**Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος**

1 **ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ**

Aricitol 5 microgram/ml Ενέσιμο Διάλυμα.

**2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Aricitol 5 mcg / ml Ενέσιμο Διάλυμα

Κάθε 1 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 5 micrograms παρικαλσιτόλης.

Κάθε 2 ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 10 micrograms παρικαλσιτόλης.

Έκδοχα: Ethanol anhydrous (11% v/v, 0.110 ml/1ml) και Propylene Glycol

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

**3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Ενέσιμο Διάλυμα

Διαυγές και άχρωμο υδατικό διάλυμα, απαλλαγμένο από ορατά σωματίδια.

**4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές Ενδείξεις**

Η παρικαλσιτόλη ενδείκνυται για την πρόληψη και τη θεραπεία του δευτεροπαθή

υπερπαραθυρεοειδισμού σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το ενέσιμο διάλυμα Aricitol χορηγείται μέσω διαδικασίας αιμοδιύλισης.

Ενήλικες

1) Η αρχική δόση θα πρέπει να υπολογίζεται βάσει των αρχικών επιπέδων της

παραθορμόνης ( PTH ):

Η αρχική δόση της παρικαλσιτόλης βασίζεται στον ακόλουθο τύπο:

Αρχική δόση (μg) = επίπεδα ακέραιης PTH προ της θεραπείας σε pmol / l

8

Ή

= επίπεδα ακέραιης PTH προ της θεραπείας σε pg / mL

80

και χορηγείται ως εφάπαξ ενδοφλέβια (IV) δόση όχι συχνότερα από κάθε δεύτερη

μέρα οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης.

Η μέγιστη ασφαλής δόση που χορηγήθηκε σε κλινικές μελέτες έφτασε τα 40 μg.

2) Τιτλοποίηση Δόσης:

Το μέχρι σήμερα αποδεκτό εύρος για τα επίπεδα της PTH σε ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας και υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, δεν είναι μεγαλύτερο από 1,5 έως 3 φορές του ανώτερου φυσιολογικού ορίου των μη ουρεμικών, δηλαδή 15,9 έως 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml), για την ακέραιη PTH. Απαιτείται στενή παρακολούθηση και εξατομικευμένη τιτλοποίηση δόσης για την επίτευξη των απαιτούμενων φυσιολογικών τελικών επιπέδων. Εάν παρατηρηθεί υπερασβεστιαιμία ή επιμένον γινόμενο διορθωμένου Ca x P μεγαλύτερο από 5,2 mmol2/l2 (65 mg2/dl2), η δόση θα πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί η χορήγηση έως ότου οι παράμετροι αυτές να εξομαλυνθούν. Στη συνέχεια, η χορήγηση παρικαλσιτόλης θα πρέπει να ξαναξεκινήσει με χαμηλότερη δόση. Ενδέχεται να απαιτηθεί μείωση των δόσεων καθώς τα επίπεδα της PTH μειώνονται ως αποτέλεσμα της θεραπείας.

Ο παρακάτω πίνακας είναι μία προτεινόμενη προσέγγιση για την τιτλοποίηση της δόσης:

|  |  |
| --- | --- |
| **Προτεινόμενες Κατευθυντήριες Οδηγίες για τη Δοσολογία**  **(Προσαρμογές της δόσης ανά διαστήματα 2 έως 4 εβδομάδων)** | |
| **Επίπεδα ακέραιης ΡΤΗ (iPTH) σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα** | **Τιτλοποίηση της δόσης της**  **Παρικαλσιτόλης** |
| Τα Ίδια ή αυξημένα | Αύξηση κατά 2 έως 4 micrograms |
| Μειωμένα κατά <30% |
| Μειωμένα κατά ≥30%, ≤ 60% | Διατήρηση |
| Μειωμένα κατά > 60% | Μείωση κατά 2 έως 4 micrograms |
| IPTH < 15.9 pmol/1 (150 pg/mL) |

Αφού καθορισθεί η δοσολογία, το ασβέστιο και ο φώσφορος του ορού θα πρέπει να μετρώνται τουλάχιστον μία φορά τον μήνα. Μετρήσεις της ακέραιης PTH του ορού συνιστώνται κάθε τρεις μήνες. Κατά την προσαρμογή της δόσολογίας της παρικαλσιτόλης, μπορεί να χρειαστούν συχνότερες εργαστηριακές εξετάσεις.

Ηπατική ανεπάρκεια

Οι συγκεντρώσεις αδέσμευτης παρικαλσιτόλης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια είναι παρόμοιες με εκείνες των υγιών ατόμων και δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης στον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Παιδιατρική Χρήση (0-18 ετών)

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παρικαλσιτόλης σε παιδιά δεν έχει τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών. Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα για παιδιατρικούς ασθενείς περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Γηριατρική Χρήση (>65 ετών)

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερη που έλαβαν παρικαλσιτόλη στις μελέτες φάσης ΙΙΙ. Σε αυτές τις μελέτες, δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των ασθενών ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερη και των νεότερων ασθενών.

4.3 **Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην παρικαλσιτόλη ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα.

Τοξικότητα βιταμίνης D

Υπερασβεστιαιμία

4.4 **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Η υπερβολική καταστολή της παραθορμόνης μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις των επιπέδων ασβεστίου του ορού και είναι πιθανό να οδηγήσει σε μεταβολική νόσο των οστών. Απαιτείται παρακολούθηση των ασθενών και εξατομικευμένη τιτλοποίηση δόσης ώστε να επιτευχθούν τα κατάλληλα φυσιολογικά επίπεδα.

Εάν αναπτυχθεί κλινικά σημαντική υπερασβεστιαιμία, και ο ασθενής λαμβάνει δεσμευτικό του φωσφόρου με βάση το ασβέστιο, η δόση του δεσμευτικού του φωσφόρου με βάση το ασβέστιο θα πρέπει να μειωθεί ή να διακοπεί.

Χρόνια υπερασβεσιαιμία μπορεί να σχετίζεται με γενικευμένη αγγειακή αποτιτάνωση και αποτιτάνωση άλλων μαλακών μορίων.

Η τοξικότητα της δακτυλίτιδας ενισχύεται από υπερασβεστιαιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας, οπότε απαιτείται προσοχή όταν η δακτυλίτιδα συνταγογραφείται ταυτόχρονα με την παρικαλσιτόλη (βλ.παράγραφο 4.5).

Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση της παρικαλσιτόλης με κετοκοναζόλη

(βλ.παράγραφο 4.5).

Το φαρμακευτικό προϊόν αυτό περιέχει 11% όγκο/όγκο αιθανόλη (αλκοόλη). Κάθε δόση μπορεί να περιέχει έως 0,22 ml αιθανόλης.

Επιβλαβές για εκείνους που πάσχουν από αλκοολισμό.

Να λαμβάνεται υπόψη σε εγκύους, σε θηλάζουσες γυναίκες, παιδιά και ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς με ηπατική νόσο ή επιληψία.

4.5 **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές**

**Αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με την ενέσιμη παρικαλσιτόλη. Ωστόσο, μία μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ κετοκοναζόλης και παρικαλσιτόλης έχει διεξαχθεί με τη φαρμακοτεχνική μορφή των καψακίων.

Τα φωσφορικά ή σχετιζόμενα με βιταμίνη D φαρμακευτικά προϊόντα δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με την παρικαλσιτόλη, λόγω αυξημένου κινδύνου υπερασβεστιαιμίας και αύξησης του γινομένου Ca x P.

Υψηλές δόσεις σκευασμάτων που περιέχουν ασβέστιο ή διουρητικά θειαζίδης μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο υπερασβεστιαιμίας.

Σκευάσματα που περιέχουν αργίλιο (π.χ., αντιόξινα, δεσμευτικά του φωσφόρου) δεν θα πρέπει να χορηγούνται χρόνια με φαρμακευτικά προϊόντα Βιταμίνης D, καθώς μπορεί να εμφανιστούν αυξημένα επίπεδα αργιλίου στο αίμα και τοξικότητα αργιλίου στα οστά.

Σκευάσματα που περιέχουν μαγνήσιο (π.χ. αντιόξινα) δεν πρέπει να λαμβάνονται ταυτόχρονα με σκευάσματα βιταμίνης D, καθώς μπορεί να εμφανιστεί υπερμαγνησιαιμία.

Η Κετοκοναζόλη είναι γνωστό ότι είναι ένας μη ειδικός αναστολέας αρκετών ενζύμων του κυτοχρώματος P450. Τα διαθέσιμα δεδομένα in vitro και in vivo δηλώνουν ότι η κετοκοναζόλη μπορεί να αλληλεπιδράσει με ένζυμα τα οποία είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό της παρικαλσιτόλης και άλλων αναλόγων της βιταμίνης D. Συνιστάται προσοχή κατά τη χορήγηση κετοκοναζόλης και παρικαλσιτόλης (βλ.παράγραφο 4.4). Η επίδραση πολλαπλών δόσεων κετοκοναζόλης χορηγούμενης σε δόση 200 mg, δύο φορές ημερησίως για 5 ημέρες στη φαρμακοκινητική του καψακίου παρικαλσιτόλης έχει μελετηθεί σε υγιείς εθελοντές. Η μέγιστη συγκέντρωση (Cmax) της παρικαλσιτόλης επηρεάστηκε ελάχιστα, αλλά η AUC0-∞ σχεδόν διπλασιάστηκε παρουσία κετοκοναζόλης. Ο μέσος χρόνος ημίσειας ζωής της παρικαλσιτόλης ήταν 17,0 ώρες παρουσία κετοκοναζόλης σε σύγκριση με 9,8 ώρες όταν η παρικαλσιτόλη χορηγούνταν μόνη της. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι μετά την του στόματος χορήγηση της παρικαλσιτόλης η μέγιστη διεύρυνση της τιμής της AUC0-∞ από την αλληλεπίδραση με κετοκοναζόλη δεν είναι πιθανό να είναι μεγαλύτερη από διπλάσια.

Η τοξικότητα της δακτυλίτιδας ενισχύεται από υπερασβεστιαιμία οποιασδήποτε αιτιολογίας, οπότε απαιτείται προσοχή όταν η δακτυλίτιδα συνταγογραφείται ταυτόχρονα με την παρικαλσιτόλη (βλ.παράγραφο 4.4).

4.6 **Γονιμότητα, Κύηση και γαλουχία**

Κύηση:

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση της παρικαλσιτόλης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα *(βλέπε παράγραφο* *5.3)*. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος κατά τη χρήση σε ανθρώπους είναι άγνωστος. Η παρικαλσιτόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά την κύηση εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητη.

Θηλασμός: Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η παρικαλσιτόλη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, σε μικρές ποσότητες. Η απόφαση για τη συνέχιση /διακοπή του θηλασμού ή η συνέχιση/διακοπή της θεραπείας με παρικαλσιτόλη, θα πρέπει να λαμβάνει υπ’ όψιν το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με παρικαλσιτόλη για τη μητέρα.

4.7 **Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

4.8 **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίπου 600 ασθενείς έλαβαν θεραπευτική αγωγή με παρικαλσιτόλη στις κλινικές δοκιμές Φάσης II/III/IV. Συνολικά, το 6% των ασθενών που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με παρικαλσιτόλη ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σχετιζόμενη με τη θεραπεία με παρικαλσιτόλη ήταν η υπερασβεστιαιμία που εκδηλώθηκε στο 4,7% των ασθενών. Η υπερασβεστιαιμία εξαρτάται από το βαθμό υπερκαταστολής της PTH και μπορεί να ελαχιστοποιηθεί με κατάλληλη τιτλοποίηση της δόσης.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίστηκαν στο ελάχιστο πιθανό με την παρικαλσιτόλη, από κλινικές μελέτες και εργαστηριακά παρουσιάζονται βάσει MedDRA ανά Κατηγορία Οργάνου Συστήματος, Προτιμώμενου Όρου και Συχνότητας. Χρησιμοποιούνται οι ακόλουθες κατηγορίες συχνότητας: Πολύ συχνές (≥ 1/10) συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10)· όχι συχνές (≥ 1/1000 έως < 1/100) σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1000)· πολύ σπάνιες (< 1/10.000, άγνωστες (δεν μπορούν να εκτιμηθούν από τα διαθέσιμα δεδομένα).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Κατηγορία Οργάνου Συστήματος** | **Προτιμώμενος Όρος** | **Συχνότητα** |
| Παρακλινικές εξετάσεις | Παρατεταμένος χρόνος αιμορραγίας, αυξημένη  ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, μη φυσιολογικές  εργαστηριακές εξετάσεις, μείωση βάρους | Όχι συχνές |
| Καρδιακές διαταραχές | Καρδιακή ανακοπή, αρρυθμία, κολπικός πτερυγισμός | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του  αιμοποιητικού και του  λεμφικού συστήματος | Αναιμία, λευκοπενία, λεμφαδενοπάθεια | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του  Νευρικού Συστήματος | Κεφαλαλγία, Δυσγευσία | Συχνές |
| Κώμα, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, παροδικό  ισχαιμικό επεισόδιο, συγκοπή, μυόκλωνος,  υπαισθησία, παραισθησία, ζαλάδα | Όχι συχνές |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Γλαύκωμα, επιπεφυκίτιδα | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του ωτός και  του λαβυρίνθου | Διαταραχές των ωτών | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του  αναπνευστικού  συστήματος του θώρακα  και του μεσοθωράκιου | Πνευμονικό οίδημα, άσθμα, δύσπνοια, επίσταξη,  βήχας | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του  γαστρεντερικού | Αιμορραγία από το ορθό, κολίτιδα, διάρροια,  γαστρίτιδα, δυσπεψία, δυσφαγία, κοιλιακό άλγος,  δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος, ξηροστομία,  γαστρεντερικές διαταραχές | Όχι συχνές |
|  | Αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα | Άγνωστες |
| Διαταραχές του  δέρματος και του  υποδόριου ιστού | Κνησμός | Συχνή |
| Πομφωλυγώδης δερματίτιδα, αλωπεκία, υπερτρίχωση,  εξάνθημα, υπεριδρωσία | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του  μυοσκελετικού  συστήματος και του  συνδετικού ιστού | Αρθραλγία, δυσκαμψία της άρθρωσης, πόνος στην  πλάτη, μυϊκές δεσμιδώσεις, μυαλγία | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του  Ενδοκρινικού  συστήματος | Υποπαραθυρεοειδισμός | Συχνή |
| Υπερπαραθυρεοειδισμός | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του  μεταβολισμού και της  θρέψης | Υπερασβεστιαιμία, υπερφωσφαταιμία | Συχνές |
| Υπερκαλιαιμία, Υπασβεστιαιμία, ανορεξία | Όχι συχνές |
| Λοιμώξεις και  Παρασιτώσεις | Σήψη, πνευμονία, λοίμωξη, φαρυγγίτις, κολπική  λοίμωξη, γρίπη | Όχι συχνές |
| Νεοπλάσματα Καλοήθη,  Κακοήθη και μη  καθορισμένα  (περιλαμβάνονται  κύστεις και πολύποδες) | Καρκίνος του μαστού | Όχι συχνές |
|  |  |  |
| Αγγειακές Διαταραχές | Υπέρταση, Υπόταση | Όχι συχνές |
| Γενικές διαταραχές και  καταστάσεις της οδού  χορήγησης | Διαταραχές βάδισης, περιφερικό οίδημα, άλγος, άλγος  στο σημείο της ένεσης, πυρεξία, θωρακικό άλγος,  επιδεινωθείσα κατάσταση, εξασθένιση, αδιαθεσία,  αίσθημα δίψας | Όχι συχνές |
| Διαταραχές του  ανοσοποιητικού  συστήματος | Υπερευαισθησία | Όχι συχνές |
| Οίδημα του Λάρυγγα, αγγειοοίδημα, κνίδωση | Άγνωστες |
| Διαταραχές του  αναπαραγωγικού  συστήματος και του  μαστού | Πόνος στο στήθος, στυτική δυσλειτουργία | Όχι συχνές |
| Ψυχιατρικές Διαταραχές | Κατάσταση σύγχυσης, παραλήρημα,  αποπροσωποποίηση, ταραχή, αϋπνία, νευρικότητα | Όχι συχνές |

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

**Ελλάδα**

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040380/337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

**4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Η υπερδοσολογία με παρικαλσιτόλη μπορεί να οδηγήσει σε υπερασβεστιαιμία, υπερασβεστιουρία, υπερφωσφαταιμία και υπερκαταστολή της ΡΤΗ (βλ. παράγραφο 4.4).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας τα συμπτώματα υπερασβεστιαιμίας (επίπεδα ασβεστίου στον ορό) θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αναφέρονται σε έναν γιατρό. Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινήσει ανάλογα με την περίπτωση.

Η παρικαλσιτόλη δεν αποβάλλεται σημαντικά με την αιμοκάθαρση. Η θεραπευτική αγωγή των ασθενών με κλινικά σημαντική υπερασβεστιαιμία συνίσταται σε άμεση μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας με παρικαλσιτόλη και περιλαμβάνει διατροφή χαμηλή σε ασβέστιο, διακοπή των συμπληρωμάτων ασβεστίου, κινητοποίηση των ασθενών, προσοχή για διαταραχές του ισοζυγίου των υγρών και των ηλεκτρολυτών, αξιολόγηση για ηλεκτροκαρδιογραφικές ανωμαλίες (κρίσιμη σε ασθενείς που λαμβάνουν δακτυλίτιδα) και αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση με διάλυμα που δεν περιέχει ασβέστιο, όπως ενδείκνυται.

Όταν τα επίπεδα ασβεστίου επανέλθουν σε φυσιολογικά όρια, η θεραπεία με παρικαλσιτόλη μπορεί να αρχίσει ξανά σε χαμηλότερη δόση. Εάν τα επίπεδα ασβεστίου του ορού παραμένουν σημαντικά υψηλά, υπάρχουν διάφορες εναλλακτικές θεραπείες που θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη. Οι θεραπείες αυτές περιλαμβάνουν τη χρήση φωσφορικών και κορτικοστεροειδών καθώς και μέτρα για την επαγωγή της διούρησης.

Το ενέσιμο διάλυμα παρικαλσιτόλης περιέχει 39% όγκο/όγκο προπυλενογλυκόλης ως έκδοχο. Μεμονωμένες περιπτώσεις καταστολής του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, αιμόλυση και γαλακτική οξέωση έχουν αναφερθεί ως τοξικές επιδράσεις που σχετίζονται με τη χορήγηση προπυλενογλυκόλης σε μεγάλες δόσεις. Παρότι δεν αναμένεται να διαπιστωθούν με τη χορήγηση της παρικαλσιτόλης καθώς η προπυλενογλυκόλη αποβάλλεται κατά τη διάρκεια της αιμοκάθαρσης, ο κίνδυνος της τοξικής επίδρασης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε καταστάσεις υπερδοσολογίας.

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιπαραθυρεοειδικοί παράγοντες - Κωδικός ATC: H05BX02

Μηχανισμός δράσης:

Η παρικαλσιτόλη είναι μία συνθετική, βιολογικά ενεργή βιταμίνη D ανάλογη της καλσιτριόλης με τροποποιήσεις στην πλευρική αλυσίδα (D2) και τον Α (19-nor). δακτύλιο. Σε αντίθεση με την καλσιτριόλη, η παρικαλσιτόλη είναι ένας εκλεκτικός ενεργοποιητής του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR). Η παρικαλσιτόλη ενεργοποιεί εκλεκτικά τους VDR στους παραθυρεοειδείς αδένες χωρίς αύξηση των VDR στο έντερο και είναι λιγότερο ενεργή στην οστική απορρόφηση. Η παρικαλσιτόλη επίσης ενεργοποιεί τον υποδοχέα ασβεστίου (CaSR) στους παραθυρεοειδείς αδένες. Ως αποτέλεσμα, η παρικαλσιτόλη μειώνει τα επίπεδα της παραθορμόνης (PTH) αναστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό των παραθυρεοειδικών κυττάρων και μειώνοντας τη σύνθεση και την έκκριση της PTH, με ελάχιστες επιπτώσεις στα επίπεδα του ασβεστίου και του φωσφόρου, και μπορεί να δράσει άμεσα στα οστικά κύτταρα για να διατηρήσουν τον οστικό όγκο και να βελτιώσουν τις επιφάνειες επιμετάλλωσης. Η διόρθωση των μη φυσιολογικών επιπέδων της PTH, με ομαλοποίηση της ομοιόστασης του ασβεστίου και του φωσφόρου, μπορεί να εμποδίσει ή να θεραπεύσει τη μεταβολική νόσο των οστών που σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική νόσο.

Παιδιατρικά κλινικά δεδομένα: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της παρικαλσιτόλης εξετάστηκαν σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη 12 εβδομάδων σε 29 παιδιατρικούς ασθενείς, ηλικίας 5-19 ετών, με νεφρική νόσο τελικού σταδίου σε αιμοκάθαρση. Οι έξι νεότεροι ασθενείς που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με παρικαλσιτόλη ήταν ηλικίας 5-12 ετών. Η αρχική δόση της παρικαλσιτόλης ήταν 0,04 mcg/kg 3 φορές ανά εβδομάδα, βάσει αρχικού επιπέδου iPTH μικρότερου από 500 pg/ml, ή 0,08 mcg/kg 3 φορές την εβδομάδα βάσει αρχικού επιπέδου iPTH ≥ 500 pg/mL, αντίστοιχα. Η δόση της παρικαλσιτόλης προσαρμόστηκε με αυξήσεις των 0,04 mcg/kg βάσει των επιπέδων της iPTH στον ορό, του ασβεστίου και του γινόμενου Ca x P. Το 67% των ασθενών που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με παρικαλσιτόλη και το 14% των ασθενών που έλαβαν θεραπευτική αγωγή με εικονικό φάρμακο ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Το 60% των συμμετεχόντων στην ομάδα με παρικαλσιτόλη εμφάνισαν 2 διαδοχικές μειώσεις κατά 30% από την αρχική iPTH σε σύγκριση με το 21% των ασθενών στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο. Το 71% των ασθενών σε εικονικό φάρμακο διέκοψαν λόγω υπερβολικών αυξήσεων στα επίπεδα της iPTH. Κανένας συμμετέχων είτε στην ομάδα με την παρικαλσιτόλη είτε στην ομάδα με το εικονικό φάρμακο δεν ανέπτυξε υπερασβεστιαιμία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς ηλικίας κάτω των 5 ετών.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Κατανομή*

Η φαρμακοκινητική της παρικαλσιτόλης έχει μελετηθεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Χ.Ν.Α.) που χρειάζονταν αιμοκάθαρση. Η παρικαλσιτόλη χορηγείται ως ενδοφλέβια εφάπαξ ένεση. Μέσα σε διάστημα δύο ωρών μετά τη χορήγηση δόσεων που κυμαίνονταν από 0,04 έως 0,24 microgram/kg, οι συγκεντρώσεις της παρικαλσιτόλης μειώθηκαν ταχέως· στη συνέχεια, οι συγκεντρώσεις της παρικαλσιτόλης μειώθηκαν γραμμικά-λογαριθμικά με μία μέση ημίσεια ζωή περίπου 15 ωρών. Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση παρικαλσιτόλης με τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων.

*Αποβολή*

Σε υγιείς εθελοντές, στους οποίους διεξήχθη μία μελέτη με μία μεμονωμένη ενδοφλέβια εφάπαξ δόση 0,16 microgram/kg της 3Η-παρικαλσιτόλης (n=4), η ραδιενέργεια στο πλάσμα αποδόθηκε στην μητρική ουσία. Η παρικαλσιτόλη αποβλήθηκε κυρίως με ηπατοχολική απέκκριση, καθώς το 74% της ραδιενεργού δόσης ανακτήθηκε στα κόπρανα και μόνο το 16% εντοπίστηκε στα ούρα.

*Μεταβολισμός*

Αρκετοί άγνωστοι μεταβολίτες ανιχνεύθηκαν και στα ούρα και στα κόπρανα, χωρίς καθόλου ανιχνεύσιμη παρικαλσιτόλη στα ούρα. Αυτοί οι μεταβολίτες δεν έχουν χαρακτηριστεί και δεν έχουν ταυτοποιηθεί. Μαζί, οι μεταβολίτες αυτοί συνεισέφεραν το 51% της ραδιενέργειας στα ούρα και το 59% της ραδιενέργειας στα κόπρανα. Η δέσμευση της παρικαλσιτόλης στις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* ήταν εκτεταμένη (>99,9%) και μη κορεσμένη για ένα εύρος συγκεντρώσεων 1 έως 100 ng/mL.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Φαρμακοκινητικά Χαρακτηριστικά της Παρικαλσιτόλης σε Ασθενείς με ΧΝΑ (δόση 0,24 μg/kg)** | | |
| **Παράμετρος** | **Ν** | **Τιμές (Μέση ± SD)** |
| Cmax (5 λεπτά μετά την  εφάπαξ δόση) | 6 | 1850 ± 664 (pg/ml) |
| AUCo-∞ | 5 | 27382 ± 8230 (pg ∙ hr/ml) |
| CL | 5 | 0.72 ± 0.24 (L/hr) |
| Vss | 5 | 6 ± 2 (L) |

Ειδικοί Πληθυσμοί

*Φύλο, Φυλή και Ηλικία:* Δεν παρατηρήθηκε καμία φαρμακοκινητική διαφορά ως προς την ηλικία ή το φύλο σε ενήλικες ασθενείς που μελετήθηκαν. Δεν έχουν αναγνωριστεί φαρμακοκινητικές διαφορές λόγω φυλής.

*Ηπατική ανεπάρκεια:* Οι μη δεσμευμένες συγκεντρώσεις της παρικαλσιτόλης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια είναι παρόμοιες με εκείνες των υγιών ατόμων και δεν χρειάζεται προσαρμογή της δόσης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα κυριότερα ευρήματα στις τοξικολογικές μελέτες με επαναλαμβανόμενες δόσεις σε τρωκτικά και σκύλους γενικά αποδόθηκαν στην ασβεστιαιμική δράση της παρικαλσιτόλης. Οι επιδράσεις που δεν σχετίζονταν σαφώς με την υπερασβεστιαιμία περιλάμβαναν μειωμένο αριθμό λευκοκυττάρων και ατροφία του θύμου αδένα στους σκύλους, και αλλαγή στις τιμές του APTT (αύξηση στους σκύλους, μείωση στους επίμυες). Αλλαγές στον αριθμό των λευκοκυττάρων δεν έχουν παρατηρηθεί στις κλινικές δοκιμές της παρικαλσιτόλης.

Η παρικαλσιτόλη δεν επηρέασε τη γονιμότητα σε επίμυες και δεν υπήρχαν ενδείξεις τερατογόνου δράσης σε επίμυες και κουνέλια. Οι υψηλές δόσεις άλλων σκευασμάτων βιταμίνης D που εφαρμόζονται σε ζώα κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγούν σε τερατογένεση. Η παρικαλσιτόλη αποδείχτηκε ότι επηρεάζει την εμβρυϊκή βιωσιμότητα, όπως επίσης και ότι προκαλεί μία σημαντική αύξηση στην περιγεννητική και μεταγεννητική θνησιμότητα των νεογέννητων επίμυων, όταν χορηγείται σε δόσεις τοξικές κατά την κύηση.

Η παρικαλσιτόλη δεν επέδειξε γονοτοξικότητα σε δοκιμασίες γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo*.

Μελέτες καρκινογένεσης σε τρωκτικά δεν υπέδειξαν κάποιον αυξημένο κίνδυνο γιατον άνθρωπο.

Οι δόσεις που χορηγήθηκαν και/ή η συστηματική έκθεση στην παρικαλσιτόλη ήταν ελαφρώς υψηλότερες από τις θεραπευτικές δόσεις/θεραπευτική συστηματική έκθεση.

**6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Άνυδρη αιθανόλη (11 % όγκο/όγκο)

Προπυλενογλυκόλη

Ύδωρ για Ενέσιμα

**6.2 Ασυμβατότητες**

Λόγω έλλειψης μελετών συμβατότητας, αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Η προπυλενογλυκόλη αλληλεπιδρά με την ηπαρίνη και εξουδετερώνει τη δράση της. Το ενέσιμο διάλυμα παρικαλσιτόλης περιέχει προπυλενογλυκόλη ως έκδοχο και θα πρέπει να χορηγείται μέσω διαφορετικής οδού έγχυσης από την ηπαρίνη.

**6.3 Διάρκεια Ζωής**

2 έτη.

Μετά το άνοιγμα, χρησιμοποιείστε το αμέσως.

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί κάποιες ειδικές συνθήκες φύλαξης.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαφανείς υάλινες φύσιγγες όγκου 2.00 ml από ύαλο Τύπου Ι (Ύαλος Τύπου Ι, υδρολυτικής κατηγορίας).

Διάφανα υάλινα φιαλίδια όγκου 2.00 ml, τα οποία κλείνονται με ελαστομερή πώματα βρωμοβουτυλίου κατάλληλα για ενέσιμα διαλύματα και ασφαλισμένα με αποσπώμενα καπάκια αλουμινίου (flip-off).

Οι συσκευασίες του Aricitol είναι:

Ενέσιμο Διάλυμα Aricitol 5 mcg / ml :

Συσκευασία που περιέχει 5 φύσιγγες του 1 ml ενεσίμου διαλύματος

Συσκευασία που περιέχει 5 φύσιγγες των 2 ml ενεσίμου διαλύματος

Συσκευασία που περιέχει 5 φιαλίδια του 1 ml ενεσίμου διαλύματος

Συσκευασία που περιέχει 5 φιαλίδια των 2 ml ενεσίμου διαλύματος

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης χρησιμοποιηθέντος φαρμακευτικού προϊόντος ή υπολείμματος που προκύπτει από τέτοιο φαρμακευτικό προϊόν και άλλος χειρισμός του προϊόντος**

Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα θα πρέπει να ελέγχονται οπτικά για σωματίδια της ουσίας και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

Μόνο για μία χρήση. Τυχόν αχρησιμοποίητο διάλυμα θα πρέπει να απορρίπτεται.

Κάθε μη χρησιμοποιηθέν προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις

**7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΑΡΗΤΗ ΑΕ

Λεωφόρος Τατοΐου 52

136 77 Αχαρνές Αττικής

Τηλ. 2108002650

**8 ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**