

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paricalcitol Alternova 1 mikrogramma pehmeät kapselit  
Paricalcitol Alternova 2 mikrogrammaa pehmeät kapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 1 mikrogrammaa parikalsitolia.  
Yksi pehmeä kapseli sisältää 2 mikrogrammaa parikalsitolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Etanoli, vedetön 1,420 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä.

1 mikrogramman kapseli: harmaa, koko 2, soikea, pehmeä liivatekapseli  
2 mikrogramman kapseli: vaaleanruskea, koko 2, soikea, pehmeä liivatekapseli

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Paricalcitol Alternova on tarkoitettu sekundaarisen hyperparatyreoosin ehkäisyyn ja hoitoon potilaille, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta (aste 3 tai 4) sekä sellaisille kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka saavat hemodialyysi- tai peritoneaaldialyysihoitoa (aste 5).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

#### **Krooninen munuaisten vajaatoiminta, asteet 3 ja 4**

Paricalcitol Alternova otetaan kerran vuorokaudessa joka päivä tai kolme kertaa viikossa eli joka toinen päivä.

Aloitusannos

Aloitusannos perustuu lähtötason intaktiin parathormonipitoisuuteen (iPTH).

<b>Taulukko 1. Aloitusannos</b>		
<b>iPTH lähtötilanteessa</b>	<b>Vuorokausiannos</b>	<b>Annos 3 kertaa viikossa*</b>
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogrammaa	2 mikrogrammaa
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrogrammaa	4 mikrogrammaa
* Otetaan enintään joka toisena päivänä.		

### Annostitus

Annos on määritettävä potilaskohtaisesti seerumin tai plasman iPTH-pitoisuuksien perusteella, ja seerumin kalsium- ja fosforipitoisuuksia pitää seurata. Taulukossa 2 esitetään, miten annostitus voidaan toteuttaa.

<b>Taulukko 2. Annostitus</b>		
<b>iPTH verrattuna lähtötilanteeseen</b>	<b>Annosmuutokset 2-4 viikon välein</b>	
	<b>Vuorokausiannos</b>	<b>Annos 3 kertaa viikossa<sup>1</sup></b>
Sama tai suurempi	Suurennetaan	Suurennetaan
Pienentynyt < 30%	1 mikrogrammalla	2 mikrogrammalla
Pienentynyt ≥ 30% - ≤ 60%	Pysyy samana	Pysyy samana
Pienentynyt > 60%	Pienennetään <sup>2</sup>	Pienennetään <sup>2</sup>
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 mikrogrammalla	2 mikrogrammalla

<sup>1</sup> Otetaan enintään joka toisena päivänä.  
<sup>2</sup> Jos potilas käyttää pienintä annosta kerran vuorokaudessa tai kolmesti viikossa, mutta annosta tulee pienentää edelleen, se voidaan toteuttaa pienentämällä annosväliä.

Seerumin kalsiumpitoisuutta pitää seurata tarkasti hoidon aloittamisen jälkeen ja annostituksen aikana. Jos potilaalla havaitaan hyperkalsemiaa tai sitkeästi koholla olevia Ca x P -tuloja (yli 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> eli 4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>), kalsiumpohjaisten fosfaatinsitojen annosta tulee pienentää tai niiden käyttö tulee lopettaa. Vaihtoehtoisesti Paricalcitol Alternovan annosta voidaan pienentää tai hoito voidaan tauottaa. Keskeytetty läikehoito pitää aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, kun seerumin kalsiumpitoisuus ja Ca x P -tulo ovat viitealueella.

### **Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 5**

Paricalcitol Alternovaa otetaan kolmesti viikossa eli joka toisena päivänä.

### Aloitusannos

Paricalcitol Alternovan aloitusannos mikrogrammoina perustuu seuraavaan laskelmaan: lähtötason iPTH-arvo (pg/ml)/60 [eli (pmol/l)/7]. Korkein aloitusannos on 32 mikrogrammaa.

### Annostitus

Hoidon aloittamisen jälkeen annos lasketaan yksilöllisesti iPTH-arvon ja seerumin kalsium- ja fosforiarvojen perusteella. Parikalsitolikapselin annostitus voidaan toteuttaa seuraavan kaavan mukaisesti:

$$\text{Titrausannos (mikrogramma)} = \frac{\text{viimeisin iPTH-arvo (pg/ml)}}{60}$$

TAI

$$\text{Titrausannos (mikrogramma)} = \frac{\text{viimeisin iPTH-arvo (pg/ml)}}{7}$$

Seerumin kalsium- ja fosforipitoisuuksia tulee seurata tarkoin hoidon aloittamisen jälkeen, annostituksen aikana sekä silloin, kun potilas käyttää samanaikaisesti voimakkaita CYP3A:n estäjiä. Jos seerumin kalsiumpitoisuus tai Ca x P -tulo on koholla ja potilas käyttää kalsiumpohjaista fosfaatinsitojaa, fosfaatinsitojan annosta voidaan pienentää tai sen käyttö keskeyttää. Potilas voidaan myös siirtää käyttämään jotakin ei-kalsiumpohjaista fosfaatinsitojaa.

Jos seerumin kalsiumpitoisuus on > 11,0 mg/dl (2,8 mmol/l), Ca x P -tulo on > 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) tai iPTH-arvo on 150 pg/ml, potilaan annosta pienennetään niin, että se on 2-4 mikrogrammaa pienempi kuin uusimman iPTH-arvon perusteella laskettu annos (laskukaava: iPTH/60 [pg/ml] eli iPTH/7 [pmol/l]). Jos

annosta on muutettava edelleen, parikalsitolikapselien annosta tulee pienentää tai hoito keskeyttää, kunnes nämä parametrit normalisoituvat.

Kun iPTH-arvot lähestyvät tavoitealuetta (150-300 pg/ml), niiden vakauttamiseksi saatetaan tarvita pieniä, potilaskohtaisesti laskettuja annosmuutoksia. Aloitusannosten ja annostituksen suhteen voi olla aiheellista noudattaa tavallista suurempaa varovaisuutta, jos iPTH-, Ca- tai P-arvojen seuranta tapahtuu harvemmin kuin kerran viikossa.

## **Erityisryhmät**

### Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

### Munuaisensiirtopotilaat:

Potilaita, joille on tehty munuaisensiirto ja joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta (vaikeusaste 3 tai 4) ja sekundaarinen hyperparatyreoosi, ei ole tutkittu faasi III kliinisissä tutkimuksissa. Julkaistun kirjallisuuden perusteella aloitusannos ja annoksen titrauksen laskeminen potilaille, joilla on elinsiirron jälkeinen krooninen munuaisten vajaatoiminta (vaikeusaste 3 tai 4) ja sekundaarinen hyperparatyreoosi, on sama kuin potilailla, joilla on natiivi krooninen munuaisten vajaatoiminta (vaikeusaste 3 tai 4) ja sekundaarinen hyperparatyreoosi. Seerumin kalsium- ja fosforipitoisuuksia tulee seurata tarkasti aloituksen jälkeen, annostitusjakson aikana ja mikäli samanaikaisesti käytetään voimakkaita sytokromi P450 3A -inhibiittoreita.

### Pediatriset potilaat

Paricalcitol Alternova -kapseleiden turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole vahvistettu (ks. kohta 5.1).

### Iäkkäät potilaat

Iäkkäiden (65–75-vuotiaiden) ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu mitään yleisiä eroja turvallisuuden ja tehon suhteen, mutta osa iäkkäistä potilaista saattaa kuitenkin olla tavallista herkempiä parikalsitolin vaikutuksille.

### Antotapa

Paricalcitol Alternova voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Parikalsitolia ei pidä antaa potilaille, joilla on D-vitamiinimyrkytys, hyperkalsemia tai yliherkkyys parikalsitolille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Parathormonituotannon liiallinen estyminen voi johtaa seerumin kalsiumpitoisuuden suurenemiseen ja luun aineenvaihdunnan hidastumiseen. Potilaan seuranta ja yksilöllinen annostitus on välttämätöntä asianmukaisen fysiologisen tilan saavuttamiseksi.

Jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkittävä hyperkalsemia ja hän käyttää kalsiumpohjaista fosfaatinsitojaa, kalsiumpohjaisen fosfaatinsitojan annosta on pienennettävä tai sen käyttö keskeytettävä.

Krooninen hyperkalsemia voi liittyä yleistyneeseen verisuonien ja muiden pehmytkudosten kalkkiutumiseen.

Fosfaatti- tai D-vitamiinilääkevalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti parikalsitolin kanssa, sillä hyperkalsemian ja kohonneen Ca x P -tulon riski suurenee (ks. kohta 4.5).

Mistä tahansa syystä johtuva hyperkalsemia voimistaa digitaalisen toksisuutta. Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalle on määrätty samanaikaisesti sekä digitaalista että parikalsitolia (ks. kohta 4.5).

Predialyysivaiheen potilailla, parikalsitoli, kuten muut D-vitamiinireseptorin aktivaattorit, voi suurentaa seerumin kreatiniinipitoisuutta [ja siten pienentää laskennallista GFR-arvoa (eGFR) muuttamatta todellista glomerulusten suodattumisnopeutta (GFR)].

Varovaisuutta on noudatettava, jos parikalsitolia käytetään samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

#### Apuaineita koskeva varoitus

Tämä lääkevalmiste sisältää pieniä määriä etanolia (alkoholia), alle 100 mg yhtä 1 mikrogramman tai 2 mikrogramman kapselia kohti, mikä saattaa olla haitallista alkoholismia sairastaville sekä on otettava huomioon hoidettaessa raskaana olevia tai imettäviä naisia, lapsia tai suuren riskin potilaita, kuten potilaita, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ketokonatsoli: Ketokonatsolin tiedetään olevan useiden CYP450-entsyymien epäspesifinen estäjä. Nykyiset *in vivo* ja *in vitro* -tiedot viittaavat siihen, että ketokonatsolilla saattaa olla yhteisvaikutuksia niiden entsyymien kanssa, jotka vastaavat parikalsitolin ja muiden D-vitamiinianalogien metaboliasta. Varovaisuutta on noudatettava, jos parikalsitolia käytetään samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa. Terveillä henkilöillä on tutkittu, miten 200 mg:n ketokonatsoliannos kahdesti vuorokaudessa 5 vrk ajan annettuna vaikuttaa parikalsitolikapselien farmakokinetiikkaan. Ketokonatsoli vaikutti vain hyvin vähäisessä määrin parikalsitolin  $C_{max}$ -arvoihin, mutta noin kaksinkertaisti sen  $AUC_{0-\infty}$ -arvot. Parikalsitolin puoliintumisaika oli keskimäärin noin 9,8 tuntia, kun parikalsitolia käytettiin yksin, mutta jopa 17,0 tuntia, kun parikalsitolia käytettiin yhdessä ketokonatsolin kanssa (ks. varoitukset kohtasta 4.4). Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että ketokonatsoli ei todennäköisesti suureenna suun kautta tai laskimoon annetun parikalsitolin  $AUC_{0-\infty}$ -arvoja kuin enintään noin kaksinkertaisiksi.

Spesifisiä yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Mistä tahansa syystä johtuva hyperkalsemia voimistaa digitaalisen toksisuutta, joten varovaisuutta on noudatettava, jos digitaalista käytetään samanaikaisesti parikalsitolin kanssa.

Fosfaatti- tai D-vitamiinilääkevalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti parikalsitolin kanssa, sillä hyperkalsemian ja kohonneen  $Ca \times P$ -tulon riski suurenee (ks. kohta 4.4).

Suuret annokset kalsiumia sisältäviä valmisteita tai tiatsididiureetteja voivat suurentaa hyperkalsemian riskiä.

Magnesiumia sisältäviä valmisteita, kuten antasideja, ei tule käyttää samanaikaisesti D-vitamiinivalmisteiden kanssa, sillä potilaalle voi kehittyä hypermagnesemia.

Alumiinia sisältäviä valmisteita, kuten antasideja tai fosfaatinsojia, ei pidä käyttää pitkiä aikoja yhdessä D-vitamiinivalmisteiden kanssa, sillä veren alumiinipitoisuuden suurenemista ja alumiinin aiheuttamaa luutoksisuutta saattaa ilmetä.

Lääkkeet, jotka heikentävät rasvaliukoisten vitamiinien imeytymistä suolesta, kuten kolestyramiini, voivat haitata Paricalcitol Alternova -kapseleiden imeytymistä.

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Parikalsitolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta, joten parikalsitolia ei pidä käyttää, ellei käyttö ole selvästi välttämätöntä.

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö parikalsitoli ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on todettu, että parikalsitoli tai sen metaboliitit erittyvät pieninä määrinä rintamaitoon. Päättäessä imetyksen ja Paricalcitol Alternova -hoidon jatkamisesta tai lopettamisesta on otettava huomioon imetyksen edut lapselle ja Paricalcitol Alternova -hoidon edut äidille.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Paricalcitol Alternova ei ole haitallista vaikutusta huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Yhteenveto turvallisuustiedoista

Parikalsitolikapseleiden turvallisuutta on arvioitu kolmessa 24 viikkoa kestävässä, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, usean tutkimuskeskuksen kliinisessä tutkimuksessa, joissa oli 220 kroonista munuaisten vajaatoimintaa (vaikeusaste 3 tai 4) sairastavaa potilasta sekä yhdessä 12 viikkoa kestävässä, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa, usean tutkimuskeskuksen kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 88 kroonista munuaisten vajaatoimintaa (vaikeusaste 5) sairastavaa potilasta. Lisäksi parikalsitolikapseleita on tutkittu kahdessa tutkimuksessa markkinoille tulon jälkeen. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia parikalsitolilääkitystä saavilla potilailla olivat hyperkalsemia ja kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien suureneminen.

Vaiheen 3/4 ja vaiheen 5 kliinisissä tutkimuksissa hyperkalsemian ilmaantuvuus oli: parikalsitoli (3/167, 2 %) verrattuna plaseboon (0/137, 0 %), ja kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien suureneminen oli: parikalsitoli (19/167, 11 %) verrattuna plaseboon (8/137, 6%).

#### Taulukko haittavaikutuksista

Kaikki mahdollisesti parikalsitoliin liittyvät sekä kliiniset että laboratoriotutkimuksissa havaitut haittavaikutukset on lueteltu Taulukossa 3 MedDRA:n elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina. Esiintymistiheydet on jaoteltu seuraaviin luokkiin: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ), hyvin harvinaiset ( $< 1/10000$ ), yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

### **Taulukko 3. Parikalsitolikapseleiden ilmoitetut haittavaikutukset kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys*</b>	<b>Haittavaikutus</b>
Infektiot	Melko harvainen	Keuhkokuume
Immuunijärjestelmä	Melko harvainen	Yliherkkyys
	Tuntematon	Angioedeema, kurkunpään turvotus
Umpieritys	Melko harvainen	Hypoparatyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalsemia, hyperfosfatemia
	Melko harvainen	Ruokahaluttomuus, hypokalsemia
Hermosto	Melko harvainen	Huimaus, makuhäiriöt, päänsärky
Sydän	Melko harvainen	Palpitaatiot

Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Mahavaivat, ylämahakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, refluksitauti, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudosis	Melko harvinainen	Akne, kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Melko harvinainen	Lihaskrampit, lihaskipu
Sukupuolielimet ja rinnat	Melko harvinainen	Rintojen arkuus
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Melko harvinainen	Voimattomuus, huonovointisuus, perifeerinen edeema, kipu
Tutkimukset	Yleinen	Kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien suureneminen
	Melko harvinainen	Veren kreatiniinipitoisuuden nousu <sup>†</sup> , epänormaalit maksaentsyymitulokset

\*Haittavaikutusten esiintymistiheyttä markkinoille tulon jälkeen ei voida arvioida, sarakkeeseen merkitty ”Tuntematon”.

<sup>†</sup>Haittavaikutus on havaittu tutkimuksissa predialyysivaiheen potilailla (katso myös kohta 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveysthuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Parikalsitoli-kapseleiden yliannostus voi aiheuttaa hyperkalsemiaa, hyperkalsiuriaa, hyperfosfatemiaa ja parathormonituotannon liiallista suppressiota. Suuri kalsiumin ja fosfaattien saanti samanaikaisesti Paricalcitol Alternova -kapselien käytön kanssa voi aiheuttaa samanlaisia poikkeavuuksia.

Jos potilaalla on kliinisesti merkitsevä hyperkalsemia, parikalsitoliannosta pienennetään tai hoito lopetetaan välittömästi. Potilaalle määrätään vähän kalsiumia sisältävä ruokavalio, kalsiumlisät lopetetaan, potilas mobilisoidaan, neste- ja elektrolyyttitasapaino palautetaan, EKG-muutokset arvioidaan (kriittinen digitalista käytävillä potilailla) ja potilaalle järjestetään tarvittaessa hemodialyysi- tai peritoneaalidialyysihoitoa dialyysinesteellä, joka ei sisällä kalsiumia.

Hyperkalsemiaan liittyvän D-vitamiinimyrkytyksen merkkejä ja oireita ovat:

Varhaisvaiheessa: Heikotus, päänsärky, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, ummetus, lihaskipu, luukipu ja metallin maku suussa.

Myöhemmin: Ruokahaluttomuus, laihtuminen, sidekalvotulehdus (johon liittyy kalkkiutumista), haimatulehdus, valonarkuus, nuha, kutina, hypertermia, sukupuolisen halun heikentyminen, kohonnut veren ureatyyppiarvo, hyperkolesterolemia, kohonnut ASAT- ja ALAT-arvot, ektooppinen kalsifikaatio, hypertensio, sydämen rytmihäiriöt, uneliaisuus, kuolema ja harvinaisissa tapauksissa ilmeinen psykoosi.

Seerumin kalsiumtasoja pitää seurata säännöllisesti, kunnes veren kalsiumpitoisuus on normalisoitunut. Parikalsitoli ei poistu merkitsevässä määrin dialyysin avulla.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkeaineet, ATC-koodi: H05BX02

#### Vaikutusmekanismi

Parikalsitoli on kalsitriolin synteettinen, biologisesti aktiivinen D-vitamiinianalogi, jossa on sivuketjun (D<sub>2</sub>) ja A (19-nor) -renkaan muutoksia. Toisin kuin kalsitrioli, parikalsitoli on selektiivinen D-vitamiinireseptorin (VDR) aktivaattori. Parikalsitolin vaikutuksesta VDR:n määrä lisääntyy selektiivisesti lisäkilpirauhasessa ilman, että suoliston VDR-pitoisuus nousee. Vaikutus luun resorptioon on vähäisempi. Lisäkilpirauhasessa tapahtuu parikalsitolin vaikutuksesta myös kalsiumreseptorien (CaSR) lisääntyminen. Tämän seurauksena parikalsitoli pienentää lisäkilpirauhashormonin (PTH) pitoisuuksia estämällä lisäkilpirauhasen liikakasvua ja vähentämällä PTH:n synteesiä ja erittymistä. Parikalsitoli vaikuttaa hyvin vähän kalsium- ja fosforipitoisuuksiin ja se voi vaikuttaa suoraan luusoluihin luun tilavuuden ylläpitämiseksi ja mineralisaatiopintojen parantamiseksi. Krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvää metabolista luustosairautta voidaan ehkäistä tai hoitaa korjaamalla poikkeavat PTH-arvot ja palauttamalla kalsium- ja fosforihomeostaasi.

#### **Kliininen teho**

##### **Krooninen munuaisten vajaatoiminta, asteet 3 ja 4**

Ensisijainen tehokkuuden päätetapahtuma eli lähtötason iPTH-arvojen pieneneminen  $\geq 30\%$  vähintään kaksi kertaa peräkkäin saavutettiin 91%:lla parikalsitolikapseleita saaneista potilaista ja 13%:lla lumelääkettä saaneista potilaista ( $p < 0,001$ ). Seerumin luuspesifisen alkalisen fosfataasin pitoisuus ja seerumin osteokalsiinipitoisuus olivat huomattavasti alemmat ( $p < 0,001$ ) parikalsitolikapseleita saaneilla potilailla kuin lumeryhmässä, mikä on yhteydessä sekundaarisen hyperparatyreoosin aiheuttaman luuston nopean metabolian korjaantumiseen. Parikalsitolia saaneiden potilaiden munuaistoimintaparametrien (MDRD-kaavalla laskettu glomerulusten suodatusnopeus sekä seerumin kreatiinipitoisuus) ei todettu olleen huonompia kuin lumeryhmässä. Merkittävästi useammalla parikalsitolikapseleita saaneilla potilailla protenuria väheni verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin. Virtsan proteiini mitattiin käyttäen semikvantitatiivisia testiliuskoja.

##### **Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 5**

Ensisijainen tehon päätetapahtuma eli lähtötason iPTH-arvojen pieneneminen  $\geq 30\%$  vähintään kaksi kertaa peräkkäin saavutettiin 88%:lla parikalsitolikapseleita saaneista potilaista ja 13%:lla lumelääkettä saaneista potilaista ( $p < 0,001$ ).

##### **Parikalsitoli-injektion kliiniset tiedot pediatriisilla potilailla**

Laskimoon annettavan parikalsitolin turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 5-19-vuotiailla lapsilla. Tutkimukseen osallistui 29 lapsipotilasta, joilla oli hemodialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaissairaus. Tutkimuksen kuusi nuorinta laskimoon annettavaa parikalsitolia saanutta potilasta olivat 5-12-vuotiaita. Parikalsitolin aloitusannos oli 0,04 mikrogrammaa/kg kolmesti viikossa, jos lapsen iPTH-arvot olivat lähtötilanteessa alle 500 pg/ml, tai 0,08 mikrogrammaa/kg kolmesti viikossa, jos iPTH-arvot olivat lähtötilanteessa vähintään 500 pg/ml. Parikalsitolin annosta muutettiin 0,04 mikrogrammaa/kg kerrallaan seerumin iPTH- ja kalsiumarvojen ja Ca x P -tulon perusteella. 67% parikalsitoliryhmän potilaista ja 14 % lumeryhmän potilaista pysyi mukana tutkimuksen loppuun asti. 60 prosentilla – parikalsitolia saaneiden ryhmässä iPTH-arvot pienivät 30% lähtötilanteen iPTH-arvoista kahdesti peräkkäin, kun taas lumeryhmässä näin tapahtui 21%:lla. 71% lumeryhmän lapsipotilaista keskeytti tutkimuksen siksi, että iPTH-arvot nousivat liian suuriksi. Kenellekään laskimoon annettavaa parikalsitolia tai lumelääkettä saaneista potilaista ei kehittynyt hyperkalsemiaa. Valmisteen käytöstä alle 5-vuotiailla potilailla ei ole tietoja.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Parikalsitoli imeytyy hyvin elimistöön. Terveillä henkilöillä, jotka saivat 0,24 mikrogrammaa/kg parikalsitolia suun kautta, absoluuttinen biologinen hyötyosuus (keskiarvo) oli noin 72%. Aineen maksimipitoisuus plasmassa ( $C_{max}$ ) oli 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) 3 tunnin kuluttua, ja AUC-arvo ( $AUC_{0-\infty}$ ) oli 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Hemodialyysipotilailla parikalsitolin absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli keskimäärin 79% ja peritoneaalidialyysipotilailla 86%.

Hemodialyysipotilailla 95% luottamusvälin yläraja oli 93% ja peritoneaalidialyysipotilailla 112%. Terveillä henkilöillä toteutetun ruoan yhteisvaikutustutkimuksen tulokset viittasivat siihen, että  $C_{max}$  ja  $AUC_{0-\infty}$ -arvoissa ei tapahtunut muutoksia, kun parikalsitoli otettiin joko runsasrasvaisen aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan. Näin ollen Paricalcitol Alternova kapselit voidaan ottaa aterioista riippumatta.

Terveillä henkilöillä parikalsitolin  $C_{max}$ - ja  $AUC_{0-\infty}$ -arvot suurenevät suhteessa annokseen annosvälillä 0,06-0,48 mikrogrammaa/kg. Toistuvia annoksia käytettäessä (joko päivittäiset annokset tai kolme annosta viikossa) terveillä henkilöillä saavutettiin vakaan tilan altistus 7 päivän kuluessa.

### Jakautuminen

Parikalsitoli sitoutuu plasman proteiineihin runsaasti (> 99%). Veren ja plasman parikalsitolipitoisuuksien suhde oli keskimäärin 0,54, kun pitoisuudet vaihtelivat välillä 0,01-10 ng/ml (0,024-24 pmol/ml). Tämä viittaa siihen, että vain hyvin pieni osuus lääkkeestä sitoutuu verisoluihin. Kun terveet henkilöt saivat 0,24 mikrogrammaa/kg parikalsitolia, lääkkeen näennäinen jakautumistilavuus oli keskimäärin 34 l.

### Biotransformaatio

Kun 0,48 mikrogrammaa/kg annos  $^3\text{H}$ -parikalsitolia annettiin suun kautta, kanta-aine metaboloitui runsaasti. Vain noin 2% annoksesta erittyi muuttumattomassa muodossa ulosteeseen, eikä virtsaan erittynyt lainkaan kanta-ainetta. Noin 70% radioaktiivisuudesta erittyi ulosteeseen ja 18% virtsaan. Kanta-aine aiheuttaa suurimman osan systeemisestä altistuksesta. Ihmisen plasmassa on havaittu kahta metaboliittia, joiden merkitys on vähäisempi kuin parikalsitolin. Toisen metaboliitin todettiin olevan 24(R)-hydroksiparikalsitoli, kun taas toista metaboliittia ei pystytty tunnistamaan. 24(R)-hydroksiparikalsitoli on vähemmän aktiivinen kuin parikalsitoli rotan *in vivo* PTH-suppressiomallissa.

*In vitro* -tiedot viittaavat siihen, että parikalsitolin metaboliaan osallistuu useita maksaentsyymejä ja muita entsyymejä, mm. mitokondrio-CYP24 sekä CYP3A4 ja UGT1A4. Tunnistetut metaboliitit muodostuvat 24(R)-hydroksylaation, 24,26- ja 24,28-dihydroksylaation ja suoran glukuronidaation kautta.

### Eliminaatio

Terveillä henkilöillä parikalsitolin eliminaation puoliintumisajan keskiarvo on 5-7 tuntia (tutkittu annosväli 0,06-0,48 mikrogrammaa/kg). Kumuloitumisen aste riippuu johdonmukaisesti aineen puoliintumisajasta ja annostelutiheydestä. Hemodialyysillä ei ole käytännössä lainkaan vaikutusta parikalsitolin eliminaatioon.

### Erityisryhmät

#### Iäkkäät potilaat

Parikalsitolin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu yli 65-vuotiailla potilailla.

#### Pediatriset potilaat

Parikalsitolin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla.

#### Sukupuoli

Parikalsitolin farmakokinetiikassa ei ollut eroja eri sukupuolten välillä 0,06-0,48 mikrogrammaa/kg suuruisen kerta-annosten jälkeen.



### Maksan vajaatoiminta

Laskimoon annettavalla parikalsitolivalmisteella tehdyssä tutkimuksessa selvitettiin parikalsitolin (0,24 mikrogrammaa/kg) jakautumista potilailla, joilla oli Child-Pugh-luokituksen mukainen lievä (n=5) tai keskivaikea (n=5) maksan vajaatoiminta. Vertailuryhmänä olivat henkilöt, joiden maksatoiminta oli normaali (n=10). Sitoutumattoman parikalsitolin farmakokinetiikka oli samankaltaista kaikissa tässä tutkimuksessa arvioiduissa maksatoimintaryhmissä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikean maksan vajaatoiminnan vaikutusta parikalsitolin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu.

### Munuaisten vajaatoiminta

Parikalsitolin farmakokinetiikkaa kerta-annoksen jälkeen tutkittiin potilailla, joilla oli asteen 3 krooninen munuaisten vajaatoiminta eli kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (n=15, GFR = 36,9-59,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), asteen 4 krooninen munuaisten vajaatoiminta eli vaikea munuaisten vajaatoiminta (n=4, GFR = 13,1-29,4 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), tai asteen 5 krooninen munuaisten vajaatoiminta eli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta (hemodialyysipotilaat, n=14; peritoneaalidialyysipotilaat, n=8). Munuaisten vajaatoiminta vaikutti merkittävästi suun kautta annetun parikalsitolin farmakokinetiikkaan samaan tapaan kuin endogeenisen 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> kohdalla, ks. Taulukko 5. Potilailla, joilla oli asteen 3, 4 tai 5 krooninen munuaisten vajaatoiminta, todettiin lääkkeen oraalisen puhdistuman pienenevän ja puoliintumisajan pitenevän verrattuna terveisiin tutkimushenkilöihin.

**Taulukko 4. Farmakokineettisten parametrien keskiarvot (± keskihajonta) eriasteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ja terveillä henkilöillä**

Farmakokineettinen parametri	Terveet henkilöt	Krooninen munuaisten vajaatoiminta aste 3	Krooninen munuaisten vajaatoiminta aste 4	Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 5	
				Hemodialyysi	Peritoneaalidialyysi
n	25	15	14	14	8
Annos (mikrogrammaa/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
Cl/F (l/h)	3,6 ± 1,0	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8
t <sup>1/2</sup> (h)	5,9 ± 2,8	16,8 ± 2,6	19,7 ± 7,2	13,9 ± 5,1	17,7 ± 9,6
f <sub>u</sub> *	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,08

\* Mittauksessa käytetty parikalsitolipitoisuus oli 15 nM.

Suun kautta otettujen parikalsitolikapselien sisältämän parikalsitolin farmakokinetiikka oli vertailukelpoista riippumatta siitä, minkä asteinen krooninen munuaisten vajaatoiminta potilaalla oli (asteet 3-5). Tästä syystä muita kuin edellä (ks. kohta 4.2) suositeltuja annosmuutoksia ei tarvita.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskeneiden, jyrsijöillä ja koiralla tehtyjen tutkimusten keskeisten löydösten arveltiin yleisesti ottaen johtuvan parikalsitolin kalseemisesta vaikutuksesta. Vaikutuksia, jotka eivät selvästi liittyneet hyperkalseemiaan, olivat valkosoluarvojen lasku ja kateenkorvan atrofia koiralla sekä APTT-arvojen muutokset (koiralla nousu, rotalla lasku). Parikalsitolilla tehdyssä kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu valkosoluarvojen muutoksia.

Parikalsitoli ei vaikuttanut hedelmällisyyteen rotalla eikä teratogeenisuudesta saatu näyttöä rotalla eikä kaniinilla. Suuret raskaudenaikaiset annokset muita D-vitamiinivalmisteita ovat teratogeneesia eläimissä. Parikalsitolin osoitettiin vaikuttavan sikiöiden elinkelpoisuuteen ja aiheuttavan merkittävää peri- ja postnataalisia kuolleisuuden lisääntymistä rotalla, kun käytetyt annokset olivat emolle toksisia.

Parikalsitoli ei ollut genotoksinen *in vitro* ja *in vivo* genotoksisuusarvointien sarjassa.

Jyrsijöillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet erityistä riskiä ihmiselle.

Annetut annokset ja/tai systeeminen parikalsitolialtistus olivat hieman terapeutisia annoksia/systeemistä altistusta suuremmat.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

Etanoli, vedetön

Butyylihydroksitolueni

Keskipitkäketjuiset triglyseridit

#### Kapselin kuori:

Liivate

Glyseroli, vedetön

Titaanioksidi (E171)

1 mikrogramman kapseleissa: musta rautaoksidi (E172)

2 mikrogramman kapseleissa: keltainen rautaoksidi (E172) ja punainen rautaoksidi (E172)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (PVC/PE/PVDC/alumiini).

Yksi pakkaus sisältää 7, 28 tai 30 kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Alternova A/S

Lodshusvej 11

4320 Skælskør

Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

1 mikrogramman kapseli: 31753  
2 mikrogramman kapseli: 31754

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

<Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>  
<Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}>

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.11.2018