

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARİKALSI 10 mcg/2 mL İ.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 2 mL'lik ampul; etkin madde olarak 10 mcg parikalsitol içerir.

Yardımcı maddeler:

Etanol 334.80 mg
Propilen glikol 623.400 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti
Steril, berrak ve renksiz çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

PARİKALSI hemodiyaliz gören kronik renal yetmezlikle birlikte olan sekonder hiperparatiroidizmin önlenmesinde ve tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Başlangıç Dozu

Parikalsitolün başlangıç dozunun belirlenmesi için önerilen iki yöntem vardır. Klinik çalışmalarda güvenli bir şekilde uygulanan doz maksimum 40 mikrogram'a kadar çıkmıştır.

1) Vücut ağırlığına göre başlangıç dozu

Parikalsitolün önerilen başlangıç dozu, diyaliz sırasında herhangi bir zamanda gün aşırıdan daha sık verilmeyen 0.04 mikrogram/kg ile 0.1 mikrogram/kg (2.8 - 7 mikrogram) arasındaki bolus dozudur.

2) Bazal iPTH (intakt paratiroid hormonu) düzeylerine göre başlangıç dozu

Kronik böbrek yetmezliği (KBY Evre 5) olan hastalarda biyolojik olarak aktif olan PTH ölçümü için ikinci nesil paratiroid hormon miktar tayini (intakt PTH-iPTH) kullanılmıştır.

Parikalsitolün başlangıç dozu aşağıdaki formüle göre belirlenir:

$$\text{Başlangıç dozu (mikrogram)} = \frac{\text{bazal iPTH düzeyi (pg/mL)}}{80}$$

ve diyaliz sırasında herhangi bir zamanda gün aşırıdan daha sık olmamak üzere intravenöz (IV) bolus tarzında verilir.

Doz titrasyonu:

Diyalize giren son dönem böbrek yetmezliğindeki hastalarda PTH düzeyleri için halen kabul edilen hedef sınırlar normal non-üremik üst sınırın 1.5 ile 3 katından fazla değildir (iPTH için 150-300 pg/mL). Uygun fizyolojik sonuca ulaşmak için yakın takip ve bireysel doz titrasyonu önemlidir.

Herhangi bir doz ayarlama periyodunda serum kalsiyum (hipoalbuminemi için düzeltilmiş olan) ve fosfor daha sık izlenmelidir. Hiperkalsemi veya $65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ 'den fazla devamlı yükselen düzeltilmiş $\text{Ca} \times \text{P}$ çarpımı saptanırsa bu parametreler normale dönünceye kadar ilacın dozu azaltılmalı ya da ilaç kesilmelidir. Daha sonra parikalsitol tedavisine daha düşük bir dozdan yine başlanabilir. Eğer bir hasta kalsiyum kaynaklı fosfat bağlayıcı kullanıyorsa doz azaltılabilir ya da verilmeyebilir veya hasta kalsiyum kaynaklı olmayan bir fosfat bağlayıcıya geçirilebilir. Tedaviye yanıt olarak PTH düzeyleri düştüğünde dozların azaltılması gerekebilir. Bu nedenle kademeli dozlama bireysel olarak yapılmalıdır.

Eğer tatmin edici bir yanıt gözlenmezse doz 2-4 haftalık aralarla 2 ile 4 mikrogram artırılabilir. Eğer herhangi bir zamanda iPTH seviyesi 150 pg/mL'den daha az bir seviyeye düşerse, ilacın dozu azaltılmalıdır.

Aşağıdaki tabloda doz titrasyonu için önerilen bir yaklaşım sunulmuştur:

Önerilen Dozaj Çizelgesi	
iPTH Düzeyi	Parikalsitol Dozu
Aynı veya artıyor	2-4 mikrogram artırınız
< % 30 azalma	2-4 mikrogram artırınız
$\geq$ % 30 ile $\leq$ % 60 arasında azalma	İdame ediniz
> % 60 azalma	2-4 mikrogram azaltınız
iPTH<150 pg/mL	2-4 mikrogram azaltınız
Normalin üst sınırının 1.5 ile 3 katı (150-300 pg/mL)	İdame ediniz

Uygulama şekli:

PARİKALSİ enjeksiyonluk çözeltinin normal uygulama yolu hemodiyaliz sırasında kan tüpü yoluylaadır. Hemodiyaliz girişi olmayan hastalara uygulamadaki ağrıyı en aza indirmek için PARİKALSİ enjeksiyonluk çözeltisi 30 saniyeden az olmamak üzere yavaş intravenöz enjeksiyon ile verilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Şiddetli karaciğer bozukluğunun parikalsitol farmakokinetiği üzerindeki etkisi incelenmemiştir.

Böbrek yetmezliği:

Periton diyaliz veya hemodiyaliz alan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Önemli olarak, sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Evre 5 hastaları azalmış klirens (KL) ve artmış yarı ömür göstermiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hastalardaki veriler sınırlıdır ve 5 yaşın altındaki çocuklar için veri bulunmamaktadır (Bkz. Bölüm 5.1. Farmakodinamik özellikler).

Geriatrik popülasyon:

65 yaş üzerindeki hastalarda veya Faz III çalışmalarında parakalsitol alımı üzerine kısıtlı deneyim mevcuttur. Bu çalışmalarda 65 yaş ve üzerindeki hastalar ile genç hastalar arasında etkililik ya da güvenlik yönünden farklar gözlenmemiştir.

Parenteral ilaç ürünleri solüsyon ve ambalajın izin verdiği ölçüde partiküllü madde ve renk değişimi yönünden gözle incelenmelidir.

TEK KULLANIMLIKTIR. KULLANILMAYAN KISMI ATILMALIDIR.

4.3. Kontrendikasyonlar

PARİKALSİ enjeksiyonluk çözelti vitamin D toksisitesi, hiperkalsemi veya bu ürünün içeriklerinden birine karşı hipersensitivitesi olan hastalara verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Paratiroid hormonunun aşırı baskılanması, serum kalsiyum seviyelerinde artış ile sonuçlanabilir ve metabolik kemik hastalığına yol açabilir. Uygun fizyolojik sonuca ulaşmak için hasta monitorizasyonu ve bireysel doz titrasyonu gereklidir.

Eğer klinik olarak anlamlı bir hiperkalsemi gelişirse ve hasta kalsiyum kaynaklı fosfat bağlayıcı alıyorsa, kalsiyum kaynaklı fosfat bağlayıcının dozu azaltılmalı ya da kesilmelidir.

PARİKALSİ'nin akut aşırı dozu hiperkalsemiye neden olabilir ve acil müdahale gerektirir. Doz ayarlaması sırasında serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri yakından izlenmelidir. Eğer klinik olarak anlamlı hiperkalsemi gelişirse doz azaltılmalı ya da kesilmelidir. PARİKALSİ'nin kronik kullanımı hastada hiperkalsemi, kalsiyum ve fosfor düzeylerinin çarpımının (Ca x P) yükselmesi ve metastatik kalsifikasyon riskine yol açabilir.

Kronik hiperkalsemi yaygın vasküler kalsifikasyona ve diğer yumuşak doku kalsifikasyonuna neden olabilir.

Dijital toksisitesi herhangi bir nedenden hiperkalsemi ile potansiyelize olur, bu nedenle parakalsitol ile birlikte dijital reçetelendiğinde dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

PARİKALSİ'nin kronik kullanımı seyrek olarak hiperkalsemiye bağlı potansiyel aritmi ve konvulziyon komplikasyonları ile sonuçlanabilir.

PTH düzeyleri anormal düzeylere baskılandığında adinamik kemik lezyonları (düşük döngülü kemik hastalığı) gelişebilir.

Parikalsitol, ketokonazol ile beraber kullanılıyorsa dikkat edilmelidir.

Laboratuvar Testleri: PARİKALSİ ile doz ayarlaması sırasında ve dozaj belirlenmeden önce laboratuvar testlerinin daha sık yapılması gerekebilir. Doz bir kez belirlendikten sonra serum kalsiyum ve fosfor en az ayda bir kez ölçülmelidir. Serum veya plazma intakt PTH ölçümünün her üç ayda bir yapılması önerilir (Bkz. Bölüm 4.2. Pozoloji ve Uygulama Şekli).

PARİKALSİ 10 mcg/2 mL İ.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul 334.80 mg etanol (alkol) içerir. Her bir doz 1.3 g'a kadar alkol içerebilir. Alkolizm şikayeti olanlar için zararlıdır.

İçerdiği propilen glikol nedeniyle, alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

Hamile veya emziren kadınlarda, çocuklarda ve karaciğer hastalığı veya epilepsisi olan hastalar gibi yüksek risk gruplarında bu durum dikkate alınmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PARİKALSİ'nin, sitokrom P450 enzimleri (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 veya CYP3A) ile metabolize olan ilaçları inhibe etmesi ve CYP2B6, CYP2C9 veya CYP3A ile metabolize olan ilaçların klirensini indüklemesi beklenmemektedir.

Parikalsitol enjeksiyonluk çözelti ile spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Ketokonazol: Parikalsitol enjeksiyonluk çözelti ile çalışılmamış olmasına rağmen, ketokonazolün 200 mg'lık çoklu dozla, 5 gün boyunca günde 2 kez alınmasının parikalsitol kapsüllerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı deneklerde çalışılmıştır. Ketokonazol varlığında parikalsitolün C_{maks} değeri en az etkilenmiş, fakat $EAA_{0-\infty}$ değeri yaklaşık olarak ikiye katlanmıştır. Parikalsitolün ortalama yarı ömrü, tek başına alındığındaki 9.8 saate kıyasla, ketokonazol varlığında 17.0 saattir (Bkz. Bölüm 5. Farmakolojik Özellikler).

Dijital toksisitesi herhangi bir nedene bağlı hiperkalsemi tarafından potansiyelize edilebilir; bu nedenle PARİKALSİ ile birlikte dijital verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

Fosfat veya vitamin D ilişkili tıbbi ürünler, artan hiperkalsemi riski ve kalsiyum fosfor çarpımı (CaxP) yükselmesi nedeniyle parikalsitol ile birlikte alınmamalıdır.

Artmış alüminyum kan seviyesinden dolayı ve alüminyum kemik toksisitesi oluşabileceği için alüminyum içeren preparatlar (örn. antiasitler, fosfat bağlayıcılar) kronik bir şekilde vitamin D tıbbi ürünleri ile birlikte kullanılmamalıdır.

Kalsiyum bağlayıcı preparatların veya tiyazid diüretiklerinin yüksek dozları hiperkalsemi riskini arttırabilir.

Magnezyum içeren preparatlar (örn. antiasitler) vitamin D preparatları ile beraber alınmamalıdır çünkü hipermagnezemi oluşabilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PARİKALSİ hamilelikte ve doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda önerilmemektedir.

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. İnsanlardaki kullanımında potansiyel risk bilinmemektedir bundan dolayı PARİKALSİ kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon Dönemi

Sıçanlardaki çalışmalar parikalsitolün süte geçtiğini göstermiştir. Parikalsitolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.

Emziren annede ilacın annedeki önemi dikkate alınarak emzirmenin veya ilacın kesilip kesilmeyeceği kararının verilmesi gereklidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen Etkiler

Parikalsitol ile Faz II, III ve IV klinik çalışmalarda yaklaşık 600 hasta tedavi edilmiştir. Bütünüyle, parikalsitol ile tedavi edilen hastaların % 6'sı advers reaksiyonlar bildirmiştir.

Parikalsitol tedavisi ile ilişkilendirilen en yaygın advers reaksiyon hastaların % 4.7'sinde oluşan hiperkalsemidir. Hiperkalsemi, PTH'nın aşırı baskılanma seviyesine bağlıdır ve uygun bir doz titrasyonu ile en aza indirgenebilir.

Klinik ve laboratuvar çalışmalarda, parikalsitol ile muhtemelen ilişkili olan advers reaksiyonlar MedDRA Organ Sistem Sınıflandırması, Tercih Edilen Terim ve sıklık olarak sunulmaktadır.

Sıklık kategorileri şu şekildedir; Çok yaygın (>1/10); yaygın (>1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (>1/1.000 ila <1/100); seyrek (>1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Tercih edilen Terim
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Pnömoni, influenza, sepsis, enfeksiyon, faranjit, vajinal enfeksiyon
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil)	Yaygın olmayan	Meme kanseri
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anemi, lökopeni, lenfadenopati
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık
	Bilinmiyor	Larenjal ödem, anjiyoödem, ürtiker
Endokrin hastalıkları	Yaygın	Hipoparatiroidizm
	Yaygın olmayan	Hiperparatiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Hiperkalsemi, hiperfosfatemi
	Yaygın olmayan	Hipokalsemi, hiperkalemi, anoreksi
Psikiyatrik hastalıkları	Yaygın olmayan	Deliryum, konfüzyon, ajitasyon, insomni, sinirlilik, depersonalizasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Disgözi, baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Koma, serebrovasküler kaza, geçici iskemik atak, senkop, myoklonus, sersemlik hissi, hipoestezi, parestezi
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Konjonktivit, glokom
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kulak hastalıkları
Kardiyak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kalp durması, atriyal flutter, aritmi
Vasküler hastalıkları	Yaygın olmayan	Hipotansiyon, hipertansiyon
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları	Yaygın olmayan	Pulmoner ödem, astım, dispne, burun kanaması, öksürük
Gastrointestinal hastalıkları	Yaygın olmayan	Rektal kanama, kolit, diyare, gastrit, dispepsi, disfaji, konstipasyon, bulantı, kusma, abdominal rahatsızlık, ağız kuruluğu, gastrointestinal bozukluk
	Bilinmiyor	Gastrointestinal kanama
Deri ve deri altı doku hastalıkları	Yaygın	Pruritus
	Yaygın olmayan	Bülöz dermatit, alopesi, hirsutizm, döküntü, hiperhidroz
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Yaygın olmayan	Artralji, eklem sertliği, sırt ağrısı, kas çekilmesi, miyalji
Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Yaygın olmayan	Erektile disfonksiyon, meme ağrısı

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	Yaygın olmayan	Yürüme güçlüğü, ödem, periferik ödem, ağrı, enjeksiyon bölgesinde ağrı, ateş, göğüs ağrısı, asteni, halsizlik, ağırlaşan durum, susuzluk
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Uzamış kanama süresi, artmış aspartat aminotransferaz, anormal laboratuvar testleri, kiloda azalma

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

PARİKALSİ'nin aşırı dozu hiperkalsemi, hiperkalsuri, hiperfosfatemi ve PTH'nin aşırı baskılanmasına yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Parikalsitol belirgin bir şekilde diyaliz ile uzaklaştırılmaz. Klinik olarak anlamlı hiperkalsemisi olan hastaların tedavisi için PARİKALSİ dozu derhal azaltılmalı ya da kesilmeli, düşük kalsiyumlu diyet uygulanmalı, kalsiyum desteği kesilmeli, hasta mobilize edilmeli, sıvı ve elektrolit dengesizliklerine dikkat edilmeli, elektrokardiyografik anormallikler değerlendirilmeli (dijital alan hastalarda kritik önem taşır) ve hemodiyaliz ya da gerekirse kalsiyumsuz bir diyalizat ile periton diyalizi uygulanmalıdır.

Serum kalsiyum düzeyleri normale döndüğünde PARİKALSİ tedavisine en düşük dozda tekrar başlanabilir. Serum kalsiyum düzeyleri sürekli olarak ve önemli derecede yüksek ise farklı alternatif tedaviler uygulanabilir. Bu tedavilere fosfat ve kortikosteroid gibi ilaçlar ve idrar atılımının uyarılması dahildir.

PARİKALSİ enjeksiyonluk çözelti, yardımcı madde olarak 623.400 mg propilen glikol içerir. Yüksek dozlardaki uygulama sonrası izole vakalarda Merkezi Sinir Sistemi depresyonu, hemoliz ve laktik asidoz, propilen glikol ile ilişkili toksik etki olarak bildirilmiştir. Propilen glikol diyaliz işlemi sırasında elimine edildiği için bu etkilerin PARİKALSİ uygulamasında bulunması beklenmemesine rağmen doz aşımı durumlarındaki toksik etki riski dikkate alınmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Anti-Paratiroid İlaçlar
ATC kodu: H05BX02

Etki Mekanizması

Parikalsitol, kalsitriolün yan zincirindeki (D2) ve A (19-nor) halkasındaki değişimlerle sentetik, biyolojik olarak aktif bir D vitamini analogudur. Kalsitrolden farklı olarak,

parikalsitol selektif D vitamini reseptörü (VDR) aktivatörüdür. Parikalsitol paratiroid bezlerdeki VDR'yi, barsaklardaki VDR'yi artırmadan selektif olarak upregüle eder ve kemik rezorpsiyonu üzerinde daha az aktiviteye sahiptir. Parikalsitol aynı zamanda paratiroid bezlerindeki kalsiyuma duyarlı reseptörleri de upregüle eder. Sonuç olarak, parikalsitol, paratiroid proliferasyonunu inhibe ederek ve PTH sentezini ve sekresyonunu azaltarak, kalsiyum ve fosfor düzeyleri üzerinde minimal bir etkiyle paratiroid hormon (PTH) düzeylerini düşürür ve kemik hacmini sürdürmek ve mineralizasyon yüzeylerini artırmak için kemik hücreleri üzerinde doğrudan etki gösterebilir. Kalsiyum ve fosfor homeostazının normalizasyonu ile anormal PTH düzeylerinin düzeltilmesi, kronik böbrek hastalığı ile bağlantılı metabolik kemik hastalığını önleyebilir veya tedavi edebilir.

Klinik Çalışmalar

Pcdiyatrik hastalar:

Parikalsitolün güvenliliği ve etkililiği, 5-19 yaş arasında hemodiyalizdeki son dönem böbrek hastalığı olan 29 pcdiyatrik hastanın 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında incelenmiştir. Çalışmada parikalsitol ile tedavi edilen hastalardan en genç altısı 5-12 yaşları arasındadır. Parikalsitolün başlangıç dozu sırasıyla; bazal iPTH seviyesi 500 pg/mL'den az olanlarda haftada üç kez 0.04 mikrogram /kg veya bazal iPTH seviyesi $\geq$ 500 pg/mL olanlarda haftada üç kez 0.08 mikrogram /kg'dır. Serum iPTH, kalsiyum ve kalsiyum fosfor çarpımı (CaxP) seviyelerine göre parikalsitol dozu 0.04 mikrogram/kg'lık artışlarla ayarlanmıştır.

Parikalsitol ile tedavi edilen hastaların % 67'si ve plasebo ile tedavi edilen hastaların % 14'ü tedaviyi tamamlamıştır. Parikalsitol grubundaki hastaların % 60'ı ile plasebo grubundaki hastaların % 21'i, bazal iPTH düzeyine göre arka arkaya iki kez % 30'luk düşüş göstermiştir. Plasebo hastalarının % 71'i iPTH seviyelerindeki aşırı yükselmelerden dolayı çalışmaya devam etmemiştir.

Parikalsitol grubunda veya plasebo grubunda kimsede hiperkalsemi gelişmemiştir. 5 yaşın altındaki hastalar için veri mevcut değildir.

Karaciğer yetmezliği:

Parikalsitol (0.24 mikrogram/kg) durumu hafif (n=5) ve orta şiddetli (n=5) hepatik bozukluğu (Child-Pugh metodunda belirtildiği gibi) alan hastalar ile normal karaciğer fonksiyonu (n=10) olanlarda karşılaştırıldı. Bağlanmış durumdaki parikalsitolün farmakokinetiği bu çalışmada değerlendirilen karaciğer fonksiyon aralığı boyunca benzer niteliktedir.

Böbrek yetmezliği:

Parikalsitol farmakokinetiği hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) gerektiren Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY Evre 5) hastalarında incelenmiştir. Hemodiyaliz işleminin parikalsitol eliminasyonu üzerinde temel bir etkisi bulunmamaktadır. Fakat sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY Evre 5) hastaları azalmış klirens (KL) ve artmış yarı ömür göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

PARİKALSİ, IV formülasyon olduğundan geçerli değildir.

Dağılım:

Parikalsitolün farmakokinetiği hemodiyaliz gereken Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) alan hastalarda araştırılmıştır. PARİKALSİ intravenöz bolus enjeksiyonla uygulanır. 0.04 ile 0.24 mikrogram/kg arasındaki dozlarda verildikten iki saat sonra parikalsitol konsantrasyonları hızla düşer; ardından, parikalsitol konsantrasyonları yaklaşık 15 saatlik bir ortalama yarı-ömürle, log-lineer biçimde düşme gösterir. Çoklu uygulama sonrası parikalsitol birikimi gözlenmemiştir.

Parikalsitol büyük ölçüde plazma proteinlerine bağlanır (>% 99). Sağlıklı bireylerde sabit durum dağılım hacmi yaklaşık 23.8 L'dir. Hemodiyaliz (HD) ve periton diyalizi (PD) gerektiren Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Evre 5 hastalarında 0.24 mikrogram/kg parikalsitol dozunu takiben ortalama sanal dağılım hacmi 31 L – 35 L arasındadır.

Metabolizma:

İdrar ve dışkıda bazı bilinmeyen metabolitler saptanırken, idrarda parikalsitole rastlanmamıştır. Bu metabolitler karakterize edilmemiş ve tanımlanmamıştır. Bu metabolitlerin birlikte üriner radyoaktivitenin % 51'inde ve fetal radyoaktivitenin % 59'unda payı bulunmaktadır. Parikalsitolün in vitro plazma protein bağlanması kapsamlıdır (> % 99.9) ve 1 ila 100 ng/mL konsantrasyon aralığında doymamıştır.

Eliminasyon:

Parikalsitol primer olarak hepatobiliyer atılımla elimine edilir. Sağlıklı kişilerde radyoaktif dozun % 74'ü dışkıdan atılırken yalnızca % 16'sı idrarda bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde 0.04-0.16 mikrogram/kg'lık doz aralığında parikalsitolün ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5-7 saattir.

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Evre 5 Hastalarında Tek 0.24 mikrogram/kg IV Bolus Dozundan sonra Parikalsitol Farmakokinetik Parametreleri (Ortalama ± SD)		
	KBY Evre 5 - Hemodiyaliz (n=14)	KBY Evre 5 - Peritoneal Diyalizi (n=8)
C_{maks} (ng/mL)	1.680±0.511	1.832±0.315
EAA0-∞ (ng·h/mL)	14.51±4.12	16.01±5.98
β (1/h)	0.050±0.023	0.045±0.026
$t_{1/2}$ (h)*	13.9±7.3	15.4±10.5
KL (l/h)	1.49±0.60	1.54±0.95
Vd β (l)	30.8±7.5	34.9±9.5

*harmonik ortalama ± psödo standart sapma

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik: Parikalsitol farmakokinetiği 65 yaşın üzerindeki geriatrik hastalarda araştırılmamıştır.

Pediyatrik: Parikalsitol farmakokinetiği 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda araştırılmamıştır.

Cinsiyet: Parikalsitol farmakokinetiği cinsiyete bağlı değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

CD-1 farelerindeki 104-haftalık bir karsinogenisite çalışmasında, 1, 3, 10 mikrogram/kg

dozlarında (14 mikrogramlık insan dozundaki EAA'nin 2-15 katı, 0.24 mikrogram/kg'a eşdeğer dozlarda) subkutan yoldan verildiğinde, uterus leiomyoma ve leiomyosarkom insidansında bir artış gözlemlenmiştir. Uterus leiomyoma insidansı oranı, en yüksek doz olan 10 mikrogram/kg dozunda anlamlı ölçüde farklıdır.

Sıçanlarda yapılan 104-haftalık bir karsinogenesis çalışmasında, 0.15, 0.5, 1.5 mikrogram/kg [14 mikrogram/kg'lık (0.24 mikrogram/kg) insan dozunun EAA'sının <1 – 7 katı] subkutan dozlarında benign adrenal feokromositoma insidansında bir artış olmuştur. Sıçanlarda artmış feokromositoma insidansı, parikalsitolün kalsiyum homeostazını değiştirmesiyle ilgili olabilir.

Kemirgen ve köpeklerdeki doz tekrarlı toksikoloji çalışmalarındaki belli başlı bulgular genellikle parikalsitolün kalsemik aktivitesine atfedilmektedir. Hiperkalsemi ile tam olarak ilişkili olmayan etkiler arasında, köpeklerde düşük akyuvar sayımları ve timik atrofi, ayrıca APTT değerlerinde bozulmalar (köpeklerde yüksek, sıçanlarda düşük) bulunmaktadır.

Parikalsitolün klinik çalışmalarında beyaz kan hücrelerinde değişiklikler saptanmamıştır.

Parikalsitol sıçanlarda fertilitiyi etkilememiştir ve sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik aktivite kanıtı bulunmamıştır. Hayvanlarda gebelik süresince uygulanan diğer vitamin D preparatlarının yüksek dozları teratojenize yol açmıştır. Parikalsitol, maternal toksik dozlarda alındığında fetal yaşanabilirliği etkilemektedir ve yeni doğan sıçanlarda peri- natal ve post-natal mortalitede belirgin bir artışa neden olmaktadır.

Parikalsitol, bir takım *in-vivo* ve *in-vitro* genotoksisite miktar tayininde genotoksik potansiyel göstermemiştir.

Kemirgenlerdeki karsinogenez çalışmaları insanlardaki kullanıma ilişkin özel bir risk göstermemiştir.

Parikalsitol uygulanan dozlar ve/veya parikalsitole sistemik maruziyet, terapötik dozlar/sistemik maruziyetten biraz daha fazlaydı.

Parikalsitolün vücut yüzeyine göre [mcg/m²] insanda önerilen (14 mikrogram-0.24 mikrogram/kg) dozun 13 katına eşdeğer olan 20 mikrogram/kg intravenöz dozunda sıçanlarda fertilité (erkek veya dişi) üzerinde etkisi yoktur.

Parikalsitolün vücut yüzeyine göre [mcg/m²] insanda önerilen 0.24 mikrogram/kg dozun 0.5 katına eşdeğer olan dozda tavşanlara ve insanda önerilen 0.24 mikrogram/kg dozun (maruziyetin plazma düzeylerine göre) 2 katına eşdeğer olan dozda sıçanlara verildiğinde fetal viabilitede minimal (%5) azalmalara neden olduğu gösterilmiştir. Test edilen en yüksek dozda (sıçanlarda haftada 3 defa 20 mikrogram/kg, vücut yüzey alanına göre insandaki 0.24 mikrogram/kg dozunun 13 katı) maternal olarak toksik dozlarda (hiperkalsemi) yeni doğan sıçanlara mortalitede anlamlı bir artış olmuştur. Yavruların gelişiminde başka etkiler gözlenmemiştir. Parikalsitol test edilen dozlarda teratojenik değildir.

Parikalsitol *in vitro* olarak metabolik aktivite olsun ya da olmasın mikrobiyal mutagenез tayininde (Ames Tayini), fare lenfoması mutagenез tayininde (L5178Y) veya bir insan lenfoması hücre kromozom abrazyon tayininde genetik toksisite göstermemiştir. Bir *in vivo* fare mikronükleus tayininde genetik toksisite kanıtı yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol
Propilen glikol
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Propilen glikol, heparin ile etkileşir ve etkisini nötralize eder. PARİKALSİ enjeksiyonluk çözelti yardımcı madde olarak propilen glikol içerir ve heparinden farklı bir enjeksiyon setinden uygulanmalıdır.

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 2 mL'lik renksiz Tip I otopul cam ampulde 5 adetlik ambalajda piyasaya sunulmaktadır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Parenteral ilaç ürünleri solüsyon ve ambalajın izin verdiği ölçüde partiküllü madde ve renk değişimi yönünden gözle incelenmelidir. Çözelti berrak ve renksizdir.

TEK KULLANIMLIKTIR. KULLANILMAYAN KISMI ATILMALIDIR.

Geçerli olduğu takdirde kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmada İlaç San. ve Tic. A.Ş.
İnönü Mah. Kayışdağı Cad. Dem Plaza No:172
34755 Ataşehir / İSTANBUL
Tel: 0216 577 80 25
Faks: 0216 577 80 24

8. RUHSAT NUMARASI

2015/552

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 06.07.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ