

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 Mikrogramm Weichkapseln*

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup> 2 Mikrogramm Weichkapseln*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 Mikrogramm Weichkapseln*

Jede Weichkapsel enthält 1 Mikrogramm Paricalcitol.

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 1 Mikrogramm Weichkapseln*

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

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup> 2 Mikrogramm Weichkapseln*

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

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup>* ist indiziert bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten, im Alter von 10 bis 16 Jahren, zur Prävention und Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus, assoziiert mit chronischer Nierenerkrankung CKD-Stadien 3 und 4.

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup>* ist indiziert bei erwachsenen Patienten zur Prävention und Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus, assoziiert mit chronischer Nierenerkrankung CKD-Stadium 5, bei Patienten, die mit Hämodialyse oder Peritonealdialyse behandelt werden.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Chronische Nierenerkrankung (CKD) der Stadien 3 und 4

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup>* wird einmal am Tag, entweder täglich oder dreimal pro Woche an jedem zweiten Tag, eingenommen.

#### *Initialdosis*

Die initiale Dosis wird anhand des intakten Parathormon(iPTH)-Spiegels vor Therapiebeginn ermittelt.

**Tabelle 1: Initialdosis**

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 verabreicht werden.

# Paricalcitol-ratiopharm® Weichkapseln

**ratiopharm**

## Dosistitration

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

**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 <sup>1</sup>
Gleichbleibend oder ansteigend	Erhöhen um 1 Mikrogramm	Erhöhen um 2 Mikrogramm
Abnahme um < 30 %		
Abnahme um ≥ 30 %, ≤ 60 %	Beibehalten	Beibehalten
Abnahme um > 60%	Reduzieren <sup>2</sup> um 1 Mikrogramm	Reduzieren <sup>2</sup> um 2 Mikrogramm
iPTH < 60 pg/ml (7 pmol/l)		

<sup>1</sup> Diese Dosis darf höchstens jeden zweiten Tag verabreicht werden.

<sup>2</sup> 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 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (4,4 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) 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. Wurde die Behandlung unterbrochen, dann sollte das Präparat mit niedriger 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.

## Initialdosis

Die initiale Dosis 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 Serumphosphatspiegel 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 Verabreichung von starken P450-3A-Hemmern sind die Serumcalcium- und Serumphosphatspiegel 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 der Patient kann auf einen calciumfreien Phosphatbinder umgestellt werden.

Bei einem Serumcalciumspiegel > 11,0 mg/dl (2,8 mmol/l) oder einem Calcium-Phosphat-Produkt > 70 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup>) 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. Phosphatspiegel 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).

### *Nierentransplantation*

Patienten nach Nierentransplantation mit CKD-Stadien 3 bzw. 4 und sekundärem Hyperparathyreoidismus wurden in klinischen Phase-III-Studien nicht untersucht. Nach publizierter Literatur ist der Algorithmus für die Anfangsdosis und die Titrationsdosis für Patienten nach Transplantation mit CKD-Stadium 3 bzw. 4 und sekundärem Hyperparathyreoidismus der gleiche wie für Patienten mit nativem CKD-Stadium 3 bzw. 4 und sekundärem Hyperparathyreoidismus. Die Serum-Calcium- und -Phosphatspiegel sollten nach Beginn, während Phasen der Dosisanpassung und bei gleichzeitiger Anwendung von starken Cytochrom P450-3A-Hemmern engmaschig überwacht werden.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Paricalcitol-Kapseln bei Kindern unter 10 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

## CKD-Stadien 3 und 4 (Alter 10 bis 16 Jahre)

### *Initialdosis*

Die empfohlene initiale Dosis für Paricalcitol-Kapseln ist 1 Mikrogramm dreimal pro Woche, jedoch nicht häufiger als jeden zweiten Tag eingenommen.

### *Dosistitration*

Die nachfolgende Dosierung ist anhand der iPTH-, Serumcalcium- und Serumphosphatspiegel individuell so einzustellen, dass ein iPTH-Spiegel zwischen 35 und 69 pg/ml (Stadium 3) bzw. 70 und 110 pg/ml (Stadium 4) aufrechterhalten bleibt.

Die Paricalcitol-Dosis kann alle 4 Wochen um 1 Mikrogramm erhöht werden, wobei die dreimalige Einnahme pro Woche beibehalten werden sollte. Die Dosis kann jederzeit um 1 Mikrogramm reduziert werden oder, wenn der Patient bereits eine Dosis von 1 Mikrogramm erhält, konstant beibehalten werden. Paricalcitol kann abgesetzt werden, wenn der Patient während der Einnahme von 1 Mikrogramm dreimal pro Woche eine Dosisreduktion benötigt. Die Einnahme kann wieder begonnen werden, wenn es angebracht ist. Die maximale Dosis, die in der klinischen Studie angewendet wurde, war 7 Mikrogramm.

## CKD-Stadium 5

Die Wirksamkeit von Paricalcitol bei Kindern mit einem CKD-Stadium 5 ist nicht erwiesen.

### *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<sup>®</sup>* kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

Paricalcitol darf nicht 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 verabreicht 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-Knochenerkrankung 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.

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 4.5).

Da die Toxizität von Digitalis durch eine Hypercalcämie jeglicher Ursache verstärkt wird, ist bei der gleichzeitigen Anwendung von Digitalis und Paricalcitol besondere Vorsicht geboten (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).

#### Sonstiger Bestandteil

##### Ethanol

Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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 anderen 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.

Spezifische Interaktionsstudien wurden nicht 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 Präparate (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 Knochenschädigung führen kann.

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

## 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Paricalcitol bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das 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<sup>®</sup> 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

Paricalcitol hat einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit der Paricalcitol-Kapseln wurde in drei 24-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen klinischen Studien mit insgesamt 220 erwachsenen Patienten mit CKD der Stadien 3 und 4 untersucht sowie in einer 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie bei insgesamt 88 erwachsenen Patienten mit CKD im Stadium 5 untersucht. Zusätzlich liegen Erfahrungen aus drei weiteren Studien vor, die nach der Zulassung mit Paricalcitol-Kapseln durchgeführt wurden, sowie bei Kindern Erfahrungen aus zwei Studien. Die häufigsten unerwünschten Reaktionen bei Patienten, die mit Paricalcitol behandelt wurden, waren Hypercalcämie sowie eine Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts.

In den klinischen Studien bei Patienten im Stadium 3/4 und Stadium 5 lag die Häufigkeit für Hypercalcaemie bei Paricalcitol bei 3/167 (2 %) gegenüber Placebo 0/137 (0 %) und für die Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produktes bei Paricalcitol bei 19/167 (11 %) gegenüber Placebo 8/137 (6 %).

### Tabellarische Auflistung der unerwünschten Reaktionen

Alle mit Paricalcitol in Zusammenhang stehenden unerwünschten Reaktionen sind in Tabelle 3 nach Systemorganklassen gemäß MedDRA und Häufigkeit dargestellt. 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).

**Tabelle 3: Unerwünschte Reaktionen, die mit Paricalcitol im Rahmen von klinischen Studien und nach der Markteinführung berichtet wurden**

Systemorganklasse	Häufigkeit *	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Pneumonie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit
	Nicht bekannt	Angioödem, Kehlkopfödeme
Endokrine Erkrankungen	Gelegentlich	Hypoparathyreoidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hypercalcämie, Hyperphosphatämie
	Gelegentlich	Verringerter Appetit, Hypocalcämie
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Schwindel, Geschmacksstörung, Kopfschmerzen
Herzerkrankungen	Gelegentlich	Palpitationen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Bauchbeschwerden, Oberbauchschmerzen, Obstipation, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Gastroösophageale Refluxkrankheit, Übelkeit, Erbrechen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Gelegentlich	Akne, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Gelegentlich	Muskelkrämpfe, Myalgie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Brustspannen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Asthenie, Unwohlsein, periphere Ödeme, allgemeine Schmerzen
Untersuchungen	Häufig	Erhöhung des Calcium-Phosphat-Produkts
	Gelegentlich	Erhöhung des Kreatinins im Blut <sup>†</sup> , Abnormale Leberenzyme

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

† Diese unerwünschte Reaktion wurde in Studien mit Prädialyse-Patienten beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4)

## Kinder und Jugendliche

Bei Kindern in einem Alter von 10 Jahren und älter ist das Sicherheitsprofil ähnlich zu dem, das man bei Erwachsenen sieht. Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Paricalcitol behandelt wurden, waren Hypercalcämie (4/47, 9 %), Hyperphosphatämie (2/47, 4 %), Kopfschmerz (1/47, 2 %) und Übelkeit (1/47, 2 %).

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Bei einer übermäßigen Einnahme von Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup>-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<sup>®</sup>-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), Pankreatitis, 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.

## 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 (D<sub>2</sub>) 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 Knochenkrankung verhindern oder behandeln.

#### Klinische Wirksamkeit

##### Chronische Nierenerkrankung Stadien 3-4

##### *Pivotal Studien bei Erwachsenen*

Der primäre Wirksamkeitseindpunkt 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 ( $p < 0,001$ ).

# Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup> Weichkapseln

**ratiopharm**

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).

## Pädiatrische Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit der Paricalcitol-Kapseln wurden in einer 12-wöchigen doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten, multizentrischen Studie mit pädiatrischen Patienten in einem Alter von 10 bis 16 Jahren mit CKD-Stadien 3 und 4 untersucht. Während der verblindeten Phase der Studie erhielten insgesamt 18 Patienten Paricalcitol-Kapseln und 18 Patienten Placebo. Das mittlere Alter der Patienten betrug 13,6 Jahre, 69 % waren männlich, 86 % waren Kaukasier und 8 % waren Asiaten. Zweiundsiebzig Prozent (72 %) der mit Paricalcitol behandelten Patienten und 89 % der mit Placebo behandelten Patienten beendeten die 12-wöchige verblindete Behandlungsphase.

Die initiale Dosis für Paricalcitol-Kapseln betrug 1 Mikrogramm dreimal pro Woche. Die iPTH-, Calcium- und Phosphatspiegel wurden alle 2-4 Wochen untersucht, mit dem Ziel, die Spiegel innerhalb der KDOQI-Zielbereiche für CKD-Stadien 3 und 4 zu halten. Ab der 4. Behandlungswoche wurden die Dosen ggf. alle 4 Wochen in 1-Mikrogramm-Schritten erhöht, abhängig vom beobachteten Sicherheitsprofil und den Auswertungen der laborchemischen Blutuntersuchungen. Die Dosis konnte bei Bedarf jederzeit um 1 Mikrogramm reduziert werden oder konstant beibehalten werden, wenn der Patient eine 1-Mikrogramm-Dosis erhielt. Die maximal erlaubte Dosis war 3 Mikrogramm dreimal pro Woche.

Im Anschluss an die 12-wöchige verblindete Phase wurden 13 Paricalcitol-Patienten und 16 Placebo-Patienten in einer offenen Phase mit Paricalcitol-Kapseln behandelt. Obwohl die maximal erlaubte Dosis 16 Mikrogramm dreimal pro Woche war, war die höchste eingesetzte Dosis 7 Mikrogramm dreimal pro Woche.

Der primäre Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit war der Anteil der Patienten mit CKD-Stadien 3 und 4, der zweimal hintereinander eine mindestens 30%ige Senkung des iPTH-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert erreichte. Der endgültige iPTH-Wert innerhalb der KDOQI-Zielbereiche wurde ebenfalls untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Änderungen der iPTH-Werte im Vergleich zum Ausgangswert in der pädiatrischen Studie mit CKD-Stadien 3 und 4**

Phase/Behandlung	Zweimal hintereinander eine mindestens 30%ige Senkung des iPTH-Spiegels gegenüber dem Ausgangswert	Finaler iPTH-Wert innerhalb der KDOQI-Zielbereiche*
<b>Verblindete Phase</b>		
Placebo	0/18 (0 %)	2/18 (11,1 %)
Paricalcitol	5/18 (27,8 %)**	6/18 (33,3 %)**
<b>Offene Phase</b>		
Placebo zu Paricalcitol	7/16 (43,8 %)	6/16 (37,5 %)
Paricalcitol zu Paricalcitol	5/13 (38,5 %)	2/13 (15,4 %)

\* CKD-Stadium 3: 35 bis 69 pg/ml; CKD-Stadium 4: 70 bis 110 pg/ml

\*\*  $p < 0,05$  im Vergleich zu Placebo

\*\*\*  $p = 0,128$  im Vergleich zu Placebo

Während der verblindeten Phase war der Unterschied bei der mittleren Änderung des iPTH-Spiegels von der ersten Visite zu jeder nachfolgenden Visite zwischen den Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Ähnlich war der Unterschied bei der mittleren prozentualen Änderung von der ersten Visite zu jeder nachfolgenden Visite zwischen den Gruppen statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ). Keiner der anderen sekundären Analyseparameter zur Bestimmung der Wirksamkeit zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

## Chronische Nierenerkrankung Stadium 5

### Pivotal Studie bei Erwachsenen

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt 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 ( $p < 0,001$ ).

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, placebokontrollierten 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  $\geq$  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 Erwachsenen 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 ng · h/ml (12,60 pmol·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 Erwachsenen ein mittleres scheinbares Verteilungsvolumen von 34 Litern gemessen.

### Biotransformation

Nach oraler Verabreichung einer Dosis von 0,48 Mikrogramm/kg <sup>3</sup>H-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

Paricalcitol wird hauptsächlich hepatobiliär ausgeschieden.

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*

Die Pharmakokinetik einer einzelnen 3-Mikrogramm-Dosis von Paricalcitol wurde bei pädiatrischen Patienten in einem Alter von 10 bis 16 Jahren und CKD-Stadium 3 (n = 6) und CKD-Stadium 4 (n = 6), charakterisiert. Bei Patienten mit CKD-Stadium 3 war  $C_{\max}$   $0,12 \pm 0,06$  ng/ml und  $AUC_{0-\infty}$   $2,63 \pm 0,76$  ng•h/ml. Bei Patienten mit CKD-Stadium 4 betrug  $C_{\max}$   $0,14 \pm 0,05$  ng/ml und  $AUC_{0-\infty}$   $3,12 \pm 0,91$  ng•h/ml. Die Halbwertszeit  $t_{1/2}$  von Paricalcitol betrug bei Patienten mit CKD-Stadien 3 und 4 jeweils  $13,3 \pm 4,3$  Stunden bzw.  $15,2 \pm 4,4$  Stunden.

Die Paricalcitolwerte für  $C_{\max}$ , AUC und  $t_{1/2}$  waren bei den pädiatrischen Patienten in einem Alter von 10 bis 16 Jahren für die CKD-Stadien 3 und 4 vergleichbar.

*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 Leberfunktionsspektrum 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, GFR =  $36,9$  bis  $59,1$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), CKD Stadium 4 bzw. hochgradiger Niereninsuffizienz (n = 14, GFR =  $13,1$  bis  $29,4$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und CKD Stadium 5 oder terminaler Niereninsuffizienz [n = 14 unter Hämodialyse (HD) und n = 8 unter Peritonealdialyse (PD)] untersucht. Ähnlich wie bei endogenem  $1,25$  (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> war die Pharmakokinetik von Paricalcitol nach oraler Gabe durch die Niereninsuffizienz signifikant verändert (siehe Tabelle 4). Gegenüber gesunden Probanden wiesen Patienten mit CKD der Stadien 3, 4 und 5 eine verminderte scheinbare Clearance (CL/F) sowie eine längere Halbwertszeit auf.

**Tabelle 5: Vergleich pharmakokinetischer Parameter (MW ± 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

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 speziellen 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

#### Kapselinhalt:

Mittelkettige Triglyceride

Ethanol

Butylhydroxytoluol (Ph.Eur.)

#### Kapselhülle:

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup> 1 Mikrogramm Weichkapseln*

Gelatine

Glycerol

Gereinigtes Wasser

Titandioxid (E 171)

Eisen(II,III)-oxid (E 172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup> 2 Mikrogramm Weichkapseln*

Gelatine

Glycerol

Gereinigtes Wasser

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (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<sup>®</sup> 1 Mikrogramm Weichkapseln*  
90440.00.00

*Paricalcitol-ratiopharm<sup>®</sup> 2 Mikrogramm Weichkapseln*  
90441.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. Juni 2014  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. Dezember 2016

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig