

1. LEGEMIDLETS NAVN

Paricalcitol Alternova 1 mikrogram kapsler, myke
Paricalcitol Alternova 2 mikrogram kapsler, myke

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver kapsel med Paricalcitol Alternova 1 mikrogram inneholder: 1 mikrogram parikalsitol
Hver kapsel med Paricalcitol Alternova 2 mikrogram inneholder: 2 mikrogram parikalsitol

Hjelpestoff med kjent effekt: Etanol 1,420 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk

1 mikrogram kapsel: grå, størrelse 2, ovale, myke gelatinkapsler
2 mikrogram kapsel: lysebrune, størrelse 2, ovale, myke gelatinkapsler

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Paricalcitol Alternova er indisert hos voksne og barn 10 til 16 år for forebygging og behandling av sekundær hyperparatyreoidisme forbundet med kronisk nyresykdom, stadiene 3 og 4.
Paricalcitol Alternova er indisert hos voksne pasienter for forebygging og behandling av sekundær hyperparatyreoidisme forbundet med kronisk nyresykdom, stadium 5 hos pasienter som gjennomgår hemodialyse eller peritonealdialyse.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kronisk nyresykdom (CKD) stadiene 3 og 4

Paricalcitol Alternova bør administreres én gang daglig, enten daglig eller tre ganger i uken hver annen dag.

Startdose

Startdosen beregnes på grunnlag av nivået av intakt paratyreoideahormon (iPTH) ved baseline.

Tabell 1. Startdose

Baseline iPTH-nivå	Daglig dose	Dose tre ganger pr. uke*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/liter)	1 mikrogram	2 mikrogram
> 500 pg/ml (56 pmol/liter)	2 mikrogram	4 mikrogram

* Administreres ikke oftere enn hver annen dag

Dosetitrering

Doseringen må være individualisert beregnet på grunnlag av nivået av serum- eller plasma-iPTH, med overvåkning av kalsium og fosfat i serum. Tabell 2 viser et forslag til fremgangsmåte ved dosetitrering.

Tabell 2. Dosetitrering

iPTH-nivå i forhold til baseline	Dosejustering ved 2 til 4 ukers intervaller	
	Daglig dose	Dose tre ganger pr. uke ¹
Samme eller økt	Øk med 1 mikrogram	Øk med 2 mikrogram
Redusert med < 30 %		
Redusert med $\geq 30\%$, $\leq 60\%$	Oppretthold	Oppretthold
Redusert med > 60 %	Reduser ² med 1 mikrogram	Reduser ² med 2 mikrogram
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/liter)		

¹ Skal ikke administreres oftere enn hver annen dag

² Dersom en pasient tar den laveste dosen daglig eller tre ganger pr. uke og en dosereduksjon er nødvendig, kan dosefrekvensen reduseres.

Kalsiumnivået i serum bør overvåkes nøye etter at behandlingen har startet og under perioder med dosetitrering. Dersom det observeres hyperkalsemi, eller vedvarende forhøyede kalsium-fosfat-produktnivåer større enn $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{liter}^2$), bør dosen av kalsiumbaserte fosfatbindere reduseres eller avbrytes. Alternativt kan dosen med Paricalcitol Alternova reduseres eller behandlingen midlertidig avbrytes. Dersom behandlingen avbrytes, bør ny oppstart av legemidlet skje ved en lavere dose, når serumkalsium- og kalsium-fosfat-produktnivåene er innenfor ønsket målområde.

Kronisk nyresykdom (CKD), stadium 5

Paricalcitol Alternova bør administreres 3 ganger pr. uke hver annen dag.

Startdose

Den initiale dosen av Paricalcitol Alternova i mikrogram er beregnet på grunnlag av en baseline iPTH-nivå ($\text{pg/ml}/60$ [$\text{pmol/liter}/7$] opptil en initial maksimumsdose på 32 mikrogram.

Dosetitrering

Påfølgende dosering bør individualiseres og beregnes på grunnlag av nivåene av iPTH, kalsium og fosfat i serum.

En foreslått titreringsdose for parikalsitol kapsler er basert på følgende formel:

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

ELLER

$$\text{Titreringsdose (mikrogram)} = \frac{\text{siste iPTH-nivå (pmol/liter)}}{7}$$

Nivåene av kalsium og fosfat i serum bør overvåkes nøye etter oppstart, under perioder med dosetitrering og ved samtidig administrering av sterke P450 3A-hemmere. Hvis det observeres forhøyet serumkalsium og forhøyet Ca x P-produkt og pasienten bruker en kalsiumbasert fosfatbinder, kan dosen av fosfatbinderen reduseres eller behandlingen avbrytes, eller pasienten kan gå over til en ikke-kalsiumbasert fosfatbinder.

Hvis serumkalsium $> 11,0 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/liter}$) eller Ca x P-produkt $> 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{liter}^2$) eller iPTH $\leq 150 \text{ pg/ml}$, bør dosen reduseres med 2 til 4 mikrogram, avhengig av dosen som ble kalkulert på bakgrunn av siste iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/liter)] Hvis framtidige justeringer er

nødvendig, bør dosen av parikalsitol kapsler reduseres eller behandlingen avbrytes inntil disse parameterne er normale.

Når iPTH nærmer seg ønsket målområde (150-300 pg/ml) kan små, individualiserte dosejusteringer være nødvendig for å oppnå en stabil iPTH. I tilfeller hvor måling av iPTH, Ca eller P skjer sjeldnere enn én gang pr. uke, kan et mer beskjedent forhold mellom startdose og titreringsdose være berettiget.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det finnes ingen erfaringer med pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2).

Nyretransplantasjon

Post-nyretransplanterte pasienter med CKD-stadiene 3 og 4 og sekundær hyperparatyreoidisme ble ikke undersøkt i kliniske fase 3-studier. Basert på publisert litteratur er startdosen og dosetitreringsalgoritmen for pasienter med post-transplantasjon CKD-stadiene 3 og 4 og sekundær hyperparatyreoidisme den samme som for pasienter født med CKD-stadiene 3 og 4 og sekundær hyperparatyreoidisme. Nivåene av kalsium og fosfat i serum bør overvåkes nøye etter oppstart, under perioder med dosetitrering og ved samtidig administrering av sterke cytokrom P450 3A-hemmere.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Paricalcitol Alternova kapsler hos barn under 10 år har ennå ikke blitt fastslått.

CKD trinn 3 og 4 (alderen 10 til 16 år gammel)

Startdose

Den anbefalte startdosen med paricalcitol kapsler er 1 mikrogram administrert tre ganger i uken, ikke hyppigere enn annenhver dag.

Dose titrering

Senere dosering bør individualiseres og baseres på iPTH-, serumkalsium- og fosfornivåer for å opprettholde et iPTH-nivå mellom 35 og 69 pg/ml (trinn 3) eller 70 og 110 pg/ml (trinn 4). Paricalcitol-dosen kan økes i trinn på 1 mikrogram hver fjerde uke, og opprettholde behandlingen tre ganger per uke. Når som helst kan dosen reduseres med 1 mikrogram eller kan holdes hvis pasienten får en dose på 1 mikrogram. Paricalcitol kan stoppes hvis pasienten trenger reduksjon mens han får 1 mikrogram tre ganger per uke, og fortsetter når det er aktuelt. Maksimal dose administrert i den kliniske studien var 7 mikrogram per dose.

CKD trinn 5

Effekten av Paricalcitol Alternova hos barn med CKD trinn 5 er ikke fastslått.

Eldre

Ingen forskjell i sikkerhet og effekt er observert mellom eldre pasienter (65 – 75 år) og yngre pasienter, men større følsomhet hos noen eldre pasienter kan ikke utelukkes.

Administrasjonsmåte

Paricalcitol Alternova kan tas sammen med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Parikalsitol skal ikke gis til pasienter med vitamin D-forgiftning, hyperkalsemi eller overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Undertrykking av paratyreoideahormon kan resultere i forhøyet kalsiumnivå og kan føre til metabolsk bensykd. Monitorering og individuell dosetitrering av pasientene kreves for å oppnå passende fysiologiske endepunkter.

Hvis det utvikles klinisk betydningsfull hyperkalsemi og pasienten får kalsiumbaserte fosfatbindere, bør dosen av den kalsiumbaserte fosfatbinderen reduseres eller behandlingen avbrytes.

Kronisk hyperkalsemi kan være assosiert med generalisert, vaskulær forkalkning og annen bløtvevsforkalkning.

Det bør ikke tas fosfat- eller vitamin D-relaterte legemidler samtidig med parikalsitol pga. økt risiko for hyperkalsemi og Ca x P-produktstigning (se pkt. 4.5).

Hyperkalsemi, uansett årsak, kan føre til digitalisforgiftning. Derfor bør det vises forsiktighet når digitalis forskrives samtidig med parikalsitol (se pkt. 4.5).

I likhet med andre vitamin D-reseptor-aktivatorer, kan parikalsitol øke serumkreatinin (og dermed redusere estimert GFR [eGFR]) hos predialysepasienter uten å endre sann glomerulær filtrasjonshastighet (GFR).

Forsiktighet bør utvises ved samtidig administrering av parikalsitol med ketokonazol (se pkt. 4.5).

Forsiktighet i forbindelse med hjelpestoffer:

Dette legemidlet inneholder 1,420 mg alkohol (etanol) i hver myke kapsel. Dette tilsvarer 1,420 mg/kapsel. Mengden per kapsel av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 0,035 ml øl eller 0,014 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ketokonazol: ketokonazol er kjent som en ikke-spesifikk hemmer av flere cytokrom P450-enzym. Tilgjengelige *in vivo* og *in vitro* data tyder på at ketokonazol kan interagere med enzymer som er ansvarlige for metabolismen til parikalsitol og andre vitamin D-analoger. Forsiktighet må utvises ved dosering av parikalsitol sammen med ketokonazol. Effekten av flere doser ketokonazol gitt som 200 mg, to ganger daglig i 5 dager, på farmakokinetikken til parikalsitol kapsel er studert hos friske frivillige. Parikalsitols C_{maks} var veldig lite påvirket men $AUC_{0-\infty}$ var ca. doblet i nærvær av ketokonazol. Den gjennomsnittlige halveringstiden til parikalsitol var 17,0 timer i nærvær av ketokonazol sammenlignet med 9,8 timer når parikalsitol var gitt alene (se pkt. 4.4). Resultatene fra denne studien viser at etter administrering av enten oralt eller intravenøst parikalsitol er den maksimale forsterkningen av parikalsitols AUC_{inf} , fra en interaksjon med ketokonazol, sannsynligvis ikke større enn to ganger.

Spesifikke interaksjonsstudier ble ikke utført. Hyperkalsemi, uansett årsak, kan forsterke digitalisforgiftning. Derfor bør det utvises forsiktighet når digitalis forskrives samtidig med parikalsitol.

Fosfat- eller vitamin D-relaterte legemidler bør ikke tas samtidig med parikalsitol pga. økt risiko for hyperkalsemi og Ca x P-produktstigning (se pkt. 4.4).

Høye doser av preparater som inneholder kalsium eller tiaziddiuretika kan øke risikoen for hyperkalsemi.

Legemidler som inneholder magnesium (f.eks. antacida) bør ikke tas samtidig med vitamin D-preparater siden hypermagnesemi kan forekomme.

Legemidler som inneholder aluminium (f.eks. antacida, fosfatbindere) bør ikke administreres sammen med vitamin D-legemidler siden forhøyet aluminiumnivå i blod og aluminiumtoksisitet i skjelettet kan forekomme.

Legemidler som svekker absorpsjonen av fettløselige vitaminer fra tarm, som f.eks. kolestyramin, kan påvirke absorpsjonen av Paricalcitol Alternova kapsler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av parikalsitol hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Potensiell risiko hos mennesker er ikke kjent og parikalsitol bør derfor ikke brukes med mindre det er strengt nødvendig.

Amming

Det er ikke kjent hvorvidt parikalsitol skilles ut i morsmelk. Dyrestudier viser at parikalsitol og dets metabolitter utskilles i brystmelk i små mengder. Tatt i betraktning nytten av amming for barnet og nytten av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Paricalcitol Alternova skal avsluttes/avstås fra.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Parikalsitol har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av parikalsitol kapsler har vært evaluert i tre 24-ukers, dobbelblinde placebokontrollerte, kliniske multisenter-studier med 220 voksne CKD-pasienter i stadiene 3 og 4 og i en 12-ukers, dobbelblindet, placebokontrollert, klinisk multisenter-studie med 88 voksne CKD-pasienter i stadium 5. I tillegg har det blitt utført tre ytterligere studier med parikalsitol kapsler etter markedsføring av legemidlet, og pediatrik erfaring fra to studier. De hyppigst rapporterte bivirkningene for pasienter behandlet med parikalsitol var hyperkalsemi og økning av kalsium-fosfat-produkt. I stadier 3/4 og 5 i de kliniske studiene var forekomsten av hyperkalsemi, parikalsitol (3/167, 2 %) mot placebo (0/137, 0 %) og forhøyet kalsium-fosfat parikalsitol (19/167, 11 %) mot placebo (8/137, 6 %).

Bivirkningstabell

Alle bivirkninger som var forbundet med parikalsitol kapsler, er vist i tabell 3 ved MedDRAs organklasser, bivirkning og frekvens. Følgende frekvenskategorier er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 3. Bivirkninger rapportert med parikalsitol kapsler i kliniske studier og etter markedsføring

Organklasser	Frekvens*	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Mindre vanlige	Pneumoni
Forstyrrelser i immunsystemet	Mindre vanlige	Hypersensitivitet
	Ikke kjent *	Angioødem, larynksødem
Endokrine sykdommer	Mindre vanlige	Hypoparatyreoidisme

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	Hyperkalsemi, hyperfosfatemi
	Mindre vanlige	Redusert appetitt, hypokalsemi
Nevrologiske sykdommer	Mindre vanlige	Svimmelhet, dysgeusi, hodepine
Hjertesykdommer	Mindre vanlige	Palpitasjoner
Gastrointestinale sykdommer	Mindre vanlige	Magebesvær, smerter i øvre del av magen, forstoppelse, diaré, munntørrhet, gastrointestinal reflukssykdom, kvalme, oppkast
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Akne, pruritus, utslett, urtikaria
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Muskelspasmer, myalgi
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Mindre vanlige	Brystømhet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Mindre vanlige	Asteni, malaise, perifert ødem, smerter
Undersøkelser	Vanlige	Forhøyet kalsium-fosfat- produkt
	Mindre vanlige	Økt kreatinin i blod [†] , abnormaliteter i leverenzym

*Bivirkningsfrekvens etter markedsføring kan ikke anslås og har blitt rapportert som "Ikke kjent".

[†]Denne bivirkningen har blitt observert i studier hos predialyse pasienter (se også pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

Hos barn 10 år og eldre er sikkerhetsprofilen lik den som er sett hos voksne. Bivirkninger for pasienter behandlet med paricalcitol var hyperkalsemi (4/47, 9%), hyperfosfatemi (2/47, 4%), hodepine (1/47, 2%) og kvalme (1/47, 2%).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdreven administrering av parikalsitol kapsler kan føre til hyperkalsemi, hyperkalsiuri, hyperfosfatemi og betydelig undertrykking av paratyroideahormon. Høyt inntak av kalsium og fosfat samtidig med parikalsitol kapsler kan føre til lignende avvik.

Behandling av pasienter med klinisk signifikant hyperkalsemi består av umiddelbar dosereduksjon eller avbrytelse av behandlingen med parikalsitol og inkluderer en lavkalsiumdiett, fjerning av kalsiumtilskudd, mobilisering av pasient, være oppmerksom på væske og elektrolyttbalanse, vurdering av elektrokardiografiske abnormaliteter (kritisk hos pasienter som får digitalis) og hemodialyse og peritonealdialyse mot et kalsiumfritt dialysat.

Sykdomstegn og symptomer på vitamin D-forgiftning assosiert med hyperkalsemi inkluderer:

Tidlige: Svakheter, hodepine, søvnighet, kvalme, oppkast, munntørhet, forstoppelse, muskelsmerter, skjelettsmerter og metallsmak.

Sene: Anoreksi, vekttap, konjunktivitt (forkalking), pankreatitt, fotofobi, rhinoré, pruritus, hypertermi, redusert libido, forhøyet blod-urea-nitrogen, hyperkolesterolemi, forhøyede ASAT- og ALAT-verdier, ektopisk forkalking, hypertensjon, hjertearytmi, trøtthet, død og i sjeldne tilfeller merkbare psykose.

Kalsiumnivået i serum bør kontrolleres ofte inntil normalt kalsiumnivå oppnås.

Parikalsitol fjernes ikke i betydelig grad ved dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiparathyreoideamidler, ATC-kode: H05B X02

Virkningsmekanisme

Parikalsitol er en syntetisk, biologisk aktiv vitamin D-analog av kalsitriol med modifisert sidekjede (D_2) og A (19-nor) ring. I motsetning til kalsitriol, er parikalsitol en selektiv vitamin D-reseptor (VDR)-aktivator. Parikalsitol oppregulerer VDR selektivt i paratyreoideakjertelen uten å øke VDR i tarmen og er mindre aktiv på benresorpsjonen. Parikalsitol oppregulerer også kalsium-følsom-reseptor (CaSR) i paratyreoidea-kjertelen. Som et resultat reduserer parikalsitol nivået av paratyreoideahormon (PTH) ved å hemme paratyreoideaproliferasjon og redusere PTH-syntese og -sekresjon med begrenset innvirkning på kalsium- og fosfatnivåene, og kan virke direkte på benceller og derved vedlikeholde benvolum og forbedre overflatemineralisering. Ved å korrigere unormale PTH-verdier, og dermed normalisere kalsium- og fosfathomeostasen, kan man forebygge eller behandle metabolske bensykdommer assosiert med kronisk nyresvikt.

Klinisk effekt

Kronisk nyresykdom, stadiene 3-4

Pivotal studier, voksne

Det primære effekt-endepunktet av minst to etterfølgende ≥ 30 % reduksjoner fra baseline iPTH ble oppnådd hos 91 % av pasientene som ble behandlet med parikalsitol kapsler og hos 13 % av pasientene som fikk placebo ($p < 0,001$). Benspesifikke alkalisk fosfatase slik som osteokalsin i serum ble signifikant redusert ($p < 0,001$) hos pasienter som ble behandlet med parikalsitol kapsler sammenlignet med placebopasienter. Dette er assosiert med en korrigering i høy ben-turnover pga. sekundær hyperparatyreoidisme. Ingen svekkelse i nyrefunksjonens parametere som beregnet glomerulær filtrasjonshastighet (via MDRD-formel) og serumkreatinin, ble oppdaget hos pasienter som ble behandlet med parikalsitol kapsler sammenlignet med placebopasienter. Betydelig flere pasienter som ble behandlet med parikalsitol kapsler opplevde en reduksjon i urinprotein, målt med semikvantitativ «dipstick», sammenlignet med pasienter behandlet med placebo.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten og effekten av paricalcitol kapsler ble evaluert i en 12-ukers, dobbeltblind, placebokontrollert, randomisert multisenterstudie hos pediatriske pasienter i alderen 10 til 16 år med CKD trinn 3 og 4. Totalt 18 pasienter fikk paricalcitol kapsler og 18 pasienter fikk placebo i løpet av den blindede fasen av studien. Gjennomsnittsalderen for pasientene var 13,6 år, 69% var menn, 86% var kaukasiske og 8% var asiatiske. Syttito prosent (72%) av de parikalsitolbehandlede pasientene og 89% av placebopasientene fullførte den 12 ukers blindede behandlingsperioden.

Startdosen med paricalcitol kapsler var 1 mikrogram tre ganger i uken. iPTH-, kalsium- og fosfor nivåer ble overvåket hver 2.-4. uke med et mål om å opprettholde nivåer innen KDOQI-målområdet for CKD-trinn 3 og 4. Fra og med behandlingsuke 4 kan dosene ha blitt økt i trinn på 1 mikrogram hver 4. uke basert ved sikkerhetsobservasjoner og evalueringer av blodkjemi. Dosen kan

reduseres med 1 mikrogram eller holdes hvis pasienten når som helst fikk en 1 mikrogram dose. Maksimal tillatt dose var 3 mikrogram tre ganger i uken.

Etter den 12-ukers blindede fasen ble 13 paricalcitol-pasienter og 16 placebopasienter behandlet med åpne paricalcitol-kapsler. Selv om den maksimalt tillatte dosen var 16 mikrogram tre ganger i uken, var den høyeste dosen som ble administrert 7 mikrogram tre ganger i uken.

Det primære effektendepunktet var andelen av trinn 3 og 4 pasienter som oppnådde to påfølgende $\geq 30\%$ reduksjoner fra baseline i iPTH-nivåer. Endelig iPTH innenfor KDOQI målområder ble også evaluert. Resultatene er vist i tabell 4.

Tabell 4. Pediatrisk studie - Endringer i iPTH fra baseline i CKD trinn 3 og 4

Fase/behandling	To påfølgende $\geq 30\%$ reduksjoner fra baseline i iPTH-nivåer	Endelig iPTH innenfor KDOQI Target Ranges *
Blindet Fase		
Placebo	0/18 (0%)	2/18 (11.1%)
Paricalcitol	5/18 (27.8%)**	6/18 (33.3%)***
Open-label Fase		
Placebo til Paricalcitol	7/16 (43.8%)**	6/16 (37.5%)**
Paricalcitol til Paricalcitol	5/13 (38.5%)**	2/13 (15.4%)**
* CKD trinn 3: 35 to 69 pg/ml; CKD trin 4: 70 to 110 pg/ml. ** $p < 0.05$ sammenlignet med placebo *** $p = 0.128$ sammenlignet med placebo		

I løpet av den blinde fasen var forskjellen mellom gruppene i gjennomsnittlig endring fra baseline iPTH til hvert besøk etter baseline statistisk signifikant ($p < 0,05$). Tilsvarende var forskjellen mellom gruppe i gjennomsnittlig prosentendring fra baseline til hvert postbaseline-besøk statistisk signifikant ($p < 0,05$). Ingen av de andre sekundære effektanalysene hadde en statistisk signifikant forskjell mellom gruppene.

Kronisk nyresykdom, stadium 5

Pivotal studier, voksne

Det primære effekt-endepunktet av minst to etterfølgende $\geq 30\%$ reduksjoner fra baseline iPTH ble oppnådd hos 88 % av pasientene som ble behandlet med parikalsitol kapsler og hos 13 % av pasientene som fikk placebo ($p < 0,001$).

Pediatriske kliniske data for parikalsitolinjeksjon (i.v.)

Sikkerhet og effekt av parikalsitol injeksjon (i.v.) ble undersøkt i en 12-ukers randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 29 pediatriske pasienter i alderen 5 til 19 år, med nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) og på hemodialyse. De seks yngste pasientene som ble behandlet med parikalsitol i.v. i studien var mellom 5 – 12 år. Den initiale dosen av parikalsitol i.v. var 0,04 mikrogram/kg 3 ganger pr. uke, basert på et baseline iPTH-nivå på mindre enn 500 pg/ml, eller 0,08 mikrogram/kg 3 ganger pr. uke basert på et baseline iPTH-nivå på ≥ 500 pg/ml. Dosen av parikalsitol i.v. ble justert i trinn på 0,04 mikrogram/kg basert på serumnivåene av iPTH, kalsium og Ca x P. 67 % av pasientene som ble behandlet med parikalsitol i.v. og 14 % av placebopasientene fullførte studien. 60 % av pasientene i gruppen med parikalsitol i.v. hadde to etterfølgende reduksjoner på 30 % fra baseline iPTH sammenlignet med 21 % av pasientene i placebogruppen. 71 % av pasientene i placebogruppen avbrøt studien pga. usedvanlig store stigninger i iPTH-nivå. Ingen pasienter, verken i gruppen med parikalsitol i.v. eller placebo, utviklet hyperkalsemi. Ingen data er tilgjengelig for pasienter under 5 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Parikalsitol absorberes godt. Hos friske voksne frivillige som fikk 0,24 mikrogram/kg parikalsitol oralt, var den absolutte gjennomsnittlige biotilgjengeligheten ca. 72 %, maksimum plasmakonsentrasjon (C_{maks}) var 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) etter 3 timer og arealet under kurven ($AUC_{0-\infty}$) var 5,25 ng*t/ml (12,60 pmol*t/ml). Den absolutte gjennomsnittlige biotilgjengeligheten til parikalsitol hos pasienter på hemodialyse (HD) og peritonealdialyse (PD) er på henholdsvis 79 % og 86 % med den øvre grensen på 95 % konfidensintervall på henholdsvis 93 % og 112 %. En matinteraksjonsstudie med friske frivillige viste at C_{maks} og $AUC_{0-\infty}$ var uforandret når parikalsitol ble gitt sammen med fet mat sammenlignet med på fastende mage. Derfor kan Paricalcitol Alternova kapsler tas uavhengig av måltid.

C_{maks} og $AUC_{0-\infty}$ til parikalsitol økte proporsjonalt over doseområdet 0,06 til 0,48 mikrogram/kg hos friske frivillige. Etter flere doser, enten daglig eller tre ganger pr. uke, hos friske frivillige, ble steady state oppnådd innen 7 dager.

Distribusjon

Parikalsitol er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99 %). Konsentrasjonsforholdet for parikalsitol i blod og i plasma er gjennomsnittlig 0,54 i konsentrasjonsområdet 0,01 til 10 ng/ml (0,024 til 24 pmol/ml). Dette viser at veldig små mengder av legemidlet er bundet til blodlegemer.

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum etter en dose parikalsitol på 0,24 mikrogram/kg hos friske voksne frivillige var 34 liter.

Biotransformasjon

Etter en peroral dose av 3H -parikalsitol på 0,48 mikrogram/kg ble modersubstansen metabolisert i stor grad. Bare 2 % av dosen ble utskilt uforandret i feces og modersubstansen ble ikke gjenfunnet i urin. Ca. 70 % av radioaktiviteten ble utskilt i feces og 18 % i urin. Mesteparten av systemisk eksponering var fra modersubstansen. To mindre metabolitter, relatert til parikalsitol, ble funnet i humant plasma. En metabolitt ble identifisert som 24(R)-hydroksyparikalsitol mens den andre metabolitten forble uidentifisert. 24(R)-hydroksyparikalsitol er mindre aktiv enn parikalsitol i en *in vivo* rottemodell av PTH-hemming.

In vitro data antyder at parikalsitol blir metabolisert av flere hepatiske og ikke-hepatiske enzymer, inkludert mitokondriell CYP24, samt CYP3A4 og UGT1A4. De identifiserte metabolittene er bl.a. produkter etter 24(R)-hydroksylering, 24,26- og 24,28-dihydroksylering og direkte glukuronidering.

Eliminasjon

Paricalcitol elimineres primært via hepatobiliær utskillelse.

Hos friske frivillige er den gjennomsnittlige halveringstiden til parikalsitol fem til sju timer i det studerte doseområdet på 0,06 til 0,48 mikrogram/kg. Akkumuleringssnivået var i overensstemmelse med halveringstiden og doseringsfrekvensen. Hemodialyse har ingen vesentlig effekt på parikalsitols eliminering.

Spesielle pasientgrupper

Eldre

Farmakokinetikken til parikalsitol er ikke undersøkt hos pasienter eldre enn 65 år.

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til en enkelt dose på 3 mikrogram paricalcitol ble karakterisert hos pediatriske pasienter med CKD trinn 3 (n = 6) og trinn 4 (n = 6) i alderen 10 til 16 år. Hos CKD trinn 3 pediatriske pasienter var C_{max} $0,12 \pm 0,06$ ng/ml og $AUC_{0-\infty}$ var $2,63 \pm 0,76$ ng · h/ml. Hos CKD trinn 4 hos barn var C_{max} $0,14 \pm 0,05$ ng/ml og $AUC_{0-\infty}$ var $3,12 \pm 0,91$ ng · h/ml. $T_{1/2}$ av paricalcitol i CKD trinn 3 og 4 hos barn var henholdsvis $13,3 \pm 4,3$ timer og $15,2 \pm 4,4$ timer. Paricalcitol C_{max} , AUC og $t_{1/2}$ -verdier var like mellom trinn 3 og trinn 4 CKD pediatriske pasienter i alderen 10-16 år.

Kjønn

Farmakokinetikken til parikalsitol administrert i enkeltdoser fra 0,06 til 0,48 mikrogram/kg er uavhengig av kjønn.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie som ble utført med parikalsitol injeksjon, var fordelingen av parikalsitol (0,24 mikrogram/kg) sammenlignet i pasienter med lett (n = 5) og moderat (n = 5) nedsatt leverfunksjon (iht. Child-Pugh-metoden) og pasienter med normal leverfunksjon (n = 10). Farmakokinetikken til ubundet parikalsitol var lik for alle de leverfunksjonene som ble undersøkt i denne studien. Ingen dosejustering var nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Det er ikke undersøkt hvordan alvorlig nedsatt leverfunksjon påvirker farmakokinetikken til parikalsitol.

Nedsatt nyrefunksjon

Parikalsitols farmakokinetikk etter administrering av enkeltdoser er beskrevet hos pasienter med CKD stadium 3 eller moderat nedsatt nyrefunksjon (n = 15, GFR = 36,9 til 59,1 ml/min/1,73 m²), CKD stadium 4 eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (n = 14, GFR = 13,1 to 29,4 ml/min/1,73 m²), og CKD stadium 5 eller nyresykdom i sluttstadiet [n = 14 i hemodialyse (HD) og n = 8 i peritonealdialyse (PD)]. Lik den endogene 1,25(OH)₂ D₃, ble farmakokinetikken til parikalsitol etter oral administrering signifikant påvirket av nedsatt nyrefunksjon, som vist i tabell 5. Sammenlignet med friske pasienter har pasienter med CKD i stadiene 3, 4 og 5 vist redusert CL/F og økt halveringstid.

Tabell 4. Sammenligning av gjennomsnittlig ± SD farmakokinetiske parametere i forskjellige stadier av nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med friske frivillige

Farmakokinetisk parameter	Friske frivillige	CKD Stadium 3	CKD Stadium 4	CKD Stadium 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Dose (mikrogram/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F (L/t)	3,6 ± 1,0	1,8 ± 0,5	1,5 ± 0,4	1,8 ± 0,8	1,8 ± 0,8
t _{1/2} (t)	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

* Målt ved en parikalsitolkonsentrasjon på 15 nM.

Etter oral administrering av parikalsitol kapsler var den farmakokinetiske profilen til parikalsitol ved stadiene 3 til 5 av kronisk nyresykdom, sammenlignbare. Derfor er ingen spesielle dosejusteringer nødvendig ut over de som er anbefalt (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Fremtredende funn i toksisitetstudier med gjentatt dosering hos gnagere og hunder skyldtes vanligvis parikalsitols kalsemiske aktivitet. Effekter som ikke er åpenbart forbundet med hyperkalsemi omfattet reduksjon i antallet hvite blodlegemer og atrofi av tymus hos hunder, og endret APTT-verdi (økt hos hunder og redusert hos rotter). Forandringer i antallet hvite blodlegemer ble ikke observert i kliniske studier med parikalsitol.

Parikalsitol påvirket ikke fruktbarheten hos rotter og det var heller ikke tegn på teratogen aktivitet hos rotter eller kaniner. Høye doser av andre vitamin D-forbindelser gitt under drektighet hos dyr, fører til teratogenese. Parikalsitol ble vist å påvirke fosterets overlevelse, samt å gi en signifikant økning av perinatal og postnatal mortalitet hos nyfødte rotter når det ble administrert i doser som var toksiske for moren.

Parikalsitol viste ikke gentoksisk potensiale i *in vitro* og *in vivo* testing av gentoksisitet.

Karsinogenitetsstudier med gnagere indikerte ingen spesiell risiko ved bruk hos mennesker.

Doser som ble gitt og/eller den systemiske eksponering for parikalsitol var noe høyere enn terapeutiske doser/systemisk eksponering.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold:

Etanol

Butylhydroksytoluen

Triglyserider av middels kjedelengde

Kapselskall:

Gelatin

Glyserol, vannfri

Titandioksid (E171)

1 mikrogram kapsler: jernoksid, svart

2 mikrogram kapsler: jernoksid, gult (E 172) jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blister (2 lag: PVC/PE/PVDC og AquaBa160/Alu).

Hver eske inneholder 7, 28 eller 30 kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alternova A/S

Lodshusvej 11

4230 Skælskør

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

1 mikrogram: 13-9719

2 mikrogram: 13-9720

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 20. mars 2015

Dato for siste fornyelse: 04. februar 2020

10. OPPDATERINGSDATO

11.03.2024