

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 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 hyperparatyreoidism 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 hyperparatyreoidism hos vuxna med kronisk njursjukdom stadie 5, som behandlas med hemodialys eller peritonealdialys.

4.2 Dosering och administreringssätt

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 basvärden 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 $\geq 30\%$, $\leq 60\%$	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) iakttas 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

serumkalций eller förhöjd Ca x P iakttas och om patienten behandlas med kalцийbaserad fosfatbindare, kan doseringen av fosfatbindare sänkas eller avbrytas, eller kan patienten överföras till behandling med icke-kalцийbaserad fosfatbindare.

Vid serumkalций > 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 dostitrering användas för patienter med kronisk njurinsufficiens stadie 3 och 4 och sekundär hyperparatyreos oavsett om de genomgått njurtransplantation eller inte. Efter initiering, under dostitrering och vid samtidig administrering av starka cytokrom P450 3A-inhiberare bör serumnivåerna av kalций och fosfor monitoreras noga.

Pediatrisk population:

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

CKD Stadie 3 och 4 (åldrarna 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.

Dostitrering

Efterföljande dosering ska individualiseras och baseras på iPTH, serumkalций 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

Paricalcitol ska inte ges till patienter som drabbats av vitamin D-toxicitet, hyperkalcemi, eller överkänslighet mot paricalcitol 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 eftersträfvade 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 paricalcitol på grund av ökad risk för hyperkalcemi och förhöjd Ca x P-produkt (se avsnitt 4.5).

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

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

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

Varning som gäller hjälpämnen:

Detta läkemedel innehåller 1,420 mg alkohol (etanol) per mjuk kapsel motsvarande 1,420 mg/kapsel. Mängden i en kapsel av detta läkemedel motsvarar mindre än 0,035 ml öl eller 0,014 ml vin.

Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ketokonazol: Det är känt att ketokonazol är en icke-specifik hämmare av flera cytokrom P450-enzym. Tillgängliga *in vivo*- och *in vitro*-data tyder på att ketokonazol kan interagera med enzymer som är ansvariga för paricalcitol och andra vitamin D-analogers metabolism.

Försiktighet ska iaktas när paricalcitol administreras tillsammans med ketokonazol. Effekten av multipla doser av ketokonazol (administrerat i doser om 200 mg två gånger dagligen (BID) under 5 dagar) på paricalcitol 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 paricalcitol administrerades (se avsnitt 4.4). Resultatet av denna studie tyder på att efter antingen oral eller intravenös administrering av paricalcitol är maximal ökning av paricalcitol AUC_{inf} på grund av läkemedelsinteraktion med ketokonazol sannolikt inte mer än tvåfaldig.

Inga specifika interaktionsstudier har utförts. Digitalistoxicitet potentieras av alla typer av hyperkalcemi, därför ska försiktighet iakttas när digitalis förskrivs tillsammans med parikalcitol.

Fosfat- eller vitamin D-relaterade läkemedel skall inte tas tillsammans med parikalcitol 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 bentoxicitet.

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 parikalcitol i gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd och därför ska parikalcitol användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt.

Amning:

Det är okänt om parikalcitol utsöndras i bröstmjolk. Djurstudier har visat att parikalcitol 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 parikalcitol kapslar från tre studier, och pediatrik erfarenhet från två studier. De vanligaste biverkningarna som rapporterats för patienter som behandlats med parikalcitol var hyperkalcemi och stegring av kalciumfosfatprodukt.

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

Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen hos barn, 10 år och äldre, är lik den som ses hos vuxna. Biverkningar hos patienter behandlade med paricalcitol 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:

Läkemedelsverket
Box 26

4.9 Överdoser

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

Behandling av patienter med klinisk signifikant hyperkalcemi innefattar omedelbar dosreduktion eller uppehåll i parikalcitolbehandling. 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.

Parikalcitol avlägsnas inte i klinisk signifikant omfattning vid dialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiparatyreodeamedel, ATC-kod: H05BX02

Verkningsmekanism

Parikalcitol 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 parikalcitol en selektiv vitamin D-receptor (VDR)-aktiverare. Parikalcitol uppreglerar selektivt VDR i bisköldkörteln utan att öka VDR i tarmen och är mindre aktiv vid benresorption. Parikalcitol uppreglerar också kalciumavkännande receptor i bisköldkörteln. Detta resulterar i att parikalcitol reducerar paratyreoideahormon (PTH)-nivåerna genom att hämma paratyreoideas proliferation och minska PTH-syntes och -sekretion, med minimal inverkan på kalcium- och fosfatnivåer. Parikalcitol verkar också direkt på bencellerna för att bibehålla benvolym och förbättra mineraliseringen. Korrekt 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 parikalcitol kapslar och 13 % av

patienter, som fick placebo ($p < 0,001$). Benspecifikt alkaliskt fosfatas i serum och serum-osteokalcin var signifikant sänkta ($p < 0,001$) hos patienter behandlade med parikalcitol kapslar i jämförelse med placebo, vilket associeras med korrektion av hög benomsättning på grund av sekundär hyperparatyreoidism. Någon försämring av njurfunktionsparametrarna för beräknad glomerulusfiltrationshastighet (med MDRD-formel) och serumkreatinin för patienter behandlade med parikalcitol kapslar i förhållande till placebobehandlade patienter kunde inte uppmätas. Signifikant fler patienter behandlade med parikalcitol kapslar fick reduktion av proteinuri, mätt med semikvantitativ teststicka, i jämförelse med placebobehandlade patienter.

Pediatrisk studie

Säkerheten och effekten av parikalcitol kapslar 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 parikalcitol kapslar 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 parikalcitolbehandlade patienterna och 89 % av placebopatienterna avslutade den 12 veckors blinda behandlingstiden.

Den initiala dosen av parikalcitol kapslar 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 placebopatienter behandlades med parikalcitol kapslar. 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 ≥ 30 % vid minst två konsekutiva tillfällen uppnåddes av 88 % av patienter behandlade med parikalcitol kapslar och 13 % av patienter, som fick placebo ($p < 0,001$).

Pediatrisk 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 placebogrupperna hade två på varandra följande 30 %-iga sänkningar av iPTH relaterat till basvärde. 71 % av patienterna i placebogrupperna fick utgå ur studien till följd av stora stegringar av iPTH-nivåer. Inga patienter i vare sig parikalcitol IV-gruppen eller placebogrupperna utvecklade hyperkalcemi. Det finns inga data över patienter under 5 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Parikalcitol absorberas väl. Hos friska vuxna frivilliga är absolut biotillgänglighet i medeltal approximativt 72 % efter oral administration av parikalcitol 0,24 mikrogram/kg; maximal plasmakoncentration (C_{max}) var 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) efter tre timmar, ytan under koncentrations-tidkurvan ($\text{AUC}_{0-\infty}$) 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 $\text{AUC}_{0-\infty}$ var oförändrade när parikalcitol administrerades tillsammans med fettrik måltid i jämförelse med fasta. Därför kan Parikalcitol Alternova kapslar tas oberoende av födointag.

Hos friska frivilliga steg C_{max} och $\text{AUC}_{0-\infty}$ för parikalcitol 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

Parikalcitol är i stor utsträckning bunden till plasmaproteiner (> 99 %). Förhållandet mellan koncentrationen av parikalcitol 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 mikrogram/kg parikalcitol till friska frivilliga var 34 liter.

Metabolism

Efter oral administration av en dos på 0,48 mikrogram/kg av ^3H -parikalcitol 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 parikalcitol, mindre

metaboliter detekterades i human plasma. En metabolit identifierades vara 24(R)-hydroxy-parikalcitol, medan den andra metaboliten var oidentifierad. 24(R)-hydroxy-parikalcitol är mindre aktiv i en *in vivo* råttmodell för PTH suppression.

In vitro data tyder på att parikalcitol 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

Parikalcitol elimineras primärt via hepatobiliär utsöndring.

Hos friska frivilliga var parikalcitols 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 parikalcitol.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Parikalcitols farmakokinetik har inte studerats hos patienter över 65 år.

Pediatrik population

Farmakokinetiken av en singeldos på 3 mikrogram av parikalcitol 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} $0,12 \pm 0,06$ ng/ml och $AUC_{0-\infty}$ $2,63 \pm 0,76$ ng·h/ml. Hos pediatrika patienter med CKD Stadie 4 var C_{max} $0,14 \pm 0,05$ ng/ml och $AUC_{0-\infty}$ $3,12 \pm 0,91$ ng·h/ml. Halveringstiden ($t_{1/2}$) av parikalcitol hos pediatrika patienter med CKD Stadie 3 och 4 var $13,3 \pm 4,3$ timmar respektive $15,2 \pm 4,4$ timmar.

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

Kön

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

Leverinsufficiens

I en studie genomförd med parikalcitol för intravenöst bruk jämfördes disposition av parikalcitol (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 parikalcitol 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 parikalcitols farmakokinetik har ej studerats.

Njurinsufficiens

Parikalcitols farmakokinetik efter endosadministrering 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)₂ D₃, påverkades farmakokinetiken för parikalcitol 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 5. Jämförelse mellan farmakokinetiska parametrar (Medelvärde $\pm$ 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 $\pm$ 1,0	1,8 $\pm$ 0,5	1,5 $\pm$ 0,4	1,8 $\pm$ 0,8	1,8 $\pm$ 0,8
t _{1/2} (h)	5,9 $\pm$ 2,8	16,8 $\pm$ 2,6	19,7 $\pm$ 7,2	13,9 $\pm$ 5,1	17,7 $\pm$ 9,6
f _u * (%)	0,06 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,01	0,07 $\pm$ 0,02	0,09 $\pm$ 0,04	0,13 $\pm$ 0,08

* Mätt vid 15 nM parikalcitolkoncentration.

Parikalcitols farmakokinetiska profil vid kronisk njursjukdom, stadie 3 till 5 var jämförbar vid oral administrering av parikalcitol 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 parikalcitols 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 provningar av parikalcitol.

Parikalcitol 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. Parikalcitol 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.

Parikalcitol 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 parikalcitol var något högre än terapeutiska doser/systemisk exponering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselns innehåll:

Etanol

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: 49868
2 mikrogram: 49869

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-03-17/2020-02-04

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-19