

Paricalcitol

VI.2 Podsumowanie danych o bezpieczeństwie stosowania produktu leczniczego

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Wtórny hiperparatyroidyzm jest często związany z przewlekłą chorobą nerek (CKD) lub poziomem witaminy D w organizmie. Dane z amerykańskiego programu kontroli żywienia (US National Health and Nutrition Examination Survey = NHANES) (1) wskazują, że stężenia 25-hydroksywitaminy D <25 nanomol/l występują u 6% populacji USA, a stężenia równe lub przekraczające 75 nanomol/l opisywano u 46% do 23% od roku 1988. Ponadto, od roku 1988, prewalencja stężenia 25-hydroksywitaminy D <25 nanomol/l (<10 nanogramów/ml) u osób rasy czarnej pochodzenia nie latynoskiego wzrosła z 9% do 29% w okresie od 2001 do 2004 roku, z odpowiednim spadkiem prewalencji stężenia 75 nanomol/l lub wyższego z 12% do 3%. Dwadzieścia sześć milionów dorosłych Amerykanów cierpi na CKD, a kolejne miliony są narażone na podwyższone ryzyko niedoboru witaminy D. Ponad 60% tych pacjentów narażone jest na ryzyko wystąpienia wtórnego hiperparatyroidyzmu. U niemal wszystkich zależnych od dializ pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek wystąpi wtórny hiperparatyroidyzm: <http://bestpractice.bmi.com/best-practice/monograph/1107/basics/epidemiology.html>

VI.2.2 Streszczenie korzyści związanych z leczeniem

Sprague et al. (2003) przeprowadzili randomizowane badanie z podwójną próbą ślepą w celu porównania bezpieczeństwa i skuteczności podawanego dożylnie parykalcytolu i kalcytriolu w zakresie supresji parathormonu (PTH) u pacjentów poddawanych hemodializie. Do badania włączono ogółem 263 pacjentów. Po okresie wyjściowym, pacjentów kwalifikujących się do udziału w badaniu zgodnie z jego protokołem losowo przydzielono do grup otrzymujących parykalcytol albo kalcytriol w rosnących dawkach, przez okres do 32 tygodni. Dostosowanie dawek opierało się na wynikach laboratoryjnych badania stężenia PTH. Pierwszorzędownym punktem końcowym był przekraczający 50% spadek stężenia PTH wobec wartości wyjściowej. Wyniki wskazały, że pacjenci leczeni parykalcytolem osiągnęli pierwotny punkt końcowy wcześniej niż pacjenci leczeni kalcytriolem, i osiągnęli średni spadek do pożądanego poziomu terapeutycznego około tygodnia 18, podczas gdy pacjenci leczeni kalcytriolem nie byli w stanie uzyskać stężenia w tym zakresie (2).

Abdul Gafor et al. (2009) przeprowadzili randomizowane badanie mające na celu porównanie odpowiedzi ze strony kompletnego parathormonu oraz występowanie hiperkalcemii u pacjentów leczonych dożylnym parykalcytolem (13 uczestników) lub dożylnym kalcytriolem (12 uczestników) podczas każdej hemodializy. Stężenia kompletnego parathormonu w surowicy ulegały znaczącemu obniżeniu wyłącznie w grupie otrzymującej parykalcytol. Z drugiej strony, stężenia wapnia w surowicy nie ulegałyby znaczącemu wzrostowi wyłącznie w grupie otrzymującej kalcytriol. Autorzy stwierdzili, że parykalcytol może wykazywać wyższość wobec kalcytriolu w leczeniu silnego hiperparatyroidyzmu w takiej populacji osób poddawanych chronicznie hemodializie (3).

VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami związanymi z leczeniem

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania leku u dzieci, kobiet ciężarnych i karmiących. Wszystkie brakujące informacje podano w ChPL.

Paricalcitol

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa

Ważne zidentyfikowane czynniki ryzyka

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Hiperkalcemia	<p>Wysokie stężenie wapnia może występować często (dotyczyć 1 na 10 osób) i może powodować nudności, wymioty, zaparcia lub splątanie.</p> <p>Fosforany i związane z witaminą D produkty lecznicze nie powinny być stosowane jednocześnie z parykalcytolem, ze względu na podwyższone ryzyko hiperkalcemii i wzrostu iloczynu Ca x P.</p> <p>Wysokie dawki preparatów zawierających wapń lub tiazydowych środków moczopędnych mogą</p>	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów.
Pacjenci z toksycznością witaminy D	Przy stwierdzonej toksyczności witaminy D, te skutki uboczne mogą ulegać nasileniu.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów
Toksyczność glikozydów naparstnicy	Hiperkalcemia wynikająca z dowolnych powodów potęguje toksyczność alkaloidów naparstnicy, więc należy zachować ostrożność przepisując jednocześnie digitalis i parykalcytol.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów
Nadwrażliwość na parykalcytol lub którąkolwiek substancję pomocniczą	Może występować reakcja alergiczna na parykalcytol lub którąkolwiek substancję pomocniczą. Z tego względu należy poddać pacjenta ścisłej obserwacji podczas podawania leku.	Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów

Paricalcitol

<p>Interakcja z ketokonazolem</p>	<p>Ketokonazol jest znanym, nieswoistym inhibitorem kilku enzymów cytochromu P450. Dostępne dane z badań in vivo i in vitro wskazują, że ketokonazol może wchodzić w interakcje z enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm parykalcytolu i innych analogów witaminy D. Należy zachować ostrożność podając parykalcytol jednocześnie z ketokonazolem (patrz: rozdział 4.4). Wpływ dawek wielokrotnych ketokonazolu podawanych w postaci dawek 200 mg, dwa razy na dobę (BID) przez 5 dni na farmakokinetykę kapsułki parykalcytolu badano u zdrowych osób. Wartość C_{max} parykalcytolu ulegała niewielkemu wpływowi, lecz wartość AUC_{0-∞} ulegała w przybliżeniu podwojeniu w obecności ketokonazolu. W obecności ketokonazolu, średni okres półtrwania parykalcytolu wynosił 17,0 godzin, w porównaniu z 9,8 godzin, gdy parykalcytol był podawany sam. Wyniki tego badania wskazują, że po doustnym podaniu parykalcytolu maksymalny</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie wczesnych objawów</p>
-----------------------------------	--	---

Ważne potencjalne czynniki ryzyka

Ryzyko	Co wiadomo (włącznie z powodem, dla którego uwzględniono dane potencjalne ryzyko)
Przedawkowanie	Nie zgłoszono przypadków przedawkowania. Przedawkowanie parykalcytolu może prowadzić do hiperkalcemii, hiperkalcyurii, hiperfosfatemii, i nadmiernej supresji PTH (patrz: rozdział 4.4).
Błąd w farmakoterapii	Nie ma odnośnych danych dotyczących stosowania parykalcytolu w powiązaniu z błędami farmakoterapii.

Brakująca informacja

Paricalcitol

Ryzyko	Dostępne informacje
Bezpieczeństwo i skuteczność parykalcytolu u dzieci.	Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności parykalcytolu u dzieci. Doświadczenia dotyczące dzieci są ograniczone i brak jest danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 5 lat.
Stosowanie u kobiet w ciąży lub karmiących piersią	Nie ma odnośnych danych dotyczących stosowania i skuteczności parykalcytolu u kobiet w ciąży lub karmiących

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie dotyczy

Dla tego leku nie ustalono dodatkowych środków minimalizacji ryzyka

VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Nie dotyczy

VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Wersja	Data	Zagadnienia związane z bezpieczeństwem	Komentarz
1.0	Luty 2014 r.	Zidentyfikowane: Zidentyfikowane ryzyka to te, które wymieniono w ChPL w rozdziale 4.8 (wraz z tymi, które wskazano dla "produktu porównawczego"). Najważniejsze mogą być te, które mogą potencjalnie zagrażać życiu, np. ryzyko raka sutka, obrzęk naczynioruchowy, zatrzymanie krążenia Potencjalne: Nadwrażliwość na parykalcytol lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, pacjenci z toksycznością witaminy D, pacjenci z hiperkalcemią, nadmierna supresja parathormonu może skutkować wzrostem stężenia wapnia w osoczu i może prowadzić do metabolicznej choroby kości, początek klinicznie istotnej hiperkalcemii, toksyczność digitalis ulega wzmocnieniu pod wpływem hiperkalcemii z dowolnej przyczyny, jednoczesne podawanie z ketokonazolem, ten produkt leczniczy zawiera 11% obj./obj. etanolu (alkoholu). Szkodliwy dla osób cierpiących na alkoholizm, podwyższone ryzyko hiperkalcemii i zwiększenie iloczynu Ca x P w	Wersja początkowa

Paricalcitol

		<p>przypadku jednoczesnego podawania fosforanów lub produktów leczniczych związanych z witaminą D, podwyższone ryzyko hiperkalcemii przy wysokich dawkach preparatów zawierających wapń lub tiazydowych leków moczopędnych, podwyższone stężenie glinu we krwi i toksyczność glinu dla kości mogą wystąpić w razie przewlekłego jednoczesnego stosowania preparatów zawierających glin (np. środków na nadkwasotę, środków wiążących fosforany) z produktami zawierającymi witaminę D, hipermagnezemia może wystąpić, gdy preparaty zawierające magnez (np. leki na nadkwasotę) są stosowane jednocześnie z preparatami zawierającymi witaminę D, toksyczność Digitalis ulega wzmożeniu pod wpływem hiperkalcemii z dowolnych powodów, badania na zwierzętach wskazały na działanie toksyczne na proces rozmnażania się, hiperkalcemia w przypadku przedawkowania parykalcytolu</p> <p>Brakujące: Brak jest doświadczeń dotyczących pacjentów z silnym upośledzeniem czynności wątroby (4.2), nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności parykalcytolu u dzieci. Doświadczenia dotyczące dzieci są ograniczone i brak jest danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 5 lat (4.2), ograniczone doświadczenia z pacjentami w wieku od 65 lat wzwyż (4.2), nie przeprowadzono badań interakcji dotyczących parykalcytolu w zastrzykach. Jednakże, badanie interakcji pomiędzy ketokonazolem a parykalcytolem zostało przeprowadzone dla postaci kapsułek (4.5), brak jest odnośnych danych dotyczących stosowania parykalcytolu u kobiet w ciąży (4.6), brak jest badań dotyczących wpływu</p>	
--	--	--	--

Paricalcitol

		leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn	
2,0	Luty 2015 r.	<p>Zidentyfikowane: Hiperkalcemia</p> <p>Potencjalne: Nadwrażliwość na parykalcytol lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, pacjenci z toksycznością witaminy D, pacjenci z hiperkalcemią, nadmierna supresja parathormonu prowadząca do wzrostu stężenia wapnia w surowicy i metabolicznej choroby kości, wzrost toksyczności digitalis pod wpływem hiperkalcemii z dowolnej przyczyny, jednoczesne podawanie ketokonazolu, szkodliwe działanie na pacjentów cierpiących na alkoholizm, podwyższone stężenie glinu we krwi i toksyczne działanie glinu na kości w wyniku przewlekłego jednoczesnego podawania preparatów zawierających glin (np. leków na nadkwasotę, środków wiążących fosforany), hipermagnezemia w wyniku jednoczesnego podawania preparatów zawierających magnez (np. leków na nadkwasotę), toksyczność dla procesu rozrodczego</p> <p>Brakujące: Stosowanie i bezpieczeństwo u pacjentów z silnym upośledzeniem czynności wątroby, stosowanie i bezpieczeństwo u osób starszych, interakcje z parykalcytolem w zastrzykach, stosowanie i bezpieczeństwo u kobiet w ciąży, wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn</p>	<p>Zmiany zagadnień dotyczących bezpieczeństwa i aktualizacje w Części II SVIII, Części V i Części VI</p>
2.1	Luty 2015 r.	<p>Zidentyfikowane: Hiperkalcemia</p> <p>Potencjalne: Nadwrażliwość na parykalcytol lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, pacjenci z toksycznością witaminy D, pacjenci z hiperkalcemią, nadmierna supresja parathormonu prowadząca do wzrostu stężenia wapnia w surowicy i metabolicznej choroby kości, wzrost toksyczności digitalis pod wpływem hiperkalcemii z dowolnej przyczyny, jednoczesne podawanie ketokonazolu, szkodliwe działanie na</p>	<p>Zmiany w Części V w związku z aktualizacją ChPL i ulotki dla pacjenta; aktualizacja Aneksu II</p>

Paricalcitol

		<p>pacjentów cierpiących na alkoholizm, podwyższone stężenie glinu we krwi i toksyczne działanie glinu na kości w wyniku przewlekłego jednoczesnego podawania preparatów zawierających glin (np. leków na nadkwasotę, środków wiążących fosforany), hipermagnezemia w wyniku jednoczesnego podawania preparatów zawierających magnez (np. leków na nadkwasotę), toksyczność dla procesu rozrodczego</p> <p>Brakujące: Stosowanie i bezpieczeństwo u pacjentów z silnym upośledzeniem czynności wątroby, stosowanie i bezpieczeństwo u osób starszych, interakcje z parykalcytolem w zastrzykach, stosowanie i bezpieczeństwo u kobiet w ciąży, wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn</p>	
2.2	kwiecień 2015 r.	<p>Zidentyfikowane: Hipokalcemia, pacjenci z toksycznością witaminy D, wzrost toksyczności Digitalis pod wpływem hiperkalcemii z dowolnego powodu, nadwrażliwość na parykalcytol lub którąkolwiek z substancji pomocniczych, interakcja z ketokonazolem</p> <p>Potencjalne: Przedawkowanie, błędy w farmakoterapii</p> <p>Brakujące: Stosowanie i bezpieczeństwo u dzieci, stosowanie i bezpieczeństwo u kobiet w ciąży lub karmiących piersią</p>	<p>Zmiany zagadnień dotyczących bezpieczeństwa i aktualizacje w Części II SVIII, Części V i Części VI</p>