

12. juli 2018

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Paricalcitol "Pharmathen", injektionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

28325

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Paricalcitol "Pharmathen"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

2 mikrogram/ml

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 2 mikrogram paricalcitol.

Hver 1 ml ampuller indeholder 2 mikrogram paricalcitol.

Hver 2 ml ampuller indeholder 4 mikrogram paricalcitol.

5 mikrogram/ml

Hver ml injektionsvæske, opløsning indeholder 5 mikrogram paricalcitol.

Hver 1 ml ampuller indeholder 5 mikrogram paricalcitol.

Hver 2 ml ampuller indeholder 10 mikrogram paricalcitol.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Ethanol (20 % v/v).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Injektionsvæske, opløsning

En klar og farveløs, vandig opløsning fri for synlige partikler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Paricalcitol anvendes til voksne til forebyggelse og behandling af sekundær hyperparathyreoidisme hos patienter med kronisk nyresvigt, som gennemgår hæmodialyse.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Voksne

*1) Initial dosis bør beregnes på baggrund af baseline parathyroideahormon (PTH)-niveauet*

Den initiale paricalcitol-dosis udregnes efter følgende formel:

Initial dosis (mikrogram) = baseline intakt (PTH)-niveau i pmol/l

8

ELLER:

= baseline intakt (PTH)-niveau i pg/ml

80

og indgives højst hver anden dag som en intravenøs (i.v.) bolus-dosis i forbindelse med dialyse.

I kliniske studier var den maksimale forsvarligt indgivne dosis helt oppe på 40 mikrogram.

*2) Dosistitrering*

Det accepterede fastlagte PTH-område for dialysepatienter med nyreinsufficiens i slutfasen ligger ikke mere end 1,5–3 gange højere end den ikke-uræmiske øvre grænse for raske 15,9-31,8 pmol/l (150-300 pg/ml) for intakt PTH. Tæt overvågning og individuel dosistitrering er nødvendig for at opnå acceptable fysiologiske endpoints. I forbindelse med hypercalcæmi eller ved vedvarende forhøjede, korrigerede Ca x P-produkt over 5,2 mmol2/dl2 (65 mg2/dl2), bør dosis af lægemidlet reduceres eller behandlingen afbrydes, indtil disse analyseparametre er normaliseret. Derefter kan indgift af paricalcitol genoptages i en lavere dosis. Dosen kan eventuelt nedsættes i takt med, at PTH-niveauet falder som reaktion på behandlingen.

Nedenstående tabel anbefales til dosistitrering:

|  |  |
| --- | --- |
| **Anbefalede retningslinier for dosering**  **(Dosis justeres med 2 til 4 ugers interval)** | |
| **iPTH-niveau relativt til baseline** | **Paricalcitol dosisjustering** |
| Samme eller øget | Øg med 2-4 mikrogram |
| Faldet med < 30 % |  |
| Faldet med ≥ 30 %, ≤ 60 % | Ingen ændring |
| Faldende med > 60 % | Nedsæt med 2-4 mikrogram |
| iPTH<15,9 pmol/l ( 150 pg/ml) |  |

Efter fastsættelsen af dosen skal serumcalcium- og fosfat-niveauerne måles mindst 1 gang månedligt. Det anbefales at måle intakt PTH-niveauet i serum hver tredje måned. Det kan være påkrævet at foretage hyppigere laboratorietests i perioder, hvor paricalcitol-dosen tilpasses.

Nedsat leverfunktion

Ubundne koncentrationer af paricalcitol hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion ligner koncentrationen hos raske personer, og dosistilpasning er således ikke nødvendig hos denne patientpopulation. Der er ingen erfaringer med patienter med svær nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk anvendelse (0-18 år)

Paricalcitols sikkerhed og effekt hos børn er ikke fastlagt. Der findes ingen tilgængelig dokumentation vedrørende børn under 5 år. Den nuværende tilgængelige dokumentation vedrørende pædiatriske patienter er beskrevet under pkt. 5.1, men der kan ikke laves nogen anbefaling om en dosering.

Ældre (> 65 år)

I fase III-studierne er der kun begrænset erfaring med indgivelse af paricalcitol hos 65-årige og derover. I disse studier var der ingen overordnet sikkerheds- og effektforskel mellem 65-årige patienter eller derover og yngre patienter.

**Administration**

Paricalcitol injektionsvæske indgives via hæmodialyseadgangen.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive indholdsstof eller over for et eller flere af hjælpe­stofferne anført i pkt. 6.1.

D-vitamin-toksicitet.

Hypercalcæmi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Oversupression af parathyroideahormon kan forårsage stigninger i serum-calcium-niveauet og føre til metabolisk knoglesygdom. Tæt overvågning og individuel dosistitrering er nødvendig for at opnå acceptable fysiologiske endpoints.

Udvikles klinisk signifikant hypercalcæmi hos patienter i behandling med calciumholdige phosphatbindere bør dosis af disse nedsættes eller behandlingen afbrydes.

Kronisk hypercalcæmi kan være forbundet med generel vaskulær forkalkning og anden forkalkning af bindevæv.

Digitalisforgiftning potenseres af hypercalcæmi, og der bør derfor udvises forsigtighed ved samtidig ordination af digitalis og paricalcitol.

Samtidig administration af paricalcitol med ketoconazol bør ske med forsigtighed (se pkt. 4.5).

Produktet indeholder 20 % v/v ethanol (alkohol). Hver dosis kan indeholde op til 1,3 g ethanol, hvilket kan være skadeligt for personer med alkoholproblemer. Den skadelige effekt bør overvejes før behandling af gravide, ammende kvinder, børn og højrisikogrupper som patienter med leverlidelser og epilepsi.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke foretaget interaktionsforsøg med paricalcitol injektionsvæske. Der er imidlertid udført interaktionsforsøg mellem ketoconazol og paricalcitol kapsler.

Phosfat- eller D-vitamin-holdige præparater bør ikke indtages sammen med paricalcitol på grund af den øgede risiko for hypercalcæmi og forhøjet Ca x P-produkt.

Store doser af calciumholdige præparater eller thiazid-diuretika kan øge risikoen for hypercalcæmi.

Præparater, der indeholder aluminium (f.eks. antacida, phosphatbindere), bør ikke indgives kronisk sammen med D-vitamin-præparater på grund af risiko for øget aluminiumniveau i blodet og aluminiumtoksicitet i knoglerne.

Præparater, der indeholder magnesium (f.eks. antacida), bør ikke indtages sammen med præparater indeholdende D-vitamin på grund af risikoen for hypermagnesæmi.

Ketoconazol er kendt som en nonspecifik inhibitor af adskillige cytokrom P450-enzymer. De foreliggende *in vivo-* og *in vitro-*data tyder på, at ketoconazol muligvis interagerer med de enzymer, der er ansvarlige for metaboliseringen af paricalcitol og andre D-vitamin­analoger. Der bør udvises forsigtighed, når paricalcitol administreres sammen med ketoconazol (se pkt. 4.4). Effekten på paricalcitrols farmakokinetik af flere doser ketoconazol administreret som 200 mg to gange daglig (BID) i 5 dage er blevet undersøgt hos raske frivillige forsøgspersoner. Effekten på paricalcitrols Cmax var minimal, men AUCo-∞ blev næsten fordoblet under tilstedeværelse af ketoconazol. Gennemsnits-halveringstiden for paricalcitrol var 17,0 timer ved tilstedeværelse af ketoconazol sammenlignet med 9,8 timer, når paricalcitrol blev administreret alene. Resultaterne fra dette forsøg tyder på, at den maksimale forøgelse af paricalcitols AUC0-∞, som følge af lægemiddelinteraktion med ketoconazol, efter oral paracalcitroladministration, sandsynligvis ikke er mere end en fordobling.

Digitalistoksicitet forstærkes ved hypercalcæmi, uanset årsagen til den, så der bør udvises forsigtighed, når digitalis ordineres samtidig med paricalcitol (se pkt. 4.4).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der foreligger ingen relevante data omkring gravide kvinders brug af paricalcitol.

Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Potentiel risiko for mennesker kendes ikke. Paricalcitol bør derfor kun anvendes under graviditet på tvingende indication.

Amning

Ved dyreforsøg er der påvist udskillelse af små mængder paracalcitrol eller dets metabolitter i modermælk. Når der træffes beslutning, om amningen skal fortsætte eller stoppes, eller behandlingen med paricalcitol skal fortsættes/seponeres, skal fordelene ved amning for barnet opvejes mod fordelene ved paricalcitol-behandlingen for kvinden.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Paricalcitol kan have mindre indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Svimmelhed kan forekomme efter administration af paricalcitol (se pkt. 4.8).

**4.8 Bivirkninger**

Ca. 600 patienter har været behandlet med paricalcitol i kliniske fase II/III/IV-forsøg.

6 % af de paricalcitol-behandlede patienter rapporterede bivirkninger.

De mest almindelige bivirkninger set efter behandling med paricalcitol var hypercalcæmi, som forekom hos 4,7 % af patienterne. Hypercalcæmi afhænger hovedsageligt af niveauet af PTH-oversuppression og kan minimeres ved korrekt dosistitrering.

Bivirkninger der i de kliniske forsøg er anset for at være mulige, sandsynlige eller med sikkerhed forårsaget af paricalcitol er vist i tabellen herunder og opdelt efter MedDRA system organklasser, terminologi og frekvens.

Frekvenserne er angivet som: Meget almindelig (>1/10); almindelig (>1/100 og <1/10); ikke almindelig (>1/1000 og <1/100); sjælden (>1/10.000 og <1/1000); meget sjælden (<1/10.000, inklusive enkeltstående rapporter), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Bivirkning** | **Frekvens** |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Sepsis, pneumoni, infektion, faryngitis, vaginal infektion, influenza | Ikke almindelig |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper) | Brystkræft | Ikke almindelig |
| Blod og lymfesystem | Anæmi, leukopeni, lymfeadenopati | Ikke almindelig |
| Immunsystemet | Overfølsomhed | Ikke almindelig |
| Larynx ødem, angioødem, urticaria | Ikke kendt |
| Det endokrine system | Hypoparatyroidisme | Almindelig |
| Hyperparatyroidisme | Ikke almindelig |
| Metabolisme og ernæring | Hypercalcæmi, hyperfosfatæmi | Almindelig |
| Hyperkaliæmi,  hypocalcæmi  anoreksi | Ikke almindelig |
| Psykiske forstyrrelser | Forvirring, delirium, personlighedsforstyrrelser, ophidselse, søvnløshed, nervøsitet | Ikke almindelig |
| Nervesystemet | Hovedpine, dysgeusi | Almindelig |
| Koma, cerebrovaskulære anfald, forbigående iskæmisk anfald, synkope, myoklonus, hypoæsthesia, paræsthesia svimmelhed | Ikke almindelig |
| Øjne | Glaukom, konjunktivitis | Ikke almindelig |
| Øre og labyrint | Ørelidelse | Ikke almindelig |
| Hjerte | Hjertestop, arrytmi, arterieflimren | Ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension, hypotension | Ikke almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Lungeødem, astma, dyspnø, epistaxis, hoste | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Rektal blødning, colitis, diarré, gastritis, dyspepsi, dysfagi, abdominal smerter,  forstoppelse, kvalme, opkastning, mundtørhed, gastrointestinal lidelse | Ikke almindelig |
|  | Gastrointestinal blødning | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Pruritus | Almindelig |
| Bulløs dermatitis, alopeci, hirsutisme, udslæt, hyperhidrosis | Ikke almindelig |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi, ledstivhed, rygsmerter, muskelsammentrækninger, myalgi | Ikke almindelig |
| Det reproduktive system og mammae | Brystsmerter, erektil dysfunktion | Ikke almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Forstyrrelser i gangart, perifere ødemer, smerter, smerter på injektionsstedet, pyreksi, brystsmerter, forværret tilstand, asteni, utilpashed, tørst | Ikke almindelig |
| Undersøgelser | Forlænget blødningstid, forhøjet aspartataminotransferase, unormale laboratorietestværdier, vægttab | Ikke almindelig |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

E-mail: dkma@dkma.dk

**4.9 Overdosering**

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering.

Overdosering af paricalcitol kan medføre hypercalcæmi, hypercalciuri, hyperphosphatæmi og oversuppression af PTH (se pkt. 4.4).

I tilfælde af overdosering, bør tegn og symptomer på hypercalcæmi (serumcalciumniveauet) overvåges og rapporteres til en læge, og passende behandling bør iværksættes.

Paricalcitol fjernes ikke signifikant ved dialyse. Behandling af patienter med klinisk signifikant hypercalæmi består i omgående nedsættelse af dosis eller seponering af paricalcitrol-behandlingen foruden en diæt med lav calcium-indtagelse, seponering af calciumtilskud, mobilisering af patienten, overvågning af væskebalance og elektrolytter, vurdering af elektrokardiografiske abnormaliteter, (kritisk hos patienter, der er i digitalisbehandling) og hæmodialyse eller peritoneal dialyse med et calciumfrit dialysat efter behov.

Når serum-calcium-niveauet igen ligger inden for normalgrænserne, kan behandling med paricalcitol påbegyndes igen i en lavere dosis. Hvis der forekommer vedvarende og markant forhøjede serum-calcium-niveauer kan forskellige terapeutiske alternativer overvejes. Disse omfatter anvendelse af lægemidler som phosphater og kortikosteroider samt foranstaltninger til induktion af diurese.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC kode: H 05 BX 02. Anti-parathyroidea midler.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Paricalcitol er en syntetisk biologisk aktiv D-vitamin-analog af calcitriol med modifikationer i sidekæden (D2) og i A (19-nor)ringen. I modsætning til calcitriol, er paricalcitol en selektiv vitamin D receptor (VDR) aktivator. Paricalcitol opregulerer selektivt VDR i parathyroidea uden at øge VDR i tarmene og med ringere effekt på knogleresorptionen. Paricalcitol opregulerer også de calciumfølsomme receptorer (CaSR) i parathyoridea. Som følge deraf reducerer paricalcitol parathyroideahormonniveauet ved at hæmme parathyroideaproliferationen og nedsætte PTH-syntesen og sekretionen med samtidig minimal påvirkning af calcium- og phosphat-koncentrationen. Paricalcitol kan virke direkte på knogleceller ved at bevare knoglevolumen og forbedre mineraliserings­overflader. Normalisering af PTH-niveauet med normalisering af calcium og phosphat homeostatis kan forebygge og behandle metabolisk knoglesygdom forårsaget af kronisk nyreinsufficiens.

Pædiatrisk population

Paricalcitols sikkerhed og effekt blev undersøgt i et 12-ugers randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret forsøg med 29 pædiatriske patienter, i alderen fra 5-19 år, med nyresygdom i slut-stadie på hæmodialyse. De seks yngste paricalcitol-behandlede patienter i forsøget var 5-12 år gamle. Startdosis af paricalcitol var 0.04 mikrog/kg 3 gange om ugen, baseret på henholdsvis baseline iPTH-niveau på mindre end 500 pg/ml, eller 0.08 mikrog/kg 3 gange om ugen og baseline iPTH-niveau på > 500 pg/ml. Paricalcitol "Pharmathen" dosen blev tilpasset med stigninger på 0.04 mikrog/kg baseret på niveauet af serum iPTH, calcium, og Ca x P. 67 % af de paricalcitol-behandlede patienter og 14 % af de placebo-behandlede patienter gennemførte forsøget. 60 % af patienterne i paricalcitol-gruppen havde 2 på hinanden følgende 30 % fald fra baseline iPTH sammenlignet med 21 % af patienterne i placebo-gruppen. 71 % af placebo-patienterne afbrød forsøget på grund af usædvanlige store stigninger i iPTH-niveauer. Ingen patienter i hverken Paricalcitol "Pharmathen"-gruppen eller placebo-gruppen udviklede hypercalceæmi. Der er ingen tilgængelig dokumentation for patienter under 5 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Paricalcitols farmakokinetiske egenskaber er blevet undersøgt hos patienter med kronisk nyreinsufficiens i hæmodialyse. Paricalcitol indgives som en intravenøs bolus-injektion. Inden for 2 timer efter indgivelse af en dosis på mellem 0,04 og 0,24 mikrogram/kg faldt koncentrationen af paricalcitol hastigt, hvorefter den faldt log-lineært med en gennemsnits­halveringstid på ca. 15 timer. Der blev ikke observeret nogen akkumulering af paricalcitol ved indgivelse af flere doser. *In vitro* plasmaproteinbinding af paricalcitol var omfattende (> 99,9 %) og usmørbar over koncentrationsområdet 1 til 100 ng/ml.

Biotransformation

Adskillige ukendte metabolitter blev påvist i både urin og fæces uden målbare spor af paricalcitol i urin. Metabolitterne er ikke blevet beskrevet eller identificeret. Tilsammen udgjorde metabolitterne 51 % af radioaktiviteten i urin og 59 % af radioaktiviteten i fæces.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Paricalcitols farmakokinetiske egenskaber hos patienter med kronisk nyreinsufficiens (dosis: 0,24 mikrog/kg)** | | |
| **Parameter** | **N** | **Værdier (Middel** + **SD)** |
| Cmax (5 minutter efter bolus) | 6 | 1.850+ 664 (pg/ml) |
| AUCo-∞ | 5 | 27.382 + 8.230 (pg x t/ml) |
| CL | 5 | 0,72 + 0,24 (l/t) |
| Vss | 5 | 6 + 2 (l) |

Elimination

Et studium blev gennemført, hvor der i raske personer blev indgivet 1 intravenøs bolus-dosis på 0,16 mikrogram/kg 3H-paricalcitol (n=4); plasmaradioaktiviteten blev tilskrevet modersubstansen. Paricalcitol blev primært elimineret ved udskillelse via lever og galde. 74% af den radioaktive dosis blev genfundet i fæces og kun 16% blev fundet i urin.

Specielle populationer

*Køn, race og alder*

Hos de voksne patienter, der deltog i studiet, blev der ikke observeret nogen farmakokinetiske forskelle, der kan relateres til alder eller køn. Farmakokinetiske racemæssige forskelle er ikke identificeret.

*Nedsat leverfunktion*

Den ubundne koncentration af paricalcitol hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion ligner koncentrationen hos raske personer, og dosistilpasning er således ikke nødvendig hos denne patientpopulation. Der foreligger ingen resultater fra patienter med svær nedsat leverfunktion.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I toksikologiske studier på gnavere og hunde, var de mest fremtrædende fund relateret til paricalcitols calcæmiske virkning. Fund, der ikke klart var relateret til hypercalcæmi, omfattede reduceret antal hvide blodlegemer, atrofi af thymus hos hunde og ændrede APTT-værdier (forhøjet hos hunde og nedsat hos rotter). Ændringer i antallet af hvide blodlegemer er ikke observeret i kliniske forsøg med paricalcitol.

Paricalcitol havde ikke nogen indvirkning på rotters fertilitet, og der var ikke noget tegn på teratogen effekt på rotter og kaniner. Høje doser af andre D-vitaminpræparater givet til dyr i drægtighedsperioden medførte teratogenicitet. Paricalcitol viste sig at have indflydelse på fosterets levedygtighed, ligesom det forårsagede en significant stigning i den peri-natale og post-natale dødelighed af nyfødte rotter ved maternalt toksiske doser.

*In vitro*- og *in vivo*-forsøg med paricalcitol viste ingen tegn på genotoksisk potentiale.

Carcinogenicitetsstudier på gnavere indikerede ingen speciel risiko for behandling af mennesker. De indgivne doser og/eller organismens eksponering for paricalcitol var lidt højere end terapeutiske doser/exponeringer.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Macrogol 15 hydroxystearat

Ethanol

Vand til injektionsvæsker

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel bør ikke blandes med andre lægemidler, med mindre der foreligger undersøgelser vedrørende forligelighed.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter åbning: Anvendes straks.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevar ampullerne i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Type I glasampul

Pakningsstørrelser

5 ampuller á 1 ml opløsning til injektion.

5 ampuller á 2 ml opløsning til injektion.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Parenterale lægemidler bør inspiceres visuelt for partikler og misfarvning inden indgivelse. Denne opløsning er klar og farveløs.

Kun til enkeltdosis.

Ubrugt opløsning kasseres.

Ikke anvendt lægemiddel eller rester bør kasseres i overensstemmelse med lokale retningslinier.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

Dervenakion str. 6

153 51 Pallini Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

2 mikrogram/ml: 50584

5 mikrogram/ml: 50585

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. oktober 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

12. juli 2018