

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Paricalcitol Accord 2 microgram/ml oplossing voor injectie

Paricalcitol Accord 5 microgram/ml oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

2 µg/ml: Elke ml oplossing voor injectie bevat 2 microgram paricalcitol.

5 µg/ml: Elke ml oplossing voor injectie bevat 5 microgram paricalcitol.

2 µg/ml, 1 ml: Elke injectieflacon van 1 ml bevat 2 microgram paricalcitol.

5 µg/ml, 1 ml: Elke ampul van 1 ml bevat 5 microgram paricalcitol.

5 µg/ml, 2 ml: Elke ampul van 2 ml bevat 10 microgram paricalcitol.

5 µg/ml, 1 ml: Elke injectieflacon van 1 ml bevat 5 microgram paricalcitol.

5 µg/ml, 2 ml: Elke injectieflacon van 2 ml bevat 10 microgram paricalcitol.

Hulpstof(fen) met bekend effect: Watervrij ethanol 35% v/v (276,15 mg/ml) en propyleenglycol 30% v/v (310,8 mg/ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

Heldere en kleurloze waterige oplossing zonder zichtbare deeltjes

pH: 6,5 tot 9,0

Osmolariteit: 11.077 mOsm/L

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Paricalcitol is geïndiceerd bij volwassenen voor de preventie en behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie stadium 5 die dialyse ondergaan.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering

#### Volwassenen

1) De aanvangsdosis dient te worden berekend op basis van de baseline parathyreoïdhormoon- (PTH-) spiegel:

De aanvangsdosis van paricalcitol wordt gebaseerd op de volgende formule:

Aanvangsdosis (microgram) =  $\frac{\text{baseline intact PTH-spiegel in pmol/l}}{8}$

OF

=  $\frac{\text{baseline intact PTH-spiegel in pg/ml}}{80}$

en wordt op enig moment tijdens de dialyse toegediend als intraveneuze (IV) bolus (niet vaker dan om de dag).

De maximumdosis die bij klinisch onderzoek veilig werd toegediend was 40 microgram.

## 2) Titratiedosis

Het huidige aanvaarde streefbereik voor PTH-spiegels bij personen met terminale nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan, is niet meer dan 1,5 tot 3 keer de niet-uremische bovengrens van normaal 15,9 tot 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml) voor intact PTH. Om de juiste fysiologische eindpunten te bereiken, zijn nauwgezette controle en individuele dosistitratie noodzakelijk. Als hypercalciëmie of een voortdurend verhoogd gecorrigeerd Ca x P-product van meer dan 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>) wordt waargenomen, dient de dosering te worden verlaagd of te worden onderbroken totdat deze parameters zich hebben genormaliseerd. Vervolgens dient de toediening van paricalcitol met een lagere dosis te worden hervat. Doses moeten mogelijk worden verlaagd aangezien de PTH-spiegels als reactie op de behandeling dalen.

De volgende tabel wordt aanbevolen voor dosistitratie:

<b>Aanbevolen doseringsrichtlijnen</b>	
<b>(Dosisaanpassingen met tussenpozen van 2 tot 4 weken)</b>	
<b>iPTH-spiegel t.o.v. baseline</b>	<b>Aanpassing dosis paricalcitol</b>
Hetzelfde of toegenomen	Verhogen met 2-4 microgram
Afgenomen met < 30%	
Afgenomen met ≥ 30%, ≤ 60%	Handhaven
Afgenomen met > 60%	Verlagen met 2-4 microgram
IPTH < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Als de dosering eenmaal is vastgesteld, dienen serumcalcium en -fosfaat tenminste maandelijks te worden gemeten. Intact PTH-metingen in serum worden om de drie maanden aanbevolen. Tijdens dosisaanpassingen van paricalcitol kan het nodig zijn vaker laboratoriumonderzoek uit te voeren.

## Leverinsufficiëntie

Ongebonden concentraties paricalcitol bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zijn vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen en bij deze patiëntengroep is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

## Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Paricalcitol Accord bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar met betrekking tot kinderen jonger dan 5 jaar. De momenteel beschikbare gegevens met betrekking tot pediatrische patiënten worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

## Ouderen

Er is een beperkte hoeveelheid ervaring met patiënten van 65 jaar of ouder die tijdens de fase-III-onderzoeken paricalcitol ontvingen. Bij deze onderzoeken werden over het geheel gezien geen verschillen in werkzaamheid of veiligheid waargenomen tussen patiënten van 65 jaar of ouder en jongere patiënten.

## Wijze van toediening

Paricalcitol Accord oplossing voor injectie wordt toegediend via hemodialysetoegang.

## 4.3 **Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Vitamine-D-toxiciteit

Hypercalciëmie

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Oversuppressie van parathyreoïdhormoon kan resulteren in verhoogde serumcalciumconcentraties, wat kan leiden tot metabole botziekte. Om de juiste fysiologische eindpunten te bereiken, zijn nauwgezette controle van de patiënt en individuele dosistitratie noodzakelijk.

Als klinisch significante hypercalciëmie zich voordoet en de patiënt ook op calcium gebaseerde fosfaatbinders krijgt, dient de dosis van de op calcium gebaseerde fosfaatbinder te worden verlaagd of onderbroken.

Chronische hypercalciëmie kan in verband gebracht worden met gegeneraliseerde aderverkalking en andere wekedelen-verkalking.

Fosfaat of vitamine-D-gerelateerde geneesmiddelen mogen niet tegelijk met paricalcitol worden gebruikt, vanwege een verhoogd risico van hypercalciëmie en verhoging van het Ca x P-product (zie rubriek 4.5).

Digitalis toxiciteit wordt versterkt door hypercalciëmie van welke oorzaak dan ook. Voorzichtigheid is daarom geboden bij het gelijktijdig voorschrijven van digitalis met paricalcitol (zie rubriek 4.5).

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van paricalcitol met ketoconazol (zie rubriek 4.5).

##### *Waarschuwing voor hulpstoffen*

5 mcg / ml: een dosis van 40 microgram van dit geneesmiddel toegediend aan een volwassene van 70 kg zou resulteren in blootstelling aan ongeveer 32 mg / kg ethanol, wat een stijging van de alcoholconcentratie in het bloed (BAG) kan veroorzaken van ongeveer 5 mg / 100 ml.

2 mcg / ml: een dosis van 40 microgram van dit geneesmiddel toegediend aan een volwassene van 70 kg zou resulteren in blootstelling aan ongeveer 79 mg / kg ethanol, wat een stijging van de alcoholconcentratie in het bloed (BAG) kan veroorzaken van ongeveer 13 mg / 100 ml

#### 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd met paricalcitol oplossing voor injectie. Er is echter wel een onderzoek naar interacties tussen ketoconazol en paricalcitol uitgevoerd met de capsuleformulering.

Ketoconazol: Van ketoconazol is bekend dat het een specifieke remmer is van verscheidene cytochroom P450-enzymen. De beschikbare *in vivo* en *in vitro* gegevens suggereren dat ketoconazol een interactie zou kunnen hebben met enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van paricalcitol en andere vitamine D analogen. Voorzichtigheid is geboden bij toediening van paricalcitol in combinatie met ketoconazol (zie rubriek 4.4). Het effect van meerdere doses van ketoconazol toegediend als tweemaal daags (BID) 200 mg gedurende 5 dagen op de farmacokinetiek van paricalcitol capsule is bestudeerd bij gezonde vrijwilligers. De C<sub>max</sub> van paricalcitol werd minimaal beïnvloed, maar AUC<sub>0-∞</sub> verdubbelde ongeveer in aanwezigheid van ketoconazol. De gemiddelde halfwaardetijd van paricalcitol was 17,0 uur in aanwezigheid van ketoconazol in vergelijking met 9,8 uur wanneer paricalcitol alleen werd toegediend. De resultaten van dit onderzoek geven aan dat na orale toediening van paricalcitol de maximale amplificatie van de AUC<sub>0-∞</sub> van paricalcitol door een geneesmiddelinteractie met ketoconazol waarschijnlijk niet groter is dan ongeveer een verdubbeling.

Specifieke interactiestudies zijn niet uitgevoerd met paricalcitol oplossing voor injectie. Digitalistoxiciteit wordt gepotentieerd door hypercalciëmie met welke oorzaak dan ook, dus voorzichtigheid dient te worden betracht bij gelijktijdig voorschrijven van digitalis met paricalcitol (zie rubriek 4.4).

Fosfaat of vitamine-D-gerelateerde geneesmiddelen mogen niet tegelijk met paricalcitol worden gebruikt, vanwege een verhoogd risico van hypercalciëmie en verhoging van het Ca x P-product (zie rubriek 4.4).

Hoge doses calciumbevattende preparaten of thiazidediuretica kunnen het risico op hypercalciëmie verhogen.

Magnesiumbevattende preparaten (bijv. antacida) dienen niet tegelijk met vitamine-D-preparaten te worden gebruikt, omdat anders hypermagnesiëmie kan optreden.

Aluminiumbevattende preparaten (bijv. antacida, fosfaatbinders) dienen niet chronisch te worden toegediend in combinatie met vitamine-D-geneesmiddelen, omdat anders een verhoogde bloedspiegel van aluminium en bottoxiciteit door aluminium kunnen optreden.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van paricalcitol bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Paricalcitol Accord wordt niet aanbevolen tijdens de zwangerschap en bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd die geen anticonceptie gebruiken.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of paricalcitol/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat paricalcitol/metabolieten in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat de behandeling met paricalcitol moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moet worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Dierstudies hebben aangetoond dat paricalcitol geen effect heeft op de vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

#### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Duizeligheid kan optreden na toediening van paricalcitol, wat een geringe invloed kan hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. (zie rubriek 4.8).

#### **4.8 Bijwerkingen**

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Tijdens klinische fase-II-/III-/IV-onderzoeken werden ongeveer 600 patiënten behandeld met paricalcitol. In totaal werd bij 6% van de patiënten die behandeld zijn met paricalcitol, bijwerkingen gemeld.

De meest voorkomende bijwerking die in verband werd gebracht met paricalcitolbehandeling was hypercalciëmie, hetgeen optrad bij 4,7% van de patiënten. Hypercalciëmie is afhankelijk van de mate van PTH-oversuppressie en kan tot een minimum worden beperkt door juiste dosistitratie.

##### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Bijwerkingen die tenminste waarschijnlijk verband houden met paricalcitol, zowel klinisch als in het laboratorium, zijn weergegeven per systeem/orgaanklasse, bijwerking en frequentie volgens gegevensbank MedDRA. De frequentie is als volgt gedefinieerd: Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq$

1/1000, < 1/100), zelden ( $\geq 1/10.000$ , < 1/1000); zeer zelden (< 1/10000), onbekend (kan niet geschat worden met de beschikbare gegevens).

<b>Systeem / orgaanklasse</b>	<b>Bijwerking</b>	<b>Frequentie</b>
Infecties en parasitaire aandoeningen	Sepsis, pneumonie, infectie, faryngitis, vaginale infectie, griep	Soms
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Borstkanker	Soms
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie, leukopenie, lymfadenopathie	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid	Soms
	Larynx oedeem, angio-oedeem, urticaria	Niet bekend*
Endocriene aandoeningen	Hypoparathyreoïdie	Vaak
	Hyperparathyreoïdie	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypercalciëmie, hyperfosfatemie	Vaak
	Hyperkaliëmie, hypocalciëmie, anorexie	Soms
Psychische stoornissen	Verwardheid, delirium, depersonalisatie, agitatie, slapeloosheid, nervositeit	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, dysgeusie	Vaak
	Coma, cerebrovasculair accident, voorbijgaande ischemische attack, syncope, myoclonus, hypoesthesie, paresthesie, duizeligheid	Soms
Oogaandoeningen	Glaucoom, conjunctivitis	Soms
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Ooraandoening	Soms
Hartaandoeningen	Hartstilstand, aritmie, atriumflutter	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, hypotensie	Soms
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Longoedeem, astma, dyspneu, epistaxis, hoesten	Soms
Maagdarmsstelselaandoeningen	Rectale bloeding, colitis, diarree, gastritis, dyspepsie, dysfagie, buikpijn, obstipatie, misselijkheid, braken, droge mond, maagdarmsstelselaandoening	Soms
	Gastro-intestinale bloeding	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Pruritus	Vaak
	Dermatitis bullosa, alopecia, hirsutism, rash, hyperhidrose	Soms
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, gewrichtsstijfheid, rugpijn, spiertrekkingen, myalgie	Soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstpijn, erectiele disfunctie	Soms
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Abnormale gang, oedeem, perifeer oedeem, pijn, pijn op de injectieplaats, pyrexie, pijn op de borst, verergering van de toestand, asthenie, malaise, dorst	Soms
Onderzoeken	Verlengde bloedingstijd, aspartaat aminotransferase verhoogd, abnormale laboratoriumwaarden, gewichtsafname	Soms

\*Frequenties van bijwerkingen van postmarketing ervaringen kunnen niet worden ingeschat en zijn als “niet bekend” gerapporteerd.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Overdosering van paricalcitol kan leiden tot hypercalciëmie, hypercalciurie, hyperfosfatemie en oversuppressie van PTH (zie rubriek 4.4).

In geval van overdosering dienen tekenen en symptomen van hypercalciëmie (serumcalciumspiegels) frequent bepaald te worden en doorgegeven te worden aan een arts. Gepaste behandeling dient te worden ingesteld.

Paricalcitol wordt nauwelijks verwijderd door dialyse. Behandeling van patiënten met klinisch significante hypercalciëmie bestaat uit onmiddellijke dosisverlaging of onderbreking van de paricalcitolbehandeling met daarbij een calciumarm dieet, het staken van calciumsupplementen, patiënt mobilisatie, aandacht voor vocht- en elektrolytafwijkingen, vaststelling van electrocardiografische afwijkingen (cruciaal bij patiënten die digitalis gebruiken), en hemodialyse of peritoneale dialyse tegen een calciumvrij dialysaat indien nodig.

Als de serumcalciumspiegels weer binnen de normale grenzen zijn gekomen, kan toediening van paricalcitol worden hervat met een lagere dosis. Als aanhoudende en aanzienlijk verhoogde serumcalciumspiegels voorkomen, is er een verscheidenheid aan therapeutische alternatieven die overwogen kunnen worden. Hieronder vallen het gebruik van geneesmiddelen zoals fosfaten en corticosteroiden, maar ook maatregelen om de diuresis te induceren.

Paricalcitol Accord oplossing voor injectie bevat 30 % v/v propyleenglycol als hulpstof. Zeldzame gevallen van depressie van het centrale zenuwstelsel, hemolyse en melkzuuracidose zijn gemeld als toxische effecten bij toediening van propyleenglycol in hoge doses. Hoewel dit waarschijnlijk niet zal voorkomen bij toediening van paricalcitol, omdat propyleenglycol wordt geëlimineerd tijdens het dialyseproces, moet bij overdosering rekening worden gehouden met het risico op toxische effecten.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Anti-parathyreoïdmiddelen. ATC-code: H05BX02.

#### Werkingsmechanisme

Paricalcitol is een synthetisch, biologisch actief vitamine-D-analoog van calcitriol met modificaties aan de zijketen (D<sub>2</sub>) en de A (19-nor) ring. In tegenstelling tot calcitriol is paricalcitol een selectieve vitamine-D-receptor (VDR)-activator. Paricalcitol verhoogt selectief het aantal VDR in de bijnieren zonder het aantal VDR in de darmen te verhogen en is minder actief op botresorptie. Paricalcitol verhoogt ook het aantal calcium-sensing receptoren (CaSR) in de bijnieren. Daardoor vermindert paricalcitol de parathyreoïdhormoon (PTH)-concentraties door de proliferatie van de bijnier te remmen en de PTH-synthese en -secretie te verlagen met minimaal effect op de calcium- en fosfaatconcentraties en kan het direct inwerken op botcellen om botvolume te behouden en mineralisatieoppervlakten te verbeteren. Het corrigeren van abnormale PTH-concentraties, met de normalisatie van calcium- en fosfaathomeostase, kan metabole botziekte, geassocieerd met chronische nierziekte, voorkomen of verbeteren.

#### Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van paricalcitol voor injectie zijn onderzocht in een 12 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met 29 patiënten in de leeftijd van 5-19 jaar, met een nieraandoening in het eindstadium die hemodialyse ondergingen. De zes jongste met paricalcitol behandelde patiënten in het onderzoek waren 5-12 jaar oud. De aanvangsdosering van paricalcitol was respectievelijk 0,04 microgram/kg driemaal per week bij een baseline iPTH-spiegel van minder dan 500 pg/ml of 0,08 microgram/kg driemaal per week bij een baseline iPTH-spiegel van  $\geq 500$  pg/ml. De dosis paricalcitol werd verhoogd in stappen van 0,04 microgram/kg op basis van de serum-iPTH-spiegels, -calciumspiegels en Ca x P. 67% van de met paricalcitol behandelde patiënten en 14% van de met placebo behandelde patiënten maakten het onderzoek af. 60% van de patiënten in de paricalcitolgroep had 2 opeenvolgende afnames van 30% ten opzichte van baseline iPTH in vergelijking met 21% van de patiënten in de placebogroep. Bij 71% van de placebopatiënten werd deelname aan het onderzoek gestaakt als gevolg van overmatige verhogingen van iPTH-spiegels. Geen enkele patiënt, noch in de paricalcitolgroep, noch in de placebogroep, ontwikkelde hypercalciëmie. Er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten onder de 5 jaar oud.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Distributie

De farmacokinetiek van paricalcitol is onderzocht bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) (chronische nierziekte (CKD) stadium 5) die hemodialyse nodig hadden. Paricalcitol wordt toegediend als intraveneuze bolusinjectie. Binnen twee uur na toediening van doses variërend van 0,04 tot 0,24 microgram/kg daalden de concentraties van paricalcitol snel; daarna namen de concentraties van paricalcitol log-lineair af met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 15 uur. Bij meervoudige doses werd geen ophoping van paricalcitol waargenomen. De in vitro plasma-eiwitbinding van paricalcitol was hoog (> 99,9%) en niet-verzadigbaar in het concentratiebereik van 1 tot 100 ng/ml.

### Biotransformatie

In zowel urine als feces werden verschillende onbekende metabolieten waargenomen, met geen detecteerbaar paricalcitol in de urine. Deze metabolieten zijn niet gekarakteriseerd en zijn niet geïdentificeerd. Samen droegen deze metabolieten voor 51% bij aan de radioactiviteit in de urine en voor 59% bij aan de fecale radioactiviteit.

<b>Farmacokinetische eigenschappen van paricalcitol bij CNI-patiënten (dosis 0,24 µg/kg)</b>		
<b>Parameter</b>	<b>N</b>	<b>Waarden (Gem. ± SD)</b>
$C_{max}$ (5 minuten na bolus)	6	1850 ± 664 (pg/ml)
$AUC_{0-\infty}$	5	27382 ± 8230 (pg•uur/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (l/uur)
$V_{ss}$	5	6 ± 2 (l)

### Eliminatie

Bij gezonde proefpersonen werd een onderzoek uitgevoerd met een enkele intraveneuze bolus (0,16 microgram/kg)  $^3H$ -paricalcitol (n = 4); de plasmaradioactiviteit werd toegeschreven aan de paricalcitol. Paricalcitol werd voornamelijk via lever en galwegen uitgescheiden, omdat 74% van de radioactieve dosis werd teruggevonden in de feces en slechts 16% in de urine.

### Speciale patiëntengroepen

*Geslacht, ras en leeftijd:* Bij de onderzochte volwassen patiënten zijn geen leeftijds- of geslachtsgerelateerde farmacokinetische verschillen waargenomen. Er zijn geen rasafhankelijke farmacokinetische verschillen vastgesteld.

*Verminderde leverfunctie:* Ongebonden concentraties paricalcitol bij patiënten met lichte tot matige leverinsufficiëntie zijn vergelijkbaar met die van gezonde proefpersonen en bij deze patiëntengroep is geen dosisaanpassing noodzakelijk. Er is geen ervaring bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Opvallende bevindingen in de herhaalde-dosis toxicologische onderzoeken bij knaagdieren en honden werden over het algemeen toegeschreven aan de effecten van paricalcitol op de calciumconcentraties. Tot de effecten die niet duidelijk aan hypercalciëmie waren gerelateerd, behoorden een verlaagd aantal witte bloedcellen en atrofie van de thymus bij honden en gewijzigde aPTT-waarden (verhoogd bij honden, verlaagd bij ratten). Veranderingen in het aantal witte bloedcellen werden niet waargenomen in klinische onderzoeken met paricalcitol.

Paricalcitol had geen effect op de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke ratten en er waren geen aanwijzingen voor teratogene activiteit bij ratten of konijnen. Hoge doses van andere vitamine-D-preparaten toegediend tijdens de zwangerschap bij dieren veroorzaakten teratogenese. Paricalcitol bleek de levensvatbaarheid van de foetus te beïnvloeden en bevorderde een significante toename van perinatale en postnatale sterfte van pasgeboren ratten wanneer het werd toegediend in doses die voor het moederdier toxisch waren.

Paricalcitol liet geen genotoxische potentie zien in in vitro en in vivo genotoxiciteitstesten.

Carcinogeniciteitsonderzoeken bij knaagdieren duiden niet op speciaal risico voor mensen.

De toegediende doses en/of de systemische blootstellingen aan paricalcitol waren iets hoger dan de therapeutische doses/systemische blootstellingen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Watervrij ethanol  
Propyleenglycol  
Water voor injecties

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Propyleenglycol vertoont interactie met heparine en neutraliseert het effect daarvan. Paricalcitol Accord oplossing voor injectie bevat propyleenglycol als hulpstof en dient op een andere injectiepoort toegediend te worden dan heparine.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar  
Na opening onmiddellijk gebruiken.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale condities wat betreft bewaartemperatuur.  
Bewaar de ampul/injectieflacon in de kartonnen verpakking ter bescherming tegen licht.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

**2 µg/ml (injectieflacon):** Elke injectieflacon bevat 1 ml oplossing voor injectie.

**5 µg/ml (ampul):** Elke ampul bevat 1 ml of 2 ml oplossing voor injectie.

**5 µg/ml (injectieflacon):** Elke injectieflacon bevat 1 ml of 2 ml oplossing voor injectie.



**2 µg/ml, 1 ml (injectieflacon):** Wordt geleverd in een heldere glazen injectieflacon (type I) met een met teflon bedekte rubberen stop en aluminium zegels met oranje flip-off-dop.

**5 µg/ml, 1 ml (ampul):** Wordt geleverd in een heldere, witte glazen ampul (type I) met rode ring.

**5 µg/ml, 2 ml (ampul):** Wordt geleverd in een heldere, witte glazen ampul (type I) met gele ring.

**5 µg/ml, 1 ml (injectieflacon):** Wordt geleverd in een heldere glazen injectieflacon (type I) met een met teflon bedekte rubberen stop en aluminium zegels met blauwe flip-off-dop.

**5 µg/ml, 2 ml (injectieflacon):** Wordt geleverd in een heldere glazen injectieflacon (type I) met een met teflon bedekte rubberen stop en aluminium zegels met gele flip-off-dop.

De toedieningsvormen van Paricalcitol Accord zijn:

**2 µg/ml, 1 ml (injectieflacon):** Verpakking à 1 of 5 injectieflacons met 1 ml oplossing voor injectie.

**5 µg/ml, 1 ml (ampul):** Verpakking à 5 ampullen met 1 ml oplossing voor injectie.

**5 µg/ml, 2 ml (ampul):** Verpakking à 5 ampullen met 2 ml oplossing voor injectie.

**5 µg/ml, 1 ml (injectieflacon):** Verpakking à 1 of 5 injectieflacons met 1 ml oplossing voor injectie.

**5 µg/ml, 2 ml (injectieflacon):** Verpakking à 1 of 5 injectieflacons met 2 ml oplossing voor injectie.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

De oplossing moet voor toediening visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Uitsluitend voor éénmalig gebruik. Ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Accord Healthcare B.V.,  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht,  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Paricalcitol Accord 2 microgram/ml oplossing voor injectie      RVG 114714

Paricalcitol Accord 5 microgram/ml oplossing voor injectie      RVG 114716

## **9. DATUM EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 april 2015

Datum van laatste verlening: 19 januari 2020

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 9 juni 2021