odlišení různé síly léku:

25 mikrogramů - purpurová

50 mikrogramů - červená

75 mikrogramů - šedá

100 mikrogramů - modrá

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Parathormon (rDNA) se injikuje pomocí zásobní vložky a opakovaně použitelného pera. Každé pero smí používat pouze jeden pacient. Pro každou injekci se musí používat nová sterilní jehla. Používejte jehly k peru velikosti 31 G x 8 mm. Po rekonstituci musí být tekutina bezbarvá a prakticky bez cizích částic. Parathormon (rDNA) se nesmí používat, pokud je rekonstituovaný roztok zakalený, zbarvený nebo obsahuje viditelné částice.

NETŘEPAT během nebo po rekonstituci. Třepání může způsobit denaturaci léčivé látky.

Přečtěte si pokyny pro použití uvedené v příbalové informaci před použitím opakovaně použitelného pera.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/15/1078/001

EU/1/15/1078/002

EU/1/15/1078/003

EU/1/15/1078/004

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. dubna 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 29. dubna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

04/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.