

VI.2 Delområden av en offentlig sammanfattning

VI.2.1 Information om sjukdomsförekomst

- Förekomsten av sekundär hyperparatyreos (SHPT) antyds av höga koncentrationer av paratyreoideahormon (PTH) i blodet. Tillståndet är vanligt hos patienter med kronisk njursjukdom och hos patienter som behöver dialys (behandling med dialysmaskin) eller annan fortgående behandling som ersätter bristande njurfunktion. SHPT uppkommer som ett slutresultat av nedsatt njurfunktion och leder till en obalans i omsättningen av kalcium och fosfat i kroppen och till nedsatt produktion av D-vitamin på grund av njursvikten.
- Svårighetsgraden av kronisk njursjukdom indelas i stadier (d.v.s. 1, 2, 3, 4 eller 5), och med tiden kommer patienterna att behöva dialys för att kompensera för den förlorade njurfunktionen när den kroniska njursjukdomen försvåras. De flesta patienter som har kronisk njursjukdom får SHPT som börjar redan under ett tidigt stadium av den kroniska njursjukdomen och försvåras i takt med att njurfunktionen försämras. Enligt vissa uppskattningar får upp till 90 % av patienterna med kronisk njursjukdom denna komplikation innan dialysbehandlingen inleds.
- SHPT associeras med andra hälsoproblem, särskilt kardiovaskulära komplikationer och renal osteodystrofi samt med ökad dödlighet på alla stadier av kronisk njursjukdom. Andelen patienter som får SHPT varierar beroende på graden av kronisk njursjukdom, och man uppskattar att i USA har cirka 2–4,7 miljoner patienter med kronisk njursjukdom också SHPT. Studier som gjorts i Frankrike och Italien antyder att cirka 1 patient av 3 med terminal njursjukdom har också SHPT. En studie som gjorts i Tyskland visade att risken för kardiovaskulär sjukdom är större hos såväl män som kvinnor med kronisk njursjukdom än hos män och kvinnor som inte har kronisk njursjukdom. Också en studie i Storbritannien visade att risken för att ha kardiovaskulär sjukdom är högre för patienter med terminal njursjukdom än för patienter som inte har terminal njursjukdom.

VI.2.2 Sammanfattning av nyttan av behandlingen

Parikalcitol (Zemplar) är en syntetisk form av D-vitamin som används för behandling av SHPT hos patienter med kronisk njursjukdom på stadium 3,4 eller 5 för minskning av mängden PTH som produceras i kroppen. Parikalcitol kan också minska skelettavvikelse som beror på SHPT. Parikalcitol tas oralt i tablettform eller ges intravenöst av hälsovårdspersonal.

- Tre kliniska studier med samma upplägg undersökte effektiviteten av parikalcitolinjektioner (Zemplar® Injection) för minskning av PTH-halten vid kronisk njursjukdom på stadium 5 hos dialyspatienter med SHPT. Patienterna fick antingen parikalcitol (40 patienter) eller, i jämförande syfte, placebo som inte innehöll parikalcitol (38 patienter). En statistiskt signifikant större andel av patienterna som fick parikalcitol uppnådde en PTH-minskning på 30 % inom 6 veckor.
- Ytterligare tre kliniska studier med samma upplägg undersökte effektiviteten av parikalcitolkapslar (Zemplar® Capsules) för minskning av PTH-halten med $\geq 30\%$ hos patienter med kronisk njursjukdom på stadium 3 eller 4 och SHPT. Patienterna fick parikalcitolkapslar (107 patienter) eller, i jämförande syfte, placebo (113 patienter). En statistiskt signifikant större andel (91 %) av patienterna (92 patienter) som behandlades med parikalcitol uppnådde en minskning av PTH-halten på $\geq 30\%$ jämfört med patienterna i placebogrupperna (13 %, 14 patienter).
- Ytterligare en större klinisk studie utfördes för att undersöka effektiviteten av parikalcitolkapslar (Zemplar® Capsules) för minskning av PTH-halten med $\geq 30\%$ hos dialyspatienter med kronisk njursjukdom på stadium 5 och SHPT.

Totalt randomiserades 88 patienter till att få antingen parikalcitolkapslar eller placebo i jämförande syfte. En statistiskt signifikant större andel (88 %) av patienterna (51 patienter) som behandlades med parikalcitol uppnådde en minskning av PTH på ≥ 30 % jämfört med patienterna i placebogruppern (13 %, 3 patienter).

- I studierna där kapslar användes bedömdes markörer i blodprover som mäter skelettavvikelser. Patienterna som behandlades med parikalcitol uppvisade minskad halt av dessa markörer, vilket tyder på att de SHPT-relaterade skelettavvikelserna minskade.

VI.2.3 Okända faktorer för nyttan av behandlingen

Ej relevant.

VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsfrågor

Viktiga kända risker

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
Hyperkalcemi	Hyperkalcemi är ett tillstånd där kalciumhalten i blodet är alltför hög. Kalcium är viktigt för normal hälsa, men alltför mycket kalcium kan orsaka sjukdom. Om man tar alltför mycket (överdoserar) D-vitaminliknande läkemedel, t.ex. parikalcitol, kan hyperkalcemi uppstå. Hyperkalcemin kan bli så svår att läkarvård behövs.	Läkaren bedömer resultaten av blodprov och kontrollerar om patienten har symtom på hyperkalcemi i syfte att bestämma om parikalcitoldosen ska justeras eller om behandlingen ska avslutas.
Allergiska reaktioner (överkänslighet), inklusive anafylaxi och angioödem	Allergiska reaktioner uppstår när kroppen reagerar på en främmande substans. Allergiska reaktioner efter intag av parikalcitol kan vara lindriga eller svåra. Svåra reaktioner kan vara livshotande eller dödliga.	Allergiska reaktioner kan undvikas genom att inte använda parikalcitol om patienten är allergisk. Om patienten söker läkarvård genast när symtom uppkommer, kan man behandla de allergiska reaktionerna i ett tidigt skede, minska svårighetsgraden och förhindra en möjlig dödlig utgång.
Minskning av den uppskattade glomerulära filtreringshastigheten (eGFR) som en följd av ökad kreatininhalt i serum (inverkar inte på absolut GFR).	GFR är ett mått på hur väl njurarna fungerar. I en del studier med parikalcitol har minskad eGFR konstaterats. Mätning av detta förutsätter att man tar ett blodprov.	Patienten bör tala med läkaren om uppföljning av njurfunktionen under behandling med parikalcitol.
Läkemedelssamverkningar i samband med cytokrom P450 3A (CYP3A)	CYP3A är ett kroppseget enzym (ett slags protein) som bryter ner olika naturliga ämnen i syfte att upprätthålla en hälsosam balans av dessa ämnen i kroppen.	Läkaren uppföljer halterna i blodet noga. Justeringar av parikalcitoldosen kan behövas.

Risk	Vad är känt	Förebyggande möjligheter
	CYP3A bryter också ner många läkemedel, däribland parikalцитол. Andra läkemedel påverkar funktionen av CYP3A. När sådana läkemedel används samtidigt med parikalцитол, ökar halten av parikalцитол i blodet.	

Viktiga eventuella risker

Risk	Vad är känt (inklusive orsaken till varför det vara en eventuell risk)
Allvarliga kardiovaskulära biverkningar (händelser som försämrar blodflödet till kroppens viktiga organ, bl.a. hjärtat och hjärnan)	Resultaten av två kliniska studier antydde att risken för allvarliga hjärtbiverkningar var förhöjd vid användning av parikalцитол
Inledning av dialysbehandling (användning av dialysmaskin)	Två studier antydde att fler patienter som använde parikalцитол måste inleda dialysbehandling jämfört med patienter som använde placebo. Dock är frekvensen av dialysbehandlingar i dessa 2 studier samma som frekvensen i större studier med njursviktpatienter.

Återstående information

Risk	Vad är känt
Säkerheten för pediatrika patienter	Säkerheten och effekten av parikalцитол har inte utretts i sin helhet.

VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder

För alla läkemedel finns det en produktresumé som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, risker gällande användning och rekommendationer för minimering av dem. En allmänspråklig kortversion av produktresumén finns i form av bipacksedel. Åtgärderna som anges i produktresumén och bipacksedeln är rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Detta läkemedel har inte några ytterligare riskminimeringsåtgärder.

VI.2.6 Utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Förteckning över studier i utvecklingsplanen

Ej relevant.

Studier som är ett villkor för godkännandet av försäljning

Ej relevant.

VI.2.7 Sammanfattning av uppdateringar i riskhanteringsplanen

Avsevärda uppdateringar i riskhanteringsplanen

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
1.0	Oktober 2007	<p><u>Kända risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalcemi • Allergisk reaktion • CYP3A-hämmare/läkemedels-samverkningar <p><u>Återstående information:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Säkerheten för pediatrika patienter 	Ej relevant
2.0	Oktober 2010	<p><u>Kända risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalcemi • Allergisk reaktion, t.ex. anafylaxi och angioödem (uppdaterad) • Läkemedels-samverkningar: läkemedel som påverkar CYP3A4 <p><u>Eventuella risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Allvarliga kardiovaskulära händelser (ny) • Nedsatt njurfunktion (minskning av eGFR) (ny) <p><u>Återstående information:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Säkerheten för pediatrika patienter 	<ul style="list-style-type: none"> • Den kända risken för allergiska reaktioner uppdaterades och omfattar nu anafylaxi och angioödem. • Allvarliga kardiovaskulära händelser och nedsatt njurfunktion (minskning av eGFR) tillades som eventuella risker på basis av resultaten i studie M05-741.
3.0	Mars 2012	<p><u>Kända risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperkalcemi • Allergisk reaktion, t.ex. anafylaxi och angioödem • Minskning av eGFR som en följd av ökad kreatininhalt i serum (inverkar inte på absolut GFR) (flyttades från eventuell risk till känd risk) • CYP3A-relaterade läkemedels-samverkningar 	<ul style="list-style-type: none"> • Minskning av eGFR som en följd av ökad kreatininhalt i serum (inverkar inte på absolut GFR), kallades tidigare nedsatt njurfunktion, flyttades från eventuell risk till känd risk. I diskussionen ingår detaljerade resultat från studien M05-741 (VITAL) och (PRIMO) samt en prövarinitierad studie som visade att kreatininclearancevärdet

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<p><u>Eventuella risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Allvarliga kardiovaskulära biverkningar (uppdaterad, kallades tidigare allvarliga biverkningar) Inledning av dialysbehandling (ny) <p><u>Återstående information:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Säkerheten för pediatrika patienter 	<ul style="list-style-type: none"> påverkades utan njurpåverkan och utan att absolut GFR påverkades. Allvarliga kardiovaskulära biverkningar förblir en eventuell risk och det medicinska begreppet utvidgades att också omfatta allvarliga kardiovaskulära biverkningar. I diskussionen ingår detaljerade resultat från VITAL-studien och studien M10-967 (IMPACT) samt en metaanalys och en övergripande sammanfattning av allvarliga kardiovaskulära biverkningar. Inledning av dialysbehandling tillades som en eventuell risk mot bakgrund av de detaljerade resultaten från studierna VITAL och PRIMO. <p>Riskhanteringsplanen reviderades så att den följer den nu gällande mallen. Därför ändrades upplägget i hela dokumentet och innehållet uppdaterades enligt detta.</p>
4.0	November 2012	<p><u>Kända risker:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hyperkalcemi Allergisk reaktion, t.ex. anafylaxi och angioödem Minskning av eGFR som en följd av ökad kreatininhalt i serum (inverkar inte på absolut GFR) CYP3A-relaterade läkemedels-samverkningar 	<ul style="list-style-type: none"> Riskhanteringsplanen reviderades så att den följer den nu gällande mallen. Därför ändrades upplägget i hela dokumentet och innehållet uppdaterades enligt detta. Inga säkerhetsfrågor ingick i denna version. En subanalys av risken gällande eGFR hos

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
		<u>Eventuella risker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Allvarliga kardiovaskulära biverkningar Inledning av dialysbehandling <u>Återstående information:</u> <ul style="list-style-type: none"> Säkerheten för pediatrika patienter 	diabetespatienter presenterades.
5.0	Nödvändiga uppdateringar enligt (ES/H/0113/001-005/IB/066)	<u>Kända risker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Hyperkalcemi Allergisk reaktion, t.ex. anafylaxi och angioödem Minskning av eGFR som en följd av ökad kreatininhalt i serum (inverkar inte på absolut GFR) (relaterat innehåll uppdaterades) CYP3A-relaterade läkemedels-samverkningar <u>Eventuella risker:</u> <ul style="list-style-type: none"> Allvarliga kardiovaskulära biverkningar (relaterat innehåll uppdaterades) Inledning av dialysbehandling <u>Återstående information:</u> <ul style="list-style-type: none"> Säkerheten hos pediatrika patienter i åldern 0–9 år (uppdaterad) 	<ul style="list-style-type: none"> Riskhanteringsplanen reviderades så att den följer den nu gällande mallen. Därför ändrades upplägget i hela dokumentet och innehållet uppdaterades enligt detta. Data ur långtids-uppföljningen av PRIMO-studien inkluderades i syfte att stöda påståendet att en minskning av eGFR som en följd av ökad kreatininhalt i serum inte inverkar på absolut GFR. Bolagets metanalyser med MedDRA-termer som tidigare använts för bedömning av allvarliga kardiovaskulära biverkningar ersattes med två standardiserade MedDRA-termer – ischemisk hjärtsjukdom och cerebrovaskulära störningar. Resultaten var likadana som i den tidigare analysen av allvarliga kardiovaskulära biverkningar. Trots att obalanser i förekomsten av ischemisk hjärtsjukdom och cerebrovaskulära störningar konstaterades i några enskilda studier med parikalcitol, stöder

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
			<p>det totala datamaterialet inte association av ischemisk hjärtsjukdom och cerebrovasculära störningar med parikalcitol.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subanalysen av risken gällande eGFR hos diabetespatienter ströks. • Säkerhetsdata för pediatrika patienter i åldern 0–9 år anses nu saknas, eftersom pediatrika studier pågår i syfte att ge information om effekt och säkerhet för parikalcitol inom den pediatrika populationen (åldern 10–16 år).
5.1	Nödvändiga uppdateringar enligt (ES/H/0113/001-005/IB/066)	<p><u>Återstående information:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Säkerheten hos pediatrika patienter (uppdaterad) 	<p>Riskhanteringsplan 5.0 uppdaterades på begäran av referenslandet (ES/H/0113/001-005/IB/066).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Återstående information ”Säkerheten hos pediatrika patienter i åldern 0–9 år” redigerades och blev ”Säkerheten hos pediatrika patienter” genomgående i hela riskhanteringsplanen. • Ytterligare kommentarer som sammanfattar säkerhetsfrågorna i produktresumén lades till ”Rutinmässiga riskminimeringsåtgärder” vad gäller säkerhetsfrågorna kring hyperkalcemi, allergiska reaktioner, t.ex. anafylaxi och angioödem, minskning av eGFR som en följd av ökad kreatininhalt i serum och allvarliga kardiovaskulära

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
			<p>biverkningar, samt återstående information, säkerhet hos pediatrika patienter.</p> <ul style="list-style-type: none">• I avsnitt SV.2.2 – ”Exponering enligt land” förtydligades metoden som används för beräkning av exponeringen, den använda definierade dygnsdosen motiverades och siffrorna i Tabell 16 uppdaterades.• I Tabell 5 uppdelades ålderskategorierna för exponering i kliniska studier på följande sätt: < 2 år, ≥ 2 till < 12 år, ≥ 12 till < 18 år, ≥ 18 till < 35 år, ≥ 35 till < 65 år samt ≥ 65 år.• Hänvisningarna till analyser av allvarliga kardiovaskulära biverkningar och påståendena om att en högre förekomst av dessa inte står i samband med paricalcitol ströks ur tabellen om eventuella risker för allvarliga kardiovaskulära biverkningar i SVII.3 och VI.2.4.• Tabell 8 uppdaterades så att den innehåller uppgifter om ytterligare signifikanta regleringsåtgärder som vidtagits i samband med säkerhetsfrågor från tidigare år.• En subanalys som beskriver risken för en ökning av eGFR hos diabetespatienter på grund av en ökning av

Version	Datum	Säkerhetsfrågor	Anmärkning
			<p>halten av kreatinin i serum (inverkar inte på absolut GFR) som ett resultat av paricalcitol-behandling tillades i Bilaga 12.2.</p> <ul style="list-style-type: none">• En kort beskrivning av de kardiovaskulära säkerhetsobservationerna i studierna VITAL och IMPACT tillades i Bilaga 12.3. <p>Ytterligare mindre redaktionella ändringar gjordes på begäran av utvärderaren.</p>
5.2	Under behandling	Inga ändringar	<p>Riskhanteringsplan 5.1 uppdaterades på begäran av referenslandet (ES/H/0113/001- 005/IB/066).</p> <ul style="list-style-type: none">• Förekomsten av varje enskild viktig känd risk i förhållande till ett jämförelsepreparat tillades i SVII.3.• Ytterligare information om frekvensen av allvarliga kardiovaskulära biverkningar tillades i Bilaga 12.3.