KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARİCAVER 10 mcg/ 2 ml I.V. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 doz (2 ml)'sinde:

Parikalsitol 10 mikrogram

Yardımcı maddeler:

Etanol %20 h/h

Propilen glikol %30 h/h

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Steril, berrak, renksiz, sulu çözeltidir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1.Terapötik endikasyonlar

PARİCAVER 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) <u>Vücut ağırlığına gore başlangıç dozu</u>

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

2) Bazal iPTH (intaktparatiroidhormonu)düzeylerine gore 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:

$$\text{Başlangıç dozu (mikrogram)} = \frac{\text{bazalİPTHdüzeyi(pg/ml)}}{80}$$

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

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

Aşağıdaki tabloda doz titrasyonu için önerilen bir yaklaşım sunulmuştur:

Önerilen Dozaj Çizelgesi	
iPTH düzeyi	**Parikalsitol dozu**
Aynı veya artıyor	2-4 mikrogram artırınız
<%30 azalma	2-4 mikrogram artırınız
≥%30 ile ≤%60 arasında azalma	İdame ediniz
>%60 azalma	2-4 mikrogram azaltınız
İPTH<150 pg/ml	2-4 mikrogram azaltınız
Normalin üst sınırının 1.5 ile 3 katı (150-300 pg/ml)	İdame ediniz

Uygulama Şekli:

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer yetmezliği:

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

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik hastalardaki veriler sınırlıdır ve 5 yaşın altındaki için veri bulunmamaktadır (bkz. Bölüm 5.1).

Geriyatrik popülasyon: 65 yaş üzerindeki hastalarda veya faz III çalışmalarında parikalsitol alımı üzerine kısıtlı deneyim mevcuttur. Bu çalışmalarda 65 yaş ve üzerindeki hastalar ile genç hastalar arasında etkinlik ya da güvenlilik yönünden farklar gözlenmemiştir.

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

TEK KULLANIMLIKTIR. KULLANILMAYAN KISMI ATILMALIDIR.

4.3. Kontrendikasyonlar

PARİCAVER 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.

PARİCAVER'in 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. PARİCAVER'in 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.

Digital toksisitesi herhangi bir nedenden hiperkalsemi ile potansiyelize olur, bu nedenle parikalsitol ile birlikte dijital reçetelendiğinde dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

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

PARİCAVER 10 mcg/ 2 ml İ.V. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul, %20 (h/h) etanol (alkol) içerir. Herbir doz 1.3 g'a kadar etanol içerebilir. Alkolizm şikayeti olanlar için zararlıdır.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

PARİCAVER'in, 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.

PARİCAVER enjeksiyonluk çözelti ile spesifik etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Ketokonazol: PARİCAVER enjeksiyonluk çözelti ile çalışılmamış olmasına rağmen, ketokonazolün 200 mg'ık çoklu dozla, 5 gün boyunca günde 2 kez alınmasının parikalsitol kapsüllerin farmakokinetiği üzerindeki etkisi sağlıklı deneklerde çalışılmıştır. Ketokonazol varlığında parikalsitolün C_{maks} değeri en az etkilenmiş, fakat $EAA_{o-\infty}$ değeri yaklaşık olarak ikiye katlanmıştır. Parikalsitolün ortalama yan 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 PARİCAVER ile birlikte dijital verildiğinde dikkatli olunmalıdır.

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

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

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

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

PARİCAVER 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 PARİCAVER kesinlikle gerekli olmadıkça kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Sıçanlardaki çalışmalar parikalsitolün süte geçtiğini göstermiştir. Parikalsitolün insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir.
Emziren annede ilacın annedeki önemi dikkate alınarak emzirmenin veya ilacın kesilip kesilmeyeceği kararının verilmesi gereklidir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkileriyle ilgili çalışmalar yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Parikalsitol ile Faz II, III ve IV klinik 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'ın aşırı baskılanma seviyesine bağlıdır ve uygun bir doz titrasyonu ile en aza indirgenebilir.

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

Sıklık kategorileri şu şekildedir; Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000, <1/100); seyrek (≥1/10,000, ila <1/1,000); çok seyrek (<1/10,000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Vücut sistemi	**Sıklık**	**Advers reaksiyon**
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Yaygın olmayan	Pnömoni, influenza, sepsis, enfeksiyon, faranjit, vajinal enfeksiyon
İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler dahil)	Yaygın olmayan	Meme kanseri
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Anemi, lökopeni, lenfadenopati
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Yaygın olmayan	Aşırı duyarlılık
	Bilinmiyor	Larenjal ödem, anjiyoödem, ürtiker
Endokrin hastalıkları	Yaygın	Hipoparatiroidizm
	Yaygın olmayan	Hiperparatiroidizm
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Yaygın	Hiperkalsemi, hiperfosfatemi
	Yaygın olmayan	Hipokalsemi, hiperkalemi, anoreksi
Psikiyatrik hastalıklar	Yaygın olmayan	Deliryum, konfüzyon, ajitasyon, insomni, sinirlilik, depersonalizasyon
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Disgözi, baş ağrısı
	Yaygın olmayan	Koma, serebrovasküler kaza,geçici iskemik atak, senkop, myoklonus, sersemlik hissi, hipoestezi,parestezi
Göz hastalıkları	Yaygın olmayan	Konjonktivit, glokom
Kulak ve iç kulak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kulak hastalıkları
Kardiyak hastalıkları	Yaygın olmayan	Kalp durması, atriyal flatter, 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 Derialtı 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	Erektil disfonksiyon, meme ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Yaygın olmayan	Yürüme güçlüğü, ödem,periferal ödem, ağrı, enjeksiyon bölgesinde ağrı, ateş, göğüs ağrısı, asteni, halsizlik, ağırlaşan durum, susuzlık
Araştırmalar	Yaygın olmayan	Uzamış kanama süresi, artmış aspartat aminotransferaz, anormal laboratuar testleri, kiloda azalma

Şüpheliadversreaksiyonlarınraporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmeleri 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

PARİCAVER'in 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 PARİCAVER 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 PARİCAVER 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 dahildir.

PARİCAVER enjeksiyonluk çözelti, yardımcı madde olarak %30 (h/h) propilen glikol içerir. Yüksek dozlardaki uygulama sonrası izole vakalarda Merkezi Sinir Sistemi depresyonu, hemoliz ve laktik asidoz, propilen glikol ile ilişkili toksik etki olarak bildirilmiştir. Propilen glikol diyaliz işlemi sırasında elimine edildiği için bu etkilerin PARİCAVER uygulamasında bulunması beklenmemesine rağmen doz aşımı durumlarındaki toksik etki riski dikkate alınmalıdır

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Anti-Paratiroid İlaçlar

ATC kodu: H05BX02

Etki Mekanizması

Parikalsitol, kalsitriolün yan zincirindeki (D_2) 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 arttırmadan selektif olarak upregüle eder ve kemik rezorpsiyonu üzerinde daha az aktiviteye sahiptir. Parikalsitol aynı zamanda paratiroid bezlerindeki kalsiyuma duyarlı reseptörleri de upregüle eder. Sonuç olarak, parikalsitol, paratiroid proliferasyonunu inhibe ederek ve PTH sentezini ve sekresyonunu azaltarak, kalsiyum ve fosfor düzeyleri üzerinde minimal bir etkiyle paratiroid hormon (PTH) düzeylerini düşürür ve

kemik hacmini sürdürmek ve mineralizasyon yüzeylerini artırmak için kemik hücreleri üzerinde doğrudan etki gösterebilir. Kalsiyum ve fosfor homeostazının normalizasyonu ile anormal PTH düzeylerinin düzeltilmesi, kronik böbrek hastalığı ile bağlantılı metabolik kemik hastalığını önleyebilir veya tedavi edebilir.

Klinik Çalışmalar

Pediyatrik hastalar:

Parikalsitol'ün 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'ün başlangıç dozu sırasıyla; bazal iPTH seviyesi 500 pg/ml'den az olanlarda haftada üç kez 0.04 mikrogram/kg veya bazal iPTH seviyesi ≥ 500 pg/ml olanlarda haftada üç kez 0.08 mikrogram/kg'dır. Serum iPTH, kalsiyum ve kalsiyum fosfor çarpımı (Ca x P) seviyelerine göre parikalsitol dozu 0.04 mikrogram/kg'lık artışlarla ayarlanmıştır.

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

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

Karaciğer yetmezliği:

Parikalsitol (0.24 mikrogram/kg) durumu hafif (n=5) ve orta şiddetli (n=5) hepatik bozukluğu (Child-Pugh metodunda belirtildiği gibi) 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 Yetmeezliği (KBY Evre 5) hastaları azalmış klerens (KL) ve artmış yarı ömür göstermiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

PARİCAVER IV formülasyon olduğundan geçerli değildir.

Dağılım:

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

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

Metebolizma:

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

Eliminasvon:

Parikalsitol primer olarak hepatobiliyer atılımla elimine edilir. Sağlıklı kişilerde radyoaktif dozun %74'ü dışkıdan atılırken yalnızca %l6'sı idrarda bulunmuştur. Sağlıklı kişilerde 0.04-0.16 mikrogram/kg'lık doz aralığında parikalsitolün ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 5-7 saattir.

Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) Evre 5 Hastalarında Tek 0.24 mikrogram/kg IV Bolus Dozundan sonra Parikalsitol Farmakokinetik Parametreleri (Ortalama ± SD)		
	KBY Evre 5 – Hemodiyaliz (n=14)	KBY Evre 5- Peritonal Diyalizi (n=8)
C_{maks} (ng/ml)	1.680±0.511	1.832±0.315
$EAA_{0-\infty}$ (ng-h/ml)	14.51±4.12	16.01±5.98
β (1/h)	0.050±0.023	0.045±0.026
$t_{1/2}$ (h)*	13.9±7.3	15.4±10.5
KL(l/h)	1.49±0.60	1.54±0.95
Vd_{β} (1)	30.8±7.5	34.9±9.5

*harmonik ortalama ± psödo standart sapma

Hastalardaki karakteristik özellikler

Geriyatrik: Parikalsitol farmakokinetiği 65 yaşın üzerindeki geriyatrik hastalarda araştırılmamıştır.

Pediyatrik: Parikalsitol farmakokinetiği 18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda araştırılmamıştır.

Cinsiyet: Parikalsitol farmakokinetiği cinsiyete bağlı değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

CD-1 farelerindeki 104-haftalık bir karsinojenisite çalışmasında, 1, 3, 10 mikrogram/kg dozlarında (14 mikrogram'lık insan dozundaki EAA''nin 2-15 katı, 0.24 mikrogram/kg'a eşdeğer dozlarda) subkutan yoldan verildiğinde, uterus leiyomyoma ve leiyomyosarkom insidansında bir artış gözlemlenmiştir. Uterus leiyomyoma insidansı oranı, en yüksek doz olan 10 mikrogram /kg dozunda anlamlı ölçüde farklıdır.

Sıçanlarda yapılan 104-haftalık bir karsinojenisite çalışmasında, 0.15, 0.5, 1.5 mikrogram/kg [14 mikrogramlık'lık (0.24 mikrogram /kg) insan dozunun EAA'sının < 1-7 katı] subkutan dozlarında benign adrenal feokromositoma insindansında 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 fertiliteyi 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 yaşanabiliriliği etkilemektedir ve yeni doğan sıçanlarda peri-natal ve post-natal mortalitede belirgin bir artışa neden olmaktadır.

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

Kemirgenlerdeki karsinogenez çalışmaları insanlardaki kullanıma ilişkin özel bir risk göstermemiştir.

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

Parikalsitolün vücut yüzeyine göre [mcg/m^2] insanda önerilen (14 mikrogram – 0.24 mikrogram/kg) dozun 13 katına eşdeğer olan 20 mikrogram/kg intravenöz dozunda sıçanlarda fertilite (erkek veya dişi) üzerinde etkisi yoktur.

Parikalsitolün vücut yüzeyine göre [mcg/m^2] insanda önerilen 0.24 mikrogram/kg dozun 0.5 katına eşdeğer olan dozda tavşanlara ve insanda önerilen 0.24 mikrogram/kg dozun (maruziyetin plazma düzeylerine göre) 2 katına eşdeğer olan dozda sıçanlara verildiğinde fetal viabilitede minimal (%5) azalmalara neden olduğu gösterilmiştir. Test edilen en yüksek dozda (sıçanlarda haftada 3 defa 20 mikrogram/kg, vücut yüzey alanına göre insandaki 0.24 mikrogram/kg dozunun 13 katı) maternal olarak toksik dozlarda (hiperkalsemi) yeni doğan 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 mutagenez tayininde (Ames Tayini), fare lenfoması mutagenez tayininde (L5178Y) veya bir insan lenfoması hücre kromozom abrasyon tayininde genetik toksisite göstermemiştir. Bir in vivo fare mikronükleus tayininde genetik toksisite kanıtı yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etanol

Propilen glikol

Saf su

6.2. Geçimsizlikler

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

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altında oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PARİCAVER 10mcg/ 2 ml I.V. Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul, 2 ml'lik ampullerde (Av. Farm. Tip 1 cam), 5 ampullük kutular halinde kullanıma sunulmuştur.

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

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

TEK KULLANIMLIKTIR. KULLANILMAYAN KISMI ATILMALIDIR.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Daviva İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Ayazağa Mah. Kemerburgaz Cad. Vadi Koru Sitesi
D Blok No: 10d İç Kapı No: 24 Sarıyer/ İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI
2025/540

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.11.2025

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
-