

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Paricalcitol Accord 5 mikrog/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mikrog/ml: Yksi millilitra injektionestettä, liuosta sisältää 5 mikrogrammaa parikalsitolia.

5 mikrog/ml, 1 ml: Yksi yhden millilitran ampulli sisältää 5 mikrogrammaa parikalsitolia.

5 mikrog/ml, 2 ml: Yksi kahden millilitran ampulli sisältää 10 mikrogrammaa parikalsitolia.

5 mikrog/ml, 1 ml: Yksi yhden millilitran injektiopullo sisältää 5 mikrogrammaa parikalsitolia.

5 mikrog/ml, 2 ml: Yksi kahden millilitran injektiopullo sisältää 10 mikrogrammaa parikalsitolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: vedetön etanoli 35 % v/v (276,15 mg/ml) ja propyleeniglykoli 30 % v/v (310,8 mg/ml)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas ja väritön vesiliuos, jossa ei ole näkyviä partikkeleita.

pH: 6,5-9,0

Osmolaliteetti: 11,077 mOsmol/l

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Parikalsitoli on tarkoitettu aikuisten sekundaarisen hyperparatyreoosin ehkäisyyn ja hoitoon potilaille, joilla on asteen 5 krooninen munuaistauti ja jotka saavat hemodialyysihoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

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

Parikalsitolin aloitusannos perustuu seuraavaan kaavaan:

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

TAI

$$= \frac{\text{lähtötason intakti PTH -arvo pg/ml}}{80}$$

ja lääke annetaan laskimoboluksena ei tiheämmin kuin joka toinen päivä milloin tahansa dialyysin aikana.

Kliinisissä tutkimuksissa turvallinen maksimiannos on ollut jopa 40 mikrog.

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 korjattu kalsium-fosforitulo (Ca x P) on toistuvasti yli 5,2 mmol²/l² (> 65 mg²/dl²), on annosta pienennettävä tai lääkitys keskeytettävä kunnes nämä arvot ovat normalisoituneet. 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 muutetaan 2–4 viikon välein)	
iPTH-arvo verrattuna lähtötasoon	Parikalsitoliannoksenmuutos
Sama tai kohonnut	Annosta suurennetaan 2-4 mikrogramman verran
Laskenut < 30 %	
Laskenut ≥ 30 %, ≤ 60 %	Annos pidetään entisellään
Laskenut > 60 %	Annosta pienennetään 2-4 mikrogramman verran
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Seerumin kalsium- ja fosfaattipitoisuudet on mitattava vähintään kerran kuukaudessa sen jälkeen, kun sopiva annos on määritetty. Intaktin PTH:n määrittelyä seerumista suositellaan tehtävän joka kolmas kuukausi. Parikalsitoliannoksen titraamisvaiheessa tiheimmät laboratoriotarkastukset voivat olla tarpeen.

Maksan vajaatoiminta

Vapaan parikalsitolin pitoisuudet ovat samankaltaiset lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla kuin terveillä henkilöillä, joten annoksen muuttaminen ei ole tarpeen tässä potilasryhmässä. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden parikalsitolihoitosta ei ole kokemusta.

Pediatriset potilaat (0-18-vuotiaat)

Paricalcitol Accord -valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole varmistettu. Alle 5-vuotiaita lapsia koskevia tietoja ei ole lainkaan. Pediatrisista potilaista saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

Iäkkäät (> 65-vuotiaat)

Vaiheen III kliinisten tutkimusten yhteydessä parikalsitolia saaneista, vähintään 65-vuotiaista potilaista on vain rajallisesti kokemusta. Näissä tutkimuksissa vähintään 65-vuotiaiden potilaiden ja heitä nuorempien potilaiden välillä ei kuitenkaan havaittu eroja valmisteen tehon tai turvallisuuden suhteen.

Antotapa

Paricalcitol Accord injektioneste, liuos, annetaan hemodialyysiportin kautta.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

D-vitamiinimyrkytys.

Hyperkalsemia.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Jos potilaalle kehittyy kliinisesti merkitsevä hyperkalsemia ja hän saa jotakin kalsiumpohjaista fosfaattisitojaa, on kalsiumpohjaisen fosfaattisitojan annosta pienennettävä tai sen anto keskeytettävä kokonaan.

Krooniseen hyperkalsemiaan voi liittyä yleistynyttä verisuonten ja muiden pehmytkudosten kalkkeutumista.

Fosfaattia tai D-vitamiinia sisältäviä lääkevalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti parikalsitolin kanssa, sillä nämä lisäävät hyperkalsemian riskiä sekä riskiä kalsiumin ja fosforin (Ca x P) tulon kohoamiselle (ks. kohta 4.5).

Mistä tahansa syystä johtuva hyperkalsemia voimistaa digitaalisen toksisuutta, joten varovaisuuteen on syytä määrättäessä digitaalista samanaikaisesti parikalsitolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Varovaisuutta on noudatettava, jos parikalsitolia käytetään samanaikaisesti ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.5).

Tämä lääkevalmiste sisältää vedetöntä etanolia (alkoholia) 35 % v/v (276,1 mg/ml). Yksi annos sisältää enintään 2,21 g vedetöntä etanolia, mikä voi olla haitallista potilaille, jotka kärsivät alkoholismista. Lääkevalmisteen sisältämä etanoli on otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla sekä suuren riskin ryhmissä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muutyhteisvaikutukset

Parikalsitolia sisältävällä injektioneesteellä ei ole tehty interaktiotutkimuksia. Yksi interaktiotutkimus on kuitenkin suoritettu ketokonatsolilla ja kapselimuotoisella parikalsitolilla.

Ketokonatsoli: Ketokonatsolin tiedetään olevan useiden sytokromi P450 -isoentsyymien epäspesifinen estäjä. Saatavilla olevien *in vivo*- ja *in vitro*-tutkimustulosten perusteella ketokonatsoli saattaa vaikuttaa entsyymeihin, jotka metaboloivat parikalsitolia ja muita D-vitamiinianalogeja. Varovaisuutta on noudatettava, kun käytetään parikalsitolia yhdessä ketokonatsolin kanssa (ks. kohta 4.4). Toistuvien ketokonatsoliannosten vaikutusta parikalsitolikapseleiden farmakokinetiikkaan on tutkittu antamalla 200 mg ketokonatsolia terveille tutkimushenkilöille kahdesti päivässä 5 päivän ajan. Vaikutukset parikalsitolin C_{max} -arvoon olivat vähäisiä, mutta $AUC_{0-\infty}$ -arvo lähes kaksinkertaistui, kun parikalsitolia annettiin yhdessä ketokonatsolin kanssa. Parikalsitolin keskimääräinen puoliintumisaika oli 17,0 tuntia annettaessa sitä yhdessä ketokonatsolin kanssa, kun yksinään annetun parikalsitolin keskimääräinen puoliintumisaika oli noin 9,8 tuntia. Tämän tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, että annettaessa parikalsitolia suun kautta, parikalsitolin AUC_{∞} -arvo ei todennäköisesti kasva yli kaksinkertaiseksi ketokonatsolin aiheuttaman lääkeaineinteraktion seurauksena.

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

Fosfaattia tai D-vitamiinia sisältäviä lääkevalmisteita ei pidä käyttää samanaikaisesti parikalsitolin kanssa, sillä nämä lisäävät hyperkalsemian riskiä sekä riskiä kalsiumin ja fosforin (Ca x P) tulon kohoamiselle (ks. kohta 4.4).

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

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

Alumiinia sisältäviä valmisteita (esim. antasidit, fosfaattia sitovat aineet) ei tule antaa pitkäaikaisesti yhtä aikaa D-vitamiinia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa, sillä tämä voi johtaa alumiinipitoisuuden nousuun veressä sekä alumiinin aiheuttamaan luutoksisuuteen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja parikalsitolin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Paricalcitol Accordin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö/erittyvätkö parikalsitoli/metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset/toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet parikalsitolin/metaboliittien erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kappale 5.3). Vastasyntyneeseen/Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko/keskeytetäänkö Paricalcitol Accord -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei ole havaittu parikalsitolilla olevan vaikutusta hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Heitehuimausta voi esiintyä parikalsitolin annon jälkeen, millä voi olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Faasin II, III ja IV kliinisissä tutkimuksissa noin 600 potilasta ovat saaneet parikalsitolihoitoa. Yhteensä 6 % kaikista parikalsitolihoitoa saaneista potilaista raportoivat haittavaikutuksia tutkimusten aikana.

Kaikista yleisin parikalsitolihoitoon liittynyt haittavaikutus oli hyperkalsemia, jota ilmeni 4,7 %:lla potilaista. Hyperkalsemia riippuu pääosin PTH:n ylisuppression tasosta, ja tämän haittavaikutuksen ilmaantuvuutta voidaan minimoida asianmukaisen annostitruuksen avulla.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa taulukossa esitetään sekä kliinisesti että laboratoriotutkimusten avulla havaitut haittavaikutukset, joiden katsottiin edes mahdollisesti johtuneen parikalsitolista. Haittavaikutukset on esitetty MedDRA-järjestelmän elinjärjestelmäluokkien ja esiintymistiheyksien mukaan luokiteltuna. Esiintymistiheydet ovat: Hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
tarkemmin määrittelemättömät kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		harvinainen
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
Psyykkiset häiriöt	Sekavuus, delirium, depersonalisaatio, agitaatio, unettomuus, hermostuneisuus	Melko harvinainen
Hermosto	Päänsärky, makuhäiriöt	Yleinen
	Kooma, aivoverisuonitapahtumat (CVA), ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), pyörtyminen, myoklonia, hypestesia, parestesia, heitehuimaus	Melko harvinainen
Silmät	Glaukooma, konjunktiviitti	Melko harvinainen
Kuulo ja tasapainoelin	Korvasairaus	Melko harvinainen
Sydän	Sydämenpysähdys, rytmihäiriöt, eteislepatus	Melko harvinainen
Verisuonisto	Hypertensio, hypotensio	Melko harvinainen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Keuhkoedeema, astma, hengenahdistus, nenäverenvuoto, yskä,	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Verenvuodot peräsuolesta, koliitti, ripuli, gastritti, dyspepsia, dysfagia, vatsakivut, ummetus, pahoinvointi, oksentelu, kuiva suu, ruoansulatuskanavan häiriöt	Melko harvinainen
	Ruoansulatuskanavan verenvuodot	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudos	Kutina	Yleinen
	Vesirakkulainen ihottuma, alopesia, hirsutismi, ihottuma, voimakas hikoilu	Melko harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkivut, jäykät nivelet, selkäkivut, lihasnykäykset, lihaskivut	Melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	Rintarauhaskipu, erektiohäiriö	Melko harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kävelyhäiriö, turvotus, perifeerinen turvotus, kivut, injektiokohdan kipu, kuume, rintakivut, sairauden paheneminen, voimattomuus, huonovointisuus, jano	Melko harvinainen
Tutkimukset	Pidentynyt veren vuotoaika, ASAT-arvon nousu, poikkeavat laboratoriotutkimustulokset, painon lasku	Melko harvinainen

Markkinoilletulon jälkeiseen käyttökokemukseen pohjautuen ei ole voitu arvioida haittavaikutuksen esiintymistiheyttä ja esiintymistiheydeksi on raportoitu ”tuntematon”.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Parikalsitolin yliannostus voi aiheuttaa hyperkalsemiaa, hyperkalsiuriaa, hyperfosfatemiaa sekä PTH:n liiallista suppressiota (ks. kohta 4.4).

Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava hyperkalsemian (liian korkeiden kalsiumpitoisuuksien) merkkien ja oireiden varalta, ja näistä on ilmoitettava lääkärille. Yliannostustapauksen hoito on aloitettava tarpeen mukaan.

Parikalsitoli ei poistu merkittävästi dialyysin avulla. Hoidettaessa potilaita, joilla on kliinisesti merkitsevä hyperkalsemia, parikalsitolin annosta on välittömästi pienennettävä tai hoito keskeytettävä. Lisäksi hoitoon kuuluu vähän kalsiumia sisältävä ruokavalio, kalsiumia sisältävien valmisteiden käytön lopettaminen, potilaan mobilisointi, huomion kiinnittäminen neste- ja elektrolyyttitasapainohäiriöihin, EKG:n poikkeavuuksien arviointi (kriittistä etenkin digitalista saavien potilaiden osalta) sekä hemodialyysi tai peritoneaaldialyysi kalsiumvapaata dialyysia käyttäen.

Kun seerumin kalsiumtasot ovat palautuneet normaalille tasolle, parikalsitolihoito voidaan aloittaa uudelleen entistä pienemmällä annoksella. Jos seerumin kalsiumtasot jäävät pysyvästi ja merkitsevästi koholle, on muut mahdolliset terapeuttiset keinot otettava harkintaan. Näihin kuuluvat lääkkeet, kuten fosfaatit ja kortikosteroidit, sekä myös diureesin käynnistämiseen tähtäävät toimenpiteet.

Paricalcitol Accord injektioneste sisältää propyleeniglykolia (30 % v/v) apuaineena. Yksittäistapauksissa on suurten propyleeniglykoliannosten toksisina vaikutuksina raportoitu keskushermostolamaa, hemolyysiä ja maitohappoasidoosia. Parikalsitolihoidon yhteydessä näitä vaikutuksia ei todennäköisesti ole odotettavissa, sillä propyleeniglykoli eliminoituu dialyysin aikana, mutta yliannostustilanteissa toksisten vaikutusten riski on kuitenkin huomioitava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Parikalsitoli on kalsitriolin synteettinen, biologisesti aktiivinen D-vitamiinianalogi, jossa on sivuketjun (D₂) ja A (19-nor) -renkaan modifikaatioita. Toisin kuin kalsitrioli, parikalsitoli on selektiivinen D-vitamiinireseptorin (VDR) aktivaattori. Parikalsitolin vaikutuksesta VDR:n määrä lisääntyy selektiivisesti lisäkilpirauhasessa ilman, että suoliston VDR-pitoisuus nousee. Vaikutus luun resorptioon on myös vähäisempi. Lisäkilpirauhasessa parikalsitoli saa myös aikaan kalsiumreseptorien (CaSR) määrän lisääntymisen. Tämän seurauksena parikalsitoli pienentää lisäkilpirauhashormonin (PTH) pitoisuutta 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 luusairautta voidaan ehkäistä tai hoitaa korjaamalla poikkeavat PTH-arvot ja palauttamalla kalsiumin ja fosforin homeostaasit.

Pediatriset potilaat

Parikalsitolin turvallisuutta ja tehoa arvioineeseen, 12 viikkoa kestäneeseen satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun ja lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 29 lapsipotilasta ikäluokasta 5-19 vuotta, joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus ja jotka saivat hemodialyysihoitoa. Tutkimuksen kuusi nuorinta parikalsitolihoitoa saanutta potilasta olivat 5-12 -vuotiaita. Aloitusannos oli joko 0,04 mikrogrammaa parikalsitolia/kg kolme kertaa viikossa (potilaille, joiden lähtötilanteen iPTH-arvo oli alle 500 pg/ml) tai 0,08 mikrogrammaa parikalsitolia/kg kolme kertaa viikossa (potilaille, joiden lähtötilanteen iPTH-arvo oli ≥ 500 pg/ml). Parikalsitoliannosta säädettiin 0,04 mikrog/kg annoslisäyksiin iPTH-arvon, kalsiumarvon ja Ca x P -tulon mukaan. 67 % parikalsitolihoitoa saaneista ja 14 % lumelääkettä saaneista potilaistasuoritti tutkimuksen loppuun. 60 %:lla parikalsitoliryhmän potilaista todettiin kaksi peräkkäistä 30 prosentin laskua lähtötilanteen iPTH-arvosta, kun taas lumelääkeryhmässä näin tapahtui 21 %:lla potilaista. 71 % lumelääkehoitoa saaneista potilaista joutui keskeyttämään tutkimuksen iPTH-arvojen liiallisen nousun vuoksi. Kenellekään parikalsitoliryhmän tai lumelääkeryhmän potilaista ei kehittynyt hyperkalsemiaa. Alle 5-vuotiaita potilaita koskevia tietoja ei ole.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Parikalsitolin farmakokineetiikkaa on tutkittu kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavissa hemodialyysipotilaissa. Parikalsitoli annetaan bolusinjektiona laskimoon. Annoksen vaihdellessa 0,04 mikrogramman/kg ja 0,24 mikrogramman/kg välillä parikalsitolin pitoisuudet laskevat nopeasti kahden tunnin sisällä annoksesta. Tämän jälkeen pitoisuuksien on todettu laskevan log-lineaarisesti puoliintumisajan ollessa keskimäärin 15 tuntia. Toistuvassa annostelussa ei ole havaittu parikalsitolin kertymistä. *In vitro* parikalsitoli sitoutui erittäin suurella määrällä plasman proteiineihin (> 99,9 %), eikä kyllästymistä tapahtunut pitoisuusalueella 1–100 ng/ml.

Biotransformaatio

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 %.

Parikalsitolin farmakokineettiset ominaisuudet kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien elimistössä (annos 0,24 mikrog/kg)

Parametri	N	Arvot (keskiarvo \pm SD)
C _{max} (5 minuuttia boluksen jälkeen)	6	1 850 \pm 664 (pg/mL)
AUC _{0-∞}	5	27 382 \pm 8 230 (pg•h/ml)
CL	5	0,72 \pm 0,24 (l/h)
V _{ss}	5	6 \pm 2 (l)

Eliminaatio

Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkimushenkilöille annettiin yksi 0,16 mikrogramman/kg bolusannos ³H-parikalsitolia laskimoon (n=4), radioaktiivisuuden plasmassatodettiin aiheutuneen alkuperäisestä lääkeaineesta. Parikalsitoli eliminoitui pääasiassa maksan ja sapenkautta, sillä 74 % radioaktiivisesti leimatusta annoksesta erittyi ulosteeseen ja vain 16 % virtsaan.

Eriyispotilasryhmät

Sukupuoli, rotu ja ikä: Aikuispotilaita tutkittaessa ei ole havaittu farmakokineettisiä eroja, jotka olisivat liittyneet ikään tai sukupuoleen. Rotuun liittyviä farmakokineettisiä eroja ei myöskään 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 sairastavien potilaiden hoidosta ei ole kokemusta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa jyrksijöillä ja koirilla ilmenneiden selkeiden löydösten katsottiin yleensä johtuneen parikalsitolin kalseemisesta vaikutuksesta. Vaikutuksiin, jotka eivät selvästi liittyneet hyperkalseemiaan, kuuluivat valkosoluarvojen lasku ja kateenkorvan atrofia koirilla, sekä APTT-arvojen muutokset (koirilla nousu, rotilla lasku). Valkosoluarvojen muutoksia ei ole havaittu parikalsitolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa.

Eläinkokeissa parikalsitoli ei vaikuttanut rottien hedelmällisyyteen, eikä teratogeenisuudesta saatu näyttöä rotilla eikä kaneilla. Eläimillä muut D-vitamiinivalmisteet ovat suurina annoksina olleet teratogeenisiä, jos niitä on annettu tiineyden aikana. Parikalsitolin osoitettiin vaikuttavan rottasikiöiden elinkelpoisuuteen ja aiheuttavan merkitsevää peri- ja postnataalikuolleisuuden lisääntymistä, kun käytetyt annokset olivat emoilte toksisia.

Parikalsitoli ei ole osoittanut genotoksista potentiaalia geenitoksisuustutkimuksissa *in vitro* eikä *in vivo*.

Jyrksijöillä tehdyt karsinogeenisuustutkimukset eivät osoittaneet mitään erityistä riskiä ihmiselle.

Eläinkokeissa käytetyt annokset ja/tai systeeminen parikalsitolialtistus olivat hieman terapeuttisia annoksia/systeemistä altistusta suuremmat.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön etanoli
Propyleeniglykoli
Injektionesteisiin käytettävä vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

Propyleeniglykolilla on interaktioita hepariinin kanssa, ja sen neutraloi hepariinin vaikutusta. Paricalcitol Accord injektioneste sisältää apuaineena propyleeniglykolia, joten tämä lääkevalmiste on annettava eri injektioportin kautta kuin hepariini.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.
Käytettävä välittömästi avaamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Pidä ampulli/injektiopullo ulkopakkauksessa.Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 mikrog/ml (ampulli): Yksi ampulli sisältää yhden millilitran tai kaksi millilitraa injektionestettä, liuosta

5 mikrog/ml (injektiopullo): Yksi injeksiopullo sisältää yhden millilitran tai kaksi millilitraa injektionestettä, liuosta

5 mikrog/ml, 1 ml (ampulli): Ampulli, jossa kirkkaan valkoinen pää, punainen rengas (tyyppi I)

5 mikrog/ml, 2 ml (ampulli): Ampulli, jossa kirkkaan valkoinen pää, keltainen rengas (tyyppi I)

5 mikrog/ml, 1 ml (injektiopullo): Kirkas lasinen injeksiopullo (tyyppi I), jossa teflonpäällystetty kumitulppa ja alumiinitiviste, jossa syvänsininen repäisykorkki

5 mikrog/ml, 2 ml (injektiopullo): Kirkas lasinen injeksiopullo (tyyppi I), jossa teflonpäällystetty kumitulppa ja alumiinitiviste, jossa keltainen repäisykorkki.

Paricalcitol Accord –valmisteen pakkauskoot ovat:

5 mikrog/ml, 1 ml (ampulli): 5 yhden millilitran ampullia injektionestettä, liuosta

5 mikrog/ml, 2 ml (ampulli):5 kahden millilitran ampullia injektionestettä, liuosta

5 mikrog/ml, 1 ml (injektiopullo): 1 yhden millilitran ampulli tai 5 yhden millilitran injeksiopulloa injektionestettä, liuosta

5 mikrog/ml, 2 ml (injektiopullo): 1 kahden millilitran ampulli tai 5 kahden millilitran injeksiopulloa injektionestettä, liuosta

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Liuos on tarkastettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta ennen annostelua.

Vain kerta-antoon. Mahdollisesti käyttämättä jäänyt valmiste on hävitettävä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526KV Utrecht,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

MTnr: 31994

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.09.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

20.02.2019