

VALMISTEYHTEENVETO

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 aikuisille ja 10–16-vuotiaille lapsille kroonisen munuaissairauden vaiheisiin 3 ja 4 liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin ehkäisyyn ja hoitoon.

Paricalcitol Alternova on tarkoitettu aikuisille kroonisen munuaissairauden vaiheeseen 5 liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin ehkäisyyn ja hoitoon potilailla, jotka ovat hemodialyysi- tai peritoneaalidialysihoidossa.

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).

Taulukko 1. Aloitusannos

iPTH lähtötilanteessa	Vuorokausiannos	Annos 3 kertaa viikossa*
≤ 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.

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 aikuisille ja 10–16-vuotiaille lapsille kroonisen munuaissairauden vaiheisiin 3 ja 4 liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin ehkäisyyn ja hoitoon.

Paricalcitol Alternova on tarkoitettu aikuisille kroonisen munuaissairauden vaiheeseen 5 liittyvän sekundaarisen hyperparatyreoosin ehkäisyyn ja hoitoon potilailla, jotka ovat hemodialyysi- tai peritoneaalidialyysihoidossa.

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).

Taulukko 1. Aloitusannos

iPTH lähtötilanteessa	Vuorokausiannos	Annos 3 kertaa viikossa*
≤ 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.

Annostitraus

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

Taulukko 2. Annostitus

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

¹ Otetaan enintään joka toisena päivänä.

² Jos potilas käyttää pienintä annosta kerran vuorokaudessa tai kolmesti viikossa, mutta annosta tulee pienentää edelleen, se voidaan toteuttaa pidentämällä 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 mg²/d² eli 4,4 mmol²/l²), 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. Parikalsitolikapselien 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 mg²/d² (5,6 mmol²/l²) 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 alle 10-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Kroonisen munuaissairauden (CKD) vaiheet 3 ja 4 (10–16-vuotiaat)

Aloitusannos

Parikalsitolikapseleiden suositeltu aloitusannos on 1 mikrogramma annosteltuna kolme kertaa viikossa, mutta ei useammin kuin joka toinen päivä.

Annoksen titraus

Seuraava annos tulisi yksilöidä ja perustua iPTH:n ja seerumin kalsium- ja fosforitasoihin, jotta iPTH-taso pysyisi välillä 35–69 pg/ml (vaihe 3) tai 70–110 pg/ml (vaihe 4).

Parikalsitoliannosta voidaan nostaa 1 mikrogramman välein joka neljäs viikko ylläpitämällä 3 kertaa viikossa -hoitajakso. Annosta voidaan milloin tahansa pienentää 1 mikrogrammalla tai annos voidaan pitää samana, jos potilas saa 1 mikrogramman annoksen. Parikalsitolin käyttö voidaan lopettaa, jos potilas tarvitsee annoksen vähentämistä, kun hän saa 1 mikrogramman kolme kertaa viikossa, ja sitä voidaan jatkaa tarvittaessa. Kliinisessä tutkimuksessa annettu suurin annos oli 7 mikrogrammaa annosta kohden.

Kroonisen munuaissairauden (CKD) vaihe 5

Paricalcitol Alternova -valmisteen tehoa ei ole varmistettu kroonisen munuaissairauden (CKD) vaiheessa 5 olevilla lapsilla.

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 fosfaatinisitojaa, kalsiumpohjaisen fosfaatinisitojan 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 potilaat, 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. kohtasta 4.4). Tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että ketokonatsoli ei todennäköisesti suurennakaan 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 x 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-vitamiini-valmisteiden kanssa, sillä potilaalle voi kehittyä hypermagnesemia.

Alumiinia sisältäviä valmisteita, kuten antasideja tai fosfaattisitoja, 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, erittyykö parikalsitoli ihmisen rintamaitoon. Eläintutkimuksissa on todettu, että parikalsitoli tai sen metaboliitit erittyvät pieninä määrinä rintamaitoon. Päätettäessä 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 kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, kliinisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 220 kroonisen munuaissairauden (CKD) vaiheen 3 ja 4 aikuispotilasta, ja yhdessä 12 viikon kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 88 kroonisen munuaissairauden (CKD) vaiheen 5 aikuispotilasta. Lisäksi markkinoille tulon jälkeen on saatu kokemusta parikalsitolikapseleiden kolmesta lisätutkimuksesta ja kahdesta tutkimuksesta lapsilla. Parikalsitolilla hoidettujen potilaiden yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat hyperkalsemia ja kalsiumfosfaattituotteen nousu.

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 Paricalcitol Alternova -kapseleihin liittyvät haittavaikutukset on esitetty taulukossa 3 MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen, ensisijaisen termin ja esiintymistiheyden mukaan. 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

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys*	Haittavaikutus
Infektiot	Melko harvinainen	Keuhkokuume
Immuunijärjestelmä	Melko harvinainen	Yliherkkyys
	Tuntematon	Angioedeema, kurkunpään turvotus
Umpieritys	Melko harvinainen	Hypoparatyreoosi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Yleinen	Hyperkalsemia, hyperfosfatemia
	Melko harvinainen	Ruokahaluttomuus, hypokalsemia
Hermosto	Melko harvinainen	Huimaus, makuhäiriöt, päänsärky
Sydän	Melko harvinainen	Palpitaatiot
Ruoansulatuselimistö	Melko harvinainen	Mahavaivat, ylämahakipu, ummetus, ripuli, suun kuivuminen, refluksitauti, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Akne, kutina, ihottuma, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	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 [†] , epänormaalit maksaentsyymitulokset

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

[†]Haittavaikutus on havaittu tutkimuksissa predialyysivaiheen potilailla (katso myös kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

10-vuotiaiden ja sitä vanhempien lasten turvallisuusprofiili on samanlainen kuin aikuisilla. Parikalsitolilla hoidettujen potilaiden haittavaikutuksia olivat hyperkalsemia (4/47, 9 %), hyperfosfatemia (2/47, 4 %), päänsärky (1/47, 2 %) ja pahoinvointi (1/47, 2 %).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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, lahtuminen, sidekalvotulehdus (johon liittyy kalkkiutumista), haimatulehdus, valonarkuus, nuha, kutina, hypertermia, sukupuolisen halun heikentyminen, kohonnut veren ureatyppiarvo, 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 lääkkeaineet, ATC-koodi: H05BX02

Vaikutusmekanismi

Parikalsitoli on kalsitriolin synteettinen, biologisesti aktiivinen D-vitamiinianalogi, jossa on sivuketjun (D₂) 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

Aikuisten keskeiset tutkimukset

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 alkalisin 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. Merkitsevästi useammalla parikalsitolikapseleita saaneilla potilailla

protenuria väheni verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin. Virtsan proteiini mitattiin käyttäen semikvantitatiivisiä testiliuskoja.

Pediatriset potilaat

Parikalsitolikapseleiden turvallisuutta ja tehoa arvioitiin 12 viikkoa kestäneessä, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, satunnaistetussa, monikeskustutkimuksessa 10–16-vuotiailla lapsipotilailla, joilla oli kroonisen munuaissairauden (CKD) vaihe 3 ja 4. Yhteensä 18 potilasta sai parikalsitolikapseleita ja 18 potilasta sai lumelääkettä sokkoutusvaiheen aikana. Potilaiden keski-ikä oli 13,6 vuotta, 69 % oli miehiä, 86 % valkoihoisia ja 8 % aasialaisia. Parikalsitolihoitoa saaneista potilaista 72 prosenttia (72 %) ja lumelääkkeestä 89 % suoritti 12 viikon sokkoutetun hoitajakson.

Parikalsitolikapseleiden aloitusannos oli 1 mikrogramma kolme kertaa viikossa. iPTH-, kalsium- ja fosforipitoisuuksia seurattiin 2–4 viikon välein tavoitteena pitää tasot KDOQI-tavoitealueilla kroonisen munuaissairauden (CKD) vaiheiden 3 ja 4 kohdalla. Hoitoviikosta 4 alkaen annoksia on voitu lisätä 1 mikrogramman välein joka neljäs viikko turvallisuushavaintojen ja verikokeiden perusteella. Annosta voitiin milloin tahansa pienentää 1 mikrogrammalla tai se voitiin pitää samana, jos potilas sai tarvittavan 1 mikrogramman annoksen. Suurin sallittu annos oli 3 mikrogrammaa kolme kertaa viikossa.

12 viikon sokkoutusvaiheen jälkeen 13 parikalsitolipotilasta ja 16 lumelääkepotilasta hoidettiin open-label parikalsitolikapseleilla. Vaikka suurin sallittu annos oli 16 mikrogrammaa kolme kertaa viikossa, suurin annettu annos oli 7 mikrogrammaa kolme kertaa viikossa.

Tehon osalta ensisijainen päätetapahtuma oli vaiheen 3 ja 4 potilaiden osuus, jotka saavuttivat kaksi perättäistä $\geq 30\%$ iPTH-tasojen laskua lähtötilanteesta. Lopullinen iPTH arvioitiin myös KDOQI-tavoitealueilla. Tulokset on esitetty taulukossa 4.

Taulukko 4. Pediatrisen tutkimus - muutokset iPTH:ssä lähtötasosta CKD-vaiheissa 3 ja 4.

Vaihe/hoido	Kaksi peräkkäistä $\geq 30\%$ laskua iPTH-arvojen lähtötasosta	Lopullinen iPTH KDOQI-tavoitealueilla*
Sokkoutettu vaihe		
plasebo	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)
parikalsitoli	5/18 (27,8%)**	6/18 (33,3%)*
Open-label-tutkimus		
plasebosta parikalsitoliin	7/16 (43,8%) **	6/16 (37,5%) **
parikalsitolista parikalsitoli	5/13 (38,5%) **	2/13 (15,4%) **
* kroonisen munuaissairauden (CKD) vaihe 3: 35–69 pg/ml; CKD vaihe 4: 70–110 pg/ml.		
** p < 0,05 verrattuna plaseboon		
*** p = 0,128 verrattuna plaseboon		

Sokkoutusvaiheen aikana ryhmien välinen ero keskimääräisessä muutoksessa lähtötason iPTH:sta jokaiselle lähtötason jälkeiselle oli tilastollisesti merkitsevä (p<0,05). Samoin ryhmien välinen ero keskimääräisessä prosenttimuutoksessa lähtötason jälkeiseen oli tilastollisesti merkitsevä (p < 0,05). Yhdelläkään muusta toissijaisesta tehoanalyysistä ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa ryhmien välillä.

Krooninen munuaisten vajaatoiminta, aste 5

Aikuisten keskeiset tutkimukset

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 pienenevät 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 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Parikalsitoli imeytyy hyvin elimistöön. Terveillä aikuisilla, 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 3H -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

Parikalsitoli eliminoituu pääasiassa maksan ja sapen kautta (hepatobiliaarinen 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

Läkkäät potilaat

Parikalsitolin farmakokinetiikkaa ei ole arvioitu yli 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

Yhden 3 mikrogramman parikalsitoliannoksen farmakokinetiikka kuvattiin pediatrisilla, kroonisen munuaissairauden (CKD) vaiheen 3 (n=6) ja vaiheen 4 (n=6) 10-16-vuotiailla potilailla. Kroonisen munuaissairauden (CKD) vaiheen 3 pediatrisilla potilailla C_{max} oli $0,12 \pm 0,06$ ng/ml ja $AUC_{0-\infty}$ oli $2,63 \pm 0,76$ ng·h/ml. Kroonisen munuaissairauden (CKD) vaiheen 4 pediatrisilla potilailla C_{max} oli $0,14 \pm 0,05$ ng/ml ja $AUC_{0-\infty}$ oli $3,12 \pm 0,91$ ng·h/ml. Parikalsitolin $t_{1/2}$ kroonisen munuaissairauden vaiheissa 3 ja 4 pediatrisilla potilailla oli vastaavasti $13,3 \pm 4,3$ tuntia ja $15,2 \pm 4,4$ tuntia.

Parikalsitolin C_{max} -, AUC- ja $t_{1/2}$ -arvot olivat samanlaisia vaiheen 3 ja 4 kroonisen munuaissairauden (CKD) 10-16-vuotiailla lapsipotilailla.

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 m²), asteen 4 krooninen munuaisten vajaatoiminta eli vaikea munuaisten vajaatoiminta (n=4, GFR = 13,1-29,4 ml/min/1,73 m²), 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)₂D₃ 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
$t_{1/2}$ (h)	5,9 ± 2,8	16,8 ± 2,6	19,7 ± 7,2	13,9 ± 5,1	17,7 ± 9,6

f_q^*	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, jyräjöillä 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 tehdyissä 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 merkitsevää peri- ja postnataalisia kuolleisuuden lisääntymistä rotalla, kun käytetyt annokset olivat emolle toksisia.

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

Jyräjöillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet erityistä riskiä ihmiselle.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö:

Etanoli, vedetön

Butyylihydroksitolueneeni

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
Energivej 15
5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

1 mikrogramman kapseli: 31753
2 mikrogramman kapseli: 31754

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.04.2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 04.02.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paricalcitol Alternova 1 mikrogram mjuk kapsel
Paricalcitol Alternova 2 mikrogram mjuk kapsel

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje kapsel av Paricalcitol Alternova 1 mikrogram innehåller 1 mikrogram paricalcitol.
Varje kapsel av Paricalcitol Alternova 2 mikrogram innehåller 2 mikrogram paricalcitol.

Hjälpämne med känd effekt: Etanol, vattenfri 1,420 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Kapsel, mjuk.

1 mikrogram: Grå, oval, mjuk gelatinkapsel, storlek 2.

2 mikrogram: Ljusbrun, oval, mjuk gelatinkapsel, storlek 2.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paricalcitol Alternova är indicerat som profylax och behandling av sekundär hyperparatyroidism hos vuxna och barn från 10 till 16 års ålder med kronisk njursjukdom stadie 3 och 4.

Paricalcitol Alternova är indicerat som profylax och behandling av sekundär hyperparatyroidism hos vuxna med kronisk njursjukdom stadie 5, som behandlas med hemodialys eller peritonealdialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Kronisk njursjukdom (CKD) Stadie 3 och 4

Paricalcitol Alternova administreras en gång om dagen, antingen varje dag eller varannan dag tre gånger i veckan.

Initial dos

Den initiala dosen beräknas utifrån basvärdena för nivåer av intakt paratyreoideahormon (iPTH).

Tabell 1. Initial dos

Basvärde iPTH-nivå	Dygndos	Dos tre gånger per vecka*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 mikrogram	2 mikrogram
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 mikrogram	4 mikrogram

* Administreras inte oftare än varannan dag

Dostitrering

Doseringen måste vara individuellt baserad på serum eller plasma iPTH-nivåer, med monitorering av serumkalcium och serumfosfat. Tabell 2 visar ett förslag till dostitrering.

Tabell 2. Dostitrering

iPTH-nivå relaterad till basvärde	Dosjustering i 2 till 4 veckors intervall	
	Dygndos	Dos tre gånger per vecka ¹
Oförändrad eller ökad	Öka 1 mikrogram	Öka 2 mikrogram
Sänkt med < 30 %		
Sänkt med ≥ 30 %, ≤ 60 %	Bibehåll	Bibehåll
Sänkt med < 60 %	Sänk ² 1 mikrogram	Sänk ² 2 mikrogram
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)		

¹Administreras inte oftare än varannan dag.

²Om en patient tar lägsta dagliga dos (eller lägsta dos tre gånger i veckan) och behöver dosreduktion kan dosfrekvensen minskas.

Serumkalciumnivåer ska monitoreras noga efter påbörjad behandling och under dostitreringsperioder. Om hyperkalcemi eller en bestående förhöjd kalciumfosfatprodukt över 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²) iaktas ska dosen av kalciumbaserade fosfatbindare reduceras eller avbrytas. Alternativt kan doseringen med Paricalcitol Alternova reduceras eller avbrytas tillfälligt. Vid uppehåll ska behandlingen återupptas med en lägre dos, när serumkalcium och kalciumfosfatprodukten normaliserats.

Kronisk njursjukdom (CKD) Stadie 5

Paricalcitol Alternova administreras tre gånger i veckan varannan dag.

Initial dos

Den initiala dosen av Paricalcitol Alternova i mikrogram beräknas utifrån basvärden för iPTH-nivå (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7] upp till en initial maxdos på 32 mikrogram.

Dostitrering

Efterföljande dosering ska individualiseras och baseras på iPTH, serumkalcium och fosfatnivåer. Förslag till dostitrering av paricalcitol kapslar baseras på följande formel:

$$\text{Titreringsdos (mikrogram)} = \frac{\text{senaste iPTH-nivå (pg/ml)}}{60}$$

ELLER

$$\text{Titreringsdos (mikrogram)} = \frac{\text{senaste iPTH-nivå (pmol/l)}}{7}$$

Serumkalcium och fosfatnivåer ska monitoreras noga efter påbörjad behandling, under dostitreringsperioder och vid samtidig administrering av starka P450 3A-hämmare. Om förhöjd serumkalcium eller förhöjd Ca x P iaktas och om patienten behandlas med kalciumbaserad fosfatbindare, kan doseringen av fosfatbindare sänkas eller avbrytas, eller kan patienten överföras till behandling med icke-kalciumbaserad fosfatbindare.

Vid serumkalcium > 11,0 mg/dl (2,8 mmol/l) eller Ca x P > 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²), eller iPTH ≤ 150 pg/ml ska dosen sänkas med 2 till 4 mikrogram mer än som beräknades vid senaste iPTH/60 (pg/ml),

[iPTH/7 (pmol/l)]. Om ytterligare justering erfordras, ska doseringen av parikalcitol kapslar reduceras eller uppehåll i behandlingen göras till dess parametrarna har normaliserats.

Då iPTH närmar sig målvärdet (150-300 pg/ml), kan små, individualiserade dosjusteringar erfordras för att uppnå stabilt iPTH. I situationer där bestämning av iPTH, Ca eller P utförs mindre ofta än en gång i veckan, kan lägre initial dos och lägre titreringsdos erfordras.

Särskilda patientgrupper

Leverinsufficiens:

Dosjustering erfordras inte för patienter med mild till moderat leverinsufficiens.

Det finns ingen erfarenhet från patienter med allvarlig leverinsufficiens (se avsnitt 5.2).

Njurtransplanterade patienter:

Njurtransplanterade patienter med kronisk njurinsufficiens stadie 3 och 4 och sekundär hyperparatyreos har inte studerats i kliniska Fas 3-studier. Enligt publicerad litteratur kan samma algoritm för initial dosering och dositering användas för patienter med kronisk njurinsufficiens stadie 3 och 4 och sekundär hyperparatyreos oavsett om de genomgått njurtransplantation eller inte. Efter initiering, under dositering och vid samtidig administrering av starka cytokrom P450 3A-inhiberare bör serumnivåerna av kalcium och fosfor monitoreras noga.

Pediatrik population:

Säkerhet och effekt för Paricalcitol Alternova för barn under 10 år har ännu inte fastställts.

CKD Stadie 3 och 4 (ålderna 10 till 16 år)

Initial dos

Den rekommenderade startdosen av parikalcitol kapslar är 1 mikrogram administrerat tre gånger i veckan, inte oftare än varannan dag.

Dositrering

Efterföljande dosering ska individualiseras och baseras på iPTH, serumkalcium och fosfatnivåer för att upprätthålla en iPTH-nivå mellan 35 och 69 pg/ml (Stadie 3) eller 70 och 110 pg/ml (Stadie 4).

Dosen av parikalcitol kan höjas i steg om 1 mikrogram var fjärde vecka, varvid regim med dosering tre gånger i veckan upprätthålls. Dosen kan när som helst minskas i steg om 1 mikrogram eller kvarstå om patienten redan får en 1 mikrogram-dos. Om en patient som får 1 mikrogram tre gånger i veckan behöver en sänkning av dosen kan behandlingen avbrytas och återupptas när det är lämpligt. Den administrerade maxdosen i kliniska studier var 7 mikrogram per dos.

CKD Stadie 5

Effekten av Paricalcitol Alternova för barn med CKD Stadie 5 har ännu inte fastställts.

Äldre:

Ingen skillnad vad gäller säkerhet och effekt mellan behandling av äldre (65-75 år) och yngre patienter har observerats, men större känslighet hos vissa äldre personer kan inte uteslutas.

Administreringssätt

Paricalcitol Alternova kan tas med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Parikalcitol ska inte ges till patienter som drabbats av vitamin D-toxicitet, hyperkalcemi, eller överkänslighet mot parikalcitol eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För stor hämning av paratyreoideahormon kan resultera i förhöjda serumkalciumnivåer och kan leda till metabolisk bensjukdom. Monitorering och individuell dositering erfordras för att uppnå eftersträvarde fysiologiska slutnivåer.

Om klinisk signifikant hyperkalcemi uppstår och patienten får en kalciumbaserad fosfatbindare, ska doseringen av kalciumbaserad fosfatbindare reduceras eller avbrytas.

Kronisk hyperkalcemi kan vara associerad med generell förkalkning av kärlen och andra mjukdelar.

Fosfat- eller vitamin D-relaterade läkemedel skall inte tas tillsammans med parikalciol på grund av ökad risk för hyperkalcemi och förhöjd Ca x P-produkt (se avsnitt 4.5).

Digitalistoxicitet potentiellas av alla typer av hyperkalcemi, därför ska försiktighet iaktas när digitalis förskrivs tillsammans med parikalciol (se avsnitt 4.5).

Hos predialyspatienter kan parikalciol, liksom andra D-vitamin receptoraktiverare, öka serumkreatinin (och därmed beräknat GFR [eGFR]) utan att ändra den verkliga glomerulusfiltrationen (GFR).

Försiktighet ska iaktas om parikalciol administreras tillsammans med ketokonazol (se avsnitt 4.5).

Varning som gäller hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller små mängder etanol (alkohol), mindre än 100 mg per kapsel (oavsett mängd parikalciol) vilket kan vara skadligt för personer som lider av alkoholism (se avsnitt 2 och 4.2).

Etanolinnehållet bör beaktas vid behandling av gravida eller ammande kvinnor, barn och högriskpatienter såsom patienter med leversjukdom eller epilepsi.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ketokonazol: Det är känt att ketokonazol är en icke-specifik hämmare av flera cytokrom P450-enzymers. Tillgängliga *in vivo*- och *in vitro*-data tyder på att ketokonazol kan interagera med enzymer som är ansvariga för parikalciols och andra vitamin D-analogers metabolism. Försiktighet ska iaktas när parikalciol administreras tillsammans med ketokonazol. Effekten av multipla doser av ketokonazol (administrerat i doser om 200 mg två gånger dagligen (BID) under 5 dagar) på parikalciol kapslars farmakokinetik har studerats hos friska frivilliga. C_{max} påverkas minimalt, men AUC_{0-∞} blev approximativt fördubblad i närvaro av ketokonazol. Halveringstiden var i genomsnitt 17,0 timmar i närvaro av ketokonazol jämfört med 9,8 timmar när endast parikalciol administrerades (se avsnitt 4.4). Resultatet av denna studie tyder på att efter antingen oral eller intravenös administrering av parikalciol är maximal ökning av parikalciol AUC_{inf} på grund av läkemedelsinteraktion med ketokonazol sannolikt inte mer än tvåfaldig.

Inga specifika interaktionsstudier har utförts. Digitalistoxicitet potentiellas av alla typer av hyperkalcemi, därför ska försiktighet iaktas när digitalis förskrivs tillsammans med parikalciol.

Fosfat- eller vitamin D-relaterade läkemedel skall inte tas tillsammans med parikalciol på grund av ökad risk för hyperkalcemi och förhöjd Ca x P-produkt (se avsnitt 4.4).

Höga doser av kalciuminnehållande läkemedel eller tiaziddiuretika kan öka risken för hyperkalcemi.

Magnesiuminnehållande läkemedel (t ex antacida) ska inte tas tillsammans med vitamin D-läkemedel, därför att hypermagnesemi kan uppstå.

Aluminiuminnehållande läkemedel (t ex antacida/fosfatbindare) ska inte administreras kontinuerligt tillsammans med vitamin D-läkemedel, eftersom det kan resultera i höjda blodnivåer av aluminium och aluminiumorsakad b toxicitet.

Läkemedel som försämrar tarmabsorption av fettlösliga vitaminer, t ex kolestyramin, kan interagera med absorptionen av Paricalcitol Alternova kapslar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet:

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av paricalcitol i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd och därför ska paricalcitol användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning:

Det är okänt om paricalcitol utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att paricalcitol eller dess metaboliter utsöndras i små mängder i bröstmjolk. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Paricalcitol Alternova efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paricalcitol har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Paricalcitolkapslars säkerhet har utvärderats i tre 24-veckors dubbelblinda, placebokontrollerade, multicenterstudier involverande 220 vuxna patienter med CKD i Stadie 3 och 4 samt i en 12-veckors dubbelblind, placebokontrollerad, multicenterstudie med 88 vuxna patienter med CKD i stadie 5. Det finns dessutom uppföljning efter godkännandet med paricalcitol kapslar från tre studier, och pediatrik erfarenhet från två studier. De vanligaste biverkningarna som rapporterats för patienter som behandlats med paricalcitol var hyperkalcemi och stegring av kalciumfosfatprodukt.

I stadie 3/4 och stadie 5 i de kliniska studierna, var incidensen av hyperkalcemi för paricalcitol (3/167, 2%) jämfört med placebo (0/137, 0%) och förhöjt kalciumfosfat för paricalcitol (19/167, 11%) jämfört med placebo (8/137, 6%).

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Alla biverkningar relaterade till Paricalcitol Alternova kapslar är sammanställda i Tabell 3 enligt MedDRA klassificering av organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), inga känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 3. Biverkningar rapporterade för paricalcitol kapslar i kliniska studier och efter godkännandet

Organsystem	Frekvens*	Biverkningar
Infektioner och infestationer	Mindre vanlig	Pneumoni
Immunsystemet	Mindre vanlig	Hypersensitivitet
	Ingen känd frekvens*	Angioödem, laryngealt ödem,
Endokrina systemet	Mindre vanlig	Hypoparatyroidism
Metabolism och nutrition	Vanlig	Hyperkalcemi, hyperfosfatemi
	Mindre vanlig	Minskad aptit, hypokalcemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mindre vanlig	Yrsel, smakförändring, huvudvärk

Hjärta	Mindre vanlig	Hjärtklappning
Magtarmkanalen	Mindre vanlig	Magbesvär, smärta i övre buken, förstoppning, diarré, muntorrhet, gastroesofagal reflux, illamående, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanlig	Acne, pruritus, utslag, urtikaria
Muskeloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig	Muskelryckningar, myalgi
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mindre vanlig	Ömmande bröst
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mindre vanlig	Asteni, sjukdomskänsla, perifert ödem, smärta
Undersökningar	Vanlig	Förhöjd kalciumfosfatprodukt
	Mindre vanlig	Ökning av kreatinin i blodet [†] , abnormala leverenzym,

*Frekvenser för biverkningar efter godkännande för försäljning kan inte beräknas och har rapporterats som ” Ingen känd frekvens”.

[†]Denna biverkan har observerats hos predialyspatienter (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen hos barn, 10 år och äldre, är lik den som ses hos vuxna. Biverkningar hos patienter behandlade med parikalciol var hyperkalcemi (4/47, 9 %), hyperfosfatemi (2/47, 4 %), huvudvärk (1/47, 2 %) och illamående (1/47, 2 %).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
 Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
 Biverkningsregistret
 PB 55
 00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser av parikalciol kapslar kan resultera i hyperkalcemi, hyperkalciumi, hyperfosfatemi och översuppression av paratyreoideahormon. Stora doser av kalcium och fosfat samtidigt med parikalciol kapslar kan resultera i motsvarande abnormiteter.

Behandling av patienter med klinisk signifikant hyperkalcemi innefattar omedelbar dosreduktion eller uppehåll i parikalciolbehandling. Vidare inkluderar behandlingen diet med lågt kalciuminnehåll, utsättande av kalciumtillskott, patientmobilisering, kontroll av vätske- och elektrolytbalans, analys av elektrokardiografiska abnormaliteter (kritiskt för patienter som får digitalis) och hemodialys eller peritonealdialys mot kalciumfritt dialysat.

Tecken och symptom på vitamin D-intoxikation associerad med hyperkalcemi innefattar:

Tidig: Svaghet, huvudvärk, trötthet, illamående, kräkningar, muntorrhet, förstoppning, muskelsmärta, skelettsmärta och metallsmak.

Sen: Anorexi, viktnedgång, konjunktivit (förkalkning), pankreatit, fotofobi, rinorré, klåda, hypertermi, minskad libido, förhöjt BUN, hyperkolesterolemi, förhöjt ASAT och ALAT, ektopisk förkalkning, hypertension, hjärtarytmier, trötthet, död och i sällsynta fall öppen psykos.

Serumkalciumnivåer ska monitoreras frekvent till dess normokalcemi uppnås.

Parikalцитol avlägsnas inte i klinisk signifikant omfattning vid dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiparatyreoideamedel, ATC-kod: H05BX02

Verkningsmekanism

Parikalцитol är en syntetisk, biologiskt aktiv vitamin D-analog till calcitriol med modifieringar i sidokedjan (D₂) och A-ringen (19-nor). Till skillnad från calcitriol är parikalцитol en selektiv vitamin D-receptor (VDR)-aktiverare. Parikalцитol uppreglerar selektivt VDR i bisköldkörteln utan att öka VDR i tarmen och är mindre aktiv vid benresorption. Parikalцитol uppreglerar också kalciumavkännande receptor i bisköldkörteln. Detta resulterar i att parikalцитol reducerar paratyreoideahormon (PTH)-nivåerna genom att hämma paratyreoideas proliferation och minska PTH-syntes och -sekretion, med minimal inverkan på kalcium- och fosfatnivåer. Parikalцитol verkar också direkt på bencellerna för att bibehålla benvolym och förbättra mineraliseringen. Korrektur av abnorma PTH-nivåer, med normalisering av kalcium- och fosfathemostas, kan förebygga eller behandla metabolisk bensjukdom associerad med kronisk njursjukdom.

Klinisk effekt

Kronisk njursjukdom stadie 3-4

Pivotala studier på vuxna

Primär effektvariabel, reduktion från basnivå iPTH med ≥ 30 % vid minst två konsekutiva tillfällen, uppnåddes av 91 % av patienter behandlade med parikalцитol kapslar och 13 % av patienter, som fick placebo ($p < 0,001$). Benspecifikt alkaliskt fosfat i serum och serum-osteokalcin var signifikant sänkta ($p < 0,001$) hos patienter behandlade med parikalцитolkapslar i jämförelse med placebo, vilket associeras med korrektur av hög benomsättning på grund av sekundär hyperparatyroidism. Någon försämring av njurfunktionsparametrarna för beräknad glomerulusfiltrationshastighet (med MDRD-formel) och serumkreatinin för patienter behandlade med parikalцитol kapslar i förhållande till placebobehandlade patienter kunde inte uppmätas. Signifikant fler patienter behandlade med parikalцитol kapslar fick reduktion av proteinuri, mätt med semikvantitativ teststicka, i jämförelse med placebobehandlade patienter.

Pediatrisk studie

Säkerheten och effekten av parikalцитolkapslar utvärderades i en 12-veckors, dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad, multicenterstudie hos barn i åldern 10-16 år med CKD Stadie 3 och 4. Totalt 18 patienter fick parikalцитolkapslar och 18 patienter fick placebo under den blindade fasen av studien. Medelåldern hos patienterna var 13,6 år, 69 % var män, 86 % var av kaukasiskt ursprung och 8 % var asiater. 72 % av de parikalцитolbehandlade patienterna och 89 % av placebo-patienterna avslutade den 12-veckors blinda behandlingstiden.

Den initiala dosen av parikalцитolkapslar var 1 mikrogram tre gånger i veckan. iPTH-, kalcium- och fosfornivåerna övervakades med 2-4 veckor mellanrum med målet att bibehålla nivåer inom riktlinjer för KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) för CKD Stadie 3 och 4. Från och med behandlingsvecka 4 kunde doser höjas i steg om 1 mikrogram var fjärde vecka baserat på säkerhetsobservationer och utvärderingar av blodprover. Dosen kunde när som helst minskas med 1

mikrogram eller kvarstå om patienten redan fått en 1 mikrogram-dos. Den tillåtna maxdosen var 3 mikrogram tre gånger i veckan.

Den 12 veckors blindade fasen följdes av en öppen fas under vilken 13 parikalcitolpatienter och 16 placebopatients behandlades med parikalcitolkapslar. Även om den tillåtna maxdosen var 16 mikrogram tre gånger i veckan, var den högsta administrerade dosen 7 mikrogram tre gånger i veckan.

Primär effektvariabel var andelen av Stadie 3 och 4 patienter som uppnådde reduktion från basvärdet iPTH med $\geq 30\%$ vid minst två konsekutiva tillfällen. Slutlig iPTH inom riktlinjerna för KDOQI utvärderades också. Resultaten visas i tabell 4.

Tabell 4. Förändringar i iPTH från basvärdet i CKD Stadie 3 och 4 pediatrik studie

Fas/Behandling	Två på varandra följande $\geq 30\%$ reduktioner från basvärdet i iPTH nivåer	Slutlig iPTH inom riktlinjerna för KDOQI*
Blindad fas		
Placebo	0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)
Parikalcitol	5/18 (27,8 %)**	6/18 (33,3 %)***
Öppen fas		
Placebo jämfört med Parikalcitol	7/16 (43,8 %)	6/16 (37,5 %)
Parikalcitol jämfört med Parikalcitol	5/13 (38,5 %)	2/13 (15,4 %)
* CKD Stadie 3: 35 till 69 pg/ml; CKD Stadie 4: 70 till 110 pg/ml. ** $p < 0,05$ jämfört med placebo *** $p = 0,128$ jämfört med placebo		

Under den blindade fasen var skillnaden i medelvärde mellan grupperna av basvärdet iPTH och postbasvärdet iPTH statistiskt signifikant ($p < 0,05$) vid varje besök. I överensstämmelse med detta var skillnaden i medelvärde i procent mellan grupperna avseende basvärdet i förhållande till varje postbasvärde statistiskt signifikant ($p < 0,05$). Ingen av de andra sekundära effektanalyserna hade en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna.

Kronisk njursjukdom stadie 5

Pivotala studier på vuxna

Primär effektvariabel, reduktion från basnivå iPTH med $\geq 30\%$ vid minst två konsekutiva tillfällen uppnåddes av 88 % av patienter behandlade med parikalcitol kapslar och 13 % av patienter, som fick placebo ($p < 0,001$).

Pediatrik kliniska data vid behandling av barn med parikalcitol injektionsvätska (IV)

Säkerhet och effekt av parikalcitol IV undersöktes i en 12-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av 29 patienter i åldern 5-19 år med njursjukdom i slutstadiet som behandlades med hemodialys. De sex yngsta parikalcitol IV-behandlade patienterna i studien var 5-12 år. Vid basvärde för iPTH-nivå mindre än 500 pg/ml var den initiala parikalcitol IV-dosen 0,04 mikrogram/kg tre gånger i veckan och vid basvärde för iPTH-nivå ≥ 500 pg/ml var den initiala parikalcitol IV-dosen 0,08 mikrogram/kg tre gånger i veckan. Dosen av parikalcitol IV justerades med 0,04 mikrogram/kg baserat på serumnivåer av iPTH, kalcium och $\text{Ca} \times \text{P}$. 67 % av de parikalcitol IV-behandlade patienterna och 14 % av de placebobehandlade patienterna fullföljde studien. 60 % av patienterna i parikalcitol IV-gruppen och 21 % av patienterna i placebogruppen hade två på varandra följande 30 %-iga sänkningar av iPTH relaterat till basvärde. 71 % av patienterna i placebogruppen fick utgå ur studien till följd av stora stegringar av iPTH-nivåer. Inga patienter i vare sig parikalcitol IV-gruppen eller placebogruppen utvecklade hyperkalcemi. Det finns inga data över patienter under 5 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Paricalcitol absorberas väl. Hos friska vuxna frivilliga är absolut biotillgänglighet i medeltal approximativt 72 % efter oral administration av paricalcitol 0,24 mikrogram/kg; maximal plasmakoncentration (C_{max}) var 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) efter tre timmar, ytan under koncentrations-tidkurvan ($AUC_{0-\infty}$) var 5,25 ng•h/ml (12,60 pmol•h/ml). Absolut biotillgänglighet i medeltal hos hemodialys- och peritonealdialyspatienter är approximativt 79 % respektive 86 % med övre gräns för 95 % konfidensintervall på 93 % respektive 112 %. En studie av påverkan av födointag hos friska frivilliga tyder på att C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ var oförändrade när paricalcitol administrerades tillsammans med fettrik måltid i jämförelse med fasta. Därför kan Paricalcitol Alternova kapslar tas oberoende av födointag.

Hos friska frivilliga steg C_{max} och $AUC_{0-\infty}$ för paricalcitol proportionellt över dosintervallet från 0,06 till 0,48 mikrogram/kg. Efter multipel dosering, antingen dagligen eller tre gånger i veckan, uppnåddes steady-state inom sju dagar hos friska frivilliga.

Distribution

Paricalcitol är i stor utsträckning bunden till plasmaproteiner (> 99 %). Förhållandet mellan koncentrationen av paricalcitol i blod och i plasma var i genomsnitt 0,54 över koncentrationsintervallet 0,01 till 10 ng/ml (0,024 till 24 pmol/ml), vilket tyder på att mycket lite av läkemedlet är bundet till blodkroppar. Medeldistributionsvolymen efter en dos av 0,24 mikrog/kg paricalcitol till friska frivilliga var 34 liter.

Metabolism

Efter oral administration av en dos på 0,48 mikrog/kg av ³H-paricalcitol metaboliserades modersubstansen i stor utsträckning med endast omkring 2 % av dosen eliminerad oförändrad i feces och inte någon modersubstans återfunnen i urinen. Approximativt 70 % av radioaktiviteten eliminerades via feces och 18 % återfanns i urinen. Merparten av systemexponeringen kom från modersubstansen. Två, i förhållande till paricalcitol, mindre metaboliter detekterades i human plasma. En metabolit identifierades vara 24(R)-hydroxy-paricalcitol, medan den andra metaboliten var oidentifierad. 24(R)-hydroxy-paricalcitol är mindre aktiv i en *in vivo* råttmodell för PTH suppression.

In vitro data tyder på att paricalcitol metaboliseras av många leverenzym och icke-leverenzym inkluderande mitokondriell CYP24 såväl som CYP3A4 och UGT1A4. Identifierade metaboliter inkluderar produkt från 24(R)-hydroxylering såväl som 24,26- och 24,28-dihydroxilation och direkt glukuronidering.

Eliminering

Paricalcitol elimineras primärt via hepatobiliär utsöndring.

Hos friska frivilliga var paricalcitol's medeleliminationshalveringstid fem till sju timmar för dosintervallet 0,06 till 0,48 mikrog/kg. Graden av ackumulering överensstämde med halveringstid och doseringsfrekvens. Hemodialys har väsentligen inte någon effekt på elimineringen av paricalcitol.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Paricalcitol's farmakokinetik har inte studerats hos patienter över 65 år.

Pediatrik population

Farmakokinetiken av en singeldos på 3 mikrogram av paricalcitol karaktäriserades i CKD-Stadie 3 (n=6) och Stadie 4 (n=6) hos pediatrika patienter 10 till 16 år. Hos pediatrika patienter med CKD Stadie 3 var C_{max} 0,12 ± 0,06 ng/ml och $AUC_{0-\infty}$ 2,63 ± 0,76 ng•h/ml. Hos pediatrika patienter med CKD Stadie 4 var C_{max} 0,14 ± 0,05 ng/ml och $AUC_{0-\infty}$ 3,12 ± 0,91 ng•h/ml. Halveringstiden ($t_{1/2}$) av paricalcitol hos pediatrika patienter med CKD Stadie 3 och 4 var 13,3 ± 4,3 timmar respektive 15,2 ± 4,4 timmar.

Parikalciolvärdet för C_{max} , AUC och $t_{1/2}$ var lika mellan CKD Stadie 3 och Stadie 4 pediatrika patienter 10-16 år.

Kön

Parikalciols farmakokinetik efter enstaka doser i området 0,06 till 0,48 mikrogram/kg var könsberoende.

Leverinsufficiens

I en studie genomförd med parikalciol för intravenöst bruk jämfördes disposition av parikalciol (0,24 mikrog/kg) hos patienter med mild (n=5) och moderat (n=5) leverinsufficiens (enligt Child-Pugh-metod) med patienter med normal leverfunktion (n=10). Farmakokinetiken för obunden parikalciol i denna studie var likartad oberoende av grad av leverfunktion, som utvärderades. Någon dosjustering erfordras inte för patienter med mild till moderat leverinsufficiens. Hur svår leverinsufficiens påverkar parikalciols farmakokinetik har ej studerats.

Njurinsufficiens

Parikalciols farmakokinetik efter endoadministrering fastställs för patienter med CKD stadie 3 eller moderat njurinsufficiens (n=15, GFR=36,9 till 59,1 ml/min/1,73 m²), CKD stadie 4 eller allvarlig njurinsufficiens (n=14, GFR=13,1 till 29,4 ml/min/1,73 m²) och CKD 5 eller njursjukdom i slutstadium [n = 14 i hemodialys (HD) och n = 8 i peritonealdialys (PD)]. I likhet med endogent 1,25(OH)₂D₃, påverkades farmakokinetiken för parikalciol vid oral administration signifikant av njurinsufficiens, se Tabell 5. I jämförelse med friska personer, visade patienter med CKD stadie 3, 4 och 5 sänkt CL/F och ökad halveringstid.

Tabell 4. Jämförelse mellan farmakokinetiska parametrar (Medelvärde ± SD) hos patienter med olika stadier av njurinsufficiens och friska frivilliga

Farmakokinetisk parameter	Friska frivilliga	CKD Stadie 3	CKD Stadie 4	CKD Stadie 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Dos (mikrog/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
$t_{1/2}$ (h)	5,9 ± 2,8	16,8 ± 2,6	19,7 ± 7,2	13,9 ± 5,1	17,7 ± 9,6
f_u^* (%)	0,06 ± 0,01	0,06 ± 0,01	0,07 ± 0,02	0,09 ± 0,04	0,13 ± 0,08

* Mätt vid 15 nM parikalciolkoncentration.

Parikalciols farmakokinetiska profil vid kronisk njursjukdom, stadie 3 till 5 var jämförbar vid oral administrering av parikalciol kapslar. Därför erfordras inte någon dosjustering utöver vad som rekommenderas (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Påtagliga effekter vid toxicitetsstudier med upprepad dos till gnagare och hund kunde i allmänhet relateras till parikalciols kalcemiska aktivitet. Effekter som inte är relaterade till hyperkalcemi inkluderar minskat antal vita blodkroppar och tymusatrofi hos hund och ändrade APTT-värden (ökade hos hund och sänkta hos råtta). Förändringar av vita blodkroppar observerades inte vid kliniska prövningar av parikalciol. Parikalciol påverkade ej fertilitet hos råtta och det fanns inga tecken på teratogen effekt hos råtta och kanin. Höga doser av andra vitamin D-preparat som givits till dräktiga djur resulterade i teratogenicitet. Parikalciol visades påverka fetal livskraft samt bidra till en signifikant ökning av peri- och postnatal mortalitet hos råtta, när det gavs i toxiska doser till modern.

Parikalciol visade inte genotoxisk potential vid ett antal genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitetsstudier av gnagare indikerade ej specifika risker för humant bruk.

Administrerade doser och/eller systemisk exponering av parikalciol var något högre än terapeutiska doser/systemisk exponering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Etanol

Vattenfri

Butylhydroxitoluen;

Medellångkedjiga triglycerider

Kapselns skal:

Gelatin

Vattenfri glycerol

Titandioxid (E171)

1 mikrogram kapsel: järnoxid, svart (E172)

2 mikrogram kapsel: järnoxid, gul (E172); järnoxid, röd (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (PVC/PE/PVDC/Alu): 7, 28 eller 30 kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alternova A/S

Energivej 15

5260 Odense S

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

1 mikrogram: 31753

2 mikrogram: 31754

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.04.2015

Datum för den senaste förnyelsen: 04.02.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023.11.22