

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Paricalcitol Accord 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

5 Mikrogramm/ml: Jeweils 1 ml Injektionslösung enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol

5 Mikrogramm/ml, 1 ml: Jede 1-ml-Ampulle enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol.

5 Mikrogramm/ml, 2 ml: Jede 2-ml-Ampulle enthält 10 Mikrogramm Paricalcitol.

5 Mikrogramm/ml, 1 ml: Jede 1-ml-Durchstechflasche enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol.

5 Mikrogramm/ml, 2 ml: Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 10 Mikrogramm Paricalcitol.

Sonstige Bestandteile:

Ethanol 35 Vol.-% (276,15 mg/ml) und Propylenglycol 30 Vol.-% (310,8 mg/ml)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Eine klare und farblose, wässrige Lösung frei von sichtbaren Partikeln
pH: 6,5 bis 9,0

Osmolarität: 11,077 mOsm/l

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Paricalcitol ist indiziert zur Prävention und Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (Stadium 5), die hämodialysepflichtig sind.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungErwachsene

1) Die Initialdosis sollte anhand des Parathormon (PTH)-Spiegels vor Therapiebeginn berechnet werden:

Die Initialdosis von Paricalcitol basiert auf der unten dargestellten Formel.

Paricalcitol wird intravenös als Bolus-Injektion nicht öfter als jeden zweiten Tag zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Dialyse angewendet.

Die maximale Dosis, die bei klinischen Studien sicher verabreicht wurde, betrug 40 Mikrogramm.

2) Titrationdosierung:

Der derzeit akzeptierte Zielbereich des PTH-Spiegels bei Dialysepatienten mit Nierenversagen im Endstadium ist nicht höher als der 1,5- bis 3-fache nicht-urämische obere Grenzwert des Normalwerts, 15,9 bis 31,8 pmol/l, (150-300 pg/ml) für intaktes PTH.

Engmaschiges Monitoring und individuelle Dosistitration sind notwendig, um entsprechende physiologische Endpunkte zu erreichen. Wenn Hyperkalzämie oder ein dauerhaft erhöhtes korrigiertes Calcium-Phosphat-Produkt größer als 5,2 mmol²/l² (65 mg²/dl²) festgestellt wird, sollte die Dosierung von Paricalcitol reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis die Parameter sich wieder normalisiert haben.

Dann erst sollte die Paricalcitol-Therapie in einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden. Wenn die PTH-Spiegel infolge der Therapie sinken, kann es notwendig werden, die Dosierung zu reduzieren.

Die Tabelle 1 zeigt eine Empfehlung zur Dosistitration.

Siehe Tabelle 1.

Nach Dosisfindung sollten die Serum-Calcium- und Serum-Phosphat-Werte mindestens einmal monatlich kontrolliert werden. Es wird empfohlen, das intakte PTH im Serum alle 3 Monate zu bestimmen. Während der Dosisfindung von Paricalcitol kann es notwendig sein, die Labortests häufiger durchzuführen.

Beeinträchtigte Leberfunktion

Die Konzentration von ungebundenem Paricalcitol entspricht bei Patienten mit geringgradig bis mittelgradig beeinträchtigter Leberfunktion der Paricalcitol-Konzentration gesunder Personen.

Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht notwendig. Für Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz liegen diesbezüglich keine Erfahrungen vor.

Anwendung bei Kindern

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paricalcitol Accord wurde bei Kindern nicht untersucht. Daten für Kinder unter 5 Jahren liegen nicht vor. Die zurzeit verfügbaren Daten für Kinder werden im Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei 65-jährigen oder älteren Patienten gibt es begrenzte Erfahrungen mit Paricalcitol aus Phase-III-Studien. In diesen Studien konnte kein Unterschied in der Sicherheit und Wirksamkeit bei 65-jährigen oder älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten festgestellt werden.

Art der Anwendung

Paricalcitol Accord Injektionslösung wird über den Hämodialyse-Zugang verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Vitamin-D-Intoxikation, Hyperkalzämie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Übersuppression des Parathormons kann zu einer Erhöhung des Serum-Calcium-Spiegels und zu einer metabolischen Knochenerkrankung führen. Patientenüberwachung und individuelle Dosistitration sind notwendig, um entsprechende physiologische Endpunkte zu erreichen.

Wenn eine klinisch signifikante Hyperkalzämie auftritt, und der Patient einen calciumhaltigen Phosphat-Binder erhält, sollte die Dosierung dieses calciumhaltigen Phosphat-Binders reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden.

Chronische Hyperkalzämie kann mit generalisierter Gefäßverkalkung und anderer Weichteilverkalkung in Verbindung gebracht werden.

Formel

Die Initialdosis von Paricalcitol basiert auf folgender Formel:

$$\text{Initialdosis (in Mikrogramm)} = \frac{\text{Ausgangsspiegel des intakten PTH in pmol/l}}{8}$$

oder

$$= \frac{\text{Ausgangsspiegel des intakten PTH in pg/ml}}{80}$$

Tabelle 1

Empfohlene Dosierungsrichtlinien (Dosisanpassungen in Abständen von 2 bis 4 Wochen)	
iPTH-Spiegel im Vergleich zum Ausgangsbefund	Dosisanpassung von Paricalcitol
gleichbleibend oder ansteigend	erhöhen um 2-4 Mikrogramm
Abnahme um < 30 %	erhöhen um 2-4 Mikrogramm
Abnahme um ≥ 30 %, ≤ 60 %	Beibehalten
Abnahme um > 60 %	reduzieren um 2-4 Mikrogramm
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	reduzieren um 2-4 Mikrogramm

Da es ein erhöhtes Risiko für Hyperkalzämie und einen Anstieg des Kalzium-Phosphat-Produktes gibt (siehe Abschnitt 4.5), sollten Phosphate oder Vitamin-D-Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Paricalcitol eingenommen werden.

Die Toxizität von Digitalis wird durch Hyperkalzämie jeglicher Ursache potenziert. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Digitalis gleichzeitig mit Paricalcitol verordnet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Paricalcitol und Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Dosis von 40 Mikrogramm dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von 32 mg Ethanol/kg Körpergewicht entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration von ungefähr 5 mg/100 ml führen kann.

Zum Vergleich: bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die Blutalkoholkonzentration wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml. Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z. B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Schwangeren, Stillenden und Alkoholkranken.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Paricalcitol-Injektionslösung wurden keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt. Jedoch wurde mit der Kapsel formulierung eine Interaktionsstudie mit Ketoconazol und Paricalcitol durchgeführt.

Ketoconazol

Ketoconazol ist ein bekannter unspezifischer Hemmstoff mehrerer Cytochrom-P450-Enzyme. Nach den vorliegenden *in vivo* und *in vitro* erhobenen Daten kann Ketoconazol mit Enzymen in Wechselwirkung treten, die für die Metabolisierung von Paricalcitol und anderen Vitamin-D-Analoga verantwortlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Paricalcitol mit Ketoconazol ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirkung einer Mehrfachgabe von Ketoconazol, verabreicht in Dosen von 200 mg, zweimal täglich über 5 Tage, auf die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die C_{max} für Paricalcitol zeigte nur minimale Veränderungen, allerdings erhöhte sich die $AUC_{0-\infty}$ bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol um fast das Doppelte. Die mittlere Halbwertszeit von Paricalcitol lag bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol bei 17,0 Stunden. Im Vergleich dazu lag dieser Wert bei alleiniger Einnahme von

Paricalcitol bei 9,8 Stunden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nach einer oralen Verabreichung von Paricalcitol eine maximale Erhöhung der AUC_{∞} für Paricalcitol, hervorgerufen durch eine Wechselwirkung mit Ketoconazol, um mehr als das Zweifache nicht wahrscheinlich ist.

Spezifische Interaktionsstudien wurden mit Paricalcitol Injektionen nicht durchgeführt. Die Toxizität von Digitalis wird durch eine Hyperkalzämie jeglicher Ursache potenziert. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Digitalis gleichzeitig mit Paricalcitol verordnet wird (siehe Abschnitt 4.4).

Phosphate oder Vitamin-D-Arzneimittel sollten nicht gemeinsam mit Paricalcitol eingesetzt werden, da dadurch das Risiko einer Hyperkalzämie und Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts zunimmt (siehe Abschnitt 4.4).

Hohe Dosen von calciumhaltigen Arzneimitteln oder Thiazid-Diuretika können das Risiko einer Hyperkalzämie erhöhen.

Magnesiumhaltige Präparate (z. B. Antazida) sollten nicht gemeinsam mit Vitamin-D-Präparaten eingenommen werden, da Hypermagnesiämie auftreten kann.

Aluminiumhaltige Arzneimittel (z. B. Antazida, Phosphat-Binder) sollten nicht dauerhaft gemeinsam mit Vitamin-D-Arzneimitteln angewendet werden, da erhöhte Aluminium-Blutspiegel und Knochentoxizität durch Aluminium auftreten können.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur limitierte Daten bezüglich der Anwendung von Paricalcitol bei schwangeren Frauen.

Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird nicht empfohlen Paricalcitol Accord während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel nehmen, anzuwenden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Paricalcitol oder dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben eine Ausscheidung von Paricalcitol/Metabolite über die Milch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 für Details).

Ein Risiko für Neugeborene/Säuglinge kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen beendet oder die Therapie mit Paricalcitol Accord unterbrochen/abgesetzt wird, unter der Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Vorteile der Therapie für die Frau.

Fertilität

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss von Paricalcitol auf die Fertilität festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nach der Verabreichung von Paricalcitol Accord können Schwindelgefühle auftreten, was einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, haben kann (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ungefähr 600 Patienten wurden in klinischen Studien der Phase II/III/IV mit Paricalcitol behandelt. Insgesamt berichteten 6 % der mit Paricalcitol behandelten Patienten über Nebenwirkungen.

Die häufigste Nebenwirkung der Therapie mit Paricalcitol Accord war Hyperkalzämie, die bei 4,7 % der Patienten auftrat. Hyperkalzämie tritt vor allem im Zusammenhang mit Übersuppression von PTH auf und kann durch richtige Dosistitrierung minimiert werden.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Möglicherweise mit Paricalcitol in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse, und zwar sowohl klinische Ereignisse als auch auffällige Laborwerte, sind in der nachstehenden Tabelle 2 gemäß MedDRA nach Organsystem, Art und Häufigkeit aufgelistet: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 2 auf der folgenden Seite.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Tabelle 2

Organsystem	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis, Pneumonie, Infektion, Pharyngitis, vaginale Infektion, Influenza	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Mammakarzinom	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität	Gelegentlich
	Larynxödem, Angioödem, Urtikaria	Nicht bekannt*
Endokrine Erkrankungen	Hypoparathyreoidismus	Häufig
	Hyperparathyreoidismus	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie	Häufig
	Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Anorexie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustände, Delirium, Depersonalisation, Agitation, Schlaflosigkeit, Nervosität	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Häufig
	Koma, zerebrovaskuläre Verletzungen, transiente ischämische Attacke, Synkope, Myoklonie, Hypästhesie, Parästhesie, Schwindel	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom, Konjunktivitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenbeschwerden	Gelegentlich
Herzkrankungen	Herzstillstand, Arrhythmie, Vorhofflattern	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Hypotonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Lungenödem, Asthma, Dyspnoe, Epistaxis, Husten	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Rektale Hämorrhagie, Kolitis, Diarrhoe, Gastritis, Dyspepsie, Dysphagie, abdominale Schmerzen, Obstipation, Nausea, Erbrechen, Mundtrockenheit, Magenbeschwerden	Gelegentlich
	Gastrointestinale Hämorrhagie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Pruritus	Häufig
	Bullöse Dermatitis, Alopezie, Hirsutismus, Hautausschlag, Nachtschweiß	Gelegentlich
Skelettmuskel- und Bindegeweberkrankungen	Arthralgie, Gelenksteifigkeit, Rückenschmerzen, Muskelzuckungen, Myalgie	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, erektile Dysfunktion	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gangstörungen, Ödeme, periphere Ödeme, Schmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, Brustschmerzen, Verschlechterung des Grundzustandes, Asthenie, Unwohlsein, Durst	Gelegentlich
Untersuchungen	Verlängerte Blutungszeit, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, auffällige Laborwerte, Gewichtsabnahme	Gelegentlich

* Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, ist nicht abschätzbar und wurde mit „Nicht bekannt“ angegeben.

4.9 Überdosierung

Es ist kein Fall von Überdosierung berichtet worden.

Überdosierung von Paricalcitol kann zu Hyperkalzämie, Hyperkalzurie, Hyperphosphatämie und Übersuppression des PTH (siehe Abschnitt 4.4) führen.

Im Falle einer Überdosierung sollten Hinweise und Symptome einer Hyperkalzämie (Calciumgehalt im Serum) überwacht und an einen Arzt berichtet werden. Die erforderliche Behandlung sollte eingeleitet werden.

Es kommt durch die Dialyse zu keiner signifikanten Entfernung von Paricalcitol. Die Behandlung von Patienten mit klinisch signifikanter Hyperkalzämie besteht aus einer sofortigen Dosisreduktion oder einem Abbruch der

Therapie mit Paricalcitol und beinhaltet eine calciumarme Diät, das Absetzen von Calcium-Ergänzungen, die Mobilisierung des Patienten, die Beachtung der Flüssigkeitshaushalt- und Elektrolytungleichgewichte, eine Bewertung von elektrokardiographischen Anomalien (kritisch bei Patienten, die Digitalis einnehmen) und gegebenenfalls Häm- oder Peritonealdialyse mit einem Calcium-freien Dialysat.

Wenn sich der Serum-Calcium-Spiegel wieder normalisiert hat, kann gegebenenfalls eine Paricalcitol-Behandlung mit niedriger Dosierung eingeleitet werden. Falls anhaltend und deutlich erhöhte Calciumspiegel im Serum auftreten, gibt es verschiedene therapeutische Alternativen, die in Betracht gezogen werden können. Diese schließen den Gebrauch von Arzneimitteln wie Phosphate und Kortiko-

steroide ein, genauso wie Maßnahmen zur Induzierung einer Diurese.

Paricalcitol Accord Injektionslösung enthält 30 Vol. % Propylenglycol als sonstigen Bestandteil. In Einzelfällen sind ZNS-Depression, Hämolyse und Laktacidose als toxische Nebenwirkungen bei Anwendung von hohen Dosen Propylenglycol aufgetreten. Auch wenn diese Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Paricalcitol therapiert werden, nicht zu erwarten sind, da Propylenglycol durch den Dialyseprozess ausgeschieden wird, muss das Risiko des Auftretens dieser toxischen Nebenwirkungen bei Überdosierung in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nebenschilddrüsen-Antagonisten, ATC-Code: H05BX02.

Wirkmechanismus

Paricalcitol ist ein synthetisches, biologisch aktives Vitamin-D-Analogon von Calcitriol mit Modifikationen der Seitenkette (D₂) und des A (19-nor) Rings. Im Gegensatz zu Calcitriol ist Paricalcitol ein selektiver Vitamin-D-Rezeptor (VDR)-Aktivator. Paricalcitol kann selektiv die VDR in der Nebenschilddrüse hochregulieren, ohne die VDR im Darm zu erhöhen, und ist weniger aktiv bezüglich der Knochenresorption. Paricalcitol kann außerdem den Calcium-empfindlichen Rezeptor (CaSR) in der Nebenschilddrüse hochregulieren.

Als Ergebnis reduziert Paricalcitol den Parathormon(PTH)-Spiegel durch Hemmung der Nebenschilddrüsenproliferation und Erniedrigung der PTH-Synthese und -Sekretion, bei minimalen Auswirkungen auf die Calcium- und Phosphat-Spiegel, und kann daher unmittelbar auf die Knochenzellen einwirken, um die Knochenmasse aufrechtzuerhalten und die Mineralisierung der Oberfläche zu verbessern.

Die Korrektur von abnormen PTH-Spiegeln, mit einer Normalisierung der Calcium- und der Phosphat-Homöostase, kann die metabolische Knochenkrankung, die mit einem chronischen Nierenversagen verbunden ist, verhindern oder behandeln.

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paricalcitol Injektionen wurde in einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 29 pädiatrischen Hämodialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 5 bis 19 Jahren untersucht. Die sechs jüngsten mit Paricalcitol behandelten Patienten der Studie waren 5 - 12 Jahre alt.

Die Initialdosis war 0,04 µg/kg 3-mal pro Woche, basierend auf einem Parathormon-(iPTH)-Spiegel von weniger als 500 pg/ml vor Therapiebeginn oder entsprechend 0,08 µg/kg 3-mal pro Woche, basierend auf einem Parathormon-(iPTH)-Spiegel von ≥ 500 pg/ml vor Therapiebeginn. Die Dosierung von Paricalcitol wurde in 0,04-µg/kg-Schritten angepasst, basierend auf den Serum-Spiegeln von iPTH, Calcium und Calcium-Phosphat-Produkt. 67 % der mit Paricalcitol behandelten Patienten und 14 % der mit Placebo behandelten Patienten haben die Studie vollständig abgeschlossen. 60 % der Patienten der Paricalcitol-Gruppe, im Vergleich zu 21 % der Patienten der Placebo-Gruppe, hatten 2 aufeinanderfolgende 30%ige Absenkungen des iPTH-Ausgangsspiegels. 71 % der Placebo-Patienten wurden aufgrund eines übermäßigen Anstiegs des iPTH-Spiegels nicht weiterbehandelt.

Keiner der Patienten der Paricalcitol-Gruppe oder der Placebo-Gruppe entwickelte eine Hyperkalzämie.

Es liegen keine Daten für Kinder unter 5 Jahren vor.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenVerteilung

Die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde bei hämodialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CRF) (CKD-Stadium 5) untersucht. Paricalcitol wird als intravenöse Bolus-Injektion angewendet. Innerhalb von 2 Stunden nach Anwendung von Dosen zwischen 0,04 bis 0,24 Mikrogramm/kg sinkt die Paricalcitol-Konzentration rasch ab. Anschließend sinkt die Paricalcitol-Konzentration logarithmisch mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 15 Stunden ab. Nach Mehrfachgabe konnte keine Akkumulation von Paricalcitol festgestellt werden. *In vitro* war die Plasmaproteinbindung von Paricalcitol sehr hoch (> 99,9%) und über einen Konzentrationsbereich von 1 - 100 ng/ml nicht zu sättigen.

Biotransformation

Es wurden mehrere unbekannte Metaboliten sowohl im Urin als auch in den Fäzes gefunden. Im Urin waren keine Spuren von Paricalcitol nachweisbar. Die Metaboliten wurden nicht charakterisiert oder identifiziert. Insgesamt machten diese Metaboliten 51 % der Radioaktivität im Urin und 59 % der Radioaktivität in den Fäzes aus.

Siehe Tabelle 3.

Elimination

Gesunden Probanden wurde in einer Studie ein i.v.-Bolus von 0,16 Mikrogramm/kg ³H-Paricalcitol (n = 4) verabreicht. Die Plasmaradioaktivität wurde auf die Muttersubstanz zurückgeführt. Paricalcitol wird vor allem hepatobiliär eliminiert, da 74 % der radioaktiven Dosis in den Fäzes und nur 16 % im Urin zu finden war.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Geschlecht, ethnische Herkunft und Alter: Es wurden keine alters- oder geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede bei den untersuchten erwachsenen Patienten beobachtet. Pharmakokinetische Unterschiede aufgrund der ethnischen Herkunft wurden nicht identifiziert.

Leberfunktionsstörung: Die Konzentration von ungebundenem Parical-

citol ist bei Patienten mit geringgradiger und mittelgradiger Leberfunktionsstörung gleich hoch wie bei gesunden Personen. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten nicht nötig. Für Patienten mit hochgradiger Leberfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Toxizitätsstudien mit wiederholten Gaben bei Nagetieren und Hunden beobachteten Befunde lassen sich im Allgemeinen auf die kalzämische Aktivität von Paricalcitol zurückführen. Effekte, die nicht sicher auf die Hyperkalzämie zurückzuführen sind, waren Leukopenie und Thymusatrophie bei Hunden und veränderte aktivierte partielle Prothrombinzeit (APTT) (erhöht bei Hunden, erniedrigt bei Ratten). Änderungen der weißen Blutkörperchen wurden in klinischen Studien mit Paricalcitol nicht festgestellt.

Paricalcitol beeinflusste die Fruchtbarkeit von männlichen und weiblichen Ratten nicht. Auch konnte bei Ratten und Kaninchen kein Hinweis auf teratogene Aktivität festgestellt werden. Die Anwendung von hohen Dosierungen anderer Vitamin-D-Präparate während der Schwangerschaft von Tieren führte zu Teratogenese. Paricalcitol beeinflusste die fötale Lebensfähigkeit und erhöhte die peri- und postnatale Mortalität von neugeborenen Ratten, wenn es in maternal toxischen Dosen verabreicht wurde.

Eine Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Testverfahren zur Bestimmung der Genotoxizität zeigte kein genotoxisches Potenzial für Paricalcitol.

Karzinogenitätsstudien bei Nagetieren ließen keine besonderen Risiken für die Anwendung am Menschen erkennen.

Die verabreichten Dosen und/oder die systemische Exposition von Paricalcitol waren geringgradig höher als therapeutische Dosen/systemische Exposition.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ethanol (35 Vol.-%)
Propylenglycol
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Verträglichkeitsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Tabelle 3

Pharmakokinetische Eigenschaften von Paricalcitol bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (0,24 Mikrogramm/kg Dosis)		
Parameter	N	Werte (Mittelwert ± Standardabweichung)
C _{max} (5 min. nach Bolus)	6	1850 ± 664 (pg/ml)
AUC _{0-∞}	5	27382 ± 8230 (pg·h/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (l/h)
V _{ss}	5	6 ± 2 (l)

Propylenglycol interagiert mit Heparin und neutralisiert dessen Wirkung. Paricalcitol Accord enthält als sonstigen Bestandteil Propylenglycol und sollte über eine andere Einspritzstelle als Heparin appliziert werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen sofort verbrauchen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen bezüglich der Temperatur erforderlich.

Die Glasampulle / Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Mikrogramm/ml (Ampulle): Jede Glasampulle enthält 1 ml oder 2 ml Injektionslösung.

5 Mikrogramm/ml (Durchstechflasche): Jede Durchstechflasche enthält 1 ml oder 2 ml Injektionslösung.

5 Mikrogramm/ml, 1 ml (Ampulle): Klare Glasampulle (Typ I) mit rotem Ring mit weißem Punkt

5 Mikrogramm/ml, 2 ml (Ampulle): Klare Glasampulle (Typ I) mit gelbem Ring mit weißem Punkt

5 Mikrogramm/ml, 1 ml (Durchstechflasche): Klarglas-Fläschchen (Typ I) mit Teflon-beschichtetem Gummistopfen und Aluminiumkappen mit königsblauem Schnappverschluss.

5 Mikrogramm/ml, 2 ml (Durchstechflasche): Klarglas-Fläschchen (Typ I) mit Teflon-beschichtetem Gummistopfen und Aluminiumkappen mit gelbem Schnappverschluss.

Erhältliche Packungsgrößen:

5 Mikrogramm/ml, 1 ml (Glasampulle): Eine Packung enthält 5 Glasampullen mit jeweils 1 ml Injektionslösung.

5 Mikrogramm/ml, 2 ml (Glasampulle): Eine Packung enthält 5 Glasampullen mit jeweils 2 ml Injektionslösung.

5 Mikrogramm/ml, 1 ml (Durchstechflasche): Eine Packung enthält 1 oder 5 Durchstechflaschen mit jeweils 1 ml Injektionslösung.

5 Mikrogramm/ml, 2 ml (Durchstechflasche): Eine Packung enthält 1 oder 5 Durchstechflaschen mit jeweils 2 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Lösung sollte vor der Anwendung auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden.

Nur zur Einmalanwendung. Nicht verwendeter Inhalt ist zu verwerfen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER

91494.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. September 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30. Oktober 2019

10. STAND DER INFORMATION

04/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig