

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

**Paricalcitol-ratiopharm® 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Ein ml Injektionslösung enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol.

Eine Durchstechflasche zu 1 ml enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol.

Eine Durchstechflasche zu 2 ml enthält 10 Mikrogramm Paricalcitol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Ethanol, Propylenglycol

Eine Durchstechflasche zu 1 ml enthält 79,1 mg Ethanol und 415,2 mg Propylenglycol.

Eine Durchstechflasche zu 2 ml enthält 158,2 mg Ethanol und 830,4 mg Propylenglycol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

Eine klare und farblose, wässrige Lösung ohne sichtbare Partikel

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung

Erwachsene

1) Die Initialdosis ist anhand des Parathormon(PTH-)Spiegels vor Therapiebeginn zu berechnen

Die Initialdosis von Paricalcitol basiert auf folgender Formel:

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

ODER

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

Paricalcitol wird intravenös (i. v.) als Bolus-Injektion nicht öfter als jeden zweiten Tag zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Dialyse angewendet.

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

2) Titrationdosierung

Der derzeit akzeptierte Zielbereich des PTH-Spiegels bei Dialysepatienten mit Nierenversagen im Endstadium ist nicht höher als der 1,5- bis 3-fache nicht-urämische obere Grenzwert des Normalwerts, 15,9 bis 31,8 pmol/l (150–300 pg/ml) für intaktes PTH. Engmaschiges Monitoring und individuelle Dosistitration sind notwendig, um entsprechende physiologische Endpunkte

zu erreichen. Wenn Hypercalcämie oder ein dauerhaft erhöhtes korrigiertes Calcium-Phosphat-Produkt größer als 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>) festgestellt wird, sollte die Dosierung von Paricalcitol reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden, bis die Parameter sich wieder normalisiert haben. Dann erst sollte die Paricalcitol-Therapie in einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden. Wenn die PTH-Spiegel infolge der Therapie sinken, kann es notwendig werden, die Dosierung zu reduzieren.

Die folgende Tabelle zeigt eine Empfehlung zur Dosistitration:

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

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

Leberfunktionsstörung

Die Konzentration von ungebundenem Paricalcitol entspricht bei Patienten mit geringgradig bis mittelgradig beeinträchtigter Leberfunktion der Paricalcitol-Konzentration gesunder Personen. Eine Dosisanpassung ist für diese Patienten nicht notwendig. Für Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz liegen diesbezüglich keine Erfahrungen vor.

Kinder und Jugendliche (0–18 Jahre)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Paricalcitol-ratiopharm®** bei Kindern im Alter von 0–18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten für Kinder unter 5 Jahren vor. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder und Jugendliche werden in Abschnitt 5.1 beschrieben, eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei 65-jährigen oder älteren Patienten gibt es begrenzte Erfahrungen mit Paricalcitol aus Phase-III-Studien. In diesen Studien konnte kein Unterschied in der Sicherheit und Wirksamkeit bei 65-jährigen oder älteren Patienten im Vergleich zu jüngeren Patienten festgestellt werden.

Art der Anwendung

**Paricalcitol-ratiopharm® Injektionslösung** wird über den Hämodialysezugang verabreicht.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Vitamin-D-Intoxikation

Hypercalcämie

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Eine Übersuppression des Parathormons kann zu einer Erhöhung des Serum-Calcium-Spiegels und zu einer metabolischen Knochenkrankung führen. Patientenüberwachung und individuelle Dosistitration sind notwendig, um entsprechende physiologische Endpunkte zu erreichen.

Wenn eine klinisch signifikante Hypercalcämie auftritt und der Patient einen calciumhaltigen Phosphatbinder erhält, sollte die Dosierung dieses calciumhaltigen Phosphatbinders reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden.

Eine chronische Hypercalcämie kann mit allgemeiner vaskulärer Verkalkung und anderen Kalkeinlagerungen in den Weichteilen in Verbindung stehen.

Phosphat- oder Vitamin-D-haltige Arzneimittel sollten nicht gemeinsam mit Paricalcitol angewendet werden, da hierdurch das Risiko einer Hypercalcämie und Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts zunimmt (siehe Abschnitt 4.5).

Die Toxizität von Digitalis wird durch Hypercalcämie jeglicher Ursache potenziert. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Digitalis gleichzeitig mit Paricalcitol verordnet wird (siehe Abschnitt 4.5).

Besondere Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von Paricalcitol und Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält 10 Vol.-% Ethanol (Alkohol). Eine Dosis kann jeweils bis zu 0,63 g Ethanol enthalten. Diese Dosis ist für Alkoholranke schädlich. Dies ist zu berücksichtigen bei schwangeren oder stillenden Frauen, Kindern und Hochrisikogruppen wie Patienten mit Lebererkrankung oder Epilepsie.

Dieses Arzneimittel enthält Propylenglycol, welches Symptome wie nach Alkoholkonsum verursachen kann.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine spezifischen Interaktionsstudien mit Paricalcitol-Injektionslösung durchgeführt. Jedoch wurde eine Interaktionsstudie mit Ketoconazol und Paricalcitol mit der Kapsel Formulierung durchgeführt.

Phosphat- oder Vitamin-D-haltige Arzneimittel sollten nicht gemeinsam mit Paricalcitol angewendet werden, da hierdurch das Risiko einer Hypercalcämie und Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts zunimmt (siehe Abschnitt 4.4).

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

Aluminiumhaltige Arzneimittel (z. B. Antazida, Phosphatbinder) sollten nicht dauerhaft gemeinsam mit Vitamin-D-haltigen Arzneimitteln angewendet werden, da erhöhte Aluminiumspiegel im Blut sowie eine aluminiumbedingte Knochentoxizität auftreten können.

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

Ketoconazol ist bekanntlich ein unspezifischer Inhibitor mehrerer Cytochrom-P450-Enzyme. Nach den vorliegenden *In-vivo*- und *In-vitro*-Daten kann Ketoconazol mit Enzymen in Wechselwirkung treten, die für die Metabolisierung von Paricalcitol und anderen Vitamin-D-Analoga verantwortlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Paricalcitol und Ketoconazol ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirkung einer Mehrfachgabe von Ketoconazol, verabreicht in Dosen von 200 mg zweimal täglich (BID) über 5 Tage, auf die Pharmakokinetik von Paricalcitol Kapseln wurde bei gesunden Probanden untersucht. Die  $C_{max}$  von Paricalcitol zeigte nur minimale Veränderungen, allerdings erhöhte sich die  $AUC_{0-\infty}$  bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol um fast das Doppelte. Die mittlere Halbwertszeit von Paricalcitol lag bei gleichzeitiger Anwendung von Ketoconazol bei 17,0 Stunden. Im Vergleich dazu lag dieser Wert bei alleiniger Gabe von Paricalcitol bei 9,8 Stunden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nach einer oralen Verabreichung von Paricalcitol ein maximaler Anstieg der  $AUC_{0-\infty}$  von Paricalcitol aufgrund der Wechselwirkung mit Ketoconazol um mehr als das Zweifache nicht wahrscheinlich ist.

Die Toxizität von Digitalis wird durch Hypercalcämie jeglicher Ursache potenziert. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Digitalis gleichzeitig mit Paricalcitol verordnet wird (siehe Abschnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Paricalcitol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Daher darf **Paricalcitol-ratiopharm®** während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

##### Stillzeit

In tierexperimentellen Studien zeigte sich, dass nur geringe Mengen an Paricalcitol oder seiner Metaboliten über die Muttermilch ausgeschieden werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortzuführen/zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit Paricalcitol fortzuführen/zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

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

Paricalcitol hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach Verabreichung von Paricalcitol kann Schwindel auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Ungefähr 600 Patienten wurden in klinischen Studien der Phasen II/III/IV mit Paricalcitol behandelt. Insgesamt wurde bei 6 % der mit Paricalcitol behandelten Patienten über Nebenwirkungen berichtet.

Die häufigste Nebenwirkung der Therapie mit Paricalcitol war Hypercalcämie, die bei 4,7 % der Patienten auftrat. Hypercalcämie tritt vor allem im Zusammenhang mit Übersuppression des PTH-Spiegels auf und kann durch eine sachgerechte Dosisstratifikation minimiert werden.

Möglicherweise mit Paricalcitol in Zusammenhang stehende Nebenwirkungen, und zwar sowohl klinische Ereignisse als auch auffällige Laborwerte, sind in der nachstehenden Tabelle gemäß MedDRA-Systemorganklasse, bevorzugter Terminologie und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitsgruppen sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 3

##### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es ist kein Fall von Überdosierung berichtet worden.

Eine Überdosierung von Paricalcitol kann zu Hypercalcämie, Hypercalcurie, Hyperphosphatämie und Übersuppression des PTH führen (siehe Abschnitt 4.4).

Im Fall einer Überdosierung sollten Anzeichen und Symptome einer Hypercalcämie (Calciumspiegel im Serum) überwacht und dem Arzt berichtet werden. Die erforderliche Behandlung sollte eingeleitet werden.

Paricalcitol wird durch Dialyse nicht signifikant eliminiert. Die Behandlung von Patienten mit klinisch relevanter Hypercalcämie besteht in einer sofortigen Dosisreduktion oder einem Abbruch der Therapie mit Paricalcitol und beinhaltet eine calciumarme Ernährung, ein Absetzen von Calciumersatzpräparaten, eine Mobilisierung des Patienten, eine Beobachtung auf Störungen

des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, eine Bewertung von elektrokardiographischen Anomalien (wichtig bei Patienten, die Digitalis einnehmen) und gegebenenfalls eine Hämodialyse mit einem calciumfreien Dialysat.

Wenn sich der Calciumspiegel im Serum wieder normalisiert hat, kann die Behandlung mit Paricalcitol gegebenenfalls in niedriger Dosierung wiederaufgenommen werden. Falls anhaltend und deutlich erhöhte Calciumspiegel im Serum auftreten, können verschiedene therapeutische Alternativen in Betracht gezogen werden. Hierzu zählen Arzneimittel wie Phosphate und Kortikosteroide sowie Maßnahmen zur Induktion der Diurese.

##### **Paricalcitol-ratiopharm® Injektionslösung**

enthält 30 vol % Propylenglycol als sonstigen Bestandteil. In vereinzelten Fällen sind bei Anwendung von hohen Dosen Propylenglycol ZNS-Depression, Hämolyse und Laktacidose als toxische Nebenwirkungen aufgetreten. Auch wenn diese Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Paricalcitol behandelt werden, nicht zu erwarten sind, da Propylenglycol durch den Dialyseprozess ausgeschieden wird, muss das Risiko des Auftretens dieser toxischen Nebenwirkungen im Fall einer Überdosierung in Betracht gezogen werden.

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Nebenschilddrüsen-Antagonisten, ATC-Code: H05BX02

##### Wirkmechanismus

Paricalcitol ist ein synthetisches, biologisch aktives Vitamin-D-Analogon von Calcitriol mit Modifikation der Seitenkette ( $D_2$ ) und des A(19-nor)-Rings. Im Gegensatz zu Calcitriol ist Paricalcitol ein selektiver Vitamin-D-Rezeptor-(VDR-)Aktivator. Paricalcitol kann selektiv die VDR in der Nebenschilddrüse hochregulieren, ohne die VDR im Darm zu erhöhen, und ist weniger aktiv bezüglich der Knochenresorption. Paricalcitol kann außerdem den calciumsensitiven Rezeptor (CaSR) in der Nebenschilddrüse hochregulieren. In der Folge führt Paricalcitol zu einer Reduktion des Parathormon-(PTH-)Spiegels, indem es die Proliferation der Nebenschilddrüse hemmt und die PTH-Synthese und -Sekretion erniedrigt, bei minimalen Auswirkungen auf die Calcium- und Phosphat Spiegel, und kann daher unmittelbar auf die Knochenzellen einwirken, um das Knochenvolumen zu erhalten und die Mineralisierung der Oberfläche zu verbessern. Durch die Korrektur von abnormen PTH-Spiegeln mit Normalisierung der Calcium- und Phosphor-Homöostase lässt sich eine mit chronischer Nierenerkrankung verbundene metabolische Knochenkrankung verhindern oder behandeln.

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paricalcitol wurden in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 29 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 19 Jahren mit

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Sepsis, Pneumonie, Infektionen, Pharyngitis, vaginale Infektionen, Influenza	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		Brustkrebs	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie	
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit	Larynxödem, Angio- ödem, Urtikaria
Endokrine Erkrankungen	Hypoparathyreoidismus	Hyperparathyreoidismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercalcämie, Hyperphosphatämie	Hyperkaliämie, Hypocalcämie, Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		Verwirrheitszustände, Delirium, Depersonalisation, Agitiertheit, Insomnie, Nervosität	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Dysgeusie	Koma, cerebrovaskulärer Insult, transitorische ischämische Attacke, Synkope, Myoklonie, Hypästhesie, Parästhesie, Schwindel	
Augenerkrankungen		Glaukom, Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Ohrenerkrankungen	
Herzkrankungen		Herzstillstand, Arrhythmie, Vorhofflattern	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Lungenödem, Asthma, Dyspnoe, Epistaxis, Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Rektale Blutung, Colitis, Diarrhoe, Gastritis, Dyspepsie, Dysphagie, Bauchschmerzen, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden	Gastrointestinale Blutung
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Bullöse Dermatitis, Alopezie, Hirsutismus, Ausschlag, Hyperhidrose	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Arthralgie, Gelenksteife, Rückenschmerzen, Muskelzuckungen, Myalgie	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Brustschmerzen, erektile Dysfunktion	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gangstörung, Ödeme, periphere Ödeme, Schmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, Schmerzen im Brustraum, Verschlimmerung von Beschwerden, Asthenie, Unwohlsein, Durst	
Untersuchungen		Verlängerte Blutungszeit, erhöhte Aspartataminotransferase, abweichende Laborwerte, Gewichtsabnahme	

hämodialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz untersucht. Die sechs jüngsten mit Paricalcitol behandelten Patienten der Studie waren 5–12 Jahre alt. Die Initialdosis von Paricalcitol betrug 0,04 µg/kg dreimal pro Woche, basierend auf einem Spiegel des intakten Parathormons (iPTH) von weniger als 500 pg/ml vor Therapiebeginn, bzw. 0,08 µg/kg dreimal pro Woche, basierend auf einem iPTH-Spiegel von ≥ 500 pg/ml vor Therapiebeginn. Die Dosierung von Paricalcitol wurde entsprechend den Serumspiegeln von iPTH, Calcium und Ca × P in Schritten zu 0,04 µg/kg angepasst. 67 % der mit Paricalcitol behandelten Patienten und 14 % der mit Placebo behandelten Patienten haben die Studie abgeschlossen. 60 % der Patienten der Paricalcitol-Gruppe, im Vergleich zu 21 % der Patienten der Placebo-Gruppe, wiesen 2 aufeinanderfolgende

Verminderungen des iPTH-Spiegels um 30 % gegenüber dem Ausgangsspiegel auf. 71 % der Placebo-Patienten wurden aufgrund eines übermäßigen Anstiegs des iPTH-Spiegels nicht weiterbehandelt. Bei keinem der Patienten der Paricalcitol- oder der Placebo-Gruppe entwickelte sich eine Hypercalcämie. Für Kinder unter 5 Jahren liegen keine Daten vor.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Verteilung

Die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde bei hämodialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) untersucht. Paricalcitol wird als intravenöse Bolus-Injektion angewendet. Innerhalb von 2 Stunden nach Anwendung von Dosen zwischen 0,04 und 0,24 µg/kg sinkt die

Paricalcitol-Konzentration rasch ab. Anschließend sinkt die Paricalcitol-Konzentration logarithmisch mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 15 Stunden. Nach Mehrfachgabe konnte keine Akkumulation von Paricalcitol festgestellt werden. *In vitro* war die Plasmaproteinbindung von Paricalcitol sehr hoch (> 99,9 %) und über einen Konzentrationsbereich von 1 bis 100 ng/ml ungesättigt.

#### Biotransformation

Es wurden mehrere unbekannte Metaboliten sowohl im Urin als auch in den Fäzes gefunden. Im Urin waren keine Spuren von Paricalcitol nachweisbar. Diese Metaboliten wurden nicht charakterisiert bzw. identifiziert. Insgesamt machten diese Metaboliten 51 % der Radioaktivität im Urin und 59 % der Radioaktivität in den Fäzes aus.

**Pharmakokinetische Eigenschaften von Paricalcitol bei CNI-Patienten (Dosis 0,24 µg/kg)**

Parameter	N	Werte (Mittel ± SD)
C <sub>max</sub> (5 Minuten nach Bolus)	6	1.850 ± 664 (pg/ml)
AUC <sub>0-∞</sub>	5	27.382 ± 8.230 (pg · h/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (l/h)
V <sub>SS</sub>	5	6 ± 2 (l)

Elimination

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

Spezielle Patientengruppen

**Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit und Alter**

Es wurden keine alters- oder geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschiede bei den untersuchten erwachsenen Patienten beobachtet. Pharmakokinetische Unterschiede aufgrund der ethnischen Zugehörigkeit wurden nicht identifiziert.

**Leberfunktionsstörung**

Die Konzentration von ungebundenem Paricalcitol ist bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung gleich hoch wie bei gesunden Personen. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten nicht nötig. Für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung liegen keine Erfahrungen vor.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die in Toxizitätsstudien mit wiederholten Gaben bei Nagetieren und Hunden beobachteten Befunde lassen sich im Allgemeinen auf die calcämische Aktivität von Paricalcitol zurückführen. Effekte, die nicht sicher auf eine Hypercalcämie zurückzuführen sind, waren Leukopenie und Thymusatrophie bei Hunden sowie eine veränderte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (APTT) (erhöht bei Hunden, erniedrigt bei Ratten). Veränderte Leukozyten-Werte wurden in klinischen Studien mit Paricalcitol nicht festgestellt.

Paricalcitol beeinflusste die Fruchtbarkeit von Ratten nicht. Auch konnte bei Ratten und Kaninchen kein Hinweis auf eine teratogene Wirkung festgestellt werden. Die Anwendung von hohen Dosierungen anderer Vitamin-D-Präparate während der Schwangerschaft von Tieren führte zu Teratogenese. Paricalcitol beeinflusste die fötale Lebensfähigkeit und erhöhte die peri- und postnatale Mortalität von neugeborenen Ratten, wenn es in maternal-toxischen Dosen verabreicht wurde.

Eine Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Testverfahren zur Bestimmung der Genotoxizität erbrachte kein genotoxisches Potential von Paricalcitol.

Kanzerogenitätsstudien bei Nagetieren ließen keine besonderen Gefahren für die Anwendung beim Menschen erkennen.

Die verabreichten Dosen und/oder die systemische Exposition gegenüber Paricalcitol waren geringfügig höher als die therapeutischen Dosen/systemische Exposition.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Ethanol  
Propylenglycol  
Wasser für Injektionszwecke

**6.2 Inkompatibilitäten**

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

Propylenglycol interagiert mit Heparin und neutralisiert dessen Wirkung. *Paricalcitol-ratiopharm® Injektionslösung* enthält als sonstigen Bestandteil Propylenglycol und sollte über einen anderen Injektionsport appliziert werden als Heparin.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre  
Nach dem ersten Öffnen sofort verwenden.

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Paricalcitol-ratiopharm® 5 Mikrogramm/1 ml*

Eine Durchstechflasche zu 4 ml aus farblosem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Stopfen aus Chlorbutylgummi und einem Aluminium-Schnappdeckel mit blauer Flip-off-Scheibe aus Polypropylen.

*Paricalcitol-ratiopharm® 10 Mikrogramm/2 ml*

Eine Durchstechflasche zu 4 ml aus farblosem Typ-I-Glas, verschlossen mit einem Stopfen aus Chlorbutylgummi und einem Aluminium-Schnappdeckel mit rosa Flip-off-Scheibe aus Polypropylen.

Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen je Umkarton.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

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

Nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendete Lösung verwerfen.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

88878.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
24. Oktober 2013

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
19. Dezember 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Dezember 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt