

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paricalcitol Alternova 5 mikrog/ml injektioneste, liuos

Paricalcitol Alternova 2 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Paricalcitol Alternova 5 mikrog/ml injektioneste, liuos

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 5 mikrogrammaa parikalsitolia.

Kaksi millilitraa injektionestettä sisältää 10 mikrogrammaa parikalsitolia.

Paricalcitol Alternova 2 mikrog/ml injektioneste, liuos

Yksi millilitra injektionestettä sisältää 2 mikrogrammaa parikalsitolia.

Apuaineet: vedetön etanoli (11 % v/v; 0,110 ml/1 ml) ja propyleeniglykoli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön vesiliuos, jossa ei ole näkyviä partikkeleita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parikalsitoli on tarkoitettu sekundaarisen hyperparatyreoosin ehkäisyyn ja hoitoon potilaille, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat hemodialyysihoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Paricalcitol Alternova -injektioneste annetaan hemodialyysiportin kautta.

Aikuiset

1) Aloitussannos lasketaan lähtötason lisäkilpirauhashormonin (PTH) pitoisuuden perusteella:

Parikalsitolin aloitusannos perustuu seuraavaan kaavaan:

$$\text{Aloitussannos (mikrogrammaa)} = \frac{\text{lähtötaso intakti PTH-arvo pmol/l}}{8}$$

tai

$$\frac{\text{lähtötaso intakti PTH-arvo pg/l}}{80}$$

Lääke annetaan laskimoboluksena milloin tahansa dialyysin aikana joka toinen päivä (ei koskaan tiuhemmin välein).

Kliinisissä tutkimuksissa turvallinen enimmäisannos oli jopa 40 mikrogrammaa.

2) Annoksen titraus:

Tällä hetkellä hyväksytyt tavoiteltu PTH-arvo potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta ja jotka saavat dialyysihoitoa, on enintään 1,5-3 x ei-ureemisen normaaliarvon yläraja (intakti PTH 15,9-31,8 pmol/l = 150-300 pg/ml). Huolellinen seuranta ja yksilöllinen annostitraus ovat välttämättömiä asianmukaisen fysiologisen lopputuloksen saavuttamiseksi. Jos havaitaan hyperkalsemiaa tai sitkeästi koholla pysyviä korjattuja Ca x Pi -tuloja ($> 5,2 \text{ mmol}^2/\text{l}^2 = 65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$), annosta tulee pienentää tai lääkitys keskeyttää, kunnes nämä arvot ovat normaaleja. Tämän jälkeen parikalsitolihoito tulee aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella. Annoksia voidaan joutua pienentämään, kun PTH-arvot laskevat hoidon tuloksena.

Annostitrausta koskevat suositukset on esitetty seuraavassa taulukossa:

Annossuositukset (annosta muute taan 2-4 viikon välein)	
iPTH-arvo suhteessa lähtötilanteeseen	Parikalsitoliannoksen muutos
sama tai nousee	suurennetaan 2-4 mikrogrammalla
laskee < 30 %	
laskee > 30 %, < 60 %	pysyy samana
laskee > 60 %	pienennetään 2-4 mikrogrammalla
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuudet tulee mitata vähintään kerran kuukaudessa sen jälkeen, kun annos on määritetty. Seerumin intaktin PTH:n mittauksia suositellaan tehtäväksi joka kolmas kuukausi. Parikalsitoliannoksen muuttamisen yhteydessä tiheämmät laboratoriotestit voivat olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Vapaan parikalsitolin pitoisuudet lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ovat samankaltaiset kuin terveillä henkilöillä, eikä annoksen muuttaminen ole tarpeen tässä potilasryhmässä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemuksia.

Pediatriset potilaat

Parikalsitolin turvallisuutta ja tehoa lapsille ei ole varmistettu. Lapsipotilaista on niukasti kokemusta ja alle 5-vuotiaita lapsia koskevia tietoja ei ole lainkaan. Tällä hetkellä saatavilla oleva, lapsipotilaita koskeva tutkimustieto on esitetty kappaleessa 5.1.

Iäkkäät potilaat

Faasin III tutkimuksissa parikalsitolia saaneista, vähintään 65-vuotiaista potilaista on niukasti kokemusta. Näissä tutkimuksissa vähintään 65-vuotiaiden potilaiden ja nuorempien potilaiden välillä ei havaittu merkittäviä eroja valmisteen tehokkuuden tai turvallisuuden suhteen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys parikalsitolille tai apuaineille
D-vitamiinimyrkytys

Hyperkalsemia

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lisäkilpirauhashormonin erityksen liiallinen estyminen saattaa suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta ja saattaa aiheuttaa metabolisen luustosairauden. Potilaan seuranta ja yksilöllinen annostitus ovat välttämättömiä asianmukaisen fysiologisen lopputuloksen saavuttamiseksi.

Jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkitsevä hyperkalsemia ja hän saa kalsiumpohjaista fosfaattia sitovaa ainetta, tulee kalsiumpohjaisen fosfaattia sitovan aineen annosta pienentää tai sen antaminen keskeyttää.

Fosfaattia tai D-vitamiinia sisältäviä lääkevalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti parikalsitolin kanssa suurentuneen hyperkalsemiariskin ja $Ca \times Pi$ -tulon nousun riskin takia (ks. kohta 4.5).

Mistä tahansa syystä johtuva hyperkalsemia lisää digitaalisen myrkyllisyyttä, joten varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä potilaalle digitaalista samanaikaisesti parikalsitolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos parikalsitolia käytetään samaan aikaan ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää etanolia (alkoholia) 11 % v/v. Siitä on haittaa potilaille, jotka kärsivät alkoholismista.

Lääkevalmisteeseen sisältyvä etanoli tulee ottaa huomioon myös hoidettaessa raskaana olevia tai imettäviä naisia, lapsia sekä suuren riskin potilaita, esimerkiksi potilaita, joilla on jokin maksasairaus tai epilepsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Parikalsitoli-injektionesteellä ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia. Yksi yhteisvaikutustutkimus on kuitenkin tehty ketokonatsolilla ja parikalsitolin kapselimuodoilla.

Fosfaattia tai D-vitamiinia sisältäviä lääkevalmisteita ei tule käyttää samanaikaisesti parikalsitolin kanssa suurentuneen hyperkalsemiariskin ja $Ca \times Pi$ -tulon nousun riskin takia (ks. kohta 4.4).

Suuret annokset kalsiumia sisältäviä valmisteita tai tiatsididiureetteja saattavat lisätä hyperkalsemian riskiä.

Alumiinia sisältäviä valmisteita (esim. antasidit, fosfaattia sitovat aineet) ei tule antaa pitkäaikaisesti yhtä aikaa D-vitamiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, koska veren alumiinipitoisuus voi nousta ja alumiinin aiheuttamaa luutoksisuutta voi esiintyä.

Magnesiumia sisältäviä valmisteita (esim. antasidit) ei tule käyttää samanaikaisesti D-vitamiinivalmisteiden kanssa, koska seurauksena voi olla hypermagnesemia.

Ketokonatsolin tiedetään olevan useiden sytokromi P450-isoentsyymien epäspesifinen estäjä. Saatavilla olevien *in vivo* ja *in vitro* -tutkimustulosten mukaan ketokonatsoli saattaa vaikuttaa entsyymeihin, jotka säätelevät parikalsitolin ja muiden D-vitamiinianalogien aineenvaihduntaa. Varovaisuutta tulee noudattaa, kun käytetään parikalsitolia yhdessä ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.4). Toistuvien ketokonatsoliannosten vaikutusta parikalsitolikapseleiden farmakokinetiikkaan on tutkittu antamalla ketokonatsolia terveille tutkimushenkilöille 200 mg kahdesti päivässä 5 päivän ajan. Vaikutukset parikalsitolin C_{max} -arvoon olivat vähäisiä, mutta $AUC_{0-\infty}$ -arvo lähes kaksinkertainen, kun parikalsitolia

annettiin yhdessä ketokonatsolin kanssa. Parikalsitolin keskimääräinen puoliintumisaika oli 17,0 tuntia annettaessa sitä yhdessä ketokonatsolin kanssa, kun taas yksinään annettuna parikalsitolin keskimääräinen puoliintumisaika oli 9,8 tuntia. Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että annettaessa parikalsitolia suun kautta, parikalsitolin $AUC_{0-\infty}$ -arvo ei todennäköisesti kasva yli kaksinkertaiseksi ketokonatsolin aiheuttaman lääkeaine yhteisvaikutuksen seurauksena.

Mistä tahansa syystä johtuva hyperkalsemia lisää digitaalisen myrkyllisyyttä, joten varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä potilaalle digitaalista samanaikaisesti parikalsitolin kanssa (ks. kohta 4.4).

4.6 Fertilitetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Parikalsitolin käytöstä raskauden aikana ei ole riittävästi tietoa. Eläintutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tiedetä. Siksi parikalsitolia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Imetys

Eläintutkimuksissa on havaittu parikalsitolin tai sen metaboliittien erittymistä rintamaitoon pieninä määrinä. Päätettäessä imetyksen ja parikalsitolihoidon jatkamisesta tai keskeyttämisestä tulee ottaa huomioon imetyksen edut lapselle ja parikalsitolihoidon edut naiselle.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia parikalsitolin vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Noin 600 potilasta on saanut parikalsitolia faasien II/III/IV kliinisissä tutkimuksissa. Kaikkiaan 6 % näistä potilaista ilmoitti haittavaikutuksista.

Parikalsitolihoidon yleisin haittavaikutus oli hyperkalsemia, jota esiintyi 4,7 %:lla potilaista. Hyperkalsemia riippuu pääasiassa PTH:n erityksen liällisen estymisen tasosta ja se voidaan minimoida asianmukaisella annostitruksella.

Kliinisissä ja laboratoriotutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, jotka johtuivat vähintäänkin mahdollisesti parikalsitolista, on esitetty seuraavassa taulukossa MedDRA-järjestelmän mukaisesti elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuna.

Esiintymistiheydet ovat:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000 - < 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
Infektiot	Sepsis, keuhkokuume, infektio, faryngiitti, emätintulehdus, influenssa	Melko harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset sekä	Rintasyöpä	Melko harvinainen

tarkemmin määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		
Veri ja imukudos	Anemia, leukopenia, lymfadenopatia	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys	Melko harvinainen
	Kurkunpään turvotus, angioedeema, urtikaria	Tuntematon
Umpieritys	Lisäkilpirauhasen vajaatoiminta	Yleinen
	Lisäkilpirauhasen liikatoiminta	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperkalsemia, hyperfosfatemia	Yleinen
	Hyperkalemia, hypokalsemia, ruokahaluttomuus	Melko harvinainen
Psykkiset häiriöt	Sekavuus, delirium, depersonalisaatio, agitaatio, unettomuus, hermostuneisuus	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky, makuhäiriöt	Yleinen
	Kooma, aivoverenkiertohäiriö (CVA), ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA), pyörtyminen, myoklonia, hypoestesia, parestesia, heitehuimaus	Melko harvinainen
Silmät	Glaukooma, konjunktiviitti	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvaongelmat	Melko harvinainen
Sydän	Sydämen pysähdys, rytmihäiriöt, eteislepatus	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio, hypotensio	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoedeema, astma, hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Verenvuoto peräsuolesta, koliitti, ripuli, gastriitti, ruoansulatushäiriöt, dysfagia, vatsakipu, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, suun kuivuminen, ruoansulatuskanavan häiriöt	Melko harvinainen
	Ruoansulatuskanavan verenvuoto	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Yleinen
	Vesirakkulainen ihottuma, alopesia, hirsutismi, ihottuma, voimakas hikoilu	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu, nivelten jäykkyys, selkäkipu, lihasnykäykset, lihaskipu	Melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintarauhaskipu, erektiohäiriö	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelyhäiriö, perifeerinen edeema, kipu, pistoskohdan kipu,	Melko harvinainen

	kuume, rintakipu, huonontunut tila, voimattomuus, huonovointisuus, jano	
Tutkimukset	Pidentynyt vuotoaika, ASAT-pitoisuuden suureneminen, epänormaalit laboratoriotulokset, painon aleneminen	Melko harvinainen

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Parikalsitolin yliannostus voi aiheuttaa hyperkalsemian.

Yliannostustapauksessa tulee seurata hyperkalsemian merkkejä ja oireita (seerumin kalsiumtasoja) ja ne täytyy raportoida lääkärille. Hoito täytyy aloittaa tarpeen mukaan.

Parikalsitoli ei poistu merkittävästi dialyysissä. Hoidettaessa potilaita, joilla on kliinisesti merkitsevä hyperkalsemia, parikalsitolin annosta tulee välittömästi pienentää tai hoito tulee keskeyttää. Lisäksi hoitoon kuuluu vähän kalsiumia sisältävä ruokavalio, kalsiumvalmisteiden käytön lopettaminen, potilaan mobilisointi, huomion kiinnittäminen neste- ja elektrolyyttipatasapainoon, EKG:n poikkeavuuksien arviointi (erityisesti digitaalista saavilta potilailta) ja hemodialyysi tai peritoneaalidialyysi kalsiumvapaata dialyysia käyttäen.

Paricalcitol Alternova -injektioneste sisältää propyleeniglykolia 39 % v/v apuaineena. Yksittäisiä tapauksia keskushermoston lamaa, hemolyyysiä ja maitohappoasidoosia on raportoitu toksisina vaikutuksina liittyen suuriin propyleeniglykoliannoksiin. Paricalcitol Alternova -hoidon yhteydessä näitä vaikutuksia ei todennäköisesti ole odotettavissa, koska propyleeniglykoli eliminoituu dialyysin aikana, mutta yliannostustilanteissa toksisten vaikutusten riski on otettava huomioon.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lisäkilpirauhasen toimintaa estävät lääkeaineet, ATC-koodi: H05BX02

Vaikutusmekanismi

Parikalsitoli on kalsitriolin synteettinen, biologisesti aktiivinen D-vitamiinianalogi. Sen sivuketjun (D2) ja A (19-nor) -renkaan muutokset mahdollistavat selektiivisen D-vitamiinireseptorin (VDR) aktivoitumisen. Parikalsitolin vaikutuksesta VDR:n määrä lisääntyy selektiivisesti lisäkilpirauhasessa ilman, että suoliston VDR-pitoisuus nousee. Vaikutus luun resorptioon on vähäisempi. Lisäkilpirauhasessa tapahtuu parikalsitolin vaikutuksesta myös kalsiumreseptorien (CaSR) lisääntyminen. Tämän seurauksena parikalsitoli pienentää lisäkilpirauhashormonin (PTH) pitoisuuksia estämällä lisäkilpirauhasen liikakasvua ja vähentämällä PTH:n synteesiä ja erittymistä. Parikalsitoli vaikuttaa hyvin vähän kalsium- ja fosforipitoisuuksiin, ja se voi vaikuttaa suoraan luusoluihin luun tilavuuden ylläpitämiseksi ja mineralisaatiopintojen parantamiseksi. Krooniseen munuaissairauteen liittyvää metabolista luustosairautta voidaan ehkäistä tai hoitaa korjaamalla poikkeavat PTH-arvot ja palauttamalla kalsium- ja fosforihomöostaasi.

Pediatriset potilaat

Parikalsitolin turvallisuutta ja tehokkuutta arvioineeseen 12 viikkoa kestäneeseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumekontrolloituun tutkimukseen osallistui 29 5-19 -vuotiasta pediatria potilasta, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat hemodialyysihoitoa. Tutkimuksen kuusi nuorinta parikalsitolihoitoa saanutta potilasta olivat 5-12 -vuotiaita. Parikalsitolin aloitusannos oli 0,04 mikrogrammaa/kg 3 kertaa viikossa (potilaille, joiden lähtötilanteen iPTH-arvo oli alle 500 pg/ml) tai 0,08 mikrogrammaa/kg 3 kertaa viikossa (potilaille, joiden lähtötilanteen iPTH-arvo oli \geq 500 pg/ml). Parikalsitoliannosta muutettiin 0,04 mikrogrammaa/kg annoslisäyksin seerumin iPTH-arvon, kalsiumarvon ja Ca x Pi -tulon mukaan. 67 % parikalsitolihoitoa saaneista potilaista ja 14 % lumehoidetuista potilaista suoritti tutkimuksen loppuun. 60 %:lla parikalsitoliryhmän potilaista todettiin kaksi peräkkäistä 30 prosentin laskua lähtötilanteen iPTH-arvosta, kun taas lumelääkeryhmässä näin tapahtui 21 %:lla potilaista. 71 % lumehoidetuista potilaista joutui keskeyttämään tutkimuksen iPTH-arvojen liiallisen nousun vuoksi. Kenellekään parikalsitoliryhmän tai lumeryhmän potilaista ei kehittynyt hyperkalsemiaa. Alle 5-vuotiaita potilaita koskevia tietoja ei ole.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Parikalsitolin farmakokineetiikkaa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa hemodialyysipotilaissa on tutkittu. Parikalsitoli annetaan laskimoon bolusinjektiona. Annoksen vaihdelta 0,04 mikrogrammaa/kg ja 0,24 mikrogrammaa/kg välillä parikalsitolin pitoisuudet laskevat nopeasti kahden tunnin sisällä annoksen antamisesta. Tämän jälkeen pitoisuudet laskivat log-lineaarisesti puoliintumisajan ollessa keskimäärin 15 tuntia. Toistuvassa lääkityksessä ei havaittu parikalsitolin kertymistä.

Eliminaatio

Terveille henkilöille tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöille annettiin yksi 0,16 mikrogrammaa/kg bolusannos ^3H -parikalsitolia laskimoon (n=4), plasman radioaktiivisuus johtui alkuperäisestä lääkeaineesta. Parikalsitoli eliminoitui pääasiassa maksan ja sapen kautta, sillä 74 % radioaktiivisesta annoksesta erittyi ulosteeseen ja vain 16 % virtsaan.

Metabolia

Sekä virtsassa että ulosteessa havaittiin useita tuntemattomia metaboliitteja, eikä virtsassa havaittu lainkaan parikalsitolia. Näitä metaboliitteja ei ole luokiteltu eikä tunnistettu. Yhdessä nämä metaboliitit muodostivat virtsan radioaktiivisuudesta 51 % ja ulosteen radioaktiivisuudesta 59 %. *In vitro* parikalsitoli sitoutui erittäin suuressa määrin plasman proteiineihin (> 99,9 %), eikä kyllästymistä tapahtunut pitoisuusalueella 1–100 ng/ml.

Parikalsitolin farmakokineettiset ominaisuudet kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä (annos 0,24 mikrogrammaa/kg)		
Parametri	N	Arvot (keskiarvo + SD)
C _{max} (5 minuuttia boluksen jälkeen)	6	1850 ± 664 (pg/ml)
AUC _{0-∞} -arvo	5	27382 ± 8230 (pg h/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (l/h)
V _{ss}	5	6 ± 2 (l)

Erityisryhmät

Sukupuoli, rotu ja ikä:

Farmakokineetiikassa ei havaittu eroja, jotka liittyisivät ikään tai sukupuoleen, kun tutkittiin aikuispotilaita. Rotuun liittyviä farmakokineettisiä eroja ei ole todettu.

Maksan vajaatoiminta:

Vapaan parikalsitolin pitoisuudet potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta, ovat samankaltaiset kuin terveillä henkilöillä, eikä annoksen säätäminen ole tarpeen tässä potilasryhmässä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole kokemuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa jyrksijöille ja koirille ilmenneiden löydösten katsottiin yleensä johtuvan parikalsitolin kalseemisesta vaikutuksesta. Vaikutuksiin, jotka eivät selvästi liittyneet hyperkalseemiaan, kuuluivat valkosoluarvojen lasku ja kateenkorvan atrofia koirassa, sekä APTT-arvojen muutokset (koiralla nousu, rotalla lasku). Valkosoluarvojen muutoksia ei havaittu parikalsitolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Parikalsitoli ei vaikuttanut rotan hedelmällisyyteen, eikä teratogeenisuudesta saatu näyttöä rotalla eikä kaniinilla. Eläimille muut D-vitamiinivalmisteet olivat suurina annoksina teratogeenisiä, jos niitä annettiin tiineyden aikana. Parikalsitolin osoitettiin vaikuttavan rotan sikiöiden elinkelpoisuuteen ja aiheuttavan merkitsevää peri- ja postnataalisia kuolleisuuden lisääntymistä, kun käytetyt annokset olivat emolle toksisia.

Parikalsitoli ei ollut genotoksinen genotoksisuustutkimuksissa *in vitro* eikä *in vivo*.

Jyrksijöillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet mitään erityistä riskiä ihmiselle. Käytetyt annokset ja/tai systeeminen parikalsitolialtistus olivat hieman terapeutisia annoksia/systeemistä altistusta suuremmat.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etanoli, vedetön (11 % v/v)
Propyleeniglykoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Propyleeniglykolilla on yhteisvaikutuksia hepariinin kanssa, ja se neutraloi hepariinin vaikutuksen. Paricalcitol Alternova -injektioeste sisältää propyleeniglykolia apuaineena, ja se tulee antaa eri injektioportin kautta kuin hepariini.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.
Käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kirkas 2 ml:n lasiampulli (tyyppi I, hydrolyyttinen lasi).

Kirkas 2 ml:n lasinen tyyppi I injektiopullo, jossa bromobutyylifluorotek-suljin ja alumiinisineetti.

Pakkauskoot:

Paricalcitol Alternova 5 mikrog/ml injektioneste, liuos:

Pakkauksessa yksi 1 ml:n injektionestettä sisältävä ampulli

Pakkauksessa viisi 1 ml:n injektionestettä sisältävää ampullia

Pakkauksessa yksi 2 ml:n injektionestettä sisältävä ampulli

Pakkauksessa viisi 2 ml:n injektionestettä sisältävää ampullia

Pakkauksessa yksi 1 ml:n injektionestettä sisältävä injektiopullo

Pakkauksessa viisi 1 ml:n injektionestettä sisältävää injektiopulloa

Pakkauksessa yksi 2 ml:n injektionestettä sisältävä injektiopullo

Pakkauksessa viisi 2 ml:n injektionestettä sisältävää injektiopulloa

Paricalcitol Alternova 2 mikrog/ml injektioneste, liuos:

Pakkauksessa yksi 1 ml:n injektionestettä sisältävä ampulli

Pakkauksessa viisi 1 ml:n injektionestettä sisältävää ampullia

Pakkauksessa yksi 1 ml:n injektionestettä sisältävä injektiopullo

Pakkauksessa viisi 1 ml:n injektionestettä sisältävää injektiopulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset lääkevalmisteet tulee tarkastaa silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen annostelua. Liuos on kirkas ja väritön.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön valmiste on hävitettävä.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alternova A/S
Lodshusvej 11
4230 Skælskør
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

2 mikrog/ml: 28930

5 mikrog/ml: 28931

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

<{pvm}>

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2015