Paricalcitol HEXAL® Injektionslösung

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Paricalcitol HEXAL 2 Mikrogramm/ml Injektionslösung
Paricalcitol HEXAL 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Paricalcitol HEXAL 2 Mikrogramm/ml:
Jeder ml der Injektionslösung enthält 2 Mikrogramm Paricalcitol.
Jede 1 ml-Ampulle enthält 2 Mikrogramm Paricalcitol.
Jede 2 ml-Ampulle enthält 4 Mikrogramm Paricalcitol.

Paricalcitol HEXAL 5 Mikrogramm/ml:
Jeder ml der Injektionslösung enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol.
Jede 1 ml-Ampulle enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol.
Jede 2 ml-Ampulle enthält 10 Mikrogramm Paricalcitol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jeder ml der Injektionslösung enthält 157,8 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare, farblose Lösung, frei von Fremdpartikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Paricalcitol wird angewendet zur Prävention und Behandlung eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischem Nierenversagen, die hämodialysepflichtig sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene

1) Berechnung der Parathormon (PTH)-Spiegel vor Therapiebeginn:

Die Initialdosis von Paricalcitol basiert auf folgender Formel:

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

ODER

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

Paricalcitol wird als intravenöse (i. v.) Bolus-Dosis nicht öfter als jeden 2. Tag zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Dialyse angewendet.

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

2) Titrationsdosis:

Der derzeit akzeptierte Zielbereich der PTH-Spiegel bei Dialysepatienten mit Nierenversagen im Endstadium ist nicht höher als die 1,5- bis 3-fache nicht-urämische obere Normgrenze von 15,9-31,8 pmol/l (150-300 pg/ml) für intaktes PTH. Engmaschige Überwachung und individuelle Dosistitration sind notwendig, um entsprechende physiologische Endpunkte zu erreichen. Wenn Hyperkalzämie oder ein dauerhaft erhöhtes korrigiertes Calcium-Phosphat-Produkt (Ca x P) größer 5,2 $mmol^2/l^2$ (65 mg^2/dl^2) festgestellt wird, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden, bis diese Parameter sich wieder normalisiert haben. Erst dann sollte mit der Anwendung von Paricalcitol in einer niedrigeren Dosis erneut begonnen werden. Wenn die PTH-Spiegel infolge der Therapie sinken, kann es notwendig werden, die Dosen zu reduzieren.

Tabelle 1 zeigt eine Empfehlung zur Dosistitration:

Tabelle 1

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

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

Beeinträchtigte Leberfunktion
Die Konzentrationen von ungebundenem Paricalcitol ähneln bei Patienten mit leicht bis mittelschwer beeinträchtigter Leberfunktion den Paricalcitol-Konzentrationen gesunder Probanden, weshalb eine Dosisanpassung bei dieser Patientenpopulation nicht notwendig ist. Für Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche (0-18 Jahre)
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paricalcitol bei Kindern sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten für Kinder unter 5 Jahren vor. Die derzeit vorliegenden Daten für pädiatrische Patienten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, es kann aber keine Empfehlung für die Dosierung bei Kindern gegeben werden.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Bei 65-jährigen oder älteren Patienten gibt es begrenzte Erfahrungen mit Paricalcitol aus Phase-III-Studien. In diesen Studien konnten insgesamt keine Unterschiede in der Sicherheit oder Wirksamkeit bei 65-jährigen oder älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten festgestellt werden.

Art der Anwendung
Paricalcitol Injektionslösung wird über einen Hämodialyse-Zugang verabreicht.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Übersuppression des Parathormons kann zu Erhöhungen 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 Phosphatbinder erhält, sollte die Dosis dieses calciumhaltigen Phosphatbinders reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Chronische Hyperkalzämie kann mit allgemeiner vaskulärer Verkalkung und anderen Weichteil-Kalkeinlagerungen in Verbindung stehen.

Phosphate oder Vitamin-D-Arzneimittel sollten nicht gemeinsam mit Paricalcitol eingesetzt werden, da dadurch das Risiko von Hyperkalzämie und Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts zunimmt (siehe Abschnitt 4.5).

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 bei gleichzeitiger Anwendung von Paricalcitol und Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.5) geboten.

Dieses Arzneimittel enthält 20 Vol.-% Ethanol (Alkohol). Das sind bis zu 1,3 g Ethanol pro Dosis, entsprechend 33 ml Bier oder 14 ml Wein. Ein gesundheitliches Risiko besteht u. a. bei Leberkranken, Alkoholkranken, Epileptikern, Patienten mit organischen Erkrankungen des Gehirns, Schwangeren, Stillenden und Kindern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mit Paricalcitol Injektionslösung wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Jedoch wurde mit der Kapselformulierung eine Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen zwischen 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 und Ketoconazol ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirkung einer Mehrfachgabe von Ketoconazol auf die Pharmakokinetik von Paricalcitol-Kapseln wurde bei gesunden Probanden untersucht, wobei Ketoconazol in Dosen von 200 mg 2-mal täglich über 5 Tage verabreicht wurde. 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 Anwendung von Paricalcitol bei 9,8 Stunden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nach einer oralen Anwendung von Paricalcitol die maximale Erhöhung der $AUC_{0-\infty}$ für Paricalcitol, hervorgerufen durch eine Wechselwirkung mit Ketoconazol, um mehr als das Doppelte nicht wahrscheinlich ist.

Phosphate oder Vitamin-D-Arzneimittel sollten nicht gemeinsam mit Paricalcitol eingenommen werden, da dadurch das Risiko von Hyperkalzämie und Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts zunimmt.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine oder nur limitierte Daten bezüglich der Anwendung von Paricalcitol bei schwangeren Frauen vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für Menschen ist nicht bekannt. Paricalcitol wird nicht zur Anwendung während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel nehmen, empfohlen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Paricalcitol/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben eine Ausscheidung von Paricalcitol/Metaboliten über die Milch gezeigt (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortzusetzen/zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Paricalcitol fortgesetzt werden soll/zu unterbrechen ist. Dabei sollen sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Paricalcitol für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität
Studien an Tieren haben keinen Effekt von Paricalcitol auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Nach der Verabreichung von Paricalcitol können Schwindelgefühle auftreten, welche einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, haben können (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 war Hyperkalzämie, die bei 4,7 % der Patienten auftrat. Hyperkalzämie tritt vor allem im Zusammenhang mit Übersuppression des PTH-Spiegels auf und kann durch richtige Dosistitrierung minimiert werden.

Möglicherweise mit Paricalcitol in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse, und zwar sowohl klinische Ereignisse als auch auffällige Laborwerte, sind gemäß MedDRA nach Systemorganklasse, Art und Häufigkeit in Tabelle 2 aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Tabelle 2

Systemorganklasse	Unerwünschte Ereignisse	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis, Pneumonie, Infektionen, Pharyngitis, Vaginalinfektion, Grippe	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Brustkrebs	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit	Gelegentlich
	Kehlkopfödem, Angioödem, Urtikaria	Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	Hypoparathyreoidismus	Häufig
	Hyperparathyreoidismus	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie	Häufig
	Hyperkaliämie, Hypokalzämie, Anorexie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheitszustände, Delirium, Depersonalisation, Agitiertheit, Schlaflosigkeit, Nervosität	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Häufig
	Koma, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, Synkope, Myoklonie, Hypoästhesie, Parästhesie, Schwindel	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom, Konjunktivitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenbeschwerden	Gelegentlich
Herzerkrankungen	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, Durchfall, Gastritis, Dyspepsie, Dysphagie, Abdominalschmerz, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, gastrointestinale Störungen	Gelegentlich
	Gastrointestinalblutungen	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	bullöse Dermatitis, Alopezie, Hirsutismus, Ausschlag, Hyperhidrosis	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie, Gelenksteifigkeit, Rückenschmerzen, Muskelzucken, Myalgie	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Erektionsstörung	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gangstörung, Ödeme, periphere Ödeme, allgemeine Schmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, Brustschmerzen, Verschlimmerung von Beschwerden, Asthenie, Unwohlsein, Durst	Gelegentlich
Untersuchungen	verlängerte Blutungszeit, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, auffällige Laborwerte, Gewichtsverlust	Gelegentlich

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.

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 Anzeichen und Symptome einer Hyperkalzämie (Calciumspiegel im Serum) überwacht und an einen Arzt berichtet werden. Eine Behandlung sollte gegebenenfalls eingeleitet werden.

Es kommt durch 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 Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltungleichgewichte, eine Bewertung von elektrokardiographischen Anomalien (kritisch bei Patienten, die Digitalis erhalten) und gegebenenfalls Hämo- oder Peritonealdialyse mit einem calciumfreien Dialysat.

Wenn sich die Serum-Calciumspiegel wieder normalisiert haben, kann gegebenenfalls eine Paricalcitol-Behandlung mit niedrigerer Dosis erneut 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 Phosphaten und Kortikosteroiden sowie Maßnahmen zur Induzierung einer Diurese ein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Nebenschilddrüsenhormonantagonisten
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 die 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 unmittelbar auf die Knochenzellen einwirken, um die Knochendichte aufrechtzuerhalten und die Mineralisierung der Oberfläche zu verbessern. Die Korrektur von abnormen PTH-Spiegeln bei Normalisierung der Calcium- und Phosphat-Homöostase kann die metabolische Knochenerkrankung, die mit einem chronischen Nierenversagen verbunden ist, verhindern oder behandeln.

Pädiatrische klinische Daten
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paricalcitol wurden in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 29 pädiatrischen Hämodialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 5-19 Jahren untersucht. Die 6 jüngsten mit Paricalcitol behandelten Patienten der Studie waren 5-12 Jahre alt. Die Initialdosis von Paricalcitol betrug 0,04 Mikrogramm/kg 3-mal pro Woche, basierend auf einem iPTH-Spiegel von weniger als 500 pg/ml vor Therapiebeginn, bzw. 0,08 Mikrogramm/kg 3-mal pro Woche, basierend auf einem iPTH-Spiegel von ≥ 500 pg/ml vor Therapiebeginn. Die Dosis von Paricalcitol wurde in 0,04 Mikrogramm/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 in der Paricalcitol-Gruppe, im Vergleich zu 21 % der Patienten in der Placebo-Gruppe, hatten 2 aufeinanderfolgende 30%-ige Absenkungen des iPTH-Ausgangsspiegels.

71 % der Placebo-Patienten wurden aufgrund eines übermäßigen Anstiegs der iPTH-Spiegel nicht weiterbehandelt. Keiner der Patienten in der Paricalcitol- oder der Placebo-Gruppe entwickelte eine Hyperkalzämie.
Es liegen keine Daten für Patienten unter 5 Jahren vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung
Die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde bei hämodialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht. Paricalcitol wird als intravenöse Bolus-Injektion angewendet. Innerhalb von 2 Stunden nach Anwendung von Dosen zwischen 0,04 und 0,24 Mikrogramm/kg sanken die Paricalcitol-Konzentrationen rasch ab. Anschließend sanken die Paricalcitol-Konzentrationen logarithmisch mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 15 Stunden ab. Nach Mehrfachgabe konnte keine Akkumulation von Paricalcitol festgestellt werden.

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

Biotransformation
Es wurden mehrere unbekannte Metaboliten sowohl im Urin als auch in den Fäzes nachgewiesen. Im Urin waren keine Spuren von Paricalcitol nachweisbar. Diese Metaboliten wurden nicht charakterisiert oder identifiziert. Insgesamt machten diese Metaboliten 51 % der Radioaktivität im Urin und 59 % der Radioaktivität in den Fäzes aus. *In vitro* war die Plasmaproteinbindung von Paricalcitol sehr hoch (> 99,9 %) und in einem Konzentrationsbereich von 1 bis 100 ng/ml nicht zu sättigen.

Tabelle 3

Pharmakokinetische Eigenschaften von Paricalcitol bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (0,24 µg/kg Dosis)		
Parameter	**N**	**Werte (Mittelwert ± SD)**
C_{max} (5 Minuten nach Bolus)	6	1.850 ± 664 pg/ml
$AUC_{0-\infty}$	5	27.382 ± 8.230 pg•h/ml
CL	5	0,72 ± 0,24 l/h
V_{ss}	5	6 ± 2 l

Spezielle Bevölkerungsgruppen
Geschlecht, Rasse und Alter
Es wurden keine alters- oder geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede bei den untersuchten erwachsenen Patienten beobachtet. Pharmakokinetische Unterschiede aufgrund der Rasse wurden nicht identifiziert.

Leberfunktionsstörung
Die Konzentrationen von ungebundenem Paricalcitol bei Patienten mit leicht bis mittelschwer beeinträchtigter Leberfunktion ähneln den Paricalcitol-Konzentrationen gesunder Probanden, weshalb eine Dosisanpassung bei dieser Patientenpopulation nicht notwendig ist. Für Patienten mit schwer beeinträchtigter Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in Toxizitätsstudien mit wiederholten Gaben bei Nagetieren und Hunden beobachteten auffälligen Befunde ließen sich im Allgemeinen auf die kalzämische Aktivität von Paricalcitol zurückführen. Effekte, die nicht sicher auf die Hyperkalzämie zurückzuführen sind, waren eine verringerte Anzahl der weißen Blutkörperchen und Thymusatrophie bei Hunden sowie veränderte aPTT-Werte (erhöht bei Hunden, erniedrigt bei Ratten). Änderungen der weißen Blutkörperchen wurden in klinischen Studien mit Paricalcitol nicht festgestellt.

Paricalcitol beeinflusste die Fruchtbarkeit von Ratten nicht. Auch konnte bei Ratten oder Kaninchen kein Hinweis auf teratogene Aktivität festgestellt werden. Die Anwendung von hohen Dosen anderer Vitamin D-Präparate während der Schwangerschaft von Tieren führte zu Teratogenese. Paricalcitol beeinflusste die fetale Lebensfähigkeit und erhöhte die peri- und postnatale Mortalität von neugeborenen Ratten signifikant, 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 angewendeten Dosen und/oder die systemische Exposition von Paricalcitol waren geringgradig höher als therapeutische Dosen/die systemische Exposition.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Macrogol-15-(12-hydroxystearat)
- Ethanol
- Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach dem Öffnen sofort verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Ampullen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasampullen (Typ I), die in einen Umkarton verpackt sind.

Packungsgrößen:
Paricalcitol HEXAL 2 Mikrogramm/ml Injektionslösung:
Eine Packung enthält 5 Ampullen mit jeweils 1 ml Injektionslösung (2 Mikrogramm/1 ml).
Eine Packung enthält 5 Ampullen mit jeweils 2 ml Injektionslösung (4 Mikrogramm/2 ml).

Paricalcitol HEXAL 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung:
Eine Packung enthält 5 Ampullen mit jeweils 1 ml Injektionslösung (5 Mikrogramm/1 ml).
Eine Packung enthält 5 Ampullen mit jeweils 2 ml Injektionslösung (10 Mikrogramm/2 ml).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Parenteralia sollen vor der Anwendung visuell auf Partikel und Verfärbung kontrolliert werden. Die Lösung ist klar und farblos.

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösungen sind zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Paricalcitol HEXAL 2 Mikrogramm/ml
89577.00.00

Paricalcitol HEXAL 5 Mikrogramm/ml
89578.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
06. März 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
06. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2019

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig