

Kalciumfosfátový metabolismus u chronického onemocnění ledvin

MUDr. Mgr. Jitka Štěpánková
Klinika nefrologie TC IKEM, Praha

SOUHRN

Porucha kalciumfosfátového metabolismu doprovází onemocnění ledvin již od středně snížené renální funkce. Adaptivní mechanismy sloužící k udržení normofosfatemie a normokalcemie mohou být v pozdějších stadiích dysfunkční a samy o sobě zhoršovat zdravotní stav pacientů. K rozhodnutí o zahájení léčby a volbě vhodné strategie je nutná monitorace řady biochemických parametrů a jejich hodnocení ve vzájemném kontextu a časové dynamice.

KLÍČOVÁ SLOVA: CKD-MBD – fosfatemie – chronické onemocnění ledvin – kalcemie

Abnormální koncentrace kalcia a fosfátů v séru se objevují obvykle až u pacientů s pokročilým chronickým onemocněním ledvin (CKD), ve stadiu G4–G5. Jedná se ovšem o pozdní příznak, k poruše kalciumfosfátového metabolismu dochází mnohem dříve, již ve stadiích G2–G3.

Ještě před vzestupem fosfatemie a poklesem kalcemie můžeme u pacientů s CKD pozorovat zvýšení koncentrace fibroblastového růstového faktoru 23 (FGF-23), parathormonu, frakční exkrece fosfátů a snížení koncentrace kalcitriolu a frakční exkrece kalcia. Zpočátku se jedná o adaptivní mechanismy, které slouží k udržení normokalcemie a normofosfatemie při klesající renální funkci. Udržení normokalcemie je regulováno parathormonem přes změny v kostní resorpci, renální tubulární reabsorpci a nepřímo přes ovlivnění tvorby kalcitriolu i vstřebáváním kalcia z gastrointestinálního traktu. Na udržení vyrovnané bilance fosfátů u CKD se pravděpodobně největší měrou podílí FGF-23, produkovaný osteocyty, který zvyšuje fosfaturii downregulací exprese kotransportéru Na-Pi v proximálním tubulu a snižuje tvorbu kalcitriolu inhibicí renální 25-hydroxyvitamin D 1- α hydroxylázy. Parathormon v bilanci fosfátů působí negativně sníženou reabsorpci v proximálním tubulu ledvin a pozitivně zvýšeným uvolňováním z kosti a prostřednictvím kalcitriolu i zvýšenou resorpci ze stěva.¹ Situace, při které se tyto změny stávají již maladaptivními, je v podstatě okamžikem, kdy vzniká systémové onemocnění CKD-MBD (minerálová a kostní porucha při CKD). Vedle přímé toxicity fosfátů a vztahu pozitivní kalciové bilance k vaskulárním kalcifikacím je i nekorigovaná sekundární hyperparatyreóza nebo progresivní nárůst kon-

centrace FGF-23 nezávislým rizikovým faktorem morbidity a mortality z kardiovaskulárních příčin.^{2,3}

Abychom onemocnění CKD-MBD odhalili již v jeho časných stadiích, jsou nutná pravidelná screeningová vyšetření. Dle doporučení Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) mají být od stadia CKD G3 pravidelně sledovány hodnoty kalcemie, fosfatemie a parathormonu, od stadia G4 i koncentrace alkalické fosfatázy. Zároveň je doporučeno screeningové vyšetření deficitu vitaminu D vyšetřením koncentrace kalcidiolu. Frekvence těchto kontrol závisí na stadiu CKD a na úrovni poruchy. Výsledky mají být hodnoceny vždy společně a kromě absolutních hodnot je doporučeno sledovat i trendy změn. Hodnocení na základě matematického konstrukt kalciumfosfátového součinu (kalcemie \times fosfatemie) je víceméně opuštěno.⁴ Rutinní vyšetřování koncentrace FGF-23 zatím nebylo v doporučeních KDIGO z roku 2017 zahrnuto, řada autorů se však domnívá, že jeho sledování jako biomarkeru kardiovaskulárního rizika u CKD by bylo účelné.^{2,5}

Fosfatemie

Fosfáty v séru představují méně než 1 % celkového množství fosfátů v organismu, více než 80 % je obsaženo v kostní tkáni. Normofosfatemie je udržována vyrovnanou bilancí mezi dietním příjmem fosfátů a renální eliminací a zároveň vyrovnanou bilancí při kostním metabolismu. Příčinou hyperfosfatemie tedy může být jak nerovnováha mezi příjmem fosfátů v dietě a jejich exkrecí při nedostatečné renální eliminaci (respektive eliminaci dialýzou), tak nerovnováha v kostním metabolismu.

Hyperfosfatemie u CKD je asociována s horší morbiditou a mortalitou z kardiovaskulárních příčin, má vztah k vyššímu výskytu vaskulárních kalcifikací. Hyperfosfatemie vede ke zhoršení sekundární hyperparatyreózy a ke vzestupu koncentrace FGF-23. Toxicitu fosfátů zvyšují další faktory spojené s CKD, jako jsou acidóza, deficit proteinu klotho či inflamace.^{3,6}

Fosfatemie u pacientů s CKD, kteří doposud nejsou dialyzováni, by měla dosahovat fyziologického rozmezí. U dialyzovaných pacientů je vhodné vyvinout terapeutické úsilí k dosažení hodnot fosfatemie, jež se blíží normě.⁴ V observační studii COSMOS dosahovali nejlepšího přežití hemodialyzovaní pacienti s fosfatemii blízkou se 1,42 mmol/l, patrný byl přínos snížení koncentrace fosfátů v průměru o 0,32 mmol/l u pacientů s hyperfosfatemii nad 1,68 mmol/l.⁷ V současné době probíhá prospektivní randomizovaná studie HiLo, jejímž cílem je zjistit, zda terapeutické intervence, které povedou ke snížení koncentrace fosfátů pod 1,78 mmol/l, povedou ke snížení mortality oproti kohortě pacientů, u kterých bude fosfatemie > 2,1 mmol/l.⁸

U pacientů v prediálýze je vhodná dieta s omezením fosfátů, léčba vazači fosfátů spíše není doporučována. Měla by být vyhrazena jen pro případy progresivního růstu hyperfosfatemie.⁴

V léčbě hyperfosfatemie u dialyzovaných pacientů se zaměřujeme na tři základní strategie: omezení příjmu fosfátů ve stravě, zvýšení eliminace fosfátů úpravou preskripce dialýzy a specifickou farmakoterapií (3D: diet – dialysis – drugs).⁹

Dieta

Denní příjem fosforu by měl být u pacientů s pokročilým CKD snížen na 800–1 000 mg/den. Biologická dostupnost fosforu je nižší u proteinů rostlinného než živočišného původu. K prevenci proteinové malnutrice je tedy vhodné opřít dietu o rostlinné bílkoviny. V maximální možné míře je proto nutné vyhýbat se potravinám s fosfátovými aditivami (E 338 – kyselina fosforečná, E 339 – fosforečnany sodné, E 340 – fosforečnany draselné, E 341 – fosforečnany vápenaté, E 342 – fosforečnany amonné, E 342 – fosforečnany hořečnaté, E 450 – difosforečnany, E 451 – trifosforečnany, E 452 – polyfosforečnany), kde je biologická dostupnost 80–100 %.^{6,9}

Dialýza

Clearance fosfátů v průběhu hemodialýzy je ovlivněna průtokem krve a dialyzačního roztoku, plochou membrány a objemem ultrafiltrace, vyšší eliminace je dosahováno hemodiafiltrací. Obsah fosforu v plazmě je však jen zlomkem celkového množství. Během 60 minut po ukončení hemodialýzy dochází až k 40% vzestupu koncentrace fosfátů proti hodnotám při ukončení procedury. Tento vzestup je dán rychlými přesuny mezi kompartmenty. Efektivního zvýšení eliminace fosfátů lze tedy dosáhnout především delším časem dialýzy – denními dialýzami nebo prodlouženými dialýzami.^{9,10}

Při peritoneální dialýze je eliminace fosfátů dána především difuzí, ne konvekci; lépe koreluje s peritoneální clearancí kreatininu než urey. Dialyzační strategie by se měla odvíjet od transportní charakteristiky pro kreatinin. U pomalých transportérů jsou výhodnější režimy s delšími prodlevami.^{9,11}

Farmakoterapie

K resorpci fosfátů ve střevě dochází jak aktivně intracelulárně pomocí specifických transportérů, tak pasivně paracelulárně. Snížením příjmu fosfátů ve stravě a užíváním vazačů fosfátů lze snížit pasivní transport, s poklesem koncentračního gradientu však dochází k maladaptivnímu vzestupu koncentrace transportérů NaPi2b, a tím k posílení aktivního transportu. Expres transportérů NaPi2b je rovněž stimulována kalcitriolem. Optimální by tedy byly strategie, které by cílily jak na pasivní, tak na aktivní transport.

Vazače fosfátů

Vazače fosfátů jsou užívány společně s potravou a působí buď na principu tvorby nevstřebatelných sloučenin fosfátů s kationty kalcia, lanthanu, magnezia či železa, nebo tvorby komplexů s pryskyřicí (sevelamer). Tyto neabsorbovatelné sloučeniny jsou pak vyloučeny se stolicí a snižují tak pasivní transport fosfátů. Kalciové vazače (kalcium karbonát nebo kombinovaný přípravek kalcium acetát + magnezium karbonát) jsou nejméně ekonomicky nákladné, ale zvyšují kalciovou bilanci, a tím i riziko vzniku extraoseálních kalcifikací, vhodnější je tedy podávání nekalciových vazačů. V současné době je dostupný lanthanum karbonát, železitý vazač (komplex polynukleárního oxid-hydroxidu železitého se sacharózou a škroby – „sucroferic oxyhydroxid“) a sevelamer karbonát. Kalcium karbonát lze podávat i v prediálýze, ale dostupná data o použití kalciových vazačů fosfátů u pacientů s CKD ve stadiu G3a–G4 neukazují na výhody v udržení fosfátové bilance, naopak je při jejich užívání patrná progresie vaskulárních kalcifikací. V doporučeních KDIGO z roku 2017 není léčba kalciovými vazači fosfátů v prediálýze doporučována.^{4,6,9}

Nové možnosti léčby

V současné době je ve vývoji řada přípravků, které cílí na ovlivnění aktivního transportu fosfátů v tenkém střevě.

Tenapanor – inhibitor Na⁺/H⁺ výměníku (NHE3) – snižuje paracelulární transport fosfátů ve střevě modulací „tight junctions“, zároveň mírně snižuje expresi NaPi2b. Při podávání tenapanoru hemodialyzovaným pacientům došlo jak k poklesu koncentrace fosfátů v séru, tak k poklesu koncentrace FGF-23.¹²

Inhibitory NaPi2b – výsledky dosavadních výzkumů zatím spolehlivě neprokázaly efekt na snížení hyperfosfatemie.⁶

Pantransporterový inhibitor EOS789 (inhibitor fosfátových transportérů NaPi2b, PiT-1 a PiT-2) snižuje

intestinální absorpci fosfátů. Lék je ve fázi klinického výzkumu.¹³

Nikotinamid – modulátor intestinální exprese transportéru NaPi2b. Ve studii COMBINE u pacientů v predialýze nebyl prokázán významný efekt na snížení fosfatemie, u pacientů léčených hemodialýzou (např. studie NICO-REN) vedlo podávání nikotinamidu k signifikantnímu snížení fosfatemie. Limitem léčby nikotinamidem byly časté nežádoucí účinky. Prospěšná by mohla být kombinace nikotinamidu v nízkých dávkách společně s vazací fosfátů. Méně nežádoucích účinků má přípravek NoPhos (nikotinamid s modifikovaným uvolňováním), u kterého je nyní očekávána publikace výsledků studie fáze III.^{14,15}

Léčba sekundární hyperparatyreózy

Příčinou hyperfosfatemie může být vedle nerovnováhy mezi příjmem a vylučováním fosfátů i zvýšené uvolňování z kosti, ke kterému dochází nejčastěji vlivem nekompenzované sekundární hyperparatyreózy. V přítomnosti hyperfosfatemie u dialyzovaných pacientů jsou lékem volby kalcimimetika, která vedou ke snížení koncentrace fosfátů a FGF-23. V predialýze je k léčbě hyperparatyreózy využíván kalcitriol a parikalcitol, kde ve vztahu k metabolismu fosfátů má příznivější profil parikalcitol, který stimuluje intestinální absorpci méně než kalcitriol.^{16,17}

Kalcemie

Kalciová bilance je dána úrovní intestinální resorpce, renální eliminace a kostní remodelace (99 % tělesného kalcia je vázáno v kostní tkáni). Za hormonální regulaci kalciové homeostázy je zodpovědný parathormon a kalcitriol. Hypokalcemie vede přes stimulaci receptorů senzitivních na kalcium (CaSR) ke zvýšení tvorby parathormonu a k vyšší proliferaci buněk příštítných tělísek, parathormon pak stimuluje tvorbu kalcitriolu. Hypo- nebo hyperkalcemie je známkou závažné poruchy kalciové homeostázy, ale není obrazem kalciové bilance. I pacient s hypokalcemií může být ve výrazně pozitivní bilanci (např. syndrom hladové kosti).¹⁸

Denní příjem kalcia stravou by měl být 1 000–1 500 mg a ani u pacientů s CKD by neměl být omezován. Hyperkalcemie z nadměrné intestinální absorpce nastává zejména v případech vysokých hodnot kalcitriolu. Pokles tvorby kalcitriolu v ledvinách u CKD lze do určité míry řešit krytím nutričního deficitu vitamínu D (deficit kalcidiolu), protože i u CKD je tvorba kalcitriolu substrát-dependentní. Podávání kalcitriolu by mělo být vyhrazeno až pro léčbu sekundární hyperparatyreózy. Vhodnou alternativou, pokud se potřebujeme vyhnout hyperkalcemizujícímu efektu léčby, je od CKD stadia G3 parikalcitol. U pacientů s CKD je dle doporučení KDIGO 2017 optimální dosažení normokalcemie. V prevenci vzniku vaskulárních kalcifikací je vhodné vyhnout se hyperkalcemizující medikaci, zejména kalciovým vazáčům fosfátů. Lze tolerovat mírné hypokalcemie, zejména pokud doprovázejí léčbu kalcimimetiky. Doporučená koncentrace kalcia v dialyzačních roztocích je 1,25–1,5 mmol/l.⁴

Závěr

Kalcium a fosfor jsou důležitými prvky v řadě metabolických procesů. Vzájemné propojení regulačních mechanismů v orgánech, jež jsou zapojeny do řízení kalcium-fosfátové homeostázy (střevo, ledviny, kost, příštítná tělíska), dokáže udržet normální plazmatické koncentrace fosfátů a kalcia až do pokročilých stadií CKD. Tyto zpočátku adaptivní mechanismy se posléze stávají maladaptivními a vedou ke zhoršení zdravotního stavu pacientů s CKD. Přispívají ke vzniku extraoseálních kalcifikací, hypertrofie myokardu, renální osteodystrofie. Základem úspěšné léčby je pochopení patofyziologie poruchy kalcium-fosfátového metabolismu a vědomí, že ke správnému rozhodnutí nestačí stanovení kalcemie a fosfatemie. Často terapeutický neúspěch přičítáme non-adherenci k léčbě. Mnohdy máme pravdu, ale někdy jsou v tom pacienti nevině a léčba pouze není cílena správným směrem. Důležité je určit, zda je porucha dána nerovnováhou mezi příjmem a eliminací kalcia a fosfátů, či nerovnováhou v kostní remodelaci, a dle toho zaměřit terapeutickou intervenci.

LITERATURA

- Quarles LD. The bone and beyond: 'Dem bones' are made for more than walking. *Nat Med* 2011;17:428–430.
- Isakova T, Cai X, Lee J, et al. Longitudinal FGF23 Trajectories and Mortality In Patients with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:579–590.
- Dusilová Sulková S. Dvacet let cesty nefrologa do hlubin toxicity fosforu. *Vnitr Lek* 2020;66:e19–e25.
- KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2017;7:1–59.
- Bouma-de Krijger A, Vervloet MG. Fibroblast growth factor 23: are we ready to use it in clinical practice? *J Nephrol* 2020;33:509–527.
- Cozzolino M, Ketteler M, Wagner C. An expert update on novel therapeutic targets for hyperphosphatemia in chronic kidney disease: preclinical and clinical innovations. *Expert Opin Ther Targets* 2020;24:477–488.
- Fernández-Martín JL, Martínez-Cambor P, Dionisi MP, et al. Improvement of mineral and bone metabolism markers is associated with better survival in haemodialysis patients: the COSMOS study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1542–1551.
- Edmonston DL, Isakova T, Dember LM, et al. Design and Rationale of HiLo: A Pragmatic, Randomized Trial of Phosphate Management for Patients Receiving Maintenance Hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2020 Dec 3;S0272-6386(20)31131-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.10.008. Epub ahead of print.
- Rastogi A, Bhatt N, Rossetti S, Beto J. Management of Hyperphosphatemia in End-Stage Renal Disease: A New Paradigm. *J Ren Nutr* 2021;31:21–34.
- Kuhlman MK. Phosphate elimination in modalities of hemodialysis and peritoneal dialysis. *Blood Purif* 2010;29:137–144.
- Bernardo AP, Contesse SA, Bajo MA, et al. Peritoneal membrane phosphate transport status: a cornerstone in phosphate handling in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:591–597.
- Block G. Efficacy and Safety of Tenapanor in Patients with Hyperphosphatemia Receiving Maintenance Hemodialysis: A Randomized Phase 3 Trial. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:641–652.

13. Tsuboi Y, Ohtomo S, Ichida Y, et al. EOS789, a novel pan-phosphate transporter inhibitor, is effective for the treatment of chronic kidney disease-mineral bone disorder. *Kidney Int* 2020;30:S0085-2538(20)31246-1.
14. Ix JH, Isakova T, Larive B, et al. Effects of Nicotinamide and Lanthanum Carbonate on Serum Phosphate and Fibroblast Growth Factor-23 in CKD: The COMBINE Trial. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:1096-1108.
15. Lenglet A, Liabeuf S, El Esper N, et al. Efficacy and safety of nicotinamide in haemodialysis patients: the NICOREN study. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:870-879.
16. Moe SM, Chertow GM, Parfrey PS, et al. Cinacalcet, Fibroblast Growth Factor-23, and Cardiovascular Disease in Hemodialysis: The Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) Trial. *Circulation* 2015;132:27-39.
17. Coyne DW, Andress DL, Amdahl MJ, et al. Effects of paricalcitol on calcium and phosphate metabolism and markers of bone health in patients with diabetic nephropathy: results of the VITAL study. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2260-2268.
18. Peacock M. Calcium Balance in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:S23-S30.

Selektivní aktivátor receptoru **vitamínu D (VDR)** ¹⁻³

- Menší intestinální absorpce kalcia ⁴
- Bezpečnost a účinnost při supresi PTH ^{1-3*}
- Signifikantně nezvyšuje hladinu kalcia a fosforu v séru ^{1-3*}



ZEMPLAR® léčba pacientů s SHPT

*Monitoring pacientů a individuální titrace dávek jsou nezbytné k udržení fyziologických hodnot a optimálního snížení hladiny PTH.

Zemplar® v injekčním roztoku je indikován v případě prevence a léčby sekundárního hyperparathyroidismu (SHPT) spojenovaného s chronickou renální nedostatečností (chronické onemocnění ledvin [CKD] 5. stádia). Tobolky Zemplar® jsou indikovány v případě prevence a léčby sekundárního hyperparathyroidismu spojeného s chronickou renální nedostatečností (CKD 3. a 4. stádia) a pacientům s chronickým renálním selháním (CKD 5. stádia) na hemodialýze (HD) nebo peritoneální dialýze (PD). Zemplar® je kontraindikován u pacientů s příznaky otravy / předávkování vitamínem D, hyperkalcémie nebo citlivosti na teroukoliv z látek obsažených v přípravku.

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Zemplar 1 mikrogram měkké tobolky • Zemplar 2 mikrogramy měkké tobolky • Složení: Paricalcitolum 1 nebo 2 µg v 1 měkké tobolce. **Indikace:** Přípravek Zemplar 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 Zemplar 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. **Dávkování: Chronická renální insuficience:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den, nebo třikrát týdně, kdy se užívá každý druhý den. **Úvodní dávka:** odvoď se podle výchozích hladin iPTH. Při hladině iPTH ≤ 500 pg/ml: 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. Při iPTH > 500 pg/ml: 2 µg denně nebo 4 µg třikrát týdně. **Titrační dávky:** vždy dle vztahu k výchozím hodnotám iPTH. 1) stejná a zvýšená hladina nebo snížení o <30%; přidat 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. 2) snížení o ≥30% až ≤60%; bez úprav dávek. 3) snížení iPTH o >60% či iPTH <60 pg/ml: snížit o 1 µg denně nebo 2 µg třikrát týdně. **Chronické renální selhání:** Přípravek se užívá třikrát týdně každý druhý den. **Úvodní dávka:** vypočte se podle výchozích hladin iPTH (v pg/ml) / 60 až do maximální úvodní dávky 32 µg. **Titrační dávky:** dle hladin iPTH a sérových hladin kalcia a fosforu. Užívá se vzorec: titrační dávka (µg) = aktuální hladina iPTH (pg/ml) / 60. Po zahájení léčby je třeba sledovat sérové hladiny kalcia a fosforu. Při hladině kalcia >11 mg/dl (2,8 mmol/l) a součin Ca x P >70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) nebo iPTH ≤150 pg/ml je třeba snížit dávku o 2-4 µg oproti dávce vypočtené dle nejaktuálnějšího iPTH/60. **Pacienti po transplantaci ledviny** s chronickým onemocněním ledvin stadia 3 a 4 a sekundárním hyperparathyroidismem nebyli v klinických studiích fáze 3 studováni. počáteční dávka a algoritmus titrace dávky je stejný, jako u pacientů bez transplantace ledviny. Je třeba monitorovat sérové hladiny vápníku a fosforu. **Pediatrická populace:** Bezpečnost a účinnost přípravku Zemplar tobolky 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 paricalcitolu je 1 µg, podávaná třikrát týdně, ne častěji než jednou za dva dny. **Titrační 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 paricalcitolu může být postupně zvyšována o 1 µg každé 4 týdny, s dodržением režimu dávkování třikrát týdně. Dávka může být kdykoli snížena o 1 µg nebo může být udržována, pokud pacient dostává dávku 1 µmikrogram. Podávání paricalcitolu může být zastaveno, vyžaduje-li pacient snížení dávky při dávkování 1 mikrogram třikrát týdně, a opět zahájen, když je potřeba. Maximální dávka podávaná v klinické studii byla 7 µg v jednotlivé dávce. **Chronické onemocnění ledvin, stadium 5:** Účinnost přípravku Zemplar u dětí s CKD stadia 5 nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na paricalcitol či jakoukoliv složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese PTH může vést k zvýšení hladin Ca v séru a k nízkobrotovému metabolickému kostnímu onemocnění. Během léčby je nutné pravidelně kontrolovat hladiny kalcia, fosfátů a iPTH v séru. Pokud se rozvine výrazná hyperkalcémie a pacient užívá kalciové vazbače fosfátů, je vhodné snížení jejich dávek. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanými kalcifikacemi. U predialyzovaných pacientů může paricalcitol zvyšovat hladinu kreatininu v séru, avšak bez změny hodnot glomerulární filtrace. **Interakce:** Hyperkalcémie potence toxicitu digitalisu. S paricalcitem se nesmí podávat fosfát nebo sloučeniny příbuzné vitamínu D. Pro riziko hliníkové kostní toxicity se nesmí dlouhodobě podávat s přípravky s obsahem hliníku. Vysoké dávky kalcia nebo thiazidových diuretik mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Pro riziko hypermagnezémie se nesmí podávat s přípravky s obsahem hořčíku. Při současném podávání s ketokonazolem je zapotřebí opatrnosti (inhibice cytochromu P450). **Těhotenství a kojení:** Potenciální riziko u lidí není známo, proto nesmí být užíván, pokud to není nezbytně nutné. Není známo, zda je paricalcitol vylučován do lidského mateřského mléka, při podávání kojícím ženám je nutno vzít v úvahu přínos kojícímu dítěti a přínos laktujícímu ženě. **Nežádoucí účinky:** hyperkalcémie, hyperfosfatémie, zvýšení kalcio-fosfátového produktu, **méně časté:** pneumonie, hypersenzitivita, angioedém, laryngeální edém, hypoparathyroidismus, hyperkalcémie, snížení chuti k jídlu, hypokalcémie, závrať, dysgeuzie, bolest hlavy, palpitace, brnění, diskomfort, zácpa, průjem, sucho v ústech, gastrostafagální refluxní choroba, nauzea, zvracení, akné, pruritus, vyrážka, kopřivka, svalové křeče, myalgie, citlivost prstů, astenie, malátnost, periferní edém, bolest, zvýšení kreatininu v krvi, abnormální hodnoty jaterních enzymů. **Pediatrická populace:** U dětí starších 10 let je povaha bezpečnostního profilu podobná tomu, který lze pozorovat u dospělých. **Nežádoucí účinky** u pacientů léčených paricalcitem zahrnovaly hyperkalcémie (4/47, 9 %), hyperfosfatémie (2/47, 4 %), bolest hlavy (1/47, 2 %) a nauzeu (1/47, 2 %). **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalcii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení příjmu kalcia a vyzesání kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky. **Balení:** blister, 7 nebo 28 tobolek v balení. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** Zemplar 1 µg: 56/002/08-C, Zemplar 2 µg: 56/003/08-C. **Datum poslední revize textu:** 20.11.2019. *Všimněte si prosím změn v informacích o léčivém přípravku. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku.** AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5 - Stodůlky, Tel: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

Zkrácená informace o léčivém přípravku: Zemplar 2 mikrogramy/ml injekční roztok • Zemplar 5 mikrogramů/ml injekční roztok • Složení: Paricalcitolum 2 µg nebo 5 µg v 1 ml přípravku. **Indikace:** Prevence a léčba sekundárního hyperparathyroidismu u hemodialyzovaných pacientů s chronickým onemocněním ledvin stadia 5*. **Dávkování:** Zemplar injekční roztok je podáván centrálním žilním katetrem během hemodialýzy. **Úvodní dávka** se vypočte podle výchozích hladin iPTH: Úvodní dávka (µg) = výchozí hladina iPTH [v pg/ml] / 80 a podá se i.v. bolusem, ne častěji než obden. **Titrační dávka:** hladina iPTH stejná nebo zvýšená: zvýšení dávky o 2-4 µg, pokles iPTH o <30 %: zvýšení dávky o 2-4 µg, pokles iPTH o ≥30 %: ≤60 %: dávka beze změn; pokles iPTH o >60 %: snížení o 2-4 µg; hladina iPTH <15,9 pmol/l (150 pg/ml): snížení o 2-4 µg. U pacientů s mírnou až středně těžkou poruchou funkce jater není třeba úprava dávkování. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou žádné zkušenosti s podáváním. Bezpečnost a účinnost přípravku Zemplar u dětí nebyla dosud stanovena. **Kontraindikace:** Projevy intoxikace vitamínem D, hyperkalcémie nebo přecitlivělost na jakoukoli složku přípravku. **Zvláštní upozornění:** Nadměrná suprese parathormonu může mít za následek zvýšení hladin kalcia v séru a může vést k metabolickému kostnímu onemocnění. Pro dosažení potřebných fyziologických výsledků je nutné monitorování pacienta a individuální titrace dávky. Pokud dojde k rozvoji klinicky významné hyperkalcémie u pacientů užívajících vazbače fosfátů na bázi vápníku, je vhodné dávku kalciového vazbače fosfátů snížit nebo jeho podávání přerušit. Chronická hyperkalcémie může být spojena s generalizovanou cévní kalcifikací a kalcifikací jiných měkkých tkání. Fosfát nebo léčivé přípravky příbuzné vitamínu D se nesmí podávat společně s paricalcitem vzhledem ke zvýšenému riziku hyperkalcémie a zvýšení součinu Ca x P. Toxicita digitalisu je potencionována hyperkalcémií z jakékoliv příčiny, proto je při podávání digitalisu souběžně s paricalcitem nutné opatrnost. **Interakce:** Žádné studie interakcí nebyly s paricalcitem v injekční formě provedeny. Interakční studie zaměřená na současné užívání ketokonazolu a paricalcitolu byla provedena u lékové formy tobolek. Vysoké dávky přípravku s obsahem kalcia nebo thiazidových diuretik mohou zvyšovat riziko hyperkalcémie. Přípravky s obsahem hliníku (např. antacida, léky vázající fosfáty) se nesmí dlouhodobě podávat s léčivými přípravky s obsahem vitamínu D, protože se mohou vyskytovat zvýšené hladiny hliníku v krvi a může dojít k hliníkové kostní toxicitě. Přípravky s obsahem hořčíku (např. antacida) se nesmí používat současně s přípravky s obsahem vitamínu D, protože se může vyskytnout hypermagnezémie. Při současném podávání s ketokonazolem a digitalisem je zapotřebí opatrnosti. **Těhotenství a kojení:** Údaje o podávání paricalcitolu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu. Podávání přípravku Zemplar se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje. Není známo, zda se paricalcitol/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování paricalcitolu/metabolitů do mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojící pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení, nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Zemplar. Studie na zvířatech neukázaly žádný vliv paricalcitolu na fertilitu. **Nežádoucí účinky:** **Časté:** bolest hlavy, dysgeuzie, pruritus, hypoparathyroidismus, hyperkalcémie, hyperfosfatémie. **Předávkování:** Předávkování může vést k hyperkalcémii, hyperkalcii, hyperfosfatémii a nadměrné supresi PTH. Léčba spočívá ve snížení dávky přípravku až přerušení léčby, snížení příjmu kalcia a vyzesání kalciových suplementů. Paricalcitol nelze významně odstranit dialýzou. **Podmínky uchovávání:** žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Balení:** Zemplar 2 µg/ml: 5 injekčních lahviček po 1 ml. Zemplar 5 µg/ml: 5 injekčních lahviček po 1 ml nebo po 2 ml. **Držitel registračního rozhodnutí:** AbbVie s.r.o., Praha, Česká republika. **Registrační čísla:** 56/391/10-C a 56/198/04-C. **Datum poslední revize textu:** 29. 6. 2020. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis a je hrazen z prostředků zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku.** *Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku. AbbVie s.r.o., Metronom Business Center, Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5. Tel: 233 098 111, fax: 233 098 100, www.abbvie.cz

REFERENCE: 1. Al-Baag F, Yadav P, Al-Rifai A. Paricalcitol in secondary hyperparathyroidism and the survival benefit in patients with chronic kidney disease. 2011 Journal of Renal Care 37(2), 75-79. 2. SPC ZEMPLAR® (paricalcitol) tobolky, datum poslední revize textu 20. 11. 2019. 3. SPC ZEMPLAR® (paricalcitol) injekční roztok, datum poslední revize textu 29. 6. 2020. 4. Lund R, Andress D, Arndahl M, Williams L, Heaney R. Differential Effects of Paricalcitol and Calcitriol on Intestinal Calcium Absorption in Hemodialysis Patients. Am J Nephrol 2010;31:165-170.

AbbVie s.r.o., Metronom Business Center
Bucharova 2817/13, 158 00 Praha 5
tel.: 233 098 111, fax: 233 098 100
www.abbvie.cz

abbvie