

Palopegteriparatid – postavenie v liečbe hypoparatyreózy

Roman Králik, Simona Pavúková, Juraj Payer, Martin Kužma

V. interná klinika LF UK a UNB, Bratislava

Hypoparatyreóza je vzácné endokrinologické ochorenie charakterizované nedostatočnou sekréciou parathormónu, ktorá vedie k hypokalciémii a jej závažným klinickým dôsledkom. Hoci existuje viacero etiologických foriem, najčastejšie vzniká po chirurgickom odstránení prištítnych teliesok, napríklad pri totálnej tyreoidektómii. Diagnostika je založená na nízkej koncentrácii parathormónu v kombinácii s hypokalciémiou a ďalšími biochemickými zmenami. Klinické prejavy sú rôznorodé – od miernych neurologických symptómov až po život ohrozujúce komplikácie, ako sú laryngospazmy či srdcové arytmie. Dlhodobé komplikácie zahŕňajú nefrolitiázu, renálnu insuficienciu a zmeny v kostnej remodelácii. Štandardná liečba spočíva v substitúcii aktívneho vitamínu D a perorálneho kalcia, avšak táto terapia nie vždy dokáže dostatočne regulovať metabolizmus vápnika bez rizika hyperkalciúrie a renálneho poškodenia. Novo vyvíjané liečebné možnosti, ako je palopegteriparatid (TransCon PTH), predstavujú potenciálny prelom v manažmente hypoparatyreózy. Ide o inovatívnu formu parathormónu s dlhodobým účinkom, ktorá umožňuje stabilizáciu kalcémie pri minimalizácii potreby suplementácie kalcia a vitamínu D. Klinické štúdie ukazujú významné zlepšenie kvality života pacientov a redukcii výskytu komplikácií. Hoci palopegteriparatid vykazuje vysokú účinnosť a bezpečnostný profil, jeho dostupnosť na Slovensku a v Českej republike je zatiaľ obmedzená. Jeho schválenie a zaradenie do terapeutických možností by mohlo zásadne zmeniť prístup k liečbe hypoparatyreózy a zlepšiť prognózu pacientov.

Kľúčové slová: hypoparatyreóza, štandardná terapia, komplikácie, palopegteriparatid.

The role of palopegteriparatide in the treatment of hypoparathyroidism

Hypoparathyroidism is a rare endocrine disorder characterized by insufficient secretion of parathyroid hormone, leading to hypocalcemia and its severe clinical consequences. While there are various etiological forms, the most common cause is post-surgical removal of the parathyroid glands, such as after total thyroidectomy. Diagnosis is based on low parathyroid hormone levels combined with hypocalcemia and other biochemical changes. Clinical manifestations range from mild neurological symptoms to life-threatening complications such as laryngospasms and cardiac arrhythmias. Long-term complications include nephrolithiasis, renal insufficiency, and alterations in bone remodeling. The standard treatment consists of active vitamin D and oral calcium supplementation; however, this therapy does not always adequately regulate calcium metabolism without the risk of hypercalciuria and nephropathy. Newly developed treatment options, such as palopegteriparatide (TransCon PTH), represent a potential breakthrough in hypoparathyroidism management. This innovative form of parathyroid hormone has a prolonged effect, enabling calcium stabilization while minimizing the need for calcium and vitamin D supplementation. Clinical studies demonstrate significant improvements in patients' quality of life and a reduction in complication rates. Although palopegteriparatide shows high efficacy and a favorable safety profile, its availability in Slovakia and Czechia remains limited. Its approval and inclusion in therapeutic options could significantly change the approach to hypoparathyroidism treatment and improve patient outcomes.

Key words: hypoparathyroidism, standard therapy, complications, palopegteriparatide.

Úvod

Hypoparatyreóza patrí k vzácnym ochoreniam, odhaduje sa, že jej prevalencia v Európskej únii je 3,2/10 000 obyvateľov (1). Podľa etiológie sa delí na dve hlavné skupiny: chirurgickú a nechirurgickú. Drvivú väčšinu prípadov predstavuje chirurgická, ktorá sa najčastejšie vyskytuje po totálnej tyreoidektómii. Spektrum nechirurgickej hypoparatyreózy je široké, patrí sem napríklad autoimunitný polyglandulárny syndróm, izolovaná autoimunitná hypoparatyreóza, infiltratívne ochorenia, napr. granulomatózne choroby, sarkoidóza a iné. Býva tiež geneticky podmienená, napr. pri DiGeorgeovom syndróme, autozomálne dominantnej hypokalcémii a mnohých ďalších (2, 3, 4, 5).

Diagnostika sa zakladá na preukázaní nízkej koncentrácie parathormónu súbežne s hypokalcémiou, hyperkalciúriou, hypofosfatúriou a hyperfosfatémiou. Deficit parathormónu a vápnika by mal byť stanovený minimálne dvakrát po sebe s odstupom aspoň dvoch týždňov. Dôležité je vylúčiť hypomagneziémiu, ktorá môže viesť k funkčnej hypoparatyreóze. Koncentrácie vitamínu D bývajú nízke, prípadne v norme (2).

Klinické prejavy a komplikácie

Koncentrácia vápnika v sére ovplyvňuje všetky orgánové systémy v ľudskom tele, preto je klinický obraz tohto ochorenia rozsiahly. Najčastejšie sa hypokalcémia prejavuje formou tetánie, parestézií či svalových zášklbov (Chvostekov a Trousseauov príznak). V závažnejších prípadoch môže vyústiť do epileptických záchvatov či kómy. Život ohrozujúci býva laryngospazmus a bronchospazmus. EKG vykazuje napríklad bradykardiu alebo predĺženie QT intervalu, čo môže vyvolať komorovú tachykardiu či fibriláciu. Známe sú tiež prípady srdcového zlyhania či kardiomyopatie zapríčinené hypokalcémiou (6, 7, 8, 9). Pacienti sa často sťažujú aj na rôzne psychické zmeny, ako napríklad zhoršenie kognitívnych funkcií, únava, znížená koncentrácia, anxieta a depresia (10, 11).

Dobre známe sú aj komplikácie hypoparatyreózy, ktoré sa rozvíjajú chronicky a úzko súvisia s jej štandardnou terapiou. Najčastejšie býva postihnutý uropoetický systém. Nefrolitiáza a nefrokalcinóza sa vyskytujú až v 35 % prípadov (12). Vyvoláva ich výrazná kalciúria podmienená základným ochorením spolu s vysokými dávkami pri suplementácii kalcia. Rozvoj renálnej insuficiencie býva častejšie pozorovaný u pacientov s hypoparatyreózou než v bežnej populácii (incidencia okolo 41 %), rovnako aj progresia do „end-stage“ renálneho zlyhania (13, 14, 15). Kostí pacientov s hypoparatyreózou tiež vykazujú zmeny v porovnaní s bežnou populáciou. Pozorujeme u nich zníženú remodeláciu kostnej hmoty, vyššie hodnoty kostnej denzity a nižšie hodnoty trabekulárneho kostného skóre. Tieto zmeny sa spájajú s vyššou náchylnosťou kostí na fraktúry v porovnaní s bežnou populáciou (16, 17, 18).

Štandardná liečba hypoparatyreózy

Väčšina endokrinopatií s hormonálnym deficitom býva liečených hormonálnou substitúciou. Hypoparatyreóza z tohto hľadiska patrí k výnimkám, pri ktorých podávanie chýbajúceho hormónu netvorí základ terapie. V súčasnosti sa naďalej považuje za štandard v liečbe hypoparatyreózy substitúcia vitamínu D a kalcia. Dávkovanie jednotlivých

preparátov je vysoko individuálne a často ho treba upravovať. Spravidla by dávky kalcia nemali presiahnuť 2 g/deň, horná hranica alfacalcidolu je 3 µg/deň, v prípade kalcitriolu najviac 1,5 µg/deň. Hlavným cieľom terapie je zlepšiť kvalitu života pacientov minimalizovaním výskytu symptómov z hypokalcémie. Odporúča sa udržiavať koncentrácie sérového kalcia v dolnom pásme normy. Súčasne sa snažíme predísť rozvoju komplikácií spomenutých vyššie. Predovšetkým monitorujeme kalciúriu, renálne parametre, pravidelne kontrolujeme prítomnosť nefrolitiázy/kalcinózy a kalcifikácií na iných miestach (19, 20). Napriek maximálnemu úsiliu je manažment týchto pacientov náročný. Často dochádza k prekročovaniu odporúčaných dávok kalcia a vitamínu D v snahe o minimalizáciu príznakov z hypokalcémie, čo vedie k vzniku nežiaducich účinkov.

Palopegteriparatid

TransCon PTH (1-34), známy aj ako palopegteriparatid, predstavuje novú možnosť liečby hypoparatyreózy. Ide o prekursor zložený z inaktívneho parathormónu, metoxyetylynglykolového nosiča a TransCon linkera. Po jeho aplikácii dochádza vo fyziologických podmienkach k štiepeniu tejto molekuly a uvoľneniu aktívnej formy parathormónu, ktorá sa viaže na receptory v cieľových tkanivách, ako sú kosť, obličky a črevo. Touto cestou sa zabezpečuje pôsobenie nedostatkového hormónu a úprava kalciémie. V porovnaní s ostatnými preparátmi parathormónu má TransCon PTH výhodu dlhodobého účinku v ľudskom organizme – až 24 hodín. Predchádzajúce preparáty pôsobili len 12 až 16 hodín.

Indikácie na liečbu

Slovenská endokrinologická spoločnosť vydala v roku 2024 konsenzus, v ktorom bol definovaný pacient vhodný na substitučnú liečbu parathormónom pri hypoparatyreóze. Zohľadnili sa viaceré kritériá a parametre, ako dávkovanie štandardnej terapie, rozvoj výraznej hyperkalciúrie, renálnej insuficiencie a ďalšie. Prehľad týchto kritérií uvádza tabuľka 1. Podotýkame, že ak pacient spĺňa ktorékoľvek z týchto kritérií, je vhodným kandidátom na liečbu parathormónom. Tabuľka 1 obsahuje aj kontraindikácie liečby parathormónom.

Spôsob podávania a dávkovanie

Palopegteriparatid sa podáva výlučne subkutánne raz denne injekčnou formou. Počiatočná dávka je 18 µg denne s postupnou titráciou až do maximálnej dennej dávky 60 µg. Pred prvým podaním PTH(1-34) sa musí upraviť dávka aktívneho vitamínu D a preparátov kalcia podľa aktuálnej kalciémie. Ak sú hodnoty sérového kalcia $\geq 2,07$ mmol/l, ukončíme podávanie vitamínu D a ponecháme suplementy kalcia. V prípade kalciémie $< 2,07$ mmol/l redukuje dávku vitamínu D aspoň o polovicu a kalciové suplementy ponecháme.

Titrácia dávky prebieha v krokoch po 3 µg/deň. Interval medzi zvyšovaním dávkovania je minimálne 7 dní pri sledovaní koncentrácie vápnika v sére. Cieľom je dosiahnuť udržiavaciu dávku, ktorá zabezpečí udržanie kalciémie v medziach normy, bez nutnosti podávania vitamínu D či suplementov kalcia. Pri vynechaní dávky podáme liek čo najskôr v prípade, ak neuplynulo viac ako 12 hodín. Ak bol tento časový interval

Tab. 1. Indikácie a kontraindikácie liečby parathormónom podľa konsenzu Slovenskej endokrinologickej spoločnosti z roku 2024

Indikácie	Kontraindikácie
Nemožnosť udržať optimálnu koncentráciu sérového kalcia v dolnom pásme referenčného rozmedzia (mierne pod dolnou referenčnou medzou) bez dokumentovaných epizód hyperkalcémie	Predchádzajúca externá radiačná terapia zahŕňajúca skelet
Denná p. o. dávka prevyšuje: 2 g kalcia alebo 1,5 µg kalcitriolu, alebo 3 µg alfakalcidiolu	Pagetova kostná choroba a metabolické ochorenia skeletu iné než osteoporóza
Hyperkalcúria > 7,5/ > 6,5 mmol/24 h (muži/ženy)	Nádorové ochorenie s postihnutím skeletu alebo rizikom metastáz do skeletu
Zníženie egfr < 1,0 ml/s/1,73 m ² (< 60 ml/min/1,73 m ²)	Hyperkalcémia, nevysvetliteľné zvýšenie alp, pseudohypopt
Nefrolitiáza alebo nefrokalcinóza	Deti s otvorenými epifýzami, tehotenstvo, dojčenie (nedostatok údajov)
Hyperfosfatémia alebo Ca × P produkt > 4,4 mmol 2/12	Nedosiahnutie liečebných cieľov napriek úprave dávky pth
Život ohrozujúce symptómy spojené s hypopt	
Klinicky závažná malabsorpcia git	
Významne znížená kvalita života	

prekročený, nasledujúcu dávku podáme podľa klasického harmonogramu. Dávkovanie nie je potrebné upraviť na základe veku (bezpečnosť a účinnosť u detí do 18 rokov nebola stanovená). Pacienti s renálnou insuficienciou s glomerulárnou filtráciou ≥ 30 ml/min nemusia meniť dávkovanie. Štúdie u pacientov s nižšou filtráciou doteraz neprebehli.

Účinnosť a bezpečnosť palopegteriparatidu

Dve veľké randomizované zaslepené štúdie, konkrétne PaTHway a PaTH Forward, sa zaoberali vlastnosťami TransCon PTH(1-34) a sledovali jeho účinnosť v období od 4 do 52 týždňov. Výsledky získané týmito štúdiami naznačujú, že ide nielen o vysokoúčinný, ale aj bezpečný liek pre pacientov s hypoparatyreózou.

Kvalitu života je náročné objektivizovať, no nespochybniteľne predstavuje zásadný pilier liečby vo všetkých medicínskych špecializáciách. Štandardne sa posudzuje pomocou dotazníkov. V prípade uvedených štúdií boli využité HPES (špecifický pre hypoparatyreózu) a SF-36 (nešpecifický pre hypoparatyreózu). V oboch dotazníkoch uvádzali pacienti štatisticky významné zlepšenie kvality života po fyzickej aj psychickej stránke v porovnaní s placebom. Zmierňovali sa príznaky z hypokalcémie, zlepšilo sa každodenné fungovanie pacientov (21, 22, 23).

Posúdenie udržania normokalcémie a nezávislosti od preparátov kalcia a vitamínu D je jedným z hlavných cieľov liečby parathormónom. Palopegteriparatid sa ukázal v tomto parametri ako veľmi efektívny. V štúdií PaTH Forward dosiahlo v 26. týždni úplnú nezávislosť od preparátov kalcia a vitamínu D 76 % pacientov, nezávislosť od vitamínu D a redukciu suplementov kalcia nad 500 mg/deň zaznamenalo až 91 % všetkých pacientov. Podobné výsledky boli zdokumentované v štúdií PaTHway. Po 26 týždňoch dosiahlo 79 % všetkých pacientov primárny cieľ (nezávislosť od štandardnej terapie a zároveň nevyžadovali navýšenie palopegteriparatidu v posledných 4 týždňoch štúdie). Na porovnanie, iba 5 % pacientov na placebe dosiahlo tento cieľ. Celkovo až 93 % pacientov dokázalo vysadiť konvenčnú terapiu. V 52. týždni cieľové

hodnoty kalcia dosahovalo 81 % pacientov a až 95 % bolo nezávislých od preparátov kalcia či vitamínu D. Zaujímavý je aj údaj o celkovom počte tabliet suplementov vitamínu D a kalcia na deň. Z pôvodných priemerných 6,7 klesol denný počet tabliet na 0,5. Placebo skupina mala vstupne identickú dennú spotrebu tabliet, na konci sledovaného obdobia 5,4 denne (21, 22, 23).

Významný bol aj vplyv na úpravu kalcúrie. Do fyziologického rozpätia sa dostalo takmer 61 % pacientov na TransCon PTH v porovnaní s približne 29 % v skupine na placebe. Celkové hodnoty 24-hodinovej kalcúrie klesli z priemerných 415 mg/deň na začiatku štúdie, na 178 mg/deň na jej konci. Koncentrácie kalcia, fosfátu a kalciofosfátového súčinu boli v medziach normy počas trvania štúdií. Zároveň sa znížila frekvencia výskytu hypokalcémie v porovnaní s hodnotami pred začiatkom liečby TransCon PTH. Pozorovala sa aj úprava kostného obratu, hodnotená na základe normalizácie anabolického markera P1NP a resorpčného markera CTx (21, 22, 23).

Počas trvania štúdií nebol zaznamenaný žiadny závažný nežiaduci účinok palopegteriparatidu, ktorý by viedol k ukončeniu terapie alebo k úmrtiu pacienta. K najčastejším nežiaducim účinkom patrili reakcie v mieste vpichu (31 %), bolesti hlavy (16,9 %), hyperkalcémia (9,8 %), nauzea (8,5 %), únava (6,8 %), hypertenzia (6,8 %) (21, 22, 23).

Záver

Hypoparatyreóza patrí k vzácnym ochoreniam, napriek tomu výrazne ovplyvňuje kvalitu života pacientov, morbiditu a mortalitu. Zaraduje sa k úzkej skupine endokrinopatií, ktoré sa štandardne neliečia substitúciou chýbajúceho hormónu. Palopegteriparatid sa javí ako sľubná liečba hypoparatyreózy – je účinný a bezpečný, znižuje výskyt komplikácií spojených so samotným ochorením, ale aj so štandardnou liečbou. Najväčšou nevýhodou palopegteriparatidu je však jeho nedostupnosť na Slovensku a v Českej republike. Momentálne sa usilujeme o schválenie jeho podávania našim pacientom, čo by mohlo výrazne zlepšiť kvalitu ich života.

LITERATÚRA

- Karpf D, et al. Prevalence of hypoparathyroidism in the EU: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine abstracts*. 2020.
- Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):797-808.
- Hannan FM, Babinsky VN, Thakker RV. Disorders of the calcium-sensing receptor and partner proteins: insights into the molecular basis of calcium homeostasis. *J Mol Endocrinol*. 2016;57(3):R127-R142.
- El-Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options. *Mol Genet Metab*. 2015;116(1-2):4-12.
- Abraham MB, Li D, Tang D, et al. Short-stature and hypoparathyroidism in a child with Kenny-Caffey syndrome type 2 due to a novel mutation in FAM111A gene. *Int J Pediatr Endocrinol*. 2017;2017:1.
- Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab* 2022. doi: 10.20945/2359-399700000553.

NOVÝ



v léčbě dospělých pacientů
s chronickou hypoparatyreózou

Yorvipath™
palopegteriparatide

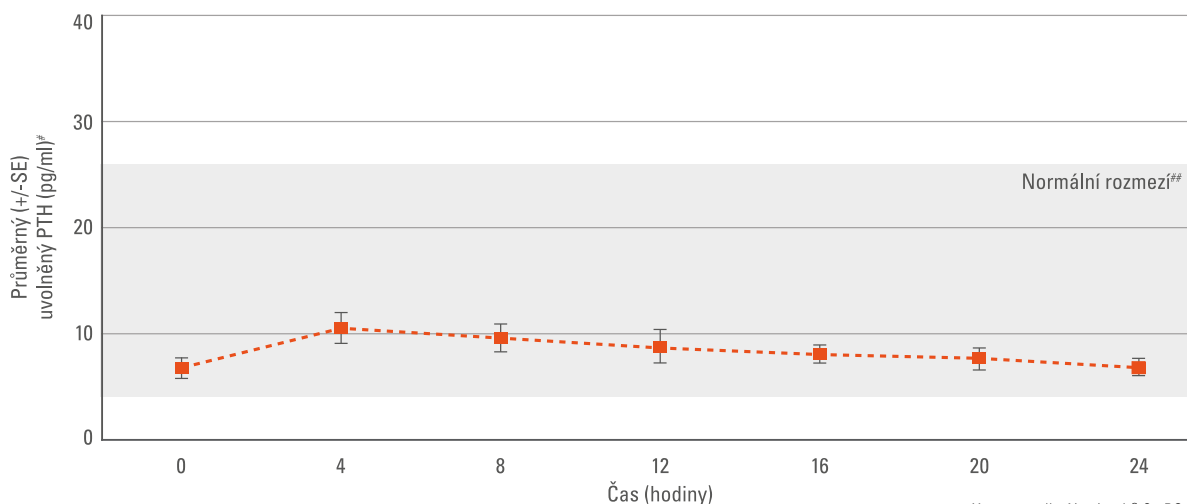
Nahrad'te, co chybí

Yorvipath® umožňuje udržení aktivních hladin PTH
ve fyziologickém rozmezí po dobu 24 hodin.¹

Yorvipath® – 24hodinový fyziologický parathormon

Yorvipath® je proléčivo, které dodává aktivní parathormon ve fyziologickém rozmezí po dobu 24 hodin¹

PTH se v ustáleném stavu uvolňuje v průběhu 24 hodin
(ustálený stav je dosažen během asi 7 až 10 dnů)



Upraveno dle: Yorvipath® SmPC November 2023.

pg/ml = pikogramy na mililitr; PTH = parathormon; SE = standardní chyba. | * Obrázky produktů jsou pouze demonstrační, dostupné produkty se mohou v jednotlivých zemích lišit. Velikost obrázků neodpovídá skutečné velikosti.
¹ Biologický poločas PTH uvolněného z přípravku Yorvipath® je přibližně 60 hodin. | [†] Průměrné rozmezí dávky přípravku Yorvipath®: 22,3 (12–33) µg PTH (1–34)/den, n=7, uvolňuje PTH: suma PTH (1–34) a PTH (1–33). | ^{##} Odhadované normální rozmezí pro PTH (1–34) 4 až 26 pg/ml a je vypočteno na základě normálního rozmezí pro PTH (1–84) 10 až 65 pg/ml a o 40 % nižší molekulové hmotnosti PTH (1–34).^{###} | ^{###} PTH (1–84) = endogenní parathormon.

Reference: 1. Yorvipath® Souhrn údajů o přípravku z listopadu 2023 je dostupný na: https://www.ema.europa.eu/cs/documents/product-information/yorvipath-epar-product-information_cs.pdf.

Zkrácená informace o přípravku

Před předepsáním si prosím prostudujte úplný Souhrn údajů o přípravku (SPC).

Yorvipath® 168 mikrogramů/0,56 ml / 294 mikrogramů/0,98 ml / 420 mikrogramů/1,4 ml injekční roztok v předplněném peru: Léčivá látka: PTH(1-34). **Složení:** Yorvipath® se skládá z PTH(1-34) dočasně konjugovaného k methoxypolyethylenglykolovému nosiči (mPEG) prostřednictvím linkeru. Koncentrace založená na PTH (1-34) je 0,3 mg/ml. Předplněné pero je k dispozici ve třech silách: pero s modrým tlačítkem 168 mikrogramů/0,56 ml s dávkou 6, 9 nebo 12 mikrogramů PTH (1-34); pero s oranžovým tlačítkem 294 mikrogramů/0,98 ml s dávkou 15, 18 nebo 21 mikrogramů PTH (1-34) a pero s vínově červeným tlačítkem 420 mikrogramů/1,4 ml s dávkou 24, 27 nebo 30 mikrogramů PTH (1-34). Další složky: kyselina jantarová, mannitol, metakresol, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH) a voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek Yorvipath je substituční terapie parathormonem (PTH) indikovaná k léčbě dospělých s chronickou hypoparathyreózou. **Dávkování:** Doporučené dávky přípravku Yorvipath jsou vyjádřeny v mikrogramech PTH(1-34). Dávka má být individualizována na základě hladiny kalcia v séru. Optimální dávka po titraci je minimální dávka potřebná k prevenci hypokalémie. Jedná se o dávku, která udržuje hladinu kalcia v séru v normálním rozmezí bez nutnosti podávání aktivních forem vitamínu D nebo doplňků kalcia nad rámec doporučené nutriční suplementace pro běžnou populaci (obecně méně než 600 mg denně). Dávky aktivních forem vitamínu D a doplňků kalcia bude třeba upravit před zahájením a během léčby přípravkem Yorvipath na základě hladiny kalcia v séru. Pacienti, kterým je podávána maximální dávka přípravku Yorvipath 60 mikrogramů denně a u kterých dochází k přetrvávající hypokalémii, mohou vyžadovat současně podávání terapeutického kalcia a/nebo aktivních forem vitamínu D. **Před zahájením léčby přípravkem Yorvipath:** Sérový 25(OH) vitamín D má být v normálním rozmezí a kalcium v séru má být stabilní v normálním rozmezí nebo mírně pod ním (1,95–2,64 mmol/l [7,8–10,6 mg/dl]) na základě alespoň jedné laboratorní hodnoty nejméně dva týdny před první dávkou léčby. **Zahájení léčby přípravkem Yorvipath:** Doporučená zahajovací dávka je 18 mikrogramů jednou denně s následnou úpravou dávky v přírůstcích po 3 mikrogramech každých 7 dnů (viz obrázek 1). Rozsah dávek je 6 až 60 mikrogramů denně. Při zahájení léčby přípravkem Yorvipath je třeba upravit dávku aktivního vitamínu D nebo doplňků kalcia: V případě užívání aktivního vitamínu D: • Pokud je hladina kalcia v séru $\geq 2,07$ mmol/l [$\geq 8,3$ mg/dl], je třeba aktivní vitamín D (kalcitriol nebo alfakalcidol) vysadit v den podání první dávky přípravku Yorvipath. Dávky doplňků kalcia mají být zachovány. • Pokud je hladina kalcia v séru $< 2,07$ mmol/l [$< 8,3$ mg/dl], aktivní vitamín D má být sniženo o $\geq 50\%$ v den podání první dávky přípravku Yorvipath. Dávky doplňků kalcia mají být zachovány. V případě, že se aktivní vitamín D neužívá: • Doplňky kalcia mají být sniženy nejméně o 1 500 mg v den podání první dávky přípravku Yorvipath. Pokud jsou užívány dávky elementárního kalcia $\leq 1 500$ mg denně, užívání doplňků kalcia se má zcela vysadit. Pokud jsou doplňky kalcia indikovány ke splnění dietních požadavků, lze namísto úplného přerušování užívání zvážit pokračování v užívání doplňků kalcia v dávkách ≤ 600 mg denně. **Udržovací léčba:** Udržovací dávka má být dávka, pomocí které lze dosáhnout hladiny kalcia v séru v normálním rozmezí, aniž by bylo nutné podávat aktivní vitamín D nebo terapeutické dávky kalcia. Voltelně lze pokračovat v suplementaci kalcia v normálním dostatečném k tomu, aby byly splněny dietní požadavky (≤ 600 mg denně). Po dosažení udržovací dávky má být hladina kalcia v séru a 25(OH) vitamínu D měřena podle zavedeného standardu péče. K dosažení normálních hladin v séru může být nutná suplementace 25(OH) vitamínu D (neaktivního vitamínu D). **Úprava dávky:** Během titrace je zapotřebí sledovat koncentraci kalcia v séru. Dávku přípravku Yorvipath lze zvyšovat v přírůstcích po 3 mikrogramech, pokud od předchozí změny dávky uplynulo alespoň 7 dnů. Dávka nesmí být zvyšována častěji než každých 7 dnů. Dávku přípravku Yorvipath lze snižovat v přírůstcích po 3 mikrogramech, ne však častěji než každých 3 dny, v reakci na hyperkalcemii. Kalcium v séru má být změřeno 7 dnů po první dávce a pro vhodné dávkování přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D a doplňků kalcia má být postupováno podle obrázku 1. Po každé následné změně 4 dávky přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D nebo doplňků kalcia má být změřena hladina kalcia v séru během 7 až 14 dnů a pacienti mají být sledováni z hlediska přítomnosti klinických příznaků hypokalémie nebo hyperkalcemie. Dávky přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D a/nebo doplňků kalcia mají být upraveny. Úprava dávky přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D a doplňků kalcia má být provedena ve stejný den **Vynechaná dávka:** Pokud dojde k vynechání dávky o méně než 12 hodin, má být dávka podána co nejdříve. Pokud dojde k vynechání dávky o více než 12 hodin, má být dávka vynechána a následující dávka má být podána podle plánu. **Přerušení léčby:** Je zapotřebí vyhnout se přerušování denního podávání, aby se minimalizovalo kolísání PTH v séru. Přerušování nebo ukončení léčby může vést k hypokalémii. Při přerušování nebo ukončení léčby na 3 nebo více po sobě jdoucích dávkách je nutné pacienty sledovat z hlediska přítomnosti známek a příznaků hypokalémie a zvážit u nich měření hladiny kalcia v séru. Je-li to indikováno, má být obnovena léčba doplňky kalcia a aktivním vitamínem D. Po přerušování léčby má být léčba co nejdříve obnovena v předepsané dávce. Při obnově léčby po přerušování má být měřena hladina kalcia v séru a upravena dávka přípravku Yorvipath, aktivního vitamínu D a doplňků kalcia. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Přípravek se nemá používat u pacientů s pseudohypoparathyreózou. **Nežádoucí účinky: velmi časté:** reakce v místě vpichu, bolest hlavy, parestézie, nauzea, únava, **časté:** hyperkalcemie, hypokalémie, závratě, synkopa, presynkopa, palpítace, syndrom posturální ortostatické tachykardie, ortostatický syndrom, orofaryngeální bolest, průjem, zácpa, zvracení, břišní diskomfort, bolest břicha, artralgie, myalgie, svalové záškuby, muskuloskeletální bolest, astenie, žízeň, vyrážka, fotosenzitivní reakce, **méně časté:** hypertenze, bolest na hrudi, nepříjemné pocity na hrudi, nykturie. **Další nežádoucí účinky:** polyurie, snížená hustota kostí. **Upozornění a opatření pro použití:** Pokud jste léčen(a) přípravkem Yorvipath, můžete mít nežádoucí účinky související s nízkou nebo vysokou hladinou vápníku v krvi. Výskyt těchto účinků je pravděpodobnější při zahájení léčby nebo při změně dávky. Lékař bude kontrolovat hladinu vápníku. K léčbě nebo prevenci těchto nežádoucích účinků Vám mohou být podávány další léky nebo Vám může lékař změnit dávku. Vysoká hladina vápníku v krvi může způsobit problémy, pokud užíváte léky, které obsahují srdeční glykosidy (např. digoxin nebo digitoxin). Lékař bude kontrolovat hladinu vápníku glykosidů a sledovat známky a příznaky. Pokud používáte přípravek Yorvipath a máte těžkou poruchu funkce ledvin nebo jater, bude lékař hladinu vápníku kontrolovat častěji. Informujte svého lékaře, pokud máte vyšší riziko vzniku zhoubného nádoru kostí zvaného osteosarkom. To je obzvláště důležité: pokud podstupujete nebo jste v nedávné době užíval(a) radiační léčbu kostí, pokud máte nádorové onemocnění kostí nebo jiný nádor, který se do kostí rozšířil, pokud máte onemocnění kostí, které zvyšuje riziko vzniku osteosarkomu (například máte-li Pagetovu nemoc), pokud krevní test ukáže nevysvětlitelné zvýšení alkalické fosfatázy v kostech. Pokud je u Vás riziko zlomenin kostí, lékař Vás vyšetří s ohledem na přítomnost osteoporózy. **Děti a dospívající:** Přípravek Yorvipath nemá být používán u dětí ani dospívajících mladších 18 let, protože v této věkové skupině nebyl hodnocen. **Další léčivé přípravky a přípravek Yorvipath:** Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Zejména informujte svého lékaře, pokud užíváte nebo jste v nedávné době užíval(a) některý z následujících léků: léky k léčbě srdečních onemocnění obsahující srdeční glykosidy (jako je digoxin nebo digitoxin), léky používané k léčbě osteoporózy, jako jsou bisfosfonáty, denosumab nebo romosozumab, léky, které mohou ovlivnit hladinu vápníku v krvi, např. diuretika (tzv. „tablety na odvodnění“, jako je hydrochlorothiazid nebo furosemid), systémové kortikosteroidy (léky používané k léčbě zánětu) a lithium (lék používaný k léčbě poruch nálady). Je možné, že Vám lékař bude muset upravit dávku těchto léků nebo dávku přípravku Yorvipath. **Těhotenství:** Pokud se domníváte, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem. Pokud otěhotníte během léčby, poraďte se ihned se svým lékařem. Existuje omezené množství informací o bezpečnosti přípravku Yorvipath u těhotných žen. Lékař rozhodne, zda můžete být léčena přípravkem Yorvipath během těhotenství. Pokud jste těhotná nebo plánujete otěhotnět, lékař Vám může zkontrolovat hladinu vápníku. **Kojení:** Pokud kojíte nebo se chystáte kojit, poraďte se před použitím přípravku Yorvipath se svým lékařem. Lékař rozhodne, zda můžete být v období kojení léčena přípravkem Yorvipath. Pokud kojíte, lékař Vám může zkontrolovat hladinu vápníku. **Fertilita:** Není známo, zda má přípravek Yorvipath vliv na plodnost. **Rízení dopravních prostředků a obsluha strojů:** Přípravek Yorvipath nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se u Vás však objeví závrať, pocit závratě při vstávání nebo mdloby, neříďte ani neobsluhujte stroje, dokud se nebudete cítit lépe. **Přípravek Yorvipath obsahuje sodík:** Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

▼ 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.

Držitel rozhodnutí o registraci: Ascendis Pharma Bone Diseases A/S Tuborg Boulevard 12 DK-2900 Hellerup Dánsko.

Datum první registrace: listopad 2023.

Datum revize textu SPC: prosinec 2023.

Číslo kódu materiálu: 25YOR0101-CZ-cs.

Datum přípravy materiálu: červen 2025.

Nežádoucí účinky mají být hlášeny. Nežádoucí účinky lze hlásit na adrese pharmacovigilance@er-kim.com.

Er-Kim Pharmaceuticals Bulgaria EOOD, Adresa: p.k.1000, okres Triaditsa, Positano, ulice č. 9, Sofie

Er-Kim Pharmaceuticals Rumunsko: Expo Business Park, Str. Letec Popișteanu nr. 54A, budova 2, sektor 1, Bukurešť

For further information please contact: czpharmacovigilance@er-kim.com.

Tento materiál je určen pouze pro zdravotnické pracovníky (lékaře a lékárníky).

Yorvipath (palopegteriparatid) registrovaný v EU / 11/2023, ATC skupina: H05AA05.

Yorvipath (palopegteriparatid) nemá zatím stanovenou úhradu.

Nežádoucí účinky léků je třeba hlásit na: czpharmacovigilance@er-kim.com, pv@sveikuva.com a SUKL, který je k dispozici na <https://nezadoucucinky.sukl.cz/>.

7. Vadeloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: a population-based study. *Clin Endocrinol.* 2019;90:285-292.
8. Cusano NE, Bilezikian JP. Signs and Symptoms of Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(4):759-770.
9. Saini N, Mishra S, Banerjee S, Rajput R. Hypocalcemic cardiomyopathy: a rare presenting manifestation of hypoparathyroidism. *BMJ Case Rep.* 2019;12.
10. Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D. Assessing the Patient Experience of Hypoparathyroidism Symptoms: Development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Symptom (HPES-Symptom) Patient. 2020.
11. Brod M, Waldman LT, Smith A, Karpf D. Living with hypoparathyroidism: development of the Hypoparathyroidism Patient Experience Scale-Impact (HPES-Impact) Qual Life Res. 2021.
12. Hadker N, Egan J, Sanders J, et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the PARADOX study. *Endocr Pract.* 2014;20(7):671-679.
13. Meola A, Vignali E, Matrone A, Cetani F, Marcocci C. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Investig.* 2018;41(10):1221-1226.
14. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res.* 2013;28(11):2277-2285.
15. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: a nationwide case finding study. *J Bone Miner Res.* 2015;30(9):1738-1744.
16. Silva BC. Skeletal and nonskeletal consequences of hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2022. doi: 10.20945/2359-399700000553.
17. Rubin MR. Skeletal Manifestations of Hypoparathyroidism. *Bone* 2019;120:548-555.
18. Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, Diacinti D, Colangelo L, Piazzolla V, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(5):1303-1311.
19. Kršek M, et al. Doporučený postup české endokrinologické společnosti pro diagnostiku a léčbu primární hyperparatyreózy a hypoparatyreózy. *Vnitř Lék.* 2021;67(Suppl. A).
20. Lazúrová I, Payer J, et al. Štandardné diagnostické a terapeutické postupy v endokrinológii. II. vyd. Viena: Košice 2014. ISBN: 978-80-8126-089-6.
21. Khan AA, et al. Efficacy and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res.* 2023 Jan;38(1):14-25. doi: 10.1002/jbmr.4726. Epub 2022 Nov 12. PMID: 36271471; PMCID: PMC10099823.
22. Khan AA, et al. PaTH Forward: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Trial of TransCon PTH in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;107(1):e372-e385. doi: 10.1210/clinem/dgab577. PMID: 34347093; PMCID: PMC8684498.
23. Clarke BL, et al. Efficacy and Safety of TransCon PTH in Adults with Hypoparathyroidism: 52-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 Oct 8; dgae693. doi: 10.1210/clinem/dgae693. Epub ahead of print. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Feb 04; dgaf048. doi: 10.1210/clinem/dgaf048. PMID: 39376010.

