

NATPAR EU-RMP VERSION 2.5

VI.2 Yleisen yhteenvedon osat

VI.2.1 Tiivistelmä tautiepidemiologiasta

Lisäkilpirauhasten vajaatoiminta on harvinainen hormonisairaus, joka johtuu täysin puuttuvista tai hyvin alhaisista lisäkilpirauhashormonin (PTH) tasoista verenkierrossa.

Lisäkilpirauhashormoni on välttämätön veren normaalien kalsium- ja fosfaattipitoisuuksien ylläpitämiseksi. Kaulassa olevien lisäkilpirauhasten kirurginen poistaminen tai vaurioituminen ovat yleisimpiä lisäkilpirauhasten vajaatoiminnan syitä aikuisilla. Lisäkilpirauhasten vajaatoiminnan oireet liittyvät veren alhaisiin kalsiumtasoihin ja korkeisiin fosfaattitasoihin, ja oireita ovat poikkeava tuntoaisti, lihaskouristukset, mielialan muutokset ja munuaiskivet. Lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa on jo kauan hoidettu suun kautta otettavilla kalsiumilla ja D-vitamiinilla.

VI.2.2 Yhteenvedo hoidon eduista

Natparia on tutkittu yhdessä pääasiallisessa tutkimuksessa, johon osallistui 124 mies- ja naispuolista potilasta, jotka sairastivat kroonista lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa ja joille annettiin oraalisia kalsium ja D-vitamiinilisä. Natparia verrattiin lumelääkkeeseen. Tehon päämittarina oli oraalisen kalsiumin ja D-vitamiinin määrän vähentäminen tai niiden korvaaminen Natparilla samalla ylläpitäen kalsiumtasot ennallaan. Natpar-hoitoa saaneista potilaista noin 55 % saavutti tämän tavoitteen, verrattuna lumelääkettä saaneiden 2,5 %:iin. Viikolla 24 Natparia saaneista potilaista 43 % eivät enää olleet riippuvaisia aktiivisesta D-vitamiinihoidosta eivätkä saaneet enemmän kuin 500 mg kalsiumsitraattia vuorokaudessa verrattuna lumelääkepotilaiden 6 %:iin. Natparia ottaneista potilaista 69 %:lla osoitettiin oraalisen kalsiumin vähentymistä ≥ 50 % verrattuna lumelääkettä ottaneiden potilaiden 7,5 %:iin.

Natpar-valmisteella tehtiin myös jatkotutkimus 49 potilaalle, joiden osallistuminen muihin Natpar-valmisteen kliinisiin tutkimuksiin oli aikaisemmin saatu päätökseen. Potilaille annettiin 25, 50, 75 tai 100 mikrogramman Natpar-annoksia vuorokaudessa enintään noin 40 kuukauden ajan. Tulokset 36 kuukauden ajalta osoittivat Natparin jatkuvaa positiivista tehoa, josta esimerkkinä olivat vakaat kalsiumpitoisuudet, virtsan pienentyneet kalsiumpitoisuudet, seerumin pienentyneet fosfaattipitoisuudet ja vakaa kalsiumfosfaattituote.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät tuntemattomat tekijät

Puuttuvia tietoja ovat tiedot käytöstä alle 18-vuotiaille pediatriksille potilaille, käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille, tiedot pitkäaikaisista vaikutuksista luun rakenteeseen ja kehitykseen sellaisilla alle 18-vuotiailla ja nuorilla aikuisilla, joilla on avoin epifyysi, käytöstä yli 65-vuotiaille potilaille, käytöstä ei-valkoihoisille ja käytöstä potilaille, joilla on vaikea munuais- tai maksasairaus sekä tiedot pitkäaikaisesta turvallisuudesta ja tehosta.

VI.2.4 Tiivistelmä turvallisuusepäilyistä

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä on tiedossa	Ehkäistävyys
Suuri kalsiumpitoisuus (hyperkalsemia)	Natparin kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin suuria kalsiumpitoisuuksia (hyperkalsemia). Hyperkalsemiaa esiintyi yleisimmin titraatiovaiheessa, jolloin oraalista kalsiumin ja aktiivin D-vitamiinin sekä NATPAR-valmisteen annoksia säädettiin.	Suuria kalsiumpitoisuuksia voidaan minimoida noudattamalla suositeltua annostusta ja seurannasta saatuja tietoja, joita ovat mm. kalsiumlisien ja oraalisen D-vitamiinin vähentäminen lisäksi kilpirauhashormonihoitoa (PTH) aloitettaessa ja seerumin kalsiumpitoisuuteen perustuen.
Alhainen kalsiumpitoisuus (hypokalsemia)	Alhainen kalsiumpitoisuus (hypokalsemia) on lisäksi kilpirauhasten vajaatoiminnan yleinen oire ja sitä esiintyi kliinisissä tutkimuksissa. Alhaisen kalsiumpitoisuuden kehittymisen riski esiintyi useimmin NATPAR-hoidon lopettamisen jälkeen.	Tapauksia alhaisista kalsiumpitoisuuksista voidaan minimoida suositeltua annostusta ja seurannasta saatuja tietoja noudattamalla.

PTH=lisäkilpirauhashormoni

Taulukko 2: Tärkeät potentiaaliset riskit	
Riski	Mitä on tiedossa (ml. syy, miksi sitä pidetään potentiaalisena riskinä)
Luusyöpä (osteosarkooma ja muut luukasvaimet)	Luusyöpätapauksia ei ole tunnistettu Natpar-valmisteen käytössä ihmisellä. Eläinkokeissa osoitettiin Natpar (rhPTH [1-84]) -valmisteen ja samantapaisen valmisteen, For(s)teo (rhPTH [1-34]), aiheuttavan luusyöpää (osteosarkoomaa) rotalla, kun lääkkeitä annettiin pitkien aikojen kuluessa. Kolme ilmoitusta luusyövästä (osteosarkoomasta) on saatu ihmisellä For(s)teo-valmisteen käytön aikana viimeisten 10 – 15 vuoden kuluessa.
Lääkitysvirheet	Lääkitysvirheet ovat lääkkeen määräämisessä, toimittamisessa ja annostelussa epähuomiosta tapahtuneita virheitä, jotka voisivat vahingoittaa potilasta. Pakkausseloste ja käyttöohjeet ovat saatavissa mahdollisten lääkitysvirheiden esiintymisen vähentämisen helpottamiseksi.
Immunogeenisuus/rhPTH (1-84):n biologisen aktiivisuuden neutralointi	Vasta-aineiden (immuunijärjestelmän tuottamien) kehittyminen Natpar-valmisteele on mahdollista, mikä saattaa vähentää lääkityksen tehoa. Natpar-valmisteele mahdollisesti kehittyneiden vasta-aineiden määrittämiseksi ei ole kokeita olemassa. Jos haittavaikutuksia esiintyy, niistä on kerrottava välittömästi lääkärille.
Vaikutuksen heikkeneminen toistuvassa käytössä (takfyfylaksi)	On mahdollista, että NATPAR-valmisteen kalsiumpitoisuutta kohottava vaikutus saattaa vähentyä ajan kuluessa joillakin potilailla.

Taulukko 3: Puuttuvat tiedot	
Riski	Mitä on tiedossa

Taulukko 3: Puuttuvat tiedot	
Riski	Mitä on tiedossa
Käyttö alle 18-vuotiaille pediatriisille potilaille	Alle 18-vuotiaille potilaille ei ole tehty kliinisiä tutkimuksia. Natparin tehosta ja turvallisuudesta näille potilaille ei ole tietoa. Tutkimuksia on suunnitteilla Natparin käytöstä pediatriisille potilaille.
Käyttö raskaana oleville tai imettäville naisille	Tietoja Natparin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole. Eläinkokeissa ei ole osoitettu negatiivista vaikutusta lisääntymiseen. Natparin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa ei ole osoitettu mitään vaikutusta hedelmällisyyteen. Eläinkokeiden tulokset osoittivat, että Natpar erittyy rintamaitoon. Ei ole tietoja Natparin erittymisestä ihmisen rintamaitoon.
Pitkäaikaiset vaikutukset luun rakenteeseen ja kehitykseen sellaisilla <18-vuotiailla ja nuorilla aikuisilla, joilla on avoin epifyysi	Vaikutusta luun kasvuun ja kehitykseen sellaisilla pediatriisilla potilailla ja nuorilla aikuisilla, joilla on avoin epifyysi, ei tunneta.
Käyttö yli 65-vuotiaille potilaille	Vaikka yli 65-vuotiaiden potilaiden lukumäärä Natparin kliinisissä tutkimuksissa oli rajallinen, tiedot eivät osoittaneet vakavien haittavaikutusten tai haittatapahtumien lisääntynyttä esiintymistiheyttä tämän ikäryhmän potilailla. Lääketieteelliset lisäsairaudet kuten sydän-, maksa- tai munuaissairaudet, jotkin syöpäsairaudet, korkea verenpaine, ylipainoisuus, kihti ja diabetes saattavat olla yleisempiä yli 65-vuotiailla potilailla, mikä saattaa lisätä suurempiriskisten lääkeyhteisvaikutusten kehittymisen riskiä, johon liittyy korkean kalsiumpitoisuuden tapahtumia kuten epäsäännöllinen sydämen rytmi. Lääkärin on tarkistettava veren kalsiumpitoisuus sellaisilla potilailla, jotka käyttävät kalsiumpitoisuuteen mahdollisesti vaikuttavia lääkkeitä kuten litiumia, glykosideja, bifosfonaatteja ja tiatsididiureetteja.
Käyttö ei-valkoihoisille	Afrikkalaista syntyperää olevilla potilailla osteosarkooman riskin ilmaantuvuus on suurempi. Natpar saattaa edelleen lisätä tätä riskiä näillä potilailla.
Käyttö potilaille, joilla on vaikea munuaissairaus	Annosta ei tarvitse säätää lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tietoja ei ole saatavissa potilaista, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.
Käyttö potilaille, joilla on vaikea maksasairaus	Annosta ei tarvitse erikseen säätää lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Tietoja ei ole saatavissa potilaista, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta.
Pitkäaikainen turvallisuus ja teho	Natparin pitkäaikaisesta turvallisuudesta ja tehosta ei ole tietoja.

VI.2.5 Yhteenveto riskinminimointitoimenpiteistä turvallisuusepäilyjen osalta

Kaikilla lääkkeillä on valmisteyhteenveto (SPC), joka antaa lääkäreille, farmaseuteille ja muille terveydenhuollon ammattilaisille tietoja lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Valmisteyhteenvedon lyhennetty muoto maallikkokielellä on annettu pakkausselosteen (PL) muodossa. Näissä asiakirjoissa esiintyvät toimenpiteet tunnetaan tavanomaisina riskinminimointitoimenpiteinä.

Natparin valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Natparin EPAR-sivulta.

VI.2.6 Suunniteltu myyntiluvan myöntämisen jälkeinen kehityssuunnitelma

Taulukko 4: Luettelo tutkimuksista liittyen myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kehityssuunnitelmaan				
Tutkimus / Aktiviteetti (ml. tutkimuksen nro)	Tavoitteet	Huolet turvallisuudesta / Tehoon liittyvä tekijä, joka on käsitelty	Tila	(Väliraportin ja loppuraportin luovutuspäivämäärä)
<p>Kliininen tutkimus SHP634-403: Satunnaistettu, 3 hoitoryhmän, yksöissokkoutettu, lumelääkekontrolloitu faasin 4 tutkimus metabolisen hallinnan, turvallisuuden ja oireiden evaluoimiseksi aikuisilla koehenkilöillä, joilla on lisäkilpirauhasten vajaatoiminta, jota on hoidettu rekombinantilla humaanilla lisäkilpirauhashormonilla (rhPTH[1-84]) kertainjektiona kerran vuorokaudessa ja <<Vaihtoehtoinen annostusohjelma, josta päätetään>> (Kategoria 2)</p>	<p>Ensisijainen: rhPTH (1-84) -valmisteen vaikutuksen evaluoimiseksi annosteltuna <<vaihtoehtoinen annostusohjelma, josta päätetään>> metaboliseen kokonaishallintaan (ennalta määritettyjen hoitotavoitteiden mukaan) verrattuna aktiiviin D-vitamiiniin ja kalsiumlisiin (tavanomainen hoito) lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä.</p> <p>Toissijainen: rhPTH (1-84) -valmisteen vaikutuksen metaboliseen kokonaishallintaan (ennalta määritettyjen hoitotavoitteiden mukaan) evaluoimiseksi kerran vuorokaudessa annosteltuna verrattuna tavanomaiseen hoitoon. rhPTH (1-84) -valmisteen vaikutuksen kognitiiviseen statukseen, lisäkilpirauhasten vajaatoimintaan liittyviin oireisiin ja terveyteen liittyvään elämänlaatuun evaluoimiseksi kerran vuorokaudessa annosteltuna <<vaihtoehtoinen annostusohjelma, josta päätetään>> verrattuna tavanomaiseen hoitoon. rhPTH (1-84) -valmisteen vaikutuksen virtsan kalsiumin erittymiseen evaluoimiseksi kerran</p>	<p>Hyperkalsemia. Hypokalsemia. Immunogeenisuus/ rhPTH (1-84):n biologisen aktiivisuuden neutralointi. Takyfylaksi. rhPTH(1-84):n kerran vuorokaudessa (QD) -annostusohjelman asianmukaisuuden vahvistaminen.</p>	<p>Suunnitel tu</p>	<p>Loppuraportti: kesäkuu 2023</p>

Taulukko 4: Luettelo tutkimuksista liittyen myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kehityssuunnitelmaan

Tutkimus / Aktiviteetti (ml. tutkimuksen nro)	Tavoitteet	Huolet turvallisuudesta / Tehoon liittyvä tekijä, joka on käsitelty	Tila	(Väli raportin ja) loppuraportin luovutuspäivämäärä
	<p>vuorokaudessa annosteltuna ja <<vaihtoehtoinen annostusohjelma, josta päätetään>> verrattuna tavanomaiseen hoitoon. rhPTH (1-84) -valmisteen vaikutuksen evaluoimiseksi kerran vuorokaudessa annosteltuna ja <vaihtoehtoinen annostusohjelma, josta päätetään>> siihen osaan koehenkilöistä, joilla aikaansaadaan normaali albumiinilla korjattu seerumin kalsiumpitoisuus (2,20-2,55 mmol/l [8,8-10,2 mg/dl]) verrattuna tavanomaiseen hoitoon. rhPTH (1-84) -valmisteen vaikutuksen evaluoimiseksi kerran vuorokaudessa annosteltuna <<vaihtoehtoinen annostusohjelma, josta päätetään>> siihen osaan koehenkilöistä, joilla aikaansaadaan täysi riippumattomuus aktiivista D-vitamiinista ja kalsiumlisistä verrattuna tavanomaiseen hoitoon. rhPTH (1-84) -valmisteen vaikutuksen evaluoimiseksi kerran vuorokaudessa annosteltuna ja <<vaihtoehtoinen annostusohjelma, josta päätetään>> siihen osaan koehenkilöistä, joilla aikaansaadaan seuraava: Vapaa aktiivin D-vitamiinin lisästä ja saa hoitoa 500 mg:lla tai sitä pienemmällä kalsiumin vuorokausiannoksella. Albumiinilla korjattu seerumin kalsiumpitoisuus 2,0-2,55 mmol/l (8,0-10,2</p>			

Taulukko 4: Luettelo tutkimuksista liittyen myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kehityssuunnitelmaan

Tutkimus / Aktiviteetti (ml. tutkimuksen nro)	Tavoitteet	Huolet turvallisuudesta / Tehoon liittyvä tekijä, joka on käsitelty	Tila	(Väliraportin ja) loppuraportin luovutuspäivämäärä
	<p>mg/dl). Seerumin fosfaattipitoisuus normaali 0,81-1,45 mmol/l (2,5-4,5 mg/dl). 24 tunnin virtsan kalsiumin erityys: <7,5 mmol (300 mg)/24 tuntia miehillä ja <6,25 mmol (250 mg)/24 tuntia naisilla verrattuna tavanomaiseen hoitoon. rhPTH (1-84) -valmisteen annostelua edeltävän ja annostelun jälkeisen seerumin albumiinilla korjatun kalsiumpitoisuuden evaluoimiseksi siinä rhPTH (1-84) -hoitoryhmässä, jolle annettiin annos kerran vuorokaudessa. rhPTH (1-84) -valmisteen vaikutuksen evaluoimiseksi kun se annosteltiin kerran vuorokaudessa ja <<vaihtoehtoinen annostusohjelma, josta päätetään>> muutokseen lähtötilanteesta luun vaihtumisnopeuden markkereissa verrattuna tavanomaiseen hoitoon. rhPTH (1-84) -valmisteen vaikutuksen evaluoimiseksi kerran vuorokaudessa annosteltuna ja <<vaihtoehtoinen annostusohjelma, josta päätetään>> muutokseen lähtötilanteesta luun mineraalitiheydessä verrattuna tavanomaiseen hoitoon.</p>			
<p>PAR-R13-001, (PARADIGHM), lisäkilpirauhasten kroonista vajaatoimintaa sairastavien</p>	<p>Kroonisen lisäkilpirauhasten vajaatoiminnan kliinisen kulun luonnehtiminen ja kuvaaminen tavanomaisen</p>	<p>Hyperkalsemia Hypokalsemia</p>	<p>Suunnitella</p>	<p>Välianalyysit seuraavista: Määräaikaiset riski-hyötysuhteen</p>

Taulukko 4: Luettelo tutkimuksista liittyen myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kehityssuunnitelmaan

Tutkimus / Aktiviteetti (ml. tutkimuksen nro)	Tavoitteet	Huolet turvallisuudesta / Tehoon liittyvä tekijä, joka on käsitelty	Tila	(Väli raportin ja) loppuraportin luovutuspäivämäärä
potilaiden rekisteri (Kategoria 1)	kliinisen käytännön olosuhteissa. Näitä ovat, mutta ei yksinomaan, hoidot, oireet, terveyteen liittyvä elämän laatu (HRQoL), kliiniset tulokset ja komorbiditeetti. rhPTH (1-84) -hoidon pitkäaikaisen tehon ja turvallisuusprofiilin luonnehtiminen ja kuvaaminen kroonista lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla tavanomaisen kliinisen käytännön olosuhteissa. Näitä ovat rhPTH (1-84) -valmisteen pitkäaikaiset vaikutukset munuaisiin, silmiin, luuhun, kardiovaskulaariseen järjestelmään ja muihin tuloksiin, jotka ovat olennaisia kroonista lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastaville potilaille.	Lääkitysvirheet Takyfylaksi Käyttö raskaana oleville tai imettäville naisille Käyttö >65 vuoden ikäisille Käyttö ei-valkoihoisille Pitkäaikainen turvallisuus ja teho		arviointiraportit (PBRER) Loppuraportti: 2035
Kliininen tutkimus PAR-C10-008 (RACE): Pitkäaikainen avoin tutkimus NPSP558:n, rekombinantin humaanin lisäkilpirauhashormonin (rhPTH [1-84]) turvallisuuden ja siedettävyyden tutkimiseksi lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastavien aikuisten hoidossa – kliininen jatkotutkimus (RACE) (Kategoria 3)	<p>Ensisijainen tavoite: Tämän tutkimuksen tavoite on osoittaa ihon alle annettavan NPSP558:n pitkäaikainen turvallisuus ja siedettävyys hormonikorvaushoitona lisäkilpirauhasten vajaatoimintaa sairastavien aikuispotilaiden hoidossa.</p> <p>Toissijaiset tavoitteet: Eri kalsium- ja kalsitriolivalmisteiden vaikutuksen evaluointi NPSP558-hormonihoidossa saatuun vasteeseen. Osoittaa, että NPSP558:n antaminen ihon alle käyttämällä annosväliä 25 – 100 µg (SC) voidaan tehdä</p>	Hyperkalsemia Hypokalsemia Immunogeenisuus/ rhPTH (1-84):n biologisen aktiivisuuden neutraloiminen Pitkäaikainen turvallisuus ja teho	Meneillä oleva	Tutkimuksen loppuraportti: toukokuu 2017

Taulukko 4: Luettelo tutkimuksista liittyen myyntiluvan myöntämisen jälkeiseen kehityssuunnitelmaan

Tutkimus / Aktiviteetti (ml. tutkimuksen nro)	Tavoitteet	Huolet turvallisuudesta / Tehoon liittyvä tekijä, joka on käsitelty	Tila	(Väli­raportin ja) loppuraportin luovutus­päivämäärä
	turvallisella ja tehokkaalla tavalla ja se voidaan ylläpitää koko pitkäaikaisen hoidon ajan. Kalsiumia säästävien diureettien vaikutuksen evaluointi seerumin ja virtsan kalsiumiin.			

PIP = pediatri­nen tutkimus­suunnitelma; Q = neljännes; rhPTH (1-84) = rekombinantti humaani lisäkilpirauhashormoni (1-84) (Natpar); SC = ihon alle

VI.2.6.1 Tutkimukset, jotka ovat myyntiluvan ehtona

Rekisteritutkimus PAR-R13-001 (PARADIGHM) on myyntiluvan ehto.