

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintymisestä

- Veren suuri parathormonipitoisuus viittaa sekundaariseen hyperparatyreoosiin. Kyseessä on kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla sekä dialyysihoitoa (keinomunuaishoitoa) tai muuta heikentyntä munuaistoimintaa korvaavaa hoitoa säännöllisesti tarvitsevilla yleinen tila. Sekundaarisen hyperparatyreoosin synnä on munuaistoiminnan heikkeneminen, joka johtaa kalsiumin ja fosfaatin epätasapainoon elimistössä sekä munuaisperäisen D-vitamiini-muodostuksen heikkenemiseen.
- Krooninen munuaisten vajaatoiminta on luokiteltu vaikeusasteisiin (1, 2, 3, 4 tai 5), ja taudin vaikeutuessa potilas tarvitsee lopulta dialyysihoitoa heikentyneen munuaistoiminnan korvaamiseen. Useimmille kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville kehittyy sekundaarinen hyperparatyreoosi. Se puhkeaa pian kroonisen munuaisten vajaatoiminnan kehittymisen jälkeen ja pahenee munuaistoiminnan heikkenemisen myötä. Joidenkin arvioiden mukaan tämä komplikaatio kehittyy jopa 90 %:lle kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista dialyysin aloitukseen mennessä.
- Sekundaariseen hyperparatyreoosiin liittyy muita sairauksia, erityisesti kardiovaskulaari-komplikaatioita ja high-turnover-tyyppistä renaalista osteodystrofiaa, sekä kuolleisuuden suurenemista kroonisen munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteesta riippumatta. Sekundaarista hyperparatyreoosia sairastavien osuus vaihtelee kroonisen munuaisten vajaatoiminnan vaikeusasteen mukaan. On kuitenkin arvioitu, että Yhdysvalloissa noin 2–4,7 miljoonalla vajaatoimintapotilaalla on myös sekundaarinen hyperparatyreoosi. Ranskassa ja Italiassa toteutettujen tutkimusten mukaan noin kolmasosalla loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavista on myös sekundaarinen hyperparatyreoosi. Saksalaistutkimuksen mukaan sydän- ja verisuonitautien riski on suurentunut kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (molemmilla sukupuolilla) verrattuna niihin, joilla tätä tautia ei ole. Britannialaistutkimuksen samansuuntaisen tuloksen mukaan jo puhjenneen sydän- tai verisuonitaudin riski on suurempi loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla kuin muilla.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Parikalsitoli (Zemplar) on keinotekoinen D-vitamiinin muoto sekundaarisen hyperparatyreoosin hoitoon potilailla, joilla on asteen 3, 4, tai 5 krooninen munuaisten vajaatoiminta. Se vaikuttaa vähentämällä parathormonin tuotantoa elimistössä. Parikalsitoli saattaa myös vähentää sekundaariseen hyperparatyreoosiin liittyviä luustopoikkeavuuksia. Parikalsitoli otetaan suun kautta kapseleina tai annetaan laskimoon terveydenhuoltohenkilöstön toimesta.

- Kolmessa kliinisessä tutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samankaltaiset, arvioitiin parikalsitoli-injektoiden (Zemplar[®]-injektio) tehoa parathormonipitoisuuden pienentämisessä asteen 5 kroonista munuaisten vajaatoimintaa ja sekundaarista hyperparatyreoosia sairastavilla dialyysipotilailla. Tutkittavat saivat parikalsitolia (40 tutkittavaa) tai vertailuryhmässä lumevalmistetta, joka ei sisältänyt parikalsitolia (38 tutkittavaa). Parikalsitolia saaneista tutkittavista tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus saavutti parathormonipitoisuuden 30 % keskipienenemän 6 viikon kuluessa.
- Kolmessa muussa kliinisessä tutkimuksessa, joiden tutkimusasetelma oli samankaltainen, arvioitiin parikalsitolikapselien (Zemplar[®]-kapselit) tehoa parathormonipitoisuuden \geq 30 % pienentämisessä asteen 3 tai 4 kroonista munuaisten vajaatoimintaa sekä sekundaarista

hyperparatyreoosia sairastavilla tutkittavilla. Tutkittavat saivat parikalsitolikapseleita (107 tutkittavaa) tai vertailuryhmässä lumetta (113 tutkittavaa). Parikalsitoliryhmässä tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus tutkittavista (91 %, 92 tutkittavaa) saavutti parathormonipitoisuuden ≥ 30 % pienemisen, kun taas lumeryhmän luku oli 13 % (14 tutkittavaa).

- Eräässä toisessa laajassa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin parikalsitolikapseleiden (Zemplar[®]-kapseleiden) tehoa parathormonipitoisuuden ≥ 30 % pienentämisessä asteen 5 kroonista munuaisten vajaatoimintaa ja sekundaarista hyperparatyreoosia sairastavilla dialyysipotilailla. 88 tutkittavaa satunnaistettiin saamaan joko parikalsitolikapseleita tai lumelääkettä. Parikalsitoliryhmässä tilastollisesti merkitsevästi suurempi osuus tutkittavista (88 %, 51 tutkittavaa) saavutti parathormonipitoisuuden ≥ 30 % pienemisen, kun taas lumeryhmän luku oli 13 % (3 tutkittavaa).
- Kapselitutkimuksissa arvioitiin luustopoikkeavuuksiin viittaavia merkkiaineita verinäytteistä. Parikalsitolihoitoa saaneilla tutkittavilla näiden merkkiaineiden pitoisuudet olivat pienemmät, mikä viittaa sekundaariseen hyperparatyreoosiin liittyvien luustopoikkeavuuksien vähenemiseen.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ei oleellinen.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Hyperkalsemia	Hyperkalsemiassa veren kalsiumpitoisuus on liian suuri. Kalsium on tärkeää terveyden ylläpitämisessä, mutta kalsiumin liikamäärä voi johtaa sairauksiin. D-vitamiinin kaltaisten lääkkeiden kuten parikalsitolin liian suuri annos (yliannostus) voi johtaa hyperkalsemiaan. Tila voi olla niin vaikea, että lääkärinhoitoa tarvitaan.	Lääkäri arvioi verinäytteitä ja tutkii potilaan hyperkalsemian oireiden varalta. Näin saadaan selville, onko parikalsitoliannosta muutettava tai hoito lopetettava.
Allergiset reaktiot (yliherkkyys), myös anafylaksi ja angioedeema	Elimistö voi reagoida vierasaineisiin allergisella reaktiolla. Parikalsitolin ottamista voi seurata lievä tai vaikea allerginen reaktio. Vaikea reaktio voi olla henkeä uhkaava tai johtaa kuolemaan.	Allergisia reaktioita voidaan ehkäistä välttämällä parikalsitolin antamista sille allergisille henkilöille. Jos potilas hakeutuu päivystykseen heti, kun oireita havaitaan, allerginen reaktio voidaan saada hoidettua varhaisvaiheessa, sen vaikeusaste voi olla pienempi, ja mahdollisesti kuolemaan johtava lopputulos voidaan välttää.
Arvioidun glomerulusten suodatusnopeuden (eGFR-arvon)	GFR-arvo kuvastaa munuaisten toimintaa. Joissakin	Potilaan on keskusteltava lääkärin kanssa

pieneminen seerumin kreatiniiniarvojen suurenemisen takia (ei vaikutusta todelliseen GFR-arvoon)	parikalsitolitutkimuksissa on havaittu eGFR-arvon pienemistä. Tämä mitataan verikokeella.	munuaistoiminnan seurannasta parikalsitolihoidon aikana.
Sytokromiin P450 3A (CYP3A) liittyvät lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset	CYP3A on isoentsyymi (eräänlainen proteiini), joka pilkkoo useita elimistössä luonnostaan esiintyviä aineita, jotta niiden pitoisuudet elimistössä pysyisivät sopivina. CYP3A pilkkoo myös monia lääkkeitä kuten parikalsitolia. Muut lääkkeet voivat vaikuttaa CYP3A-isoentsyymien toimintaan. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti parikalsitolin kanssa, veren parikalsitolipitoisuudet suurenevat.	Lääkäri seuraa veren lääkeainepitoisuuksia tarkoin. Parikalsitoliannoksen muuttaminen voi olla tarpeen.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään (mm. syy, jonka vuoksi riskiä pidetään mahdollisena)
Huomattavat kardiovaskulaarihaittatapahtumat (tapahtumat, jotka haittaavat veren kulkeutumista tärkeisiin elimiin kuten sydämeen ja aivoihin)	Kaksi kliinistä tutkimusta viittasi siihen, että kaikkien huomattavien sydäntapahtumien riski oli suurentunut parikalsitolihoidon aikana.
Dialyysin (keinomunuaishoidon) aloitus	Kaksi tutkimusta viittasi siihen, että parikalsitolihoitoa saaneille potilaille aloitettiin dialyysihoito todennäköisemmin kuin lumehoitoa saaneille. Dialyysihoidon esiintyvyys näissä kahdessa tutkimuksessa vastaa kuitenkin laajemmissa munuaisten vajaatoimintapotilailla toteutetuissa tutkimuksissa havaittua esiintyvyyttä.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Turvallisuus pediatriisilla potilailla	Parikalsitolin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu kattavasti.

VI.2.5 Yhteenvedo toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenvedo, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Ei oleellinen.

Myyntiluvan ehtoissa mainitut tutkimukset

Ei oleellinen.

VI.2.7 Yhteenvedo riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Merkittävät riskienhallintasuunnitelman päivitykset

Version numero	Päivämäärä	Turvallisuustiedot	Kommentti
1.0	Lokakuu 2007	<p><u>Tunnistetut riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalsemia • Allergiset reaktiot • CYP3A-estäjät / lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset <p><u>Puuttuvat tiedot:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Turvallisuus pediatriisilla potilailla 	Ei saatavilla
2.0	Lokakuu 2010	<p><u>Tunnistetut riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalsemia • Allerginen reaktio, myös anafylaksi ja angioedeema (päivitetty) • Lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset: CYP3A4-isoentsyymiin vaikuttavat aineet <p><u>Mahdolliset riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vakavat kardiovaskulaari-tapahtumat (uusi) • Munuaistoiminnan heikkeneminen (pienentynyt eGFR) (uusi) <p><u>Puuttuvat tiedot:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Turvallisuus pediatriisilla potilailla 	<ul style="list-style-type: none"> • Tunnistettu riski ”allerginen reaktio” päivitettiin sisältämään anafylaksin ja angioedeeman. • Vakavat kardiovaskulaari-tapahtumat ja munuaistoiminnan heikkeneminen (pienentynyt eGFR) lisättiin mahdollisina riskeinä M05-741-tutkimuksen tulosten perusteella.
3.0	Maaliskuu 2012	<p><u>Tunnistetut riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalsemia • Allerginen reaktio, myös anafylaksi ja angioedeema • eGFR-arvon pieneneminen 	<ul style="list-style-type: none"> • eGFR-arvon pieneneminen seerumin kreatiniiniarvojen suurenemisen takia (ei vaikutusta todelliseen GFR-arvoon), aiemmin kuvattu

		<p>seerumin kreatiniiniarvojen suurenemisen takia (ei vaikutusta todelliseen GFR-arvoon) (kohotettu mahdollisesta riskistä tunnistetuksi riskiksi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A-välitteiset lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset <p><u>Mahdolliset riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Huomattavat kardiovaskulaarihaittatapahtumat (päivitetty, aiemmin nimellä vakavat haittatapahtumat) • Dialyysin aloitus (uusi) <p><u>Puuttuvat tiedot:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Turvallisuus pediatriisilla potilailla 	<p>munuaistoiminnan heikkenemisenä, kohotettiin mahdollisesta riskistä tunnistetuksi riskiksi. Pohdintaan sisältyvät M05-741-tutkimuksen (VITAL) ja PRIMO-tutkimuksen sekä tutkijalähtöisen tutkimuksen yksityiskohtaiset tulokset. Jälkimmäisessä tutkimuksessa havaittiin ei-haitallinen vaikutus kreatiiniinipuhdistumaan, joka johtaa seerumin kreatiiniinipitoisuuden suurenemiseen ilman, että todellinen GFR-arvo muuttuu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vakavat kardiovaskulaari-tapahtumat ovat edelleen mahdollinen riski, ja lääketieteellistä käsitettä laajennettiin muotoon ”huomattavat kardiovaskulaari-haittatapahtumat”. Pohdintaan sisältyvät VITAL-tutkimuksen ja M10-967-tutkimuksen (IMPACT) yksityiskohtaiset tulokset sekä meta-analyysi ja yhteenveto kaikista huomattavista kardiovaskulaarihaittatapahtumista. • Dialyysin aloitus lisättiin mahdollisena riskinä, ja pohdintaan sisältyivät VITAL- ja PRIMO-tutkimusten yksityiskohtaiset tulokset. <p>Riskienhallintasuunnitelma (RMP) muokattiin nykyisen pohjan mukaiseksi. Muutoksen seurauksena järjestystä muutettiin koko tekstissä, ja sisältöä päivitettiin asianmukaisesti.</p>
4.0	Marraskuu 2012	<p><u>Tunnistetut riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalsemia • Allerginen reaktio, myös anafylaksi ja angioedeema • eGFR-arvon pieneneminen 	<ul style="list-style-type: none"> • Riskienhallintasuunnitelma muokattiin nykyisen pohjan mukaiseksi. Muutoksen seurauksena järjestystä muutettiin koko tekstissä, ja

		<p>seerumin kreatiniiniarvojen suurenemisen takia (ei vaikutusta todelliseen GFR-arvoon)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A-välitteiset lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset <p><u>Mahdolliset riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Huomattavat kardiovaskulaarihaittatapahtumat • Dialyysin aloitus <p><u>Puuttuvat tiedot:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Turvallisuus pediatriisilla potilailla 	<p>sisältöä päivitettiin asianmukaisesti.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tässä versiossa ei otettu mukaan turvallisuusriskejä. • Diabeetikoilla toteutettu eGFR-alaryhmäanalyysi esitettiin.
5.0	Vaaditut päivitykset, (ES/H/0113/001-005/IB/066)	<p><u>Tunnistetut riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalsemia • Allergiset reaktiot, myös anafylaksi ja angioedeema • eGFR-arvon pieneneminen seerumin kreatiniiniarvojen suurenemisen takia (ei vaikutusta todelliseen GFR-arvoon) (tähän liittyvää sisältöä päivitettiin) • CYP3A-välitteiset lääkkeiden väliset yhteisvaikutukset <p><u>Mahdolliset riskit:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Huomattavat kardiovaskulaarihaittatapahtumat (tähän liittyvää sisältöä päivitettiin) • Dialyysin aloitus <p><u>Puuttuvat tiedot:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Turvallisuustiedot 0–9-vuotiailla pediatriisilla potilailla (päivitetty) 	<ul style="list-style-type: none"> • Riskienhallintasuunnitelma muokattiin nykyisen pohjan mukaiseksi. Muutoksen seurauksena järjestystä muutettiin koko tekstissä, ja sisältöä päivitettiin asianmukaisesti. • PRIMO-tutkimuksen pitkäaikaisseurannan tietoja sisällytettiin suunnitelmaan tukemaan käsitystä, että eGFR-arvon pieneneminen seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisen vuoksi ei vaikuta todelliseen GFR-arvoon. • Meta-analyyseissa aiemmin käytetyt yhtiön MedDRA-hakulausekkeet, joiden perusteella huomattavia kardiovaskulaarihaittatapahtumia aiemmin arvioitiin, korvattiin kahdella vakioidulla MedDRA-hakulausekkeella: ”iskeeminen sydänsairaus” ja ”aivoverenkiertohäiriöt”. Tulokset olivat samankaltaisia kuin aiempien huomattavien kardiovaskulaarihaittatapahtumien analyysien tulokset. Iskeemisen sydänsairauden ja aivoverenkiertohäiriöiden esiintyvyydessä havaittiin

			<p>epätasapainoa joissakin yksittäisissä parikalsitoli-tutkimuksissa, mutta kokonaisdata ei tue olettamusta, että iskeemisellä sydänsairaudella ja aivoverenkiertohäiriöillä olisi yhteys parikalsitolihoitoon.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diabeetikoilla toteutettu eGFR-alaryhmäanalyysi poistettiin. • Pediatrien potilaiden turvallisuustietoja pidetään nyt puuttuvina tietoina 0–9-vuotiaiden potilaiden osalta, sillä parhaillaan on käynnissä tutkimuksia parikalsitolin tehosta ja turvallisuudesta pediatriisilla potilailla (ikä 10–16 v).
<p>5.1</p>	<p>Vaaditut päivitykset, (ES/H/0113/001-005/IB/066)</p>	<p><u>Puuttuvat tiedot:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Turvallisuus pediatriisilla potilailla (päivitetty) 	<p>Riskienhallintasuunnitelma 5.0 päivitettiin viitejäsenvaltion pyynnöstä (ES/H/0113/001-005/IB/066).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puuttuva tieto ”Turvallisuustiedot 0–9-vuotiailla pediatriisilla potilailla” muutettiin muotoon ”Turvallisuus pediatriisilla potilailla” koko riskienhallintasuunnitelmaan. • Valmisteyhteenvedoissa mainittuihin turvallisuusriskeihin liittyviä uusia yhteenvetokommentteja lisättiin ”Rutiinomaisiin riskien minimointitoimiin” seuraavien turvallisuusriskien osalta: hyperkalsemia, allergiset reaktiot, mm. anafylaksi ja angioedeema, eGFR-arvon pieneneminen seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemisen vuoksi ja huomattavat kardiovaskulaarihaittatapahtumat, sekä puuttuvien tietojen

			<p>(turvallisuus pediatriisilla potilailla) osalta.</p> <ul style="list-style-type: none">• Osiossa SV.2.2 – ”Maakohtainen altistus” selvennettiin altistuksen laskemiseen käytettyä menetelmää, perusteltiin määriteltyä vuorokausiannosta sekä päivitettiin Taulukon 16 arvoja.• Taulukon 5 ikäkattegoriat kliinisten tutkimusten altistuksen osalta stratifioitiin seuraavasti: < 2 v, $\geq 2 - < 12$ v, $\geq 12 - < 18$ v, $\geq 18 - < 35$ v, $\geq 35 - < 65$ v ja ≥ 65 v.• Viitteet huomattavien kardiovaskulaarihaittatapahtumien analyyseihin sekä toteamukset, joiden mukaan näiden tapahtumien suurentuneet esiintyvyydet eivät liity parikalsitoliin, poistettiin mahdollisten riskien taulukosta huomattavien kardiovaskulaarihaittatapahtumien osalta osioista SVII.3 ja VI.2.4.• Taulukko 8 päivitettiin: lisättiin merkittäviä viranomaisten lisätoimenpiteitä, jotka oli toteutettu aiempien vuosien turvallisuusriskien vuoksi.• Alaryhmäanalyysi, jossa kuvataan eGFR-arvon suurentumisriskiä diabetespotilailla seerumin kreatiniinipitoisuuksien suurenemisen vuoksi (ei vaikutusta todelliseen GFR-arvoon) parikalsitolihoidon seurauksena, lisättiin Liitteeseen 12.2.• Lyhyt kuvaus VITAL- ja IMPACT-tutkimusten kardiovaskulaarisista turvallisuuslöydöksistä lisättiin Liitteeseen 12.3.
--	--	--	---

			Muita vähäisiä toimituksellisia muutoksia tehtiin arvioijan pyynnöstä.
5.2	Parhaillaan tarkistettavana	Ei muutoksia	<p>Riskienhallintasuunnitelma 5.1 päivitetiin viitejäsenvaltion pyynnöstä (ES/H/0113/001-005/IB/066).</p> <ul style="list-style-type: none">• Kunkin merkittävän tunnistetun riskin ilmaantuvuus suhteessa vertailuvalmisteeseen on lisätty osioon SVII.3.• Yksityiskohtia huomattavien kardiovaskulaari-häittätapahtumien esiintyvyydestä IMPACT-tutkimuksessa lisättiin Liitteeseen 12.3.