

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) Aloitusannos lasketaan lähtötason lisäkilpirauhashormonin (PTH) pitoisuuden perusteella:

Parikalsitolin aloitusannos perustuu seuraavaan kaavaan:

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

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 hyväksytty 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 määrittäminen seerumista suositellaan tehtävän joka kolmas kuukausi. Parikalsitoliannoksen titraamisvaiheessa tiheimmät laboratoriotutkimukset 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

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

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

Yliherkkyyys 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).

Varoitus apuaineesta

5 mikrog/ml: Yksi 40 mikrogramman annos tätä lääkevalmistetta annettuna 70 kg painavalle aikuiselle aiheuttaa etanoli-altistuksen 32 mg/kg, joka saattaa nostaa veren alkoholipitoisuuden noin tasolle 5 mg/100 ml.

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 parikalsitoli-injektioilla. 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 ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (ei voida arvioida saatavilla olevan tiedon perusteella).

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

Elinjärjestelmä	Haittavaikutus	Esiintymistiheys
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 ravitseminen	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, gastriitti, 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	Nivelkiput, jäykät nivelet, selkäkiput, 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. Terveysthuollon 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 peritoneaalidialyysi 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 terapeutiset 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 lääkkeaineet, 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

Parikalsitoli-injektion 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 hemodialyysihoidoa. 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 \geq 500 pg/ml). Parikalsitoliannosta säädettiin 0,04 mikrog/kg annoslisäyksin 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 (CKD aste 5) 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)
$AUC_{0-\infty}$	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 naaras- tai urosrottien hedelmällisyyteen, eikä teratogeenisuudesta saatu näyttöä rotilla eikä kaneilla. Eläimillä muut D-vitamiinivalmisteet ovat suurina annoksina olleet teratogeenisia, 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/injektio pullo 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 injektiopullo 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 injektiopullo (tyyppi I), jossa teflonpäällystetty kumitulppa ja alumiinitiviste, jossa syvänsininen repäisykorkki

5 mikrog/ml, 2 ml (injektiopullo): Kirkas lasinen injektiopullo (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 injektiopulloa injektionestettä, liuosta

5 mikrog/ml, 2 ml (injektiopullo): 1 kahden millilitran ampulli tai 5 kahden millilitran injektiopulloa 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

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.01.2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.01.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paricalcitol Accord 5 mikrogram/ml injektionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mikrogram/ml: En ml injektionsvätska, lösning innehåller 5 mikrogram paricalcitol.

5 mikrogram/ml, 1 ml: En ampull à 1 ml innehåller 5 mikrogram paricalcitol.

5 mikrogram/ml, 2 ml: En ampull à 2 ml lösning innehåller 10 mikrogram på paricalcitol.

5 mikrogram/ml, 1 ml: En injektionsflaska à 1 ml innehåller 5 mikrogram paricalcitol.

5 mikrogram/ml, 2 ml: En injektionsflaska à 2 ml innehåller 10 mikrogram paricalcitol.

Hjälpämnen med känd effekt: Etanol, vattenfri 35 % v/v (276,15 mg/ml) och propylenglykol 30 % v/v (310,8 mg/ml)

För fullständig förteckning över hjälpmedel, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning

Klar och färglös vattenlösning, fri från synliga partiklar.

pH: 6,5–9,0

Osmolalitet: 11,077 mOsm/l

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paricalcitol Accord är indicerat till vuxna för profylax och behandling av sekundär hyperparatyreoidism hos patienter med kronisk njursjukdom stadium 5 som behandlas med hemodialys.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

1) Initial dos ska beräknas utifrån basvärden för nivåer av parathormon (PTH):

Den initiala dosen av paricalcitol baseras på följande formel:

$$\text{Initial dos (mikrogram)} = \frac{\text{basvärdet för intakt PTH-nivå i pmol/l}}{8}$$

eller

$$= \frac{\text{basvärdet för intakt PTH-nivå i pg/ml}}{80}$$

och administreras som en intravenös (IV) bolusdos när som helst under dialysen men inte oftare än varannan dag.

Maximal dos som administrerades i kliniska studier var 40 mikrogram.

2) Titreringsdos

Gällande målintervall för nivåer av intakt PTH hos patienter som genomgår dialys och har terminal njursvikt är 15,9 till 31,8 pmol/l (150–300 pg/ml), dvs. maximalt 1,5 till 3 gånger den övre normalgränsen hos icke-uremiska patienter. För att uppnå eftersträvt fysiologiska slutnivåer är det nödvändigt med noggrann övervakning och individuell dositering. Om hyperkalcemi eller en bestående förhöjd produkt av korrigerat kalcium och fosfat (Ca x P) över 5,2 mmol²/l² (65 mg²/dl²) iaktas, ska dosen reduceras eller behandlingen avbrytas till dess att värdena normaliseras. Därefter ska administreringen av parikalciol återupptas vid en lägre dos. Dosen kan behöva sänkas eftersom PTH-nivåerna sjunker vid behandlingsvar.

Nedanstående tabell är ett förslag till dositering:

Förslag till doseringsriktlinjer	
(Dositring i 2- till 4-veckorsintervall)	
iPTH-nivå relaterad till basvärdet	Dositring av parikalciol
oförändrad eller höjd	öka med 2 till 4 mikrogram
sänkning med <30 %	
sänkning med ≥30 %, ≤60 %	bibehåll
sänkning med >60 %	sänk med 2 till 4 mikrogram
iPTH <15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Så snart doseringen har fastställts ska serumkalcium och fosfat kontrolleras minst en gång per månad. Kontroll av intakt PTH i serum rekommenderas var tredje månad. Under dositering kan mer frekvent provtagning behövas.

Nedsatt leverfunktion

Koncentrationerna av fritt parikalciol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion motsvarar dem hos friska personer och dosjustering är inte nödvändig hos dessa patienter. Erfarenhet av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas.

Barn

Säkerhet och effekt av Paricalciol Accord för barn har inte fastställts. Det finns inga tillgängliga data för behandling av barn under 5 år. För närvarande tillgängliga data för behandling av barn beskrivs i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Äldre

Erfarenhet av behandling av patienter 65 år och äldre som fått parikalciol i fas III-studier är begränsad. I dessa studier observerades inte några generella skillnader vad gäller säkerhet och effekt mellan patienter 65 år eller äldre och yngre patienter.

Administreringssätt

Paricalciol Accord injektionsvätska administreras via hemodialys.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

D-vitamintoxicitet

Hyperkalcemi

4.4 Varningar och försiktighet

För stor hämning av parathormon kan resultera i förhöjda serumkalciumnivåer och kan leda till metabol bensjukdom. Patientövervakning och individuell dositering krävs för att uppnå eftersträvarde fysiologiska slutnivåer.

Om kliniskt signifikant hyperkalcemi uppstår och patienten får en kalciumbaserad fosfatbindare, ska doseringen av den kalciumbaserade fosfatbindaren reduceras eller avbrytas.

Kronisk hyperkalcemi kan förknippas med generell förkalkning av kärlen och annan mjukvävnad.

Fosfat- eller D-vitaminrelaterade läkemedel bör inte tas samtidigt med parikalciol på grund av ökad risk för hyperkalcemi och förhöjd produkt av kalcium och fosfat (Ca x P) (se avsnitt 4.5).

Digitalistoxicitet potentiernas av alla typer av hyperkalcemi, varför försiktighet ska iaktas när digitalis förskrivs tillsammans med parikalciol (se avsnitt 4.5).

Försiktighet ska iaktas om parikalciol administreras tillsammans med ketokonazol (se avsnitt 4.5).

Varning för hjälpämnen

En dos på 40 mikrogram av detta läkemedel som ges till en vuxen som väger 70 kg ger en exponering av ungefär 32 mg/kg etanol vilket kan orsaka förhöjd alkoholkoncentration i blodet motsvarande ungefär 5 mg/100 ml.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts med parikalciol injektionsvätska. Däremot har en interaktionsstudie mellan ketokonazol och kapselberedningen av parikalciol genomförts.

Ketokonazol är en känd icke-specifik hämmare av flera cytokrom P450-enzymmer. Tillgängliga *in vivo*- och *in vitro*-data tyder på att ketokonazol kan interagera med enzym som svarar för metabolismen av parikalciol och andra D-vitaminanaloger. Försiktighet ska iaktas om parikalciol administreras tillsammans med ketokonazol (se avsnitt 4.4). Effekten av upprepade doser av ketokonazol administrerat i doser om 200 mg två gånger dagligen under fem dagar har i farmakokinetiska studier av parikalciol kapslar studerats hos friska frivilliga. C_{max} för parikalciol påverkas minimalt, men $AUC_{0-\infty}$ uppskattningsvis fördubblades i närvaro av ketokonazol. Halveringstiden för parikalciol var i genomsnitt 17,0 timmar i närvaro av ketokonazol jämfört med 9,8 timmar när endast parikalciol administrerades. Resultatet av denna studie tyder på att den maximala förhöjningen av AUC_{∞} för parikalciol på grund av läkemedelsinteraktion med ketokonazol sannolikt inte är mer än tvåfaldig efter oral administrering av parikalciol.

Specifika interaktionsstudier utfördes inte med parikalciol injektionsvätska. Digitalistoxicitet potentiernas av hyperkalcemi oavsett orsak, så försiktighet ska iaktas när digitalis förskrivs tillsammans med parikalciol (se avsnitt 4.4).

Fosfat- eller D-vitaminrelaterade läkemedel bör inte tas samtidigt med parikalciol på grund av ökad risk för hyperkalcemi och förhöjd produkt av kalcium och fosfat (Ca x P) (se avsnitt 4.4).

Höga doser av kalciuminnehållande preparat eller tiaziddiuretika kan öka risken för hyperkalcemi.

Magnesiuminnehållande produkter (t.ex. antacida) ska inte tas samtidigt med D-vitaminpreparat eftersom hypermagneseemi kan uppstå.

Aluminiuminnehållande preparat (t.ex. antacida eller fosfatbindare) ska inte tas kontinuerligt tillsammans med D-vitaminläkemedel eftersom förhöjda aluminiumnivåer i blod och aluminiumorsakad b toxicitet kan uppstå.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med parikalciol. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Parikalciol Accord rekommenderas inte att användas under graviditet och av fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är inte känt om parikalciol/metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Tillgänglig farmakodynamisk/toxikologisk data från djurstudier har visat utsöndring av parikalciol/metaboliter i bröstmjolk (för detaljer se avsnitt 5.3). En risk för nyfödda/spädbarn kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om att avbryta amning eller att avbryta behandling med parikalciol med hänsyn till nyttan av amning för barnet och nyttan av behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Djurstudier är inte visat någon effekt av parikalciol på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel kan uppstå efter administrering av parikalciol, vilket kan ha en liten effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ungefär 600 patienter har behandlats med parikalciol i kliniska prövningar, fas II/III/IV. Totalt har 6 % av dessa rapporterat biverkningar.

Den vanligaste biverkningen associerad till behandling med parikalciol var hyperkalcemi, som förekom hos 4,7 % av patienterna. Hyperkalcemi är beroende av en alltför kraftig hämning av PTH-nivåerna och kan minimeras genom noggrann dositering.

Tabell med biverkningar

Biverkningar från både kliniska studier och laboratedata möjligen relaterade till parikalciol visas i följande tabell enligt MedDRA-klassificering av organsystem och frekvens. Följande frekvenskategorier används: Mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens
Infektioner och infestationer	Sepsis, pneumoni, infektion, faryngit, vaginal infektion, influensa	Mindre vanliga
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Bröstcancer	Mindre vanliga

Systemorganklass	Biverkningar	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Anemi, leukopeni, trombocytopeni, lymfadenopati	Mindre vanliga
Immunsystemet	Hypersensivitet	Mindre vanliga
	Laryngealt ödem, angioödem, urtikaria	Ingen känd frekvens*
Endokrina systemet	Hypoparatyroidism	Vanliga
	Hyperparatyroidism	Mindre vanlig
Metabolism och nutrition	Hyperkalcemi, hyperfosfatemi	Vanliga
	Hyperkalemi, hypokalcemi, anorexi	Mindre vanliga
Psykiska störningar	Förvirring, delirium, depersonalisering, oro, sömnlöshet, nervositet	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, dysgeusi	Vanliga
	Koma, cerebrovaskulär händelse, transitorisk ischemisk attack, synkope, myokloni, hypoestesi, parestesi, yrsel	Mindre vanliga
Ögon	Glaukom, konjunktivit	Mindre vanliga
Öron och balansorgan	Öronproblem	Mindre vanliga
Hjärtat	Hjärtstillestånd, arytmier, förmaksfladder	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypertoni, hypotoni	Mindre vanliga
Andningsvägar, bröstorgans och mediastinum	Lungödem, astma, dyspné, epistaxis, hosta	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Rektal blödning, kolit, diarré, gastrit, dyspepsi, dysfagi, magsmärtor, förstoppning, illamående, kräkningar, muntorrhet, magtarmproblem	Mindre vanliga
	Gastrointestinal blödning	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Pruritus	Vanliga
	Bullös dermatit, alopeci, hirsutism, utslag, hyperhidros	Mindre vanliga
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, ledstelhet, ryggsmärta, muskelryckningar, myalgi	Mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstsmärta, erektil dysfunktion	Mindre vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Gångsvårighet, ödem, perifera ödem, smärta, smärta på injektionsstället, pyrexia, bröstsmärta, försämrat tillstånd, asteni, sjukdomskänsla, törst	Mindre vanliga
Undersökningar	Förlängd blödningstid, förhöjt asparatat aminotransferas, onormala laboratorievärden, viktnedgång	Mindre vanliga

*Frekvenser för biverkningar från uppföljning efter marknadsföring kan inte uppskattas och har rapporterats som ”ingen känd frekvens”.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta–riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Överdoser av parikalciol kan leda till hyperkalcemi, hyperkalciuri, hyperfosfatemi och för stor hämning av PTH (se avsnitt 4.4).

I händelse av en överdos ska tecken och symtom på hyperkalcemi (kalciumnivåer i serum) övervakas och rapporteras till läkare. Lämplig behandling bör sättas in.

Parikalciol avlägsnas inte signifikant via dialys. Behandling av patienter med kliniskt signifikant hyperkalcemi innefattar omedelbar dosreduktion eller uppehåll i parikalciolbehandlingen. Vidare inkluderar behandlingen diet med lågt kalciuminnehåll, utsättande av kalciumtillskott, patientmobilisering, kontroll av vätske- och elektrolytbalans, analys av elektrokardiografiska avvikelser (av yttersta vikt för patienter som får digitalis) och hemodialys eller peritonealdialys mot kalciumfritt dialysat, efter behov.

När kalciumnivåerna i serum har återgått till att ligga inom normala gränser kan parikalciol återinsättas med en lägre dos. Om kvarstående eller markant förhöjd kalciumnivå i serum uppstår finns det flera behandlingsalternativ att överväga. Dessa inkluderar användning av läkemedel såsom fosfater eller kortikosteroider liksom åtgärder för att inducera diures.

Parikalciol Accord injektionsvätska, lösning innehåller 30 % v/v propylenglykol som hjälpämne. Enstaka fall av hämning av centrala nervsystemet, hemolys och laktacidosis har rapporterats som toxisk effekt förknippad med höga doser av propylenglykol. Trots att toxiska effekter av propylenglykol vid administrering av parikalciol inte förväntas eftersom propylenglykol elimineras via dialys, ska risk för toxiska effekter i samband med överdosering beaktas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiparatyreoideamedel, ATC-kod: H05BX02.

Verkningsmekanism

Parikalciol är en syntetisk, biologiskt aktiv D-vitaminanalog till kalcitriol med modifieringar i sidokedjan (D₂) och A-ringen (19-nor). Till skillnad från kalcitriol är parikalciol en selektiv D-vitaminreceptor (VDR)-aktiverare. Parikalciol uppregerar selektivt VDR i bisköldkörteln utan att öka VDR i tarmen och med mindre effekt på benresorption. Parikalciol uppregerar också den kalciumavkännande receptorn (CaSR) i bisköldkörtelarna. Detta resulterar i att parikalciol reducerar nivåerna av parathormon (PTH) genom att hämma paratyreoideas proliferation och minska PTH-syntes och sekretion, med minimal inverkan på kalcium- och fosfatnivåer. Parikalciol verkar också direkt på bencellerna för att bibehålla benvolym och förbättra mineraliseringen. Korrigering av onormala PTH-nivåer, med normalisering av kalcium- och fosforhemostas, kan förebygga eller behandla metabolisk bensjukdom associerad med kronisk njursjukdom.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av parikalcitol-injektioner undersöktes i en 12-veckors randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av 29 patienter, i åldern 5–19 år, med terminal njursjukdom (ESRD, end stage renal disease) som behandlades med hemodialys. De sex yngsta patienterna i studien som behandlades med parikalcitol var 5–12 år. Vid basvärde för iPTH-nivå mindre än 500 pg/ml var den initiala parikalcitoldosen 0,04 mikrogram/kg 3 gånger i veckan och vid basvärde för iPTH-nivå ≥ 500 pg/ml var den initiala parikalcitoldosen 0,08 mikrogram/kg 3 gånger i veckan. Parikalcitoldosen justerades med 0,04 mikrogram/kg baserat på iPTH-nivåer i serum, kalcium och Ca x P. 67 % av de parikalcitolbehandlade patienterna och 14 % av de placebobehandlade patienterna fullföljde studien. 60 % av patienterna i parikalcitolgruppen och 21 % av patienterna i placebogruppen hade två på varandra följande 30-procentiga sänkningar av iPTH relaterat till basvärde. 71 % av patienterna i placebogruppen fick avbryta behandlingen till följd av stora stegringar av iPTH-nivåer. Inga patienter i vare sig parikalcitolgruppen eller placebogruppen utvecklade hyperkalcemi. Det finns inga data för patienter under 5 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Farmakokinetiken av parikalcitol har studerats hos patienter med kronisk njursvikt (CKD stadie 5) som erfordrar hemodialys. Parikalcitol ges som en intravenös bolusinjektion. Inom två timmar efter administrering av doser mellan 0,04 och 0,24 mikrogram/kg sjunker koncentrationen av parikalcitol snabbt, därefter avklingar parikalcitol logaritmiskt linjärt med en medelhalveringstid på ungefär 15 timmar. Ingen ackumulering av parikalcitol observerades vid upprepad dosering.

Plasmaproteinbindningen *in vitro* av parikalcitol var betydande (>99,9 %) och ej mättad över koncentrationer från 1 till 100 ng/ml.

Metabolism

Flera okända metaboliter påvisades både i urin och faeces, utan påvisbart parikalcitol i urinen. Dessa metaboliter har inte karakteriserats eller identifierats. Tillsammans bidrar metaboliterna med 51 % av radioaktiviteten i urin och 59 % av den fekala radioaktiviteten.

Farmakokinetik parikalcitol, patienter med kronisk njursvikt, dos: 0,24 µg/kg		
Parameter	N	Värde (Medel ± SD)
C_{max} (5 minuter efter bolus)	6	1 850 ± 664 (pg/ml)
AUC _{0-∞}	5	27 382 ± 8 230 (pg·hr/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (liter/timme)
V _{ss}	5	6 ± 2 (liter)

Eliminering

I en studie med friska frivilliga (n=4) som erhöll en enstaka intravenös bolusdos av 0,16 mikrogram/kg ³H-parikalcitol kunde plasmaradioaktiviteten tillskrivas moderssubstanten. Parikalcitol eliminerades primärt via hepatobiliär exkretion, eftersom 74 % av den radioaktiva dosen återfanns i faeces och endast 16 % i urin.

Särskilda populationer

Kön, ras och ålder: Inga ålders- eller könsrelaterade farmakokinetiska skillnader har observerats hos vuxna patienter som studerats. Farmakokinetiska skillnader på grund av ras har inte identifierats.

Nedsatt leverfunktion: Koncentrationer av fritt parikalcitol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion motsvarar dem hos friska personer och dosjustering är inte nödvändig hos dessa patienter. Erfarenhet av patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion saknas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Påtagliga effekter vid toxicitetsstudier med upprepad dos till gnagare och hund kunde i allmänhet relateras till den kalcemiska aktiviteten hos parikalcitol. Effekter som inte är relaterade till

hyperkalcemi inkluderar minskat antal vita blodkroppar och tymusatrofi hos hund och ändrade APTT-värden (ökade hos hund och sänkta hos råtta). Förändringar av vita blodkroppar observerades inte vid kliniska provningar av parikalciol.

Parikalciol påverkade inte fertilitet hos han- eller honråtta och det fanns inga tecken på teratogen effekt hos råtta och kanin. Höga doser av andra D-vitaminpreparat som givits till dräktiga djur resulterade i teratogenicitet. Parikalciol visades påverka fetal livskraft samt bidra till en signifikant ökning av peri- och postnatal mortalitet hos råtta, när det gavs i doser toxiska för modern.

Parikalciol visade inte genotoxisk potential vid ett antal genotoxicitetstester *in vitro* och *in vivo*.

Karcinogenicitetsstudier av gnagare visade inga specifika risker för humant bruk.

Administrerade doser och/eller systemisk exponering av parikalciol var något högre än terapeutiska doser/systemisk exponering.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri etanol
Propylenglykol
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Propylenglykol interagerar med heparin och neutraliserar dess effekt. Paricalciol Accord injektionsvätska, lösning innehåller propylenglykol som hjälpämne och ska administreras genom annan injektionsport än heparin.

6.3 Hållbarhet

2 år
Används omedelbart efter öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvara ampullen eller injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 mikrogram/ml (ampull): En ampull innehåller 1 ml eller 2 ml injektionsvätska, lösning.

5 mikrogram/ml (injektionsflaska): En injektionsflaska innehåller 1 ml eller 2 ml injektionsvätska, lösning.

5 mikrogram/ml, 1 ml (ampull): Levereras i ampull av klart glas (typ I) med vit punkt och röd ring.

5 mikrogram/ml, 2 ml (ampull): Levereras i ampull av klart glas (typ I) med vit punkt och gul ring.

5 mikrogram/ml, 1 ml (injektionsflaska): Levereras i injektionsflaska av klart glas (typ I) med teflonöverdragen gummipropp och aluminiumförsegling med kungsblå avrivbar kapsyl.

5 mikrogram/ml, 2 ml (injektionsflaska): Levereras i injektionsflaska av klart glas (typ I) med teflonöverdragen gummipropp och aluminiumförsegling med gul avrivbar kapsyl.

Förpackningsstorlekar:

5 mikrogram/ml, 1 ml (ampull): Förpackning innehållande 5 ampuller à 1 ml injektionsvätska, lösning.

5 mikrogram/ml, 2 ml (ampull): Förpackning innehållande 5 ampuller à 2 ml injektionsvätska, lösning.

5 mikrogram/ml, 1 ml (injektionsflaska): Förpackning innehållande 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor à 1 ml injektionsvätska, lösning.

5 mikrogram/ml, 2 ml (injektionsflaska): Förpackning innehållande 1 injektionsflaska eller 5 injektionsflaskor à 2 ml injektionsvätska, lösning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Lösningen ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och missfärgning före administrering.

Endast för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr: 31994

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

28.09.2015/19.01.2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

19.01.2022