

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Paricalcitol Fresenius 2 mikrogramy/ml injekční roztok
Paricalcitol Fresenius 5 mikrogramů/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Paricalcitol Fresenius 2 mikrogramy/ml

1 ml injekčního roztoku obsahuje paricalcitolum 2 mikrogramy.

Paricalcitol Fresenius 5 mikrogramů/ml

1 ml injekčního roztoku obsahuje paricalcitolum 5 mikrogramů.

2 ml injekčního roztoku obsahuje paricalcitolum 10 mikrogramů.

Pomocné látky se známým účinkem: Ethanol (11% v/v) a propylenglykol (39% v/v).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý a bezbarvý vodný roztok bez viditelných částic

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Paricalcitol Fresenius je určen k prevenci a léčbě sekundárního hyperparathyroidismu u hemodialyzovaných dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin ve stadiu 5, léčených hemodialýzou.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

1) Úvodní dávka se vypočítá podle výchozích hladin parathormonu (PTH):

Úvodní dávka paricalcitolu se vypočítá podle vzorce:

Úvodní dávka (mikrogramy) = $\frac{\text{výchozí hladina intaktního PTH v pmol/l}}{8}$

NEBO

= $\frac{\text{výchozí hladina intaktního PTH v pg/ml}}{80}$

a podá se intravenózním (i.v.) bolusem ne častěji než obden kdykoliv během dialýzy.

V klinických studiích byla maximální bezpečně podaná dávka až 40 mikrogramů.

2) Titrační dávka:

V současné době akceptovaný cílový rozptyl hladin PTH u pacientů na dialýze v konečném stadiu selhání ledvin jsou hladiny maximálně 1,5-3x vyšší než je horní hranice normální hodnoty u neuremických pacientů, tj. 15,9 až 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml) pro intaktní PTH. K dosažení příslušných fyziologických výsledných parametrů je nutné pečlivé sledování a individuální titrace dávek. Pokud je zjištěna hyperkalcemie nebo přetrvává zvýšení upraveného kalcio-fosfátového součinu $Ca \times P$ nad $5,2 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$), je nutné snížit dávku nebo léčbu přerušit do doby, než dojde k normalizaci těchto parametrů.. Poté se opět zahájí podávání parikalcitolu, a to nižší dávkou. Může být nezbytné dávky snížit v souladu s poklesem hladin PTH jako odpověď na léčbu.

V tabulce je uveden navrhovaný postup pro titraci dávky:

Navrhované dávkovací doporučení (Úprava dávkování ve 2 až 4-týdenních intervalech)	
Hladina iPTH ve vztahu k výchozím hodnotám	Úprava dávky parikalcitolu
Stejná nebo zvýšená	Zvýšení o 2 až 4 mikrogramy
Snížení o < 30%	
Snížení o $\geq 30\%$, $\leq 60\%$	Beze změny
Snížení o > 60%	Snížení o 2 až 4 mikrogramy
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Jakmile je určena dávka, je nutné stanovovat hladiny kalcia a fosfátů v séru nejméně v měsíčních intervalech. Stanovení intaktního PTH v séru se doporučuje každé 3 měsíce. Během úpravy dávky parikalcitolu může být potřebné provádět častější laboratorní vyšetření.

Porucha funkce jater

Koncentrace nevázaného parikalcitolu u pacientů s mírným až středně těžkým jaterním postižením jsou obdobné jako u zdravých osob. U této populace pacientů není zapotřebí provádět úpravu dávky. U pacientů s těžkým jaterním postižením nejsou žádné zkušenosti s dávkováním.

Pediatrická populace (0-18 let)

Bezpečnost a účinnost parikalcitolu u dětí nebyla stanovena. Pro děti do 5 let nejsou údaje k dispozici. Aktuálně dostupné údaje týkající se dětských pacientů jsou uvedeny v bodě 5.1, ale dávkování nelze doporučit.

Starší pacienti (> 65 let)

U pacientů ve věku 65 let a starších jsou jenom omezené zkušenosti s užíváním parikalcitolu během klinických studií fáze III. V těchto studiích nebyl pozorován žádný celkový rozdíl v účinnosti nebo bezpečnosti mezi pacienty ve věku 65 a staršími a pacienty mladšími.

Způsob dávkování

Intravenózní použití.

Paricalcitol Fresenius se podává pomocí hemodialyzačního přístupu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Intoxikace vitamínem D
- Hyperkalcemie

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Nadměrná suprese parathormonu může mít za následek zvýšení hladin kalcia v séru a může vést k metabolickému kostnímu onemocnění. Pro dosažení řádných fyziologických výsledků je nutné

monitorování pacienta a individuální titrace dávky.

Pokud dojde k rozvoji klinicky významné hyperkalcemie u pacientů užívajících vazače fosfátů na bázi vápníku, je vhodné dávku kalciového vazače fosfátů snížit nebo jeho podávání přerušit.

Chronická hyperkalcemie může být spojena s generalizovanou cévní kalcifikací a kalcifikací jiných měkkých tkání.

Fosfát nebo léčivé přípravky příbuzné vitamínu D se nesmí podávat společně s parikalcitolem vzhledem ke zvýšenému riziku hyperkalcemie a zvýšení součinu Ca x P (viz bod 4.5)

Toxicita digitalisu je potencována hyperkalcemií jakékoliv příčiny, proto je při podávání digitalisu souběžně s parikalcitolem nutná opatrnost (viz bod 4.5).

Opatrnosti je zapotřebí při současném užívání parikalcitolu spolu s ketokonazolem (viz bod 4.5).

Upozornění týkající se pomocných látek

Tento léčivý přípravek obsahuje 11% v/v ethanolu (alkoholu).

Paricalcitol Fresenius 2 mikrogramy/ml

Dávka 40 mikrogramů tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici 25 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 4,2 mg/100ml.

Je škodlivý pro alkoholiky. (viz body 2 a 4.2)

Obsah ethanolu je nutné vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo epilepsií.

Paricalcitol Fresenius 5 mikrogramů/ml

Dávka 40 mikrogramů tohoto léčivého přípravku podaná dospělému s tělesnou hmotností 70 kg vede k expozici 10 mg/kg ethanolu, což může způsobit zvýšení koncentrace alkoholu v krvi přibližně o 1,7 mg/100ml.

Pro porovnání, u dospělého, který vypije sklenici vína nebo 500 ml piva, je koncentrace alkoholu v krvi přibližně 50 mg/100 ml.

Současné podávání s léky obsahujícími např. propylenglykol nebo ethanol může vést k akumulaci ethanolu a vyvolat nežádoucí účinky, zejména u malých dětí s nízkou nebo nevyvinutou metabolickou kapacitou.

Paricalcitol Fresenius 2 mikrogramy/ml

Tento léčivý přípravek obsahuje 8,1 g propylen glykolu v maximální dávce 40 mikrogramů, což odpovídá 404 mg/ml.

Obsah propylenglykolu je nutné vzít v úvahu u těhotných nebo kojících žen a vysoce rizikových skupin, jako jsou pacienti s onemocněním jater nebo ledvin.

Paricalcitol Fresenius 5 mikrogramů/ml

Tento léčivý přípravek obsahuje 3,2 g propylen glykolu v maximální dávce 40 mikrogramů, což odpovídá 404 mg/ml.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Žádné studie interakcí nebyly s parikalcitolem v injekční formě provedeny. Nicméně interakční studie

zaměřená na současné užívání ketokonazolu a parikalcitolu byla provedena u lékové formy tobolek.

Ketokonazol: Ketokonazol je známý nespecifický inhibitor několika enzymů cytochromu P450. Dostupné údaje ze zkoumání in vitro a in vivo naznačují, že ketokonazol může reagovat s enzymy, které jsou odpovědné za metabolismus parikalcitolu a jiných analogů vitaminu D. Pokud je parikalcitol podáván s ketokonazolem, je zapotřebí opatrnosti (viz bod 4.4). U zdravých jedinců byl sledován vliv vícečetného podání ketokonazolu, podávaného v dávce 200 mg dvakrát denně (BID) po dobu 5 dní na farmakokinetiku parikalcitolu ve formě tobolek. V přítomnosti ketokonazolu byla C_{max} parikalcitolu ovlivněna jen minimálně, zato AUC_{0-∞} se přibližně zdvojnásobila. Průměrný poločas parikalcitolu v přítomnosti ketokonazolu byl 17 hodin, v porovnání s 9,8 hodinami, kdy byl parikalcitol podáván samostatně. Výsledky této studie naznačují, že po perorálním podáním parikalcitolu pravděpodobně není maximální zvýšení AUC_{0-∞} parikalcitolu, pramenící z jeho interakce s ketokonazolem, větší, než přibližně dvojnásobné.

Toxicita digitalisu je znásobena při hyperkalcemii jakéhokoliv původu, proto je třeba opatrnosti, je-li digitalis předepsán současně s parikalcitolem (viz bod 4.4).

Fosfát nebo léčivé přípravky příbuzné vitaminu D se nesmí podávat společně s parikalcitolem vzhledem ke zvýšenému riziku hyperkalcemie a zvýšení součinu Ca x P (viz bod 4.4).

Vysoké dávky přípravků s obsahem kalcia nebo thiazidová diuretika mohou zvyšovat riziko hyperkalcemie.

Přípravky s obsahem hořčiku (např. antacida) se nesmí používat současně s přípravky s obsahem vitaminu D, protože se může vyskytnout hypermagnezémie.

Přípravky s obsahem hliníku (např. antacida, vazače fosfátů) se nesmí dlouhodobě podávat s léčivými přípravky s obsahem vitaminu D, protože se mohou vyskytovat zvýšené hladiny hliníku v krvi a může dojít k hliníkové kostní toxicitě.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání parikalcitolu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Podávání přípravku Paricalcitol Fresenius se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se parikalcitol/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování parikalcitolu /metabolitů do mléka (pro bližší údaje viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence /děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Paricalcitol Fresenius.

Fertilita

Studie na zvířatech neprokázaly žádný účinek parikalcitolu na fertilitu (viz bod 5.3)

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Po podání parikalcitolu se mohou objevit závratě, což může mít malý vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Parikalcitolem bylo ve fázi II/III/IV klinických studií léčeno přibližně 600 pacientů. Celkově hlásilo nežádoucí účinky 6% pacientů léčených tímto přípravkem.

Nejčastější nežádoucí reakcí související s léčbou parikalcitolem byla hyperkalcemie u 4,7% pacientů. Hyperkalcemie je závislá na nadměrném snížení hladiny PTH a lze ji minimalizovat správnou titrací dávky.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Klinické a laboratorní nežádoucí účinky, jejichž výskyt v souvislosti s parikalcitolem je přinejmenším možný, jsou uvedeny dle tříd orgánových systémů MedDRA, nežádoucích účinků a frekvence. Jsou používány tyto kategorie četnosti:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $<1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $<1/1000$)

Velmi vzácné ($<1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Třídy orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Frekvence
Infekce a infestace	Sepse, pneumonie, infekce, faryngitida, vaginální infekce, chřipka	Méně časté
Novotvary benigní, maligní a nespecifikované blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	Karcinom prsu	Méně časté
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie, leukopenie, lymfadenopatie	Méně časté
Poruchy imunitního systému	Hypersensitivita	Méně časté
	Angioedém, laryngální edém, urtikarie	Není známo
Endokrinní poruchy	Hypoparathyroidismus	Časté
	Hyperparathyroidismus	Méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	Hyperkalcemie, hyperfosfatemie	Časté
	Hyperkalémie, hypokalémie, anorexie	Méně časté
Psychiatrické poruchy	Stav zmatenosti, delirium, depersonalizace, agitovanost, nespavost, nervozita	Méně časté
Poruchy nervového systému	Bolesti hlavy, dysgeusie	Časté
	Kóma, cévní mozková příhoda, tranzitorní ischemická ataka, synkopa, myoklonus, hypestezie, parestezie, závratě	Méně časté
Poruchy oka	Glaukom, konjunktivitida	Méně časté
Poruchy ucha a labyrintu	Poruchy ucha	Méně časté
Srdeční poruchy	Srdeční zástava, arytmie, flutter síní	Méně časté
Cévní poruchy	Hypertenze, hypotenze	Méně časté
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Plicní edém, astma, dyspnoe, epistaxe, kašel	Méně časté
Gastrointestinální poruchy	Krvácení z rekta, kolitida, průjem, gastritida, dyspepsie, dysfagie, bolesti břicha, zácpa, nausea, zvracení, sucho v ústech, gastrointestinální poruchy	Méně časté
	Gastrointestinální krvácení	Není známo

Poruchy kůže a podkožní tkáň	Pruritus	Časté
	Bulózní dermatitida, Alopecie, hirsutismus, vyrážka, hyperhidroza	Méně časté
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie, ztuhlost kloubů, bolesti zad, bodání ve svalech, myalgie	Méně časté
Stavy spojené s těhotenstvím, šestinedělím a perinatálním obdobím	Bolesti prsou, erektilní dysfunkce	Méně časté
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Poruchy chůze, periferní edém, edém, bolest, bolest v místě injekčního vpichu, horečnaté stavy, bolest na hrudi, celkové zhoršení stavu, astenie, malátnost, žíznivost	Méně časté
Vyšetření	Prodloužená doba krvácivosti, zvýšení aspartataminotransferázy, abnormality v laboratorních výsledcích, úbytek hmotnosti	Méně časté

Frekvence nežádoucích účinků vyplývajících z postmarketingových zkušeností nelze určit a byly hlášeny jako „Není známo“

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný případ předávkování.

Předávkování parikalcitolem může vést k hyperkalcemii, hyperkalciurii, hyperfosfatemii a nadměrné supresi PTH (viz bod 4.4).

V případě předávkování je třeba příznaky a symptomy hyperkalcemie (hladiny sérového kalcia) monitorovat a hlásit lékaři. Je třeba zahájit vhodnou léčbu.

Parikalcitol není při dialýze významně eliminován. Léčba pacientů s klinicky významnou hyperkalcemií zahrnuje okamžitou redukci dávek nebo přerušení léčby parikalcitolem a dále dietu s nízkým obsahem kalcia, vysazení kalciových suplementů, zvýšení pohybové aktivity pacienta, pozorné sledování vodních či elektrolytových dysbalancí, analýzu kardiografických abnormalit (především u pacientů užívajících digitalis) a hemodialýzu nebo peritoneální dialýzu s využitím dialyzátu bez obsahu kalcia, jak je doporučováno.

Jakmile se hladiny sérového kalcia vrátí do normálních hodnot, může být znovu zahájena léčba parikalcitolem v nižší dávce. Pokud dojde k přetrvávání a výrazně zvýšeným hladinám sérového kalcia, existuje řada dalších terapeutických možností, které je třeba zvážit. Tyto zahrnují užití léčivých přípravků, jako jsou fosfáty a kortikosteroidy, stejně jako opatření k podpoře diurézy.

Injekční roztok parikalcitolu obsahuje pomocnou látku propylenglykol v množství 39% v/v. V ojedinělých případech byly hlášeny toxické účinky spojené s podáním propylenglykolu ve vysokých dávkách, jako jsou deprese centrálního nervového systému, hemolýza a laktátová acidóza. Ačkoli se při podávání parikalcitolu

neočekávají, protože je propylenglykol eliminován během průběhu dialýzy, je třeba vzít v úvahu riziko toxického účinku při předávkování.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kalciová homeostáza, antiparathyroidální léčiva,
ATC kód: H05BX02

Mechanismus účinku

Parikalcitol je syntetický, biologicky aktivní analog vitamínu D kalcitriolu s úpravou na postranním řetězci (D2) a kruhu A (19-nor). Na rozdíl od kalcitriolu je parikalcitol selektivní aktivátor receptoru vitamínu D (VDR). Parikalcitol selektivně zvyšuje aktivaci VDR v příštítých těliscích, aniž by zvyšoval VDR ve střevě a je méně účinný na kostní resorpci. Parikalcitol rovněž zvyšuje regulaci receptoru citlivého na kalcium (CaSR) v příštítých těliscích. Výsledkem této regulace je snížení hladin parathormonu (PTH) parikalcitolem inhibicí proliferace příštítých tělísek a snížením syntézy a sekrece PTH s minimálním dopadem na hladiny kalcia a fosforu, a může účinkovat přímo na kostní buňky s cílem zachovat kostní objem a zlepšit mineralizační povrchy. Úprava abnormálních hladin PTH s normalizací homeostázy kalcia a fosforu může zabránit vzniku metabolického kostního onemocnění při chronickém renálním onemocnění nebo ho léčit.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost parikalcitolu v injekční formě byla zkoumána ve 12-týdenní randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studii s 29 pediatrickými pacienty ve věku 5-19 let v konečném stadiu onemocnění ledvin na hemodialýze. Šest nejmladších pacientů, léčených parikalcitolem, bylo ve věku 5-12 let. Počáteční dávkování při hodnotách iPTH pod 500 pg/ml činilo 0,04 mikrogramů/kg parikalcitolu 3x týdně a při hodnotách iPTH ≥ 500 pg/ml činilo dávkování 0,08 mikrogramů/kg 3x týdně. Dávky parikalcitolu byly zvyšovány po přírůstcích 0,04 mikrogramů/kg v závislosti na sérových hladinách iPTH, vápníku a poměru Ca x P v séru. Studii dokončilo 67% pacientů, léčených parikalcitolem a 14% pacientů, léčených placebem. Ve skupině léčené parikalcitolem byly u 60% pacientů zaznamenány 2 po sobě jdoucí poklesy hladin iPTH o 30% oproti výchozím hladinám iPTH, ve srovnání s 21% pacientů ve skupině léčené placebem. 71% pacientů ze skupiny léčené placebem léčbu přerušilo z důvodu excesivní elevace hladin iPTH. Jak skupině léčené parikalcitolem, tak i ve skupině léčené placebem, se nevyskytl žádný pacient s rozvojem hyperkalcemie. Údaje o podávání pacientům pod 5 let věku nejsou k dispozici.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Farmakokinetika parikalcitolu byla studována u pacientů s chronickou renální insuficiencí (ChRI), u kterých byla nutná léčba hemodialýzou. Parikalcitol se podává jako intravenózní bolus. Za dvě hodiny po podání dávek v rozmezí od 0,04 do 0,24 $\mu\text{g/kg}$ koncentrace parikalcitolu výrazně poklesly a poté klesaly logaritmicko-lineárně s průměrným poločasem asi 15 hodin. Při opakovaném podání parikalcitolu nebyla pozorována jeho akumulace. Plazmatická vazba parikalcitolu na bílkoviny *in vitro* byla velmi výrazná (>99,9%) a nesaturovatelná v koncentračním rozmezí 1-100 ng/ml.

Biotransformace

V moči a ve stolici bylo detekováno několik neznámých metabolitů, přičemž v moči nebyl detekován žádný parikalcitol. Nebyla prováděna charakterizace a identifikace těchto metabolitů. Tyto metabolity představovaly dohromady 51% radioaktivity v moči a 59% radioaktivity ve stolici

Farmakokinetická charakteristika parikalcitolu u pacientů s ChRI (dávka 0,24 mikrogramů/kg)		
Parametr	N	Hodnoty (průměr $\pm$ SD)
C _{max} (5 minut po podání bolusu)	6	1850 $\pm$ 664 (pg/ml)

AUC _{0-∞}	5	27382 ± 8230 (pg • hod/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (l/hod.)
V _{ss}	5	6 ± 2 (l)

Vylučování

V klinické studii u zdravých osob se plazmatická radioaktivita po jednorázovém intravenózním podání 0,16 µg/kg bolusové dávky ³H-parikalcitolu (n=4) přičítala mateřské látce. Parikalcitol byl vylučován primárně hepatobiliárně, protože 74% podané radioaktivní dávky bylo vylučováno stolicí a pouze 16% bylo zjištěno v moči.

Zvláštní populace

Pohlaví, rasa a věk: U dospělých sledovaných pacientů nebyly pozorovány žádné farmakokinetické rozdíly z hlediska věku nebo pohlaví. Nebyly zjištěny farmakokinetické rozdíly z hlediska rasy.

Porucha funkce jater: Koncentrace nevázaného parikalcitolu u pacientů s mírným až středně těžkým poškozením jater jsou obdobné jako u zdravých osob a není tedy zapotřebí u těchto pacientů žádná úprava dávkování. U pacientů s těžkým poškozením jater nejsou s léčbou parikalcitolem žádné zkušenosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Charakteristické nálezy u studií toxicity s opakovanými dávkami u hlodavců a psů se obecně připisovaly kalcemické aktivitě parikalcitolu. K účinkům nejednoznačně souvisejícím s hyperkalcemií patřilo snížení počtu leukocytů a atrofie thymu u psů a změny hodnot APTT (zvýšení u psů a snížení u potkanů). V klinických studiích s parikalcitolem nebyly pozorovány změny bílého krevního obrazu.

Parikalcitol neovlivňoval fertilitu u samců nebo samic potkanů a nebyly zjištěny důkazy jeho teratogenní aktivity u potkanů nebo králíků. Vysoké dávky jiných přípravků s vitamínem D podávaných během březosti u zvířat vedly k teratogenezi. Bylo prokázáno, že parikalcitol při podání v dávkách toxických pro matku ovlivňuje životaschopnost plodů a podporuje významný vzestup perinatální a postnatální mortality novorozeneckých potkanů.

V souboru analýz genotoxicity *in vitro* a *in vivo* nebyl zjištěn genotoxický potenciál parikalcitolu.

Studie kancerogenity u hlodavců neukázaly na žádná speciální rizika při používání u lidí.

Podávané dávky parikalcitolu a/nebo jeho systémová expozice byly mírně vyšší než terapeutické dávky nebo systémová expozice parikalcitolu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Bezvodý ethanol

Propylenglykol

Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s žádnými dalšími léčivými přípravky.

Mezi propylenglykolem a heparinem dochází k interakci, přičemž se neutralizuje účinek heparinu. Parikalcitol Fresenius obsahuje jako pomocnou látku propylenglykol, a proto se má podávat jiným injekčním portem než heparin.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Použijte ihned po otevření.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Každá skleněná ampule typu 1 obsahuje 1 ml nebo 2 ml injekčního roztoku.

Každá skleněná injekční lahvička typu 1 obsahuje 1 ml nebo 2 ml injekčního roztoku.

Typy balení přípravku Paricalcitol Fresenius jsou:

Paricalcitol Fresenius 2 mikrogramy /ml:

1 ampulí (1 ml)

5 ampulí (1 ml)

1 lahvičku (1 ml)

5 lahviček (1 ml)

Paricalcitol Fresenius 5 mikrogramů /ml:

1 ampulí (1 ml)

5 ampulí (1 ml)

1 ampulí (2 ml)

5 ampulí (2 ml)

1 lahvičku (1 ml)

5 lahviček (1 ml)

1 lahvičku (2 ml)

5 lahviček (2 ml)

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Parenterální léčivé přípravky je zapotřebí před podáním vizuálně zkontrolovat na obsah cizorodých látek a změnu barvy. Roztok je čirý a bezbarvý.

Pouze pro jednorázové použití.

Všechny nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H.
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

Paricalcitol Fresenius 2 mikrogramů/ml:	56/535/11-C
Paricalcitol Fresenius 5 mikrogramů/ml:	56/536/11-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 31.8.2011

Datum posledního prodloužení registrace: 07.12.2018

10. DATUM REVIZE TEXTU

26. 8. 2021