

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Paricalcitol-ratiopharm® 1 Mikrogramm Weichkapseln****Paricalcitol-ratiopharm® 2 Mikrogramm Weichkapseln****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG****Paricalcitol-ratiopharm® 1 Mikrogramm Weichkapseln**

Jede Weichkapsel enthält 1 Mikrogramm Paricalcitol.

Paricalcitol-ratiopharm® 2 Mikrogramm Weichkapseln

Jede Weichkapsel enthält 2 Mikrogramm Paricalcitol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Weichkapsel enthält 1,42 mg Ethanol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel

Paricalcitol-ratiopharm® 1 Mikrogramm Weichkapseln

Längliche, cremeweiße bis hellgraue opake Weichkapsel der Größe 3, gefüllt mit einer klaren Lösung.

Paricalcitol-ratiopharm® 2 Mikrogramm Weichkapseln

Ovale, hellorangene opake Weichkapsel der Größe 3, gefüllt mit einer klaren Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Paricalcitol-ratiopharm® wird zur Prävention und Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus in Verbindung mit chronischer Niereninsuffizienz bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) Stadien 3 und 4 und bei Patienten mit chronischem Nierenversagen (CKD Stadium 5) unter Hämodialyse oder Peritonealdialyse angewendet.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Chronische Nierenerkrankung (CKD) Stadien 3 und 4**

Paricalcitol-ratiopharm® wird einmal pro Tag entweder täglich oder dreimal pro Woche an jedem zweiten Tag angewendet.

Initialdosierung

Die Initialdosierung richtet sich nach dem Ausgangswert des intakten Parathormons (iPTH).

Siehe Tabelle 1

Dosistitration

Die Dosierung ist anhand der im Serum oder Plasma gemessenen iPTH-Spiegel unter Kontrolle der Calcium- und Phosphat Spiegel im Serum individuell einzustellen. Ein mögliches Vorgehen bei der Dosistitration ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 1: Initialdosierung

iPTH-Ausgangswert	Dosis bei täglicher Einnahme	Dosis bei dreimal wöchentlicher Einnahme*
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 Mikrogramm	2 Mikrogramm
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 Mikrogramm	4 Mikrogramm

* Diese Dosis darf höchstens jeden zweiten Tag angewendet werden.

Tabelle 2: Dosistitration

iPTH-Spiegel im Vergleich zum Ausgangswert	Dosisanpassung im Abstand von 2–4 Wochen	
	Dosis bei täglicher Einnahme	Dosis bei dreimal wöchentlicher Einnahme ¹
Gleichbleibend oder ansteigend	Erhöhen um 1 Mikrogramm	Erhöhen um 2 Mikrogramm
Abnahme um < 30 %		
Abnahme um ≥ 30 %, ≤ 60 %	Beibehalten	Beibehalten
Abnahme um > 60 %	Reduzieren um 1 Mikrogramm	Reduzieren um 2 Mikrogramm
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)		

¹ Diese Dosis darf höchstens jeden zweiten Tag angewendet werden.² Ist bei einem Patienten, der bereits mit der niedrigsten bei täglicher bzw. dreimal wöchentlicher Einnahme vorgesehenen Dosis behandelt wird, eine Dosisreduktion notwendig, kann das Dosierungsintervall verlängert werden.

Nach Beginn der Behandlung und während der Dosistitration ist der Serumcalciumspiegel engmaschig zu kontrollieren. Wenn Hypercalcämie oder ein dauerhaft erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt über 55 mg²/dl² (4,4 mmol²/l²) beobachtet wird, ist die Dosis calciumhaltiger Phosphatbinder zu reduzieren bzw. die Behandlung auszusetzen. Alternativ kann auch die Dosis von **Paricalcitol-ratiopharm®** reduziert bzw. die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. In diesem Fall sollte die Behandlung in einer niedrigeren Dosierung wieder begonnen werden, wenn die Serumcalciumspiegel und das Calcium-Phosphat-Produkt wieder im Zielbereich liegen.

Chronische Nierenerkrankung (CKD) Stadium 5

Paricalcitol-ratiopharm® wird dreimal wöchentlich jeden zweiten Tag eingenommen.

InitialdosierungDie Initialdosierung von **Paricalcitol-ratiopharm®** in Mikrogramm wird anhand des iPTH-Spiegels vor Therapiebeginn (pg/ml)/60 [(pmol/l)/7] bis zu einer initialen Maximaldosis von 32 Mikrogramm ermittelt.**Dosistitration**

Die nachfolgende Dosierung ist anhand der iPTH-, Serumcalcium- und Serumphosphat Spiegel individuell einzustellen. Eine für Paricalcitol-Kapseln vorgeschlagene Dosistitration erfolgt nach folgender Formel:

$$\text{Titrationdosis (Mikrogramm)} = \frac{\text{zuletzt gemessener iPTH-Spiegel (pg/ml)}}{60}$$

oder

$$\text{Titrationdosis (Mikrogramm)} = \frac{\text{zuletzt gemessener iPTH-Spiegel (pmol/l)}}{7}$$

Nach Therapiebeginn, während der Dosistitration und bei gleichzeitiger Anwendung von starken P450-3A-Hemmern sind die Serumcalcium- und Serumphosphat Spiegel engmaschig zu kontrollieren. Werden bei einem Patienten, der gleichzeitig mit einem calciumhaltigen Phosphatbinder behandelt wird, erhöhte Calciumspiegel im Serum oder ein erhöhtes Calcium-Phosphat-Produkt festgestellt, kann dieser Phosphatbinder entweder niedriger dosiert oder ausgesetzt werden oder eine Therapieumstellung auf einen calciumfreien Phosphatbinder erfolgen.

Bei einem Serumcalciumspiegel > 11,0 mg/dl (2,8 mmol/l) oder einem Calcium-Phosphat-Produkt > 70 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) oder iPTH ≤ 150 pg/ml ist die Dosis so zu reduzieren, dass sie 2–4 Mikrogramm unter der zuletzt nach der Formel iPTH/60 (pg/ml) [iPTH/7 (pmol/l)] berechneten Dosis liegt. Ist eine weitere Dosisanpassung erforderlich, dann ist die Dosis der Paricalcitol-Kapseln zu reduzieren oder die Therapie so lange zu unterbrechen, bis sich diese Parameter wieder normalisiert haben.

Wenn sich der iPTH-Wert dem angestrebten Zielbereich (150–300 pg/ml) annähert, können zur Einstellung eines stabilen iPTH-Spiegels geringfügige individuelle Dosisanpassungen erforderlich sein. Werden die iPTH-, Calcium- bzw. Phosphat Spiegel weniger häufig als einmal wöchentlich kontrolliert, kann ein zurückhaltenderer Quotient für die Ermittlung der Anfangsdosis und der Dosistitration angezeigt sein.

Spezielle Patientengruppen**Beeinträchtigte Leberfunktion:**

Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Es liegen keine Erfahrungen bei Patienten mit hochgradiger Leberinsuffizienz vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche:

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paricalcitol-Kapseln bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen (siehe Abschnitt 5.1).

Ältere Patienten:

Zwischen älteren (65–75 Jahre) und jüngeren Patienten wurden hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit keine generellen Unterschiede festgestellt, doch kann bei manchen älteren Patienten eine höhere Empfindlichkeit nicht ausgeschlossen werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen. **Paricalcitol-ratiopharm®** kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Paricalcitol darf nicht bei Patienten mit Anzeichen einer Vitamin-D-Intoxikation, Hypercalcämie oder Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels angewendet werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine Übersuppression des Parathormons kann zu einer Erhöhung des Serumcalciumspiegels und zu einer Low-Turnover-Knochenkrankung führen. Eine 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 mit diesem unterbrochen werden.

Chronische Hypercalcämie kann mit allgemeiner vaskulärer Verkalkung und anderen Weichteil-Kalkeinlagerungen in Verbindung stehen.

Da die Toxizität von Digitalis durch eine Hypercalcämie jeglicher Ursache verstärkt wird, sollte bei der gleichzeitigen Anwendung von Digitalis und Paricalcitol besondere Vorsicht walten (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit Dialyse-Vorstufen könnte Paricalcitol, ähnlich wie andere Vitamin-D-Rezeptor-Aktivatoren, das Serumkreatinin erhöhen (und demzufolge die geschätzte GFR [eGFR] herabsetzen), ohne die tatsächliche glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zu verändern.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Paricalcitol und Ketoconazol ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.5).

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).

Warnhinweis bezüglich sonstiger Bestandteile:

Dieses Arzneimittel enthält geringe Mengen an Ethanol (Alkohol), weniger als 100 mg pro 1-Mikrogramm- und 2-Mikrogramm-Kapsel.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ketoconazol: Ketoconazol ist bekanntlich ein unspezifischer Hemmstoff mehrerer Cytochrom-P450-Enzyme.

Nach den vorliegenden *in vivo* und *in vitro* erhobenen Daten kann Ketoconazol mit Enzymen in Wechselwirkung treten, die für die Metabolisierung von Paricalcitol und andere Vitamin-D-Analoga verantwortlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Paricalcitol mit Ketoconazol ist Vorsicht geboten. Die Wirkung einer Mehrfachgabe von Ketoconazol, verabreicht in Dosen von 200 mg zweimal täglich 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 Einnahme von Paricalcitol bei 9,8 Stunden (siehe Abschnitt 4.4). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nach einer oralen oder intravenösen Verabreichung von Paricalcitol eine maximale Erhöhung der AUC_{INF} für Paricalcitol, hervorgerufen durch eine Wechselwirkung mit Ketoconazol, um mehr als rund das Zweifache nicht wahrscheinlich ist.

Es wurden keine spezifischen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Da die Toxizität von Digitalis durch eine Hypercalcämie jeglicher Ursache potenziert wird, ist Vorsicht geboten, wenn Digitalis gleichzeitig mit Paricalcitol verordnet wird.

Aufgrund des erhöhten Risikos einer Hypercalcämie und einer Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts sollten Phosphat- oder Vitamin-D-verwandte Arzneimittel nicht gleichzeitig mit Paricalcitol eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hohe Dosen von calciumhaltigen Arzneimitteln oder Thiaziddiuretika können das Risiko einer Hypercalcämie erhöhen.

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

Aluminiumhaltige Präparate (z. B. Antazida, Phosphatbinder) sollten nicht über längere Zeit gleichzeitig mit Vitamin-D-haltigen Arzneimitteln eingenommen werden, da dies zu einer Erhöhung des Aluminiumspiegels im Blut und aluminiumbedingten Knochen-schädigung führen kann.

Arzneimittel, die die intestinale Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen vermindern, wie Cholestyramin, können die Resorption von Paricalcitol-Kapseln beeinflussen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Paricalcitol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Stu-

dien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, daher sollte Paricalcitol nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Paricalcitol in die Muttermilch übergeht. Es hat sich gezeigt, dass Paricalcitol oder seine Metaboliten beim Tier in geringen Mengen in die Milch übergehen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen fortzuführen/zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung mit **Paricalcitol-ratiopharm®** 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt, jedoch wird angenommen, dass Paricalcitol einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

4.8 Nebenwirkungen**Chronische Nierenerkrankung Stadien 3 und 4**

Die Sicherheit der Paricalcitol-Kapseln wurde in drei 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen klinischen Studien mit insgesamt 220 Patienten mit CKD der Stadien 3 und 4 untersucht. Zwischen den mit Paricalcitol therapierten und den mit Placebo behandelten Patienten bestanden hinsichtlich der Häufigkeit von Hypercalcämie (Paricalcitol 2/106, 2 % gegenüber Placebo 0/111, 0 %) oder der Inzidenz eines erhöhten Calcium-Phosphat-Produkts (Paricalcitol 13/106, 12 % gegenüber Placebo 7/111, 6 %) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Bei den mit Paricalcitol behandelten Patienten war Hautausschlag mit einer Inzidenz von 2 % die häufigste unerwünschte Wirkung.

Chronische Nierenerkrankung Stadium 5

Die Sicherheit der Paricalcitol-Kapseln wurde in einer 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen klinischen Studie bei insgesamt 88 Patienten mit CKD des Stadiums 5 untersucht. Zwischen den mit Paricalcitol therapierten und den mit Placebo behandelten Patienten bestanden hinsichtlich der Häufigkeit von Hypercalcämie (Paricalcitol 1/61, 2 % gegenüber Placebo 0/26, 0,0 %) oder der Inzidenz eines erhöhten Calcium-Phosphat-Produkts (Paricalcitol 6/61, 10 % gegenüber Placebo 1/26, 4 %) keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Alle zumindest möglicherweise mit Paricalcitol in Zusammenhang stehenden unerwünschten Ereignisse, und zwar sowohl unerwünschte klinische Ereignisse als auch pathologische Laborwerte, sind in Tabelle 3

Tabelle 3: Im Rahmen klinischer Studien bei Patienten mit CKD Stadien 3 und 4 sowie im Rahmen einer Pivotal-Studie der Phase III bei Patienten mit CKD Stadium 5 berichtete unerwünschte Wirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Bevorzugte Bezeichnung
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit*
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig Häufig Häufig	Hypercalcämie** Hypocalcämie** Verringerter Appetit**
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig Gelegentlich Gelegentlich	Schwindel** Schwindel* Dysgeusie*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich	Diarrhoe** Gastroösophageale Refluxkrankheit** Magenbeschwerden* Obstipation* Mundtrockenheit*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich	Akne** Hautausschlag* Pruritus* Urtikaria*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelspasmen*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Häufig	Spannungsgefühl in der Brust**
Untersuchungen	Gelegentlich	Abnorme Leberenzymwerte*

* Unerwünschte Wirkungen im Rahmen klinischer Studien bei Patienten mit CKD Stadien 3 und 4

** Unerwünschte Wirkungen im Rahmen einer Pivotal-Studie der Phase III bei Patienten mit CKD Stadium 5

Tabelle 4: Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden im Rahmen von klinischen Studien mit Paricalcitol-Injektionslösung und nach der Markteinführung, einschließlich in klinischen Studien mit Paricalcitol-Kapseln nach Zulassungserhalt, beobachtet

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis Pneumonie Influenza Pharyngitis Vaginale Infektion Infektion	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Brustkrebs	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie Anämie Lymphadenopathie	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeit Laryngeales Ödem Angioödem Urtikaria	Gelegentlich Nicht bekannt Nicht bekannt Nicht bekannt
Endokrine Erkrankungen	Hypoparathyreoidismus Hyperparathyreoidismus	Häufig Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperphosphatämie Hypercalcämie Hypocalcämie Anorexie Hyperkaliämie	Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Delir Verwirrheitszustand Agitiertheit Insomnie Nervosität Depersonalisation	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich

Fortsetzung Tabelle 4 auf Seite 4

nach Systemorganklassen gemäß MedDRA, bevorzugter Bezeichnung und Häufigkeit zusammengestellt. Die Häufigkeitsangaben 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 3 und 4

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei einer übermäßigen Einnahme von **Paricalcitol-ratiopharm®-Kapseln** kann es zu Hypercalcämie, Hypercalciurie, Hyperphosphatämie und Übersuppression des Parathormons kommen. Ähnliche Störungen können auch bei hoher Calcium- und Phosphatzufuhr unter einer Behandlung mit **Paricalcitol-ratiopharm®-Kapseln** auftreten.

Die Behandlung von Patienten mit einer klinisch signifikanten Hypercalcämie umfasst: Sofortige Dosisreduktion oder Unterbrechung der Paricalcitol-Therapie, calciumarme Diät, Absetzen von Calciumpräparaten, Mobilisierung des Patienten, Überwachung auf Störungen des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts, Überprüfung des EKG auf Veränderungen (wichtig bei mit Digitalis behandelten Patienten) und Hämodialyse oder Peritonealdialyse mit einem calciumfreien Dialysat, sofern erforderlich.

Zeichen und Symptome einer Vitamin-D-Intoxikation in Verbindung mit einer Hypercalcämie sind:

Im Frühstadium: Schwäche, Kopfschmerzen, Somnolenz, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Obstipation, Muskelschmerzen, Knochenschmerzen und metallischer Geschmack.

Im Spätstadium: Anorexie, Gewichtsverlust, Bindehautentzündung (calcifizierend), Pancreatitis, Lichtempfindlichkeit, Rhinorrhoe, Pruritus, Hyperthermie, Libidoverlust, erhöhte BUN-Werte, Hypercholesterinämie, erhöhte AST- und ALT-Werte, ektopische Calcifikation, Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, Somnolenz, Tod und in seltenen Fällen eine manifeste Psychose.

Der Calciumspiegel im Serum sollte regelmäßig überwacht werden, bis eine Normocalcämie erreicht wird.

Es kommt durch die Dialyse zu keiner signifikanten Entfernung von Paricalcitol.

Fortsetzung Tabelle 4

Systemorganklasse	Bevorzugte Bezeichnung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Dysgeusie Zerebrovaskulärer Insult Transitorische ischämische Attacke Koma Synkope Schwindel Myoklonie Parästhesie Hypästhesie	Häufig Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom Konjunktivitis	Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenbeschwerden	Gelegentlich
Herzerkrankungen	Herzstillstand Vorhofflimmern Arrhythmie	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypotonie Hypertonie	Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Pulmonales Ödem Epistaxis Dyspnoe Husten Asthma	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Rektale Blutung Gastritis Dysphagie Diarrhoe Obstipation Dyspepsie Erbrechen Übelkeit Mundtrockenheit Kolitis Bauchschmerzen Gastrointestinale Beschwerden Gastrointestinale Blutung	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus Bullöse Dermatitis Hautausschlag Alopezie Hirsutismus Hyperhidrose	Häufig Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie Myalgie Rückenschmerzen Gelenksteifigkeit Muskelzuckungen	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Erektile Dysfunktion	Gelegentlich Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Schmerzen im Brustraum Gangstörung Ödem Peripheres Ödem Pyrexie Asthenie Schmerzen Unwohlsein Durst Schmerzen an der Injektionsstelle Verschlimmerung von Beschwerden	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich
Untersuchungen	Verlängerte Blutungszeit Aspartataminotransferase erhöht Gewichtsabnahme Abnorme Laborwerte Kreatinin im Blut erhöht*	Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich Gelegentlich

* Diese unerwünschte Wirkung wurde in Studien mit Dialyse-Vorstufen beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Nebenschilddrüsen-Antagonisten
ATC-Code: H05BX02.

Wirkmechanismus

Paricalcitol ist ein synthetisches, biologisch aktives Vitamin-D-Analogon von Calcitriol mit Modifikationen der Seitenkette (D₂) 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 bewirkt außerdem eine Hochregulation des calciumempfindlichen Rezeptors (CaSR) in der Nebenschilddrüse. Im Ergebnis reduziert Paricalcitol den Parathormon-(PTH-) Spiegel durch Hemmung der Nebenschilddrüsenproliferation und Erniedrigung der PTH-Synthese und -Sekretion bei gleichzeitig minimaler Beeinflussung der Calcium- und Phosphatspiegel und kann unmittelbar auf die Knochenzellen einwirken, um die Knochendichte aufrechtzuerhalten und die Mineralisierung der Oberfläche zu verbessern. Die Korrektur von abnormen PTH-Spiegeln, mit einer Normalisierung der Calcium- und Phosphat-Homöostase, kann die mit chronischer Nierenerkrankung assoziierte metabolische Knochenerkrankung verhindern oder behandeln.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Chronische Nierenerkrankung Stadien 3–4

Der primäre Wirksamkeitseffekt von mindestens zwei konsekutiv gemessenen Reduktionen des iPTH-Spiegels um $\geq 30\%$ gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 91 % der mit Paricalcitol-Kapseln behandelten Patienten und bei 13 % der Patienten unter Placebo erreicht ($p < 0,001$). Die Serumkonzentrationen der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase und des Osteocalcins waren bei den mit den Paricalcitol-Kapseln behandelten Patienten gegenüber der Placebogruppe signifikant vermindert ($p < 0,001$); diese Abnahmen gehen mit der Korrektur des auf den sekundären Hyperparathyreoidismus zurückzuführenden hohen Knochenumsatzes einher. Bei den mit Paricalcitol-Kapseln behandelten Patienten fand sich gegenüber den Patienten unter Placebo keine Verschlechterung der Nierenfunktionsparameter geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (nach MDRD-Formel) und Serumkreatinin. Im Vergleich zu den Patienten unter Placebo wurde bei signifikant mehr Patienten unter Paricalcitol-Kapseln eine reduzierte Eiweißausscheidung im Urin festgestellt (bestimmt mit semiquantitativen Teststreifen).

Chronische Nierenerkrankung Stadium 5

Der primäre Wirksamkeitseffekt von mindestens zwei konsekutiv gemessenen Reduktionen des iPTH-Spiegels um $\geq 30\%$ gegenüber dem Ausgangswert wurde bei 88 % der mit Paricalcitol-Kapseln behandelten Patienten und bei 13 % der Patienten unter Placebo erreicht ($p < 0,001$).

Kinder und Jugendliche**Bei Kindern und Jugendlichen
erhobene klinische Daten zu
Paricalcitol-Injektionslösung (i. v.)**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paricalcitol i. v. wurden in einer 12-wöchigen, randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie bei 29 Kindern und Jugendlichen im Alter von 5–19 Jahren mit terminaler Niereninsuffizienz unter Hämodialyse beurteilt. Die sechs jüngsten Patienten, die in der Studie mit Paricalcitol i. v. behandelt wurden, waren zwischen 5 und 12 Jahre alt. Die Initialdosis von Paricalcitol i. v. betrug 0,04 Mikrogramm/kg dreimal wöchentlich bei einem iPTH-Spiegel vor Therapiebeginn von < 500 pg/ml bzw. 0,08 Mikrogramm/kg dreimal wöchentlich bei einem iPTH-Spiegel vor Therapiebeginn von ≥ 500 pg/ml. Die Dosis von Paricalcitol i. v. wurde auf Grundlage des iPTH-Spiegels im Serum, des Calciums und des Calcium-Phosphat-Produkts in Schritten von 0,04 Mikrogramm/kg angepasst. 67 % der mit Paricalcitol i. v. behandelten Patienten und 14 % der mit Placebo behandelten Patienten schlossen die Studie ab. 60 % der Patienten in der Paricalcitol-i. v.-Gruppe zeigten zweimal in Folge eine Minderung des vor Therapiebeginn gemessenen iPTH-Spiegels um 30 %. In der Placebogruppe waren es 21 % der Patienten. 71 % der Patienten in der Placebogruppe mussten die Behandlung aufgrund eines starken Anstiegs des iPTH-Spiegels abbrechen. Weder bei den mit Paricalcitol i. v. noch bei den mit Placebo behandelten Patienten kam es zu Hypercalcämie. Für Patienten unter 5 Jahren liegen keine Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Resorption**

Paricalcitol wird gut resorbiert. Bei gesunden Probanden lag die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe von Paricalcitol in einer Dosierung von 0,24 Mikrogramm/kg im Mittel bei ca. 72 %; die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) wurde nach 3 h erreicht und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{0-\infty}$) betrug $5,25 \text{ ng} \cdot \text{h/ml}$ ($12,60 \text{ pmol} \cdot \text{h/ml}$). Bei hämodialyse- bzw. peritonealdialysepflichtigen Patienten beträgt die absolute Bioverfügbarkeit im Mittel 79 % bzw. 86 %, mit einer Obergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls von 93 % bzw. 112 %. In einer bei gesunden Probanden durchgeführten Untersuchung zum Einfluss der Nahrungsaufnahme waren die C_{max} - und $AUC_{0-\infty}$ -Werte bei Einnahme von Paricalcitol zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit gegenüber der Verabreichung unter Nüchternbedingungen unverändert. Demnach können Paricalcitol-Kapseln unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Bei gesunden Probanden stiegen die C_{max} und die $AUC_{0-\infty}$ im Dosisbereich zwischen 0,06 und 0,48 Mikrogramm/kg dosisproportional an. Bei wiederholter täglicher oder dreimal wöchentlicher Verabreichung wurde bei gesunden Probanden innerhalb von sieben Tagen der Steady-State erreicht.

Verteilung

Paricalcitol wird weitgehend ($> 99 \%$) an Plasmaproteine gebunden. Der Quotient aus der Paricalcitolkonzentration im Blut und der Paricalcitolkonzentration im Plasma lag im Konzentrationsbereich zwischen 0,01 und 10 ng/ml (0,024 bis 24 pmol/ml) im Mittel bei 0,54. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Anlagerung des Wirkstoffs an Blutzellen sehr gering ist. Nach Verabreichung einer Dosis von 0,24 Mikrogramm/kg Paricalcitol wurde bei gesunden Probanden ein mittleres scheinbares Verteilungsvolumen von 34 Litern gemessen.

Biotransformation

Nach oraler Verabreichung einer Dosis von 0,48 Mikrogramm/kg ^3H -Paricalcitol wurde die Ausgangssubstanz weitgehend verstoffwechselt, wobei lediglich ca. 2 % der Dosis unverändert mit den Fäzes ausgeschieden wurden und im Urin überhaupt keine Ausgangssubstanz wiedergefunden wurde. Ungefähr 70 % der Radioaktivität wurden mit den Fäzes ausgeschieden, während 18 % im Urin wiedergefunden wurden. Der überwiegende Teil der systemischen Exposition war auf die Ausgangssubstanz zurückzuführen. Zwei Metaboliten von im Vergleich zu Paricalcitol untergeordneter Bedeutung wurden im menschlichen Plasma nachgewiesen. Einer dieser beiden Metaboliten wurde als 24(R)-Hydroxyparicalcitol identifiziert, während der andere nicht identifiziert wurde. 24(R)-Hydroxyparicalcitol erwies sich in einem *In-vivo*-Rattenmodell der PTH-Suppression als weniger wirksam als Paricalcitol.

Aus *in vitro* erhobenen Befunden kann geschlossen werden, dass Paricalcitol durch verschiedene Leberenzyme und extrahepatische Enzyme metabolisiert wird, darunter das mitochondriale Enzym CYP24 sowie CYP3A4 und UGT1A4. Zu den identifizierten Metaboliten gehören die Stoffwechselprodukte der 24(R)-Hydroxylierung, der 24,26- und 24,28-Dihydroxylierung sowie der direkten Glucuronidierung.

Elimination

Bei gesunden Probanden lag die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Paricalcitol im untersuchten Dosisbereich zwischen 0,06 und 0,48 Mikrogramm/kg bei 5–7 h. Das Ausmaß der Kumulation entsprach der Halbwertszeit und Dosierungshäufigkeit. Die Durchführung einer Hämodialyse hat keine nennenswerte Auswirkung auf die Elimination von Paricalcitol.

Spezielle Patientengruppen**Ältere Patienten**

Die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde bei Patienten über 65 Jahren nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Geschlecht

Nach Einmalgabe von Dosen im Dosisbereich von 0,06 bis 0,48 Mikrogramm/kg erwies sich die Pharmakokinetik von Paricalcitol als geschlechtsunabhängig.

Beeinträchtigte Leberfunktion

In einer mit Paricalcitol i. v. durchgeführten Studie wurde die Disposition von Paricalcitol (0,24 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gering- ($n = 5$) und mittelgradiger ($n = 5$) Leberinsuffizienz (nach Child-Pugh) mit derjenigen bei Lebergesunden verglichen ($n = 10$). Die Pharmakokinetik von ungebundenem Paricalcitol erwies sich über das gesamte in dieser Studie untersuchte Leberfunktionspektrum hinweg als vergleichbar. Bei Patienten mit gering- bis mittelgradiger Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Der Einfluss einer hochgradigen Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde nicht untersucht.

Beeinträchtigte Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Paricalcitol nach Einmalgabe wurde bei Patienten mit CKD Stadium 3 bzw. mittelgradiger Niereninsuffizienz ($n = 15$, $\text{GFR} = 36,9 \pm 59,1 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), CKD Stadium 4 bzw. hochgradiger Niereninsuffizienz ($n = 14$, $\text{GFR} = 13,1 \pm 29,4 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) und CKD Stadium 5 oder terminaler Niereninsuffizienz [$n = 14$ unter Hämodialyse (HD) und $n = 8$ unter Peritonealdialyse (PD)] untersucht. Ähnlich wie bei endogenem $1,25(\text{OH})_2 \text{ D}_3$ war die Pharmakokinetik von Paricalcitol nach oraler Gabe durch die Niereninsuffizienz signifikant verändert (siehe Tabelle 5). Gegenüber gesunden Probanden wiesen Patienten mit CKD der Stadien 3, 4 und 5 eine verminderte scheinbare Clearance (CL/F) sowie eine längere Halbwertszeit auf.

Siehe Tabelle 5

Nach oraler Gabe von Paricalcitol-Kapseln war das pharmakokinetische Profil von Paricalcitol bei chronischer Nierenerkrankung der Stadien 3 bis 5 vergleichbar. Daher sind mit Ausnahme der empfohlenen keine spe-

Tabelle 5: Vergleich pharmakokinetischer Parameter ($\text{MW} \pm \text{SD}$) bei Patienten mit Niereninsuffizienz verschiedener Stadien gegenüber gesunden Probanden

Pharmakokinetischer Parameter	Gesunde Probanden	CKD Stadium 3	CKD Stadium 4	CKD Stadium 5	
				HD	PD
n	25	15	14	14	8
Dosis (Mikrogramm/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F (l/h)	$3,6 \pm 1,0$	$1,8 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,4$	$1,8 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,8$
$t_{1/2}$ (h)	$5,9 \pm 2,8$	$16,8 \pm 2,6$	$19,7 \pm 7,2$	$13,9 \pm 5,1$	$17,7 \pm 9,6$
f_u^* (%)	$0,06 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,02$	$0,09 \pm 0,04$	$0,13 \pm 0,08$
* bei einer Paricalcitolkonzentration von 15 nM gemessen					

ziellen Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in den bei Nagetieren und Hunden durchgeführten Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe 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 und veränderte aktivierte partielle Prothrombinzeit (APTT) (erhöht bei Hunden, erniedrigt bei Ratten). Änderungen der Leukozytenzahlen wurden in klinischen Studien mit Paricalcitol nicht festgestellt.

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

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

Studien zum kanzerogenen Potential bei Nagetieren ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Die verabreichten Dosen und/oder systemischen Expositionen von Paricalcitol waren etwas höher als therapeutische Dosen/systemische Expositionen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselfüllung:

Mittelkettige Triglyceride
Ethanol
Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)

Kapselhülle:

Paricalcitol-ratiopharm® 1 Mikrogramm Weichkapseln

Gelatine
Glycerol
Gereinigtes Wasser
Titandioxid (E 171)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Paricalcitol-ratiopharm® 2 Mikrogramm Weichkapseln

Gelatine
Glycerol
Gereinigtes Wasser
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Nach Anbruch der Flasche innerhalb von 10 Wochen verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Kapselbehältnisse mit Polypropylen-Schraubdeckel, der ein Trocknungsmittel enthält, mit jeweils 28 oder 30 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Paricalcitol-ratiopharm® 1 Mikrogramm Weichkapseln
90440.00.00

Paricalcitol-ratiopharm® 2 Mikrogramm Weichkapseln
90441.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
30. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt