

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zemplar® 5 Mikrogramm/ml Injektionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeweils 1 ml Injektionslösung enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol.

Jede 1-ml-Ampulle enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol.

Jede 2-ml-Ampulle enthält 10 Mikrogramm Paricalcitol.

Jede 1-ml-Durchstechflasche enthält 5 Mikrogramm Paricalcitol.

Jede 2-ml-Durchstechflasche enthält 10 Mikrogramm Paricalcitol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Ethanol (20 Vol.-%) und Propylenglykol (30 Vol.-%)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Eine klare und farblose, wässrige Lösung, frei von sichtbaren Partikeln

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Paricalcitol ist indiziert bei Erwachsenen zur Prävention und Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung Stadium 5, die hämodialysepflichtig sind.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

*Erwachsene*

1) Die Initialdosis sollte anhand des Parathormon (PTH)-Spiegels vor Therapiebeginn berechnet werden:

Die Initialdosis von Paricalcitol basiert auf folgender Formel:

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

oder

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

Paricalcitol wird intravenös als Bolus-Injektion nicht häufiger als jeden zweiten Tag zu einem beliebigen Zeitpunkt während der Dialyse angewendet.

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

2) Titrationsdosis:

Der derzeit akzeptierte Zielbereich des PTH-Spiegels bei Dialysepatienten mit Nierenversagen im Endstadium ist nicht höher als der 1,5- bis 3-fache nicht-urämische obere Grenzwert des Normalwerts, 15,9 bis 31,8 pmol/l, (150-300 pg/ml) für intaktes PTH. Engmaschiges Monitoring und individuelle Dosistitration sind notwendig, um entsprechende physiologische Endpunkte zu erreichen. Wenn Hypercalcämie oder ein dauerhaft erhöhtes korrigiertes Calcium-Phosphat-Produkt größer als 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>) festgestellt wird, sollte die Dosierung von Paricalcitol reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden, bis sich die Parameter wieder normalisiert haben. Dann erst sollte die Paricalcitol-Therapie in einer niedrigeren Dosierung wieder aufgenommen werden. Wenn die PTH-Spiegel infolge der Therapie sinken, kann es notwendig werden, die Dosierung zu reduzieren.

Die folgende Tabelle zeigt eine Empfehlung zur Dosistitration:

Empfohlene Dosierungsrichtlinien (Dosisanpassungen in Abständen von 2 bis 4 Wochen)	
iPTH-Spiegel im Vergleich zum Ausgangsbefund	Dosisanpassung von Paricalcitol
gleichbleibend oder ansteigend	erhöhen um 2 – 4 Mikrogramm
Abnahme um < 30 %	erhöhen um 2 – 4 Mikrogramm
Abnahme um ≥ 30 %, ≤ 60 %	beibehalten
Abnahme um > 60 %	reduzieren um 2 – 4 Mikrogramm
iPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	reduzieren um 2 – 4 Mikrogramm

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

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

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

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zemplar wurden bei Kindern nicht untersucht. Daten für Kinder unter 5 Jahren liegen nicht vor. Die zurzeit verfügbaren Daten für Kinder werden im Abschnitt 5.1 beschrieben, es kann aber keine Empfehlung für die Dosierung bei Kindern gegeben werden.

#### *Ältere Patienten*

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

#### Art der Anwendung

Zemplar-Injektionslösung wird über einen Hämodialysezugang verabreicht.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Vitamin-D-Intoxikation

Hypercalcämie

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

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

Wenn eine klinisch signifikante Hypercalcämie auftritt, und der Patient einen calciumhaltigen Phosphat-Binder erhält, sollte die Dosierung dieses calciumhaltigen Phosphat-Binders reduziert oder die Behandlung unterbrochen werden.

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

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

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

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

#### *Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen*

Eine Dosis von 40 Mikrogramm dieses Arzneimittels, angewendet bei einem Erwachsenen mit einem Körpergewicht von 70 kg würde einer Exposition von etwa 18 mg/kg Ethanol entsprechen, was zu einem Anstieg der Blutalkoholkonzentration (BAK) von ungefähr 3 mg/100 ml führen kann.

Zum Vergleich: Bei einem Erwachsenen, der ein Glas Wein oder 500 ml Bier trinkt, beträgt die BAK wahrscheinlich ungefähr 50 mg/100 ml.

Die Anwendung zusammen mit Arzneimitteln, die z. B. Propylenglycol oder Ethanol enthalten, kann zur Akkumulation von Ethanol führen und Nebenwirkungen verursachen, insbesondere bei kleinen Kindern mit niedriger oder unreifer Stoffwechsellkapazität.

Ein gesundheitliches Risiko besteht u.a. bei Schwangeren, Stillenden und Alkoholkranken.

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

Mit Paricalcitol-Injektionslösung wurden keine spezifischen Interaktionsstudien durchgeführt. Jedoch wurde mit der Kapselformulierung eine Interaktionsstudie mit Ketoconazol und Paricalcitol durchgeführt.

#### *Ketoconazol*

Ketoconazol ist ein bekannter 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 anderen Vitamin-D-Analoga verantwortlich sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Paricalcitol mit Ketoconazol ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirkung einer Mehrfachgabe von Ketoconazol auf die Pharmakokinetik von Paricalcitol-Kapseln wurde bei gesunden Probanden untersucht, wobei Ketoconazol in Dosen von 200 mg, zweimal täglich über 5 Tage verabreicht

wurde. Die  $C_{max}$  für 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. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass nach einer oralen Verabreichung von Paricalcitol eine maximale Erhöhung der  $AUC_{0-\infty}$  für Paricalcitol, hervorgerufen durch eine Wechselwirkung mit Ketoconazol, um mehr als das Zweifache nicht wahrscheinlich ist.

Spezifische Interaktionsstudien mit einer Paricalcitol-Injektionslösung wurden nicht durchgeführt. Die Toxizität von Digitalis wird durch eine Hypercalcämie jeglicher Ursache potenziert. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Digitalis gleichzeitig mit Paricalcitol verordnet wird (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

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

Aluminiumhaltige Arzneimittel (z. B. Antazida, Phosphat-Binder) sollten nicht dauerhaft gemeinsam mit Vitamin-D-Arzneimitteln angewendet werden, da erhöhte Aluminium-Blutspiegel und Knochentoxizität durch Aluminium auftreten können.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Es gibt keine oder nur limitierte Daten bezüglich der Anwendung von Paricalcitol bei schwangeren Frauen.

Studien an Tieren haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Es wird nicht empfohlen Zemplar während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Verhütungsmittel nehmen, anzuwenden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Paricalcitol/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Verfügbare pharmakodynamische/toxikologische Daten bei Tieren haben eine Ausscheidung von Paricalcitol/Metaboliten über die Milch gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 für Details).

Ein Risiko für Neugeborene/Kleinkinder kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen beendet oder die Zemplar-Therapie unterbrochen/abgesetzt wird, unter der Berücksichtigung der Vorteile des Stillens für das Kind und der Vorteile der Therapie für die Frau.

##### Fertilität

Studien an Tieren haben keinen Effekt von Paricalcitol auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Nach der Verabreichung von Zemplar können Schwindelgefühle auftreten, was einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder Fähigkeit, Maschinen zu bedienen, haben kann (siehe Abschnitt 4.8).

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Ungefähr 600 Patienten wurden in klinischen Studien der Phase II/III/IV mit Paricalcitol behandelt. Insgesamt berichteten 6 % der mit Paricalcitol behandelten Patienten über Nebenwirkungen.

Die häufigste Nebenwirkung der Therapie mit Paricalcitol war Hypercalcämie, die bei 4,7 % der Patienten auftrat. Hypercalcämie tritt vor allem im Zusammenhang mit Übersuppression von PTH auf und kann durch richtige Dosistitrierung minimiert werden.

##### Tabellarische Darstellung der Nebenwirkungen

Möglicherweise mit Paricalcitol in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse, und zwar sowohl klinische Ereignisse als auch auffällige Laborwerte, sind in der nachstehenden Tabelle gemäß MedDRA nach Organsystem, Art und Häufigkeit aufgelistet. Folgende Häufigkeitsangaben werden verwendet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Organsystem	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sepsis, Pneumonie, Infektionen, Pharyngitis, vaginale Infektionen, Influenza	Gelegentlich
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Mamma-Karzinom	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie, Leukopenie, Lymphadenopathie	Gelegentlich

Organsystem	Nebenwirkungen	Häufigkeit
Erkrankungen des Immunsystems	Hypersensitivität	Gelegentlich
	Kehlkopfödeme, Angioödem, Urtikaria	Nicht bekannt*
Endokrine Erkrankungen	Hypoparathyreoidismus	Häufig
	Hyperparathyreoidismus	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypercalcämie, Hyperphosphatämie	Häufig
	Hyperkaliämie, Hypocalcämie, Anorexie	Gelegentlich
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrheitszustände, Delirium, Depersonalisation, Agitation, Schlaflosigkeit, Nervosität	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Geschmacksstörungen	Häufig
	Koma, cerebraler Insult, transiente ischämische Attacke, Synkope, Myoklonie, Hypoästhesie, Parästhesien, Schwindel	Gelegentlich
Augenerkrankungen	Glaukom, Konjunktivitis	Gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Ohrenbeschwerden	Gelegentlich
Herzkrankungen	Herzstillstand, Arrhythmie, Vorhofflimmern	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	Hypertonie, Hypotonie	Gelegentlich
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	Lungenödem, Asthma, Dyspnoe, Epistaxis, Husten	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Rektale Hämorrhagie, Colitis, Durchfall, Gastritis, Dyspepsie, Schluckstörung, Bauchschmerzen, Obstipation, Übelkeit, Erbrechen, Mundtrockenheit, Magenbeschwerden	Gelegentlich
	Gastrointestinale Hämorrhagie	Nicht bekannt*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Pruritus	Häufig
	Bläschenbildung, Alopezie, Hirsutismus, Hautausschlag, Hyperhidrose	Gelegentlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Gelenksteifigkeit, Rückenschmerzen, Muskelzuckungen, Myalgie	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, erektile Dysfunktion	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gangstörung, Ödeme, periphere Ödeme, allgemeine Schmerzen, Schmerzen an der Injektionsstelle, Fieber, Brustschmerzen, Verschlimmerung von Beschwerden, Asthenie, Unwohlsein, Durst	Gelegentlich
Untersuchungen	Verlängerte Blutungszeit, Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase, auffällige Laborwerte, Gewichtsverlust	Gelegentlich

\*Die Häufigkeit von Nebenwirkungen, die nach Markteinführung berichtet wurden, ist nicht abschätzbar und wurde mit „Nicht bekannt“ angegeben.

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

#### **Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de/>

#### **4.9 Überdosierung**

Es ist kein Fall von Überdosierung berichtet worden.

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

Im Falle einer Überdosierung sollten Hinweise und Symptome einer Hypercalcämie (Calciumgehalt im Serum) überwacht und dem Arzt berichtet werden. Die erforderliche Behandlung sollte eingeleitet werden.

Es kommt durch die Dialyse zu keiner signifikanten Entfernung von Paricalcitol. Die Behandlung von Patienten mit klinisch signifikanter Hypercalcämie besteht aus einer sofortigen Dosisreduktion oder einem Abbruch der Therapie mit Paricalcitol und beinhaltet eine calciumarme Diät, das Absetzen von calciumhaltigen Nahrungsergänzungsmitteln, die Mobilisierung des Patienten, die Beachtung der Flüssigkeitshaushalt- und Elektrolytungleichgewichte, eine Bewertung von elektrokardiographischen Anomalien (kritisch bei Patienten, die Digitalis einnehmen) und gegebenenfalls Häm- oder Peritoneal-Dialyse mit einem Calcium-freien Dialysat.

Wenn sich der Serum-Calcium-Spiegel wieder normalisiert hat, kann gegebenenfalls die Paricalcitol-Behandlung mit niedriger Dosierung wieder aufgenommen werden. Falls anhaltend und deutlich erhöhte Calciumspiegel im Serum auftreten, gibt es verschiedene therapeutische Alternativen, die in Betracht gezogen werden können. Diese schließen den Gebrauch von Arzneimitteln wie Phosphate und Kortikosteroide ein, genauso wie Maßnahmen zur Induzierung einer Diurese.

Zemplar Injektionslösung enthält 30 Vol.-% Propylenglykol als sonstigen Bestandteil. In Einzelfällen sind ZNS-Depression, Hämolyse und Laktatazidose als toxische Nebenwirkungen bei Anwendung von hohen Dosen Propylenglykol aufgetreten. Auch wenn diese Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Zemplar therapiert werden, nicht zu erwarten sind, da Propylenglykol durch den Dialyseprozess ausgeschieden wird, muss das Risiko des Auftretens dieser toxischen Nebenwirkungen bei Überdosierung in Betracht gezogen werden.

## 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 kann außerdem den Calcium-empfindlichen Rezeptor (CaSR) in der Nebenschilddrüse hochregulieren.

Als Ergebnis reduziert Paricalcitol den Parathormon(PTH)-Spiegel durch Hemmung der Nebenschilddrüsenproliferation und Erniedrigung der PTH-Synthese und -Sekretion, bei minimalen Auswirkungen auf die Calcium- und Phosphat-Spiegel, und kann daher 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 der Phosphat-Homöostase, kann die metabolische Knochenkrankung, die mit einem chronischen Nierenversagen verbunden ist, verhindern oder behandeln.

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit einer Paricalcitol-Injektion wurden in einer 12-wöchigen randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie an 29 pädiatrischen Hämodialyse-Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz im Alter von 5 bis 19 Jahren untersucht. Die sechs jüngsten mit Paricalcitol behandelten Patienten der Studie waren 5 – 12 Jahre alt. Die Initialdosis von Paricalcitol war 0,04 µg/kg 3-mal pro Woche, basierend auf einem Parathormon-(iPTH)-Spiegel von weniger als 500 pg/ml vor Therapiebeginn oder entsprechend 0,08 µg/kg 3-mal pro Woche, basierend auf einem Parathormon(iPTH)-Spiegel von  $\geq$  500 pg/ml vor Therapiebeginn. Die Dosierung von Paricalcitol wurde in 0,04-µg/kg-Schritten angepasst, basierend auf den Serum-Spiegeln von iPTH, Calcium und Calcium-Phosphat-Produkt. 67 % der mit Paricalcitol behandelten Patienten und 14 % der mit Placebo behandelten Patienten haben die Studie vollständig abgeschlossen. 60 % der Patienten der Paricalcitol-Gruppe, im Vergleich zu 21 % der Patienten der Placebo-Gruppe, hatten 2 aufeinanderfolgende 30%ige Absenkungen des iPTH-Ausgangsspiegels. 71 % der Placebo-Patienten wurden aufgrund eines übermäßigen Anstiegs des iPTH-Spiegels nicht weiterbehandelt. Keiner der Patienten der Paricalcitol-Gruppe oder der Placebo-Gruppe entwickelte eine Hypercalcämie. Es liegen keine Daten für Kinder unter 5 Jahren vor.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Verteilung

Die Pharmakokinetik von Paricalcitol wurde bei hämodialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD-Stadium 5) untersucht. Paricalcitol wird als intravenöse Bolus-Injektion angewendet. Innerhalb von 2 Stunden nach Anwendung von Dosen zwischen 0,04 bis 0,24 Mikrogramm/kg sinkt die Paricalcitol-Konzentration rasch ab. Anschließend sinkt die Paricalcitol-Konzentration logarithmisch mit einer mittleren Halbwertszeit von etwa 15 Stunden ab. Nach Mehrfachgabe konnte keine Akkumulation von Paricalcitol festgestellt werden. *In vitro* war die Plasmaproteinbindung von Paricalcitol sehr hoch (> 99,9 %) und über einen Konzentrationsbereich von 1 bis zu 100 ng/ml nicht zu sättigen.

#### Biotransformation

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

Pharmakokinetische Eigenschaften von Paricalcitol bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (0,24 Mikrogramm/kg Dosis)		
Parameter	N	Werte (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)
C <sub>max</sub> (5 min nach Bolus)	6	1.850 $\pm$ 664 (pg/ml)

Pharmakokinetische Eigenschaften von Paricalcitol bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (0,24 Mikrogramm/kg Dosis)		
Parameter	N	Werte (Mittelwert ± Standardabweichung)
AUC <sub>0-∞</sub>	5	27.382 ± 8.230 (pg·h/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (l/h)
V <sub>ss</sub>	5	6 ± 2 (l)

#### Elimination

Gesunden Probanden wurde in einer Studie ein i.v.-Bolus von 0,16 Mikrogramm/kg <sup>3</sup>H-Paricalcitol (n = 4) verabreicht. Die Plasma-radioaktivität 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 war.

#### Spezielle Bevölkerungsgruppen

##### Geschlecht, Rasse und Alter

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

##### Leberfunktionsstörung

Die Konzentration von ungebundenem Paricalcitol ist bei Patienten mit geringgradiger und mittelgradiger Leberfunktionsstörung gleich hoch wie bei gesunden Personen. Eine Dosisanpassung ist bei diesen Patienten nicht nötig. Für Patienten mit hochgradiger 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 kalzämische Aktivität von Paricalcitol zurückführen. Effekte, die nicht sicher auf die Hypercalcämie zurückzuführen sind, waren Leukopenie und Thymusatrophie bei Hunden und veränderte aktivierte partielle Prothrombinzeit (APTT) (erhöht bei Hunden, erniedrigt bei Ratten). Änderungen der weißen Blutkörperchen wurden in klinischen Studien mit Paricalcitol nicht festgestellt.

Paricalcitol beeinflusste die Fruchtbarkeit von männlichen oder weiblichen Ratten nicht. Auch konnte bei Ratten und Kaninchen kein Hinweis auf teratogene Aktivität 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 zeigte kein genotoxisches Potenzial für Paricalcitol.

Karzinogenitätsstudien bei Nagetieren ließen keine besonderen Risiken für die Anwendung am Menschen erkennen.

Die verabreichten Dosen und/oder die systemische Exposition von Paricalcitol waren geringgradig höher als therapeutische Dosen/systemische Exposition.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethanol (20 Vol.-%)  
 Propylenglykol (30 Vol.-%)  
 Wasser für Injektionszwecke

### 6.2 Inkompatibilitäten

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

Propylenglykol interagiert mit Heparin und neutralisiert dessen Wirkung. Zemplar Injektionslösung enthält als sonstigen Bestandteil Propylenglykol und sollte über eine andere Zuspritzstelle als Heparin appliziert werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre – Durchstechflasche

2 Jahre – Ampulle

Nach dem Öffnen sofort verbrauchen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Jede Typ-1-Ampulle aus Glas enthält 1 ml oder 2 ml Injektionslösung.

Jede Typ-1-Durchstechflasche aus Glas enthält 1 ml oder 2 ml Injektionslösung.

Erhältliche Packungen von Zemplar:

Eine Packung enthält 5 Ampullen mit jeweils 1 ml Injektionslösung.

Eine Packung enthält 5 Ampullen mit jeweils 2 ml Injektionslösung.

Eine Packung enthält 5 Durchstechflaschen mit jeweils 1 ml Injektionslösung.

Eine Packung enthält 5 Durchstechflaschen mit jeweils 2 ml Injektionslösung.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **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 Einmalanwendung.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstraße

67061 Ludwigshafen

Deutschland

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

60822.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 16. Dezember 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Oktober 2007

### **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2020

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

---

LAB-10014