

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Paricalcitol-ratiopharm® 5 Mikrogramm/  
ml Injektionslösung****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE  
ZUSAMMENSETZUNG**Ein ml Injektionslösung enthält 5 Mikro-  
gramm Paricalcitol.Eine Durchstechflasche zu 1 ml enthält  
5 Mikrogramm Paricalcitol.Eine Durchstechflasche zu 2 ml enthält  
10 Mikrogramm Paricalcitol.Sonstige Bestandteile: Ethanol, Propylen-  
glycol.Eine Durchstechflasche zu 1 ml enthält  
79,1 mg Ethanol und 415,2 mg Propylen-  
glycol.Eine Durchstechflasche zu 2 ml enthält  
158,2 mg Ethanol und 830,4 mg Propylen-  
glycol.Vollständige Auflistung der sonstigen Be-  
standteile, 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 zur Präven-  
tion und Therapie eines sekundären Hyper-  
parathyreoidismus bei Patienten mit chro-  
nischem Nierenversagen, die hämodialyse-  
pflichtig sind.**4.2 Dosierung und Art der Anwendung****Paricalcitol-ratiopharm® Injektionslösung**  
wird über den Hämodialysezugang verab-  
reicht.Erwachsene1) Die Initialdosis ist anhand des Parathor-  
mon(PTH)-Spiegels vor Therapiebeginn  
zu berechnen:Die Initialdosis von Paricalcitol basiert auf  
folgender Formel: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 Stu-  
dien sicher angewendet wurde, betrug 40  
Mikrogramm.

## 2) Titrationsdosis:

Der derzeit akzeptierte Zielbereich des  
PTH-Spiegels bei Dialysepatienten mit Nie-  
renversagen 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 indivi-  
duelle Dosistitration sind notwendig, um  
entsprechende physiologische Endpunktezu 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 Do-  
sierung 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 aufge-  
nommen werden. Wenn die PTH-Spiegel  
infolge der Therapie sinken, kann es not-  
wendig 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 %	Beibehalten
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 mindes-  
tens einmal monatlich kontrolliert werden.  
Es wird empfohlen, das intakte PTH im  
Serum alle 3 Monate zu bestimmen. Wäh-  
rend der Dosisfindung von Paricalcitol kann  
es notwendig sein, die Labortests häufiger  
durchzuführen.LeberfunktionsstörungDie Konzentration von ungebundenem Pa-  
ricalcitol entspricht bei Patienten mit gering-  
gradig bis mittelgradig beeinträchtigter Le-  
berfunktion der Paricalcitol-Konzentration  
gesunder Personen. Eine Dosisanpassung  
ist für diese Patienten nicht notwendig. Für  
Patienten mit hochgradiger Leberinsuffi-  
zienz liegen diesbezüglich keine Erfahrun-  
gen vor.Kinder und JugendlicheDie Sicherheit und Wirksamkeit von **Pa-  
ricalcitol-ratiopharm®** bei Kindern im Alter  
von 0–18 Jahren ist nicht erwiesen. Es lie-  
gen keine Daten für Kinder unter 5 Jahren  
vor. Zurzeit vorliegende Daten für Kinder  
und Jugendliche werden in Abschnitt 5.1  
beschrieben.Ältere PatientenBei 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 äl-  
teren Patienten im Vergleich zu jüngeren Pa-  
tienten festgestellt werden.**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 Vor-  
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**Eine Übersuppression des Parathormons  
kann zu einer Erhöhung des Serum-Calcium-  
Spiegels und zu einer metabolischen Kno-  
chenerkrankung führen. Patientenüberwa-  
chung und individuelle Dosistitration sind  
notwendig, um entsprechende physiologi-  
sche Endpunkte zu erreichen.Wenn eine klinisch signifikante Hypercalc-  
ämie auftritt und der Patient einen calcium-  
haltigen Phosphatbinder erhält, sollte die  
Dosierung dieses calciumhaltigen Phos-  
phatbinders reduziert oder die Behandlung  
unterbrochen werden.Eine chronische Hypercalcämie kann mit  
allgemeiner vaskulärer Verkalkung und an-  
deren Kalkeinlagerungen in den Weichteil-  
en in Verbindung stehen.Die Toxizität von Digitalis wird durch Hyper-  
calcämie jeglicher Ursache potenziert. Da-  
her ist Vorsicht geboten, wenn Digitalis  
gleichzeitig mit Paricalcitol verordnet wird  
(siehe Abschnitt 4.5).Besondere Vorsicht ist geboten bei gleich-  
zeitiger Einnahme von Paricalcitol und  
Ketoconazol (siehe Abschnitt 4.5).Phosphat- oder Vitamin-D-haltige Arznei-  
mittel sollten nicht gemeinsam mit Paricalci-  
tol angewendet werden, da hierdurch das Ri-  
siko einer Hypercalcämie und Erhöhung des  
Calcium-Phosphat-Produkts zunimmt (siehe  
Abschnitt 4.5).Dieses Arzneimittel enthält 10 Vol.-% Etha-  
nol (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 stil-  
lenden Frauen, Kindern und Hochrisiko-  
gruppen wie Patienten mit Lebererkrank-  
ung oder Epilepsie.**4.5 Wechselwirkungen mit anderen  
Arzneimitteln und sonstige  
Wechselwirkungen**Phosphat- oder Vitamin-D-haltige Arznei-  
mittel sollten nicht gemeinsam mit Paricalci-  
tol angewendet werden, da hierdurch das  
Risiko einer Hypercalcämie und Erhöhung  
des Calcium-Phosphat-Produkts zunimmt.Hohe Dosen von calciumhaltigen Arznei-  
mitteln oder Thiazid-Diuretika können das  
Risiko einer Hypercalcämie erhöhen.Aluminiumhaltige Arzneimittel (z. B. Antazi-  
da, Phosphatbinder) sollten nicht dauerhaft  
gemeinsam mit Vitamin-D-haltigen Arznei-  
mitteln angewendet werden, da erhöhte  
Aluminiumspiegel im Blut sowie eine alu-  
miniumbedingte Knochentoxizität auftreten  
können.Magnesiumhaltige Arzneimittel (z. B. Anta-  
zida) sollten nicht gemeinsam mit Vitamin-  
D-Präparaten eingenommen werden, da  
sich eine Hypermagnesiämie entwickeln  
kann.Ketoconazol ist bekanntlich ein unspezifi-  
scher 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 entweder oralen oder intravenösen 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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt.

#### 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 Dosisreduktion 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:

Calciumhomöostase, andere Nebenschilddrüsen-Antagonisten, ATC-Code: H05BX02

##### Wirkmechanismus:

Paricalcitol ist ein synthetisches, biologisch aktives Vitamin-D-Analogon von Calcitriol mit Modifikationen 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 Phosphatspiegel, 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 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  $\geq 500$  pg/ml vor Therapiebeginn. Die Dosierung von Paricalcitol wurde entsprechend den Serumspiegeln von iPTH, Calcium und  $Ca \times P$  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.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	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, Angioödem, 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			
Herzerkrankungen			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			

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.

### 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 Plasmara dioaktivität 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.

### 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. *In vitro* war die Plasmaproteinbindung von Paricalcitol sehr hoch (> 99,9 %) und über einen Konzentrationsbereich von 1 bis 100 ng/ml ungesättigt.

### 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)

### 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 verworfen.

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

24. Oktober 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt