

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RECHROSİTOL® 10 mcg/2 mL I.V. enjeksiyonluk çözelti
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 doz (2 mL’inde)

Parikalsitol 10 mikrogram

Yardımcı madde(ler):

Her bir mL’de

Etanol 160 mg/mL

Propilen glikol 310,8 mg/mL

Yardımcı maddeler için 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Steril, berrak, renksiz, sulu çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RECHROSİTOL 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 aşırından daha sık verilmeyen 0,04 mcg/kg ile 0,1 mcg/kg (2,8 - 7 mcg) 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 düzeyleri 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 mcg 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 mcg arttırınız
<%30 azalma	2-4 mcg arttırınız
≥%30 ile ≤%60 arasında azalma	İdame ediniz
>%60 azalma	2-4 mcg azaltınız
iPTH <150 pg/mL	2-4 mcg azaltınız
Normalin üst sınırının 1,5 ile 3 katı (150-300 pg/mL)	İdame ediniz

Uygulama şekli

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

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Karaciğer yetmezliğı:**

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

Böbrek yetmezliğı:

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

Pediyatrik popölasyon:

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

Geriatrik popölasyon:

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

Parenteral ilaç ürünleri çözelti ve ambalajın izin verdiği ölçüde partiküllü madde ve renk değışimi yönünden incelenmelidir.

TEK KULLANIMLIKTIR. KULLANILMAYAN KISMI ATILMALIDIR.

4.3. Kontrendikasyonlar

RECHROSİTOL enjeksiyonluk çözelti, vitamin D toksisitesi, hiperkalsemi veya bu ürünün içeriklerinden birine karşı hipersensitivitesi olan hastalara verilmemelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

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.

RECHROSİTOL'ün 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. RECHROSİTOL'ün 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 parikalsitol ile birlikte reçetelendiğinde dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5)

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

- Etanol (susuz)
- RECHROSİTOL, her bir mL'sinde 160 mg etanol (susuz) içerir. Bu tıbbi üründe hacmin %16'sı kadar etanol (alkol) vardır (örneğin, her bir ampulde 320 mg'a kadar, her bir ampulde 6,4 mL biraya eşdeğer, her bir ampulde 2,7 mL şaraba eşdeğer).- Bu ilaçtaki alkol miktarının yetişkinlerde ve ergenlerde bir etkisi olması muhtemel değildir ve çocuklarda etkilerinin

farkedilmesi muhtemel değildir. Küçük çocuklarda, örneğin uyukulu hissetmek gibi bazı etkileri olabilir.

- Bu ilaçtaki alkol diğer ilaçların etkilerini değiştirebilir.
- Hamilelerde, emzirenlerde veya alkol bağımlılarında bu ilacı almadan önce doktorla veya eczacıyla konuşulmalıdır.
- Propilen glikol
 - Bu ilaç, doz başına (2 mL) 621,6 mg propilen glikol içerir.
 - Etanol gibi alkol dehidrogenazları için herhangi bir substrat ile birlikte uygulama 5 yaşından küçük çocuklarda ciddi advers etkilere neden olabilir.
 - Propilen glikolün hayvanlarda ve insanlarda üreme ve gelişimsel toksisiteye neden olduğu gösterilmemiş olsa da , fetüse geçebilir ve anne sütünde bulunmuştur. Sonuç olarak, propilen glikolün hamile veya emziren hastalara uygulanması vaka bazında değerlendirilmelidir. Renal veya hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastaların tıbbi olarak izlenmesi gerekir çünkü renal disfonksiyon (akut tubuler nekroz), akut renal yetmezlik veya karaciğer fonksiyon bozukluğu gibi çeşitli advers etkiler propilen glikol ile ilişkilendirilmiştir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

RECHROSİTOL'ün, 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 klerensini indüklemesi beklenmemektedir.

RECHROSİTOL enjeksiyonluk çözelti ile spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Ketokonazol: RECHROSİTOL 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 Cmax değeri en az etkilenmiş, fakat EAAo-∞ değeri yaklaşık olarak ikiye katlanmıştır. Parikalsitolün ortalama yarı ömrü, tek başına alındığındaki 9,8 saate kıyasla, ketokonazol varlığında 17,0 saattir (Bkz. Bölüm 5).

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

Fosfat veya vitamin D ilişkili tıbbi ürünler, artan hiperkalsemi riski ve kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P) 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 içeren 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)

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

Gebelik dönemi

Hayvan çalışmaları üreme toksisitesi göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. İnsanlardaki kullanımında potansiyel risk bilinmemektedir bundan dolayı RECHROSİTOL 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.

Üreme yeteneği/Fertilite

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

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 çalışmalarında 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'n 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 ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık	Advers Olay
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Pnömoni, influenza, sepsis, enfeksiyon, faranjit, vajinal enfeksiyon
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar (kist ve polipler dâhil)	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 hastalıklar	Yaygın olmayan	Deliryum, konfüzyon, ajitasyon, insomni, sinirlilik, depersonalizasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Disgözi, baş ağnsı
	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	Büloz 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	Eretil disfonksiyon, meme ağrısı,
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	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' ne (TÜFAM) 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

RECHROSİTOL'ün aşırı dozu hiperkalsemi, hiperkalsuri, hiperfosfatemi ve PTH'nin aşırı baskılanmasına yol açabilir (Bkz. Bölüm 4.4).

Parikalsitol belirgin bir şekilde diyaliz ile uzaklaştırılmaz. Klinik olarak anlamlı hiperkalsemisi olan hastaların tedavisi için RECHROSİTOL 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 RECHROSİTOL 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 artışının uyarılması dâhildir.

RECHROSİTOL enjeksiyonluk çözelti, yardımcı madde olarak her bir mL'sinde 310,8 mg propilen glikol içerir. Alkol benzeri semptomlara neden olabilir.

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 RECHROSİTOL uygulamasında bulunması beklenmemesine rağmen doz aşımı durumlarındaki toksik etki riski dikkate alınmalıdır.

5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: 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 şekilde artırarak düzenler 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.

Etkililik ve Güvenlilik

Pediyatrik popülasyon:

Parikalsitol'un güvenliliği ve etkililiği, 5-19 yaş arasında hemodiyalizdeki son dönem böbrek hastalığı olan 29 pediyatrik hastanın 12 haftalık randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmasında incelenmiştir. Çalışmada parikalsitol ile tedavi edilen hastalardan en genç altısı 5-12 yaşları arasındadır. Parikalsitol'un başlangıç dozu sırasıyla; bazal iPTH seviyesi 500 pg/mL'den az olanlarda haftada üç kez 0,04 mcg/kg veya bazal iPTH seviyesi $\geq$ 500 pg/mL olanlarda haftada üç

kez 0,08 mcg/kg'dır. Serum iPTH, kalsiyum ve kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P) seviyelerine göre Parikalsitol dozu 0,04 mcg/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 yaştan 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) olan hastalar ile normal karaciğer fonksiyonu (n=10) olanlarda karşılaştırıldı. Bağlanmamış 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) hastaların azalmış klerens (KL) ve artmış yarı ömür göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

RECHROSİTOL intravenöz formülasyon olduğundan geçerli değildir.

Dağılım:

Parikalsitolün farmakokinetiği hemodiyaliz gereken Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) olan hastalarda araştırılmıştır. RECHROSİTOL 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 mcg/kg parikalsitol dozunu takiben ortalama sanal dağılım hacmi 31 L – 35 L arasındadır.

Biyotransformasyon:

İdrar ve dışkıda bazı bilinmeyen metabolitler saptanırken, idrarda parikalsitole rastlanmamıştır. Bu metabolitler karakterize edilmemiş ve tanımlanmamıştır. Bu metabolitlerin birlikte uriner radyoaktivitenin %51'inde ve fekal 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 edilmiştir. Sağlıklı kişilerde radyoaktif dozun %74'ü dışkıdan atılırken yalnızca %16'sı idrarda bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde 0,04-0,16 mcg/kg'lık doz aralığında parikalsitolün ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5-7 saattir.

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Evre 5 Hastalarında Tek 0,24 mcg/kg IV Bolus Dozundan sonra Parikalsitol Farmakokinetik Parametreleri (Ortalama ± SD)		
	KBY Evre 5 - Hemodiyaliz (n=14)	KBY Evre 5- Peritoneal Diyalizi (n=8)
C _{max} (ng/mL)	1,680±0,511	1,832±0,315
EAA _{0-∞} (ng·h/mL)	14,51±4,12	16,01±5,98
beta (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

h:saat

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriatrik popülasyon:

Parikalsitol farmakokinetiği 65 yaşın üzerindeki geriyatrik hastalarda araştırılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

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 karsinogenesis çalışmasında, 1, 3, 10 mcg /kg dozlarında (14 mcg'lık insan dozundaki EAA'nin 2-15 katı, 0,24 mcg /kg'a eşdeğer dozlarda) subkutan yoldan verildiğinde, uterus leiomyoma ve leiomyosarkom insidansında bir artış gözlemlenmiştir. Uterus leiomyoma insidansı oranı, en yüksek doz olan 10 mcg /kg dozunda anlamlı ölçüde farklıdır.

Sıçanlarda yapılan 104-haftalık bir karsinogenesis çalışmasında, 0,15, 0,5, 1,5 mcg /kg [14 mcg'lık (0,24 mcg/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 atfedilmekteydi. 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 postnatal 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 mcg -0,24mcg/kg) dozun 13 katına eşdeğer olan 20 mcg/kg intravenöz dozunda sıçanlarda fertilitate (erkek veya dişi) üzerinde etkisi yoktur.

Parikalsitolün vücut yüzeyine göre [mcg/m²] insanda önerilen 0,24 mcg/kg dozun 0,5 katına eşdeğer olan dozda tavşanlara ve insanda önerilen 0,24 mcg/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 mcg/kg, vücut yüzey alanına göre insandaki 0,24 mcg/kg dozunun 13 katı) maternal olarak toksik dozlarda (hiperkalsemi) yeni doğan sıçanlarda 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 (susuz)
Propilen glikol
Enjeksiyonluk su.

6.2. Geçimsizlikler

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

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

36 aydır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, 2 mL renksiz cam ampul (Mavi OPC).

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

Tek kullanımlıktır. Kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi,

Sanayi Caddesi, No:22/1

Ergene/TEKİRDAĞ

Tel : 0282 675 14 04

8. RUHSAT NUMARASI

2021/324

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 23.09.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10- KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ