

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paricalcitol Fresenius, 2 mikrogramy/ml, roztwór do wstrzykiwań
Paricalcitol Fresenius, 5 mikrogramów/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Paricalcitol Fresenius, 2 mikrogramy/ml
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2 mikrogramy parykalcytolu.

Paricalcitol Fresenius, 5 mikrogramów/ml
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 5 mikrogramów parykalcytolu.
2 ml roztworu do wstrzykiwań zawierają 10 mikrogramów parykalcytolu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: etanol (11% v/v) i glikol propylenowy (39% v/v)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny. Nie zawiera widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Paricalcitol Fresenius jest wskazany do stosowania w celu zapobiegania i leczenia wtórnej nadczynności przytarczyc u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek w stadium 5, poddawanych hemodializie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

1) Dawkę początkową należy obliczyć na podstawie wyjściowego stężenia parathormonu (PTH):

Dawkę początkową parykalcytolu oblicza się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{Dawka początkowa (mikrogramy)} = \frac{\text{Początkowe stężenie natywnego PTH („intact PTH”) w pmol/l}}{8}$$

LUB

$$\text{Dawka początkowa (mikrogramy)} = \frac{\text{Początkowe stężenie natywnego PTH („intact PTH”) w pg/ml}}{80}$$

i podaje się we wstrzyknięciu dożylnym (bolusie) nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie podczas dializy.

Maksymalna bezpieczna dawka podawana w badaniach klinicznych wynosiła 40 mikrogramów.

2. Dostosowanie dawki

Obecnie uważa się, że docelowy zakres stężeń PTH u dializowanych pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie powinien przekraczać 1,5 do 3 razy górnej granicy normy u osób bez mocznicy, 15,9 do 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml) dla natywnego PTH. Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości docelowych wymaga dokładnego monitorowania i indywidualnego dostosowania dawki. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego iloczynu skorygowanego Ca x P powyżej 5,2 mmol²/l² (65 mg²/dl²), dawkę leku należy zmniejszyć lub przerwać podawanie do czasu normalizacji tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Może być konieczne zmniejszenie dawek, gdy stężenie PTH zmniejsza się w odpowiedzi na leczenie.

W tabeli poniżej podano wskazówki odnośnie dostosowywania dawki leku:

Proponowane schematy dostosowywania dawki (Dostosowanie dawki w odstępach co 2 do 4 tygodni)	
Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych	Dostosowanie dawki parykalcytolu
Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów
Zmniejszone o < 30%	
Zmniejszone o ≥ 30%, ≤ 60%	Nie zmieniać
Zmniejszone o > 60%	Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Po ustaleniu dawki, stężenie wapnia i fosforanu w surowicy należy oznaczać co najmniej raz w miesiącu. Zaleca się oznaczanie stężenia iPTH w surowicy co trzy miesiące. W okresie dostosowywania dawki parykalcytolu może być wymagane częstsze wykonywanie badań laboratoryjnych.

Uszkodzenie wątroby

Stężenia niezwiązanego parykalcytolu u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby są podobne do obserwowanych u zdrowych osób i w tej populacji pacjentów nie ma konieczności zmiany dawki. Brak doświadczenia w stosowaniu leku u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież (0 - 18 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius u dzieci. Brak danych dotyczących stosowania parykalcytolu u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Wyniki obecnie dostępnych badań dotyczących dzieci opisano w punkcie 5.1, ale nie można określić zaleceń odnośnie dawkowania.

Pacjenci w podeszłym wieku (> 65 lat)

Doświadczenie w stosowaniu parykalcytolu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, uzyskane w badaniach III fazy, jest ograniczone. W badaniach tych nie zaobserwowano różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w porównaniu do młodszych pacjentów.

Sposób podawania

Podawanie dożylnie.

Paricalcitol Fresenius podawany jest przez dostęp naczyniowy do hemodializy.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zatrucie witaminą D.
- Hiperkalcemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadmierne zahamowanie parathormonu może spowodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy i prowadzić do choroby metabolicznej kości. W celu uzyskania właściwych fizjologicznych wartości docelowych wymagane jest monitorowanie pacjenta oraz dostosowywanie dawki indywidualnie.

Jeśli wystąpi istotna klinicznie hiperkalcemia, a pacjent przyjmuje lek wiążący fosforany, zawierający wapń, dawkę należy zmniejszyć lub przerwać podawanie leku wiążącego fosforany zawierającego wapń.

Przewlekła hiperkalcemia może wiązać się z uogólnionym wapnieniem naczyń i innych tkanek miękkich.

Fosforan lub produkty lecznicze pochodne witaminy D nie powinny być przyjmowane jednocześnie z parykalcytolem ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalcemii i podwyższenia iloczynu Ca x P (patrz: punkt 4.5).

Hiperkalcemia, bez względu na przyczynę, nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy glikozydy naparstnicy przepisywane są jednocześnie z parykalcytolem (patrz: punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność, gdy parykalcytol podawany jest jednocześnie z ketokonazolem (patrz: punkt 4.5).

Ostrzeżenie dotyczące substancji pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera 11% v/v etanolu (alkoholu).

Paricalcitol Fresenius 2 mikrogramy/ml

Dawka 40 mikrogramów tego leku podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 25 mg/kg, co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (ang. blood alcohol concentration, BAC) o ok. 4,2 mg/100 ml.

Jest szkodliwy dla osób z chorobą alkoholową (patrz punkty 2 i 4.2).

Należy to wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią oraz u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

Paricalcitol Fresenius 5 mikrogramów/ml

Dawka 40 mikrogramów tego leku podana dorosłemu o masie ciała 70 kg spowoduje narażenie na etanol wynoszące 10 mg/kg, co może spowodować zwiększenie stężenia alkoholu we krwi (BAC) o około 1,7 mg/100 ml.

Dla porównania, u osoby dorosłej pijącej kieliszek wina lub 500 ml piwa, wzrost stężenia alkoholu we krwi (BAC) wyniesie prawdopodobnie około 50 mg/100 ml.

Jednoczesne podawanie z lekami zawierającymi np. glikol propylenowy lub etanol może prowadzić do kumulacji etanolu i wywoływać działania niepożądane, w szczególności u małych dzieci o małej zdolności metabolicznej lub z niedojrzałością metaboliczną.

Paricalcitol Fresenius 2 mikrogramy/ml

Ten lek zawiera 8,1 g glikolu propylenowego w maksymalnej dawce 40 mikrogramów, co odpowiada 404 mg/ml.

Należy to wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet ciężarnych lub karmiących piersią oraz u osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub chorobą nerek.

Paricalcitol Fresenius 5 mikrogramów/ml

Ten lek zawiera 3,2 g glikolu propylenowego w maksymalnej dawce 40 mikrogramów, co odpowiada 404 mg/ml.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji z parykalcytolem we wstrzyknięciach. Przeprowadzono natomiast badania interakcji między ketokonazolem a parykalcytolem w kapsułkach.

Ketokonazol jest niespecyficznym inhibitorem kilku enzymów cytochromu P450. Dane uzyskane *in vivo* i *in vitro* sugerują, że ketokonazol może wchodzić w interakcję z enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm parykalcytolu i innych analogów witaminy D. Należy zachować ostrożność podczas podawania parykalcytolu razem z ketokonazolem (patrz: punkt 4.4). Wpływ wielokrotnych dawek ketokonazolu podawanego w dawce 200 mg, dwa razy na dobę przez 5 dni na farmakokinetykę parykalcytolu w kapsułkach oceniano w badaniach u zdrowych osób. Jednoczesne podawanie ketokonazolu powodowało nieznaczne zmiany C_{max} parykalcytolu oraz około dwukrotne zwiększenie $AUC_{0-\infty}$. Średni okres półtrwania parykalcytolu wynosił 17 godzin, gdy stosowano ketokonazol, w porównaniu do 9,8 godzin w przypadku leczenia samym parykalcytolem. Wyniki tego badania wskazują, że po doustnym podaniu parykalcytolu jest mało prawdopodobne, aby w wyniku interakcji z ketokonazolem $AUC_{0-\infty}$ parykalcytolu zwiększyło się więcej niż dwukrotnie.

Hiperkalcemia, bez względu na przyczynę, potęguje toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy preparaty zawierające glikozydy naparstnicy przepisywane są jednocześnie z parykalcytolem (patrz: punkt 4.4).

Jednocześnie z parykalcytolem nie należy przyjmować fosforanu lub pochodnych witaminy D, z powodu zwiększonego ryzyka hiperkalcemii i podwyższenia iloczynu $Ca \times P$ (patrz: punkt 4.4).

Duże dawki preparatów zawierających wapń lub tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko hiperkalcemii.

Jednocześnie z preparatami witaminy D nie należy przyjmować preparatów zawierających magnez (np. leków zobojętniających sok żołądkowy), ponieważ może wystąpić hipermagnezemia.

Nie należy długotrwale podawać preparatów zawierających glin (np. leków zobojętniających sok żołądkowy, leków wiążących fosforany) z produktami leczniczymi zawierającymi witaminę D, ponieważ mogą zwiększyć się stężenia glinu we krwi i wystąpić może toksyczne działanie glinu na kości.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania parykalcytolu u kobiet okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz: punkt 5.3). Produkt leczniczy Paricalcitol Fresenius nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet

w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy parykalcytol lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie parykalcytolu/metabolitów do mleka (szczegóły patrz punkt 5.3).

Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu leczniczego Paricalcitol Fresenius, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały brak wpływu parykalcytolu na płodność (patrz: punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Po podaniu parykalcytolu mogą wystąpić zawroty głowy, co może mieć niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz: punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych II/III/IV fazy uczestniczyło około 600 pacjentów leczonych parykalcytolem. Łącznie u 6% pacjentów leczonych tym lekiem wystąpiły działania niepożądane.

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem parykalcytolem, występującym u 4,7% pacjentów, była hiperkalcemia. Hiperkalcemia zależy od nadmiernego obniżenia stężenia PTH i można ją ograniczyć do minimum przez odpowiednie dostosowanie dawki leku.

Zdarzenia niepożądane przedstawione w tabeli

Zdarzenia niepożądane zarówno kliniczne, jak i stwierdzane w badaniach laboratoryjnych, o przynajmniej możliwym związku ze stosowaniem parykalcytolu, przedstawione są wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA, działania niepożądanego oraz częstości jego występowania. Stosuje się następujące kategorie częstości występowania:

Bardzo często ($\geq 1/10$),
często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$),
rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$),
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Sepsa, zapalenie płuc, zakażenie, zapalenie gardła, zakażenie pochwy, grypa	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak piersi	Niezbyt często
Zaburzenia dotyczące krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, leukopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Niezbyt często

Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka	Nieznana
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność przysadczycy	Często
	Nadczynność przysadczycy	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkalcemia, hiperfosfatemia	Często
	Hiperkaliemia, hipokalcemia, jadłowstręt	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania, stan majaczeniowy, depersonalizacja, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, nerwowość	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zaburzenie smaku	Często
	Śpiączka, udar mózgowy, przemijający napad niedokrwienności, omdlenie, drgawki kloniczne mięśni, niedoczulica, parestezje, zawroty głowy	Niezbyt często
Zaburzenia oka	Jaskra, zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Zaburzenia ucha	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, trzepotanie przedsionków	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc, astma, duszność, krwawienie z nosa, kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwotok z odbytnicy, zapalenie okrężnicy, biegunka, zapalenie żołądka, niestrawność, utrudnienie połykania, ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Niezbyt często
	Krwawienie z przewodu pokarmowego	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Pęcherzowe zapalenie skóry, łysienie, nadmierne owłosienie, wysypka, nadmierna potliwość	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, sztywność stawów, ból pleców, drżenia mięśni, ból mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bóle piersi, zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzenia chodu, obrzęki, obrzęki obwodowe, dolegliwości bólowe, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, ból w klatce piersiowej, pogorszenie stanu ogólnego, astenia, złe	Niezbyt często

	samopoczucie, pragnienie	
Badania diagnostyczne	Wydłużenie czasu krwawienia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często

Częstości działań niepożądanych po wprowadzeniu leku do obrotu nie mogą być oszacowane i zostały przedstawione jako „nieznane”.

Zgłaszanie podejrzenia działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C, PL- 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301,

Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

4.9 Przedawkowanie

Nie zanotowano żadnego przypadku przedawkowania.

Przedawkowanie parykalcytolu może prowadzić do hiperkalcemii, hiperkalciurii, hiperfosfatemii i nadmiernego zahamowania PTH (patrz: punkt 4.4).

W przypadku przedawkowania, należy monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii (stężenie wapnia w surowicy) i informować o nich lekarza. Gdy to wskazane, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Parykalcytol nie jest w istotnym stopniu usuwany drogą dializy. Leczenie pacjentów z istotną klinicznie hiperkalcemią polega na natychmiastowym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia parykalcytolem oraz na stosowaniu diety o niskiej zawartości wapnia, odstawieniu preparatów uzupełniających wapń, uruchomieniu pacjenta, wyrównaniu zaburzeń równowagi płynów i elektrolitów, ocenie nieprawidłowości w zapisie EKG (niezwykle istotne u pacjentów otrzymujących glikozydy naparstnicy) oraz stosowaniu hemodializy lub dializy otrzewnowej z użyciem płynu dializacyjnego niezawierającego wapnia, gdy jest to uzasadnione.

Jeśli stężenie wapnia w surowicy powróci do normy, można wznowić podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Jeśli utrzymuje się znacznie podwyższone stężenie wapnia w surowicy, można rozważyć różne działania terapeutyczne. Obejmują one zastosowanie leków, takich jak fosforany i kortykosteroidy oraz środki wymuszające diurezę.

Paricalcitol Fresenius, roztwór do wstrzykiwań zawiera 39% (v/v) glikolu propylenowego, który jest substancją pomocniczą. Informowano o pojedynczych przypadkach depresyjnego działania na ośrodkowy układ nerwowy, hemolizy i kwasicy mleczanowej w wyniku toksycznego działania podawanych dużych dawek glikolu propylenowego. Nie należy spodziewać się takiego działania podczas podawania produktu Paricalcitol Fresenius, ponieważ glikol propylenowy jest usuwany podczas dializy. Należy jednak brać pod uwagę ryzyko działania toksycznego w przypadkach przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Homeostaza wapnia, środki przeciwprztyarczycowe
kod ATC: H05BX02

Mechanizm działania

Parykalcytol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu, wykazującym biologiczną aktywność witaminy D, z modyfikacjami łańcucha bocznego (D₂) i pierścienia A (19-nor). W odróżnieniu od kalcytriolu, parykalcytol jest wybiórczym aktywatorem receptorów witaminy D (*ang. vitamin D receptor-VDR*). Parykalcytol wybiórczo aktywuje VDR w przytarczycach, ale nie aktywuje VDR w jelicie i w mniejszym stopniu działa na resorpcję kości. Parykalcytol aktywuje również receptory wrażliwe na wapń (*ang. calcium sensing receptor- CaSR*) w przytarczycach. W wyniku tego parykalcytol zmniejsza stężenie parathormonu (PTH), hamując proliferację przytarczyc oraz zmniejszając syntezę i wydzielanie PTH, przy minimalnym wpływie na stężenia wapnia i fosforu. Parykalcytol może działać bezpośrednio na komórki kostne, powodując utrzymanie objętości kości i zwiększając powierzchnię podlegającą mineralizacji. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać lub leczyć metaboliczną chorobę kości, związaną z przewlekłą chorobą nerek.

Dzieci i młodzież:

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność parykalcytolu do wstrzykiwań badano w trwającym 12 tygodni randomizowanym, z podwójną ślepą próbą, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym, w którym uczestniczyło 29 pacjentów w wieku 5-19 lat ze schyłkową chorobą nerek, poddawanych hemodializom. Sześciu najmłodszych pacjentów leczonych parykalcytolem w ramach badania było w wieku 5-12 lat. Początkowa dawka parykalcytolu wynosiła 0,04 mikrograma/kg m.c. trzy razy w tygodniu, ustalona na podstawie początkowego stężenia iPTH mniejszego niż 500 pg/ml lub 0,08 mikrograma/kg m.c. trzy razy w tygodniu, gdy początkowe stężenie iPTH wynosiło ≥ 500 pg/ml. Dawkę parykalcytolu dostosowywano, zwiększając ją o 0,04 mikrograma/kg m.c., uwzględniając stężenia w surowicy iPTH i wapnia oraz wartość Ca x P. Sześćdziesiąt siedem procent pacjentów leczonych parykalcytolem oraz 14% pacjentów otrzymujących placebo uczestniczyło w badaniu do jego zakończenia. U 60% pacjentów w grupie otrzymującej parykalcytol stwierdzono dwukrotnie następujące kolejno po sobie zmniejszenie początkowego stężenia iPTH o 30% w porównaniu do 21% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U 71% pacjentów otrzymujących placebo przerwano badanie z powodu nadmiernego zwiększenia stężenia iPTH. U żadnego z pacjentów z grupy otrzymującej parykalcytol i z grupy otrzymującej placebo nie wystąpiła hiperkalcemia. Nie ma dostępnych danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 5 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Farmakokinetykę parykalcytolu badano u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, wymagających hemodializy. Parykalcytol podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. W ciągu dwóch godzin po podaniu dawek wynoszących od 0,04 do 0,24 ug/kg m.c. stężenie parykalcytolu szybko się zmniejszało. Następnie stężenie parykalcytolu zmniejszało się w sposób logarytmiczno-liniowy, a średni okres półtrwania wynosił około 15 godzin. Po wielokrotnym podaniu nie obserwowano kumulacji parykalcytolu. *In vitro* stwierdzono, że parykalcytol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza (>99,9%). W zakresie stężeń od 1 do 100 ng/ml nie stwierdzono wysycenia wiązania.

Biotransformacja

W moczu i kale wykryto kilka nieznanych metabolitów, przy czym w moczu nie wykryto parykalcytolu. Metabolity nie zostały scharakteryzowane ani zidentyfikowane. Łącznie metabolity te stanowiły 51% radioaktywnych substancji w moczu i 59% w kale.

Właściwości farmakokinetyczne parykalcytolu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek
--

(dawka 0,24 mikrograma g/kg m.c.)		
Parametr	N	Wartości (średnia ± SD)
C _{max} (5 minut po wstrzyknięciu)	6	1850±664 (pg/ml)
AUC _{0-∞}	5	27382±8230 (pg•hml)
CL	5	0,72±0,24 (l/h)
V _{ss}	5	6±2 (l)

Eliminacja

U zdrowych osób, którym podano pojedynczą dawkę 0,16 µg/kg m.c. ³H-parykalcytolu we wstrzyknięciu dożylnym (n=4), radioaktywność stwierdzona w osoczu pochodziła z leku macierzystego. Główną drogą eliminacji parykalcytolu było wydalanie z żółcią. W kale oznaczono 74% dawki radioaktywnej, a w moczu jedynie 16%.

Szczególne populacje

Płeć, rasa i wiek: U badanych dorosłych pacjentów nie stwierdzono różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce w zależności od rasy.

Uszkodzenie wątroby: Stężenia niezwiązanego parykalcytolu u pacjentów z łagodnym i umiarkowanym uszkodzeniem wątroby są podobne do obserwowanych u zdrowych osób, dlatego u tych pacjentów nie jest konieczna zmiana dawkowania. Brak doświadczenia w stosowaniu u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności u gryzoni i psów po podaniu wielokrotnym istotne działania były na ogół przypisywane kalcemicznej aktywności parykalcytolu. Do działań, które nie były wyraźnie związane z hiperkalcemią, zaliczono zmniejszenie liczby białych krwinek i zanik grasicy u psów oraz zmienione wartości kaolinowo-kefalinowego czasu krzepnięcia (zwiększone u psów, zmniejszone u szczurów). Zmian w liczbie białych krwinek nie obserwowano w badaniach klinicznych parykalcytolu.

Parykalcytol nie wpływał na płodność u szczurów płci męskiej i żeńskiej, nie było także dowodów na występowanie działania teratogennego u szczurów i królików. Duże dawki innych preparatów witaminy D, podawane zwierzętom w okresie ciąży, powodowały powstawanie ciężkich wad rozwojowych u płodów. U szczurów wykazano, że parykalcytol podawany w dawkach toksycznych dla matek, wpływał na zdolność do życia płodów oraz przyczyniał się do istotnego zwiększenia okołourodzeniowej i pourodzeniowej śmiertelności noworodków.

Nie wykazano potencjalnego działania genotoksycznego parykalcytolu w zestawie badań *in vitro* i *in vivo*.

Badania działania rakotwórczego, przeprowadzone na gryzoniach, nie wskazywały na szczególne zagrożenie dla ludzi. Podawane dawki i (lub) narażenie układowe na parykalcytol były nieco większe niż dawki lecznicze i (lub) narażenie ogólnoustrojowe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol bezwodny
Glikol propylenowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Glikol propylenowy wchodzi w interakcje z heparyną i neutralizuje jej działanie. Paricalcitol Fresenius zawiera glikol propylenowy jako substancję pomocniczą i dlatego należy go podawać przez inny dostęp niż heparynę.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Zużyć natychmiast po otwarciu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnych warunków przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda szklana ampułka typu I zawiera 1 ml lub 2 ml roztworu do wstrzykiwań.

Każda szklana fiolka typu I zawiera 1 ml lub 2 ml roztworu do wstrzykiwań.

Lek Paricalcitol Fresenius występuje w następujących opakowaniach:

Paricalcitol Fresenius, 2 mikrogramy/ml:

1 ampułka (1 ml)

5 ampułek (1 ml)

1 fiolka (1 ml)

5 fiolek (1 ml)

Paricalcitol Fresenius, 5 mikrogramów/ml

1 ampułka (1 ml)

5 ampułek (1 ml)

1 ampułka (2 ml)

5 ampułek (2 ml)

1 fiolka (1 ml)

5 fiolek (1 ml)

1 fiolka (2 ml)

5 fiolek (2 ml)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania.

Produkty lecznicze do stosowania pozajelitowego należy przed podaniem dokładnie obejrzeć, aby wykluczyć obecność cząstek lub zmianę barwy roztworu. Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA

DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

19712
19713

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia: 07.02.2012
Data przedłużenia pozwolenia: 04.01.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

06/2021