

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Rextol, 5 mikrograma/mL, rastvor za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaki ml rastvora za injekcije sadrži 5 mikrograma parikalcitola.

Svaka bočica od 1 ml sadrži 5 mikrograma parikalcitola.

Svaka bočica od 2 ml sadrži 10 mikrograma parikalcitola.

Pomoćne tvari: etanol (20% v/v) i propilenglikol (30% v/v).

Za cjelokupnu listu pomoćnih tvari/sastojaka vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju.

Bistari i bezbojni vodeni rastvor bez vidljivih čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Parikalcitol je indiciran za prevenciju i liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma u pacijenata sa hroničnim otkazivanjem bubrega, stadijum 5, koji su podvrgnuti hemodijalizi.

4.2. Doziranje i način primene

Rastvor za injekciju Rextol primjenjuje se putem pristupa hemodijalizi.

Doziranje

Odrasli

1) Početna doza se treba izračunati na temelju osnovnog intaktnog nivoa paratireoidnog hormona (PTH):

Početna doza parikalcitola se temelji na sljedećoj formuli:

$$\text{Početna doza (mikrogrami)} = \frac{\text{osnovni intaktni nivo PTH u pmol/l}}{8} \\ \text{ILI} \\ \frac{\text{osnovni intaktni nivo PTH u pg/ml}}{80}$$

i daje se u vidu intravenozne bolus doze (IV), ne češće od svakog drugog dana i u bilo kojem trenutku dijalize. Maksimalna doza prema kliničkim studijama za bezbjedno davanje lijeka je ne veća od 40 mikrograma.

2) Titriranje doze:

Trenutno prihvaćen ciljni raspon za nivo PTH u krajnjem stadiju otkazivanja bubrega kod pacijenta koji je podvrgnut dijalizi iznosi ne više od 1,5 do 3 puta od ne-uremijske gornje granice normale 15,9 do 31,8 pmola/l (150-300 pg/ml) za intaktni PTH. Pažljivo praćenje i pojedinačne titracije doze su neophodne za postizanje odgovarajuće fiziološke krajnje tačke.

Odobreno
ALMBIH
17.10.2022.

Ako se razvije hiperkalcemija ili je umnožak razine kalcija i fosfora (Ca x P) trajno veći od 5,2 mmol²/L² (65 mg²/dL²), dozu treba smanjiti ili prekinuti sve dok se ovi parametri ne normalizuju. Zatim davanje parikalcitola treba ponovo započeti u manjoj dozi. Doze treba smanjivati budući da kao reakcija na terapiju dolazi do smanjenja nivoa PTH. Sljedeća tabela predstavlja predloženi pristup za titriranje doze:

Preporuke za doziranje (Prilagođavanje doze 2 do 4 sedmična intervala)	
Nivo iPTH u odnosu na početne vrijednosti	Prilagođavanje doze Parikalcitola
Isti ili uvećan	Uvećana za 2 do 4 mikrograma
Umanjen za <30%	
Umanjen za ≥30%, ≤60%	Održavanje
Umanjen za >60%	Umanjena za 2 do 4 mikrograma
iPTH <15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Nakon što se doza uspostavi, potrebno je barem jednom mjesečno vršiti mjerenja serumskog kalcija i fosfata. Mjerenja intaktnog PTH u serumu se preporučuje svaka tri mjeseca. Tokom prilagođavanja doze parikalcitolom, može doći do potrebe za češćim laboratorijskim ispitivanjima.

Oštećenje funkcije jetre

nevezane koncentracije parikalcitola kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre slične su sa onima kod zdravih ispitanika i prilagođavanje doze nije potrebno u ovoj grupi pacijenata. Nema iskustava kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i učinkovitost p parikalcitola nisu utvrđena kod djece . Nema dostupnih podataka o djeci mlađoj od 5 godina. Trenutno dostupni podaci o pedijatrijskim pacijentima opisani su u poglavlju 5.1., ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Stariji pacijenti

Postoji ograničeno iskustvo sa pacijentima koji imaju ili su iznad 65 godina starosne dobi u smislu uzimanja parikalcitola u III fazi studije. U tim studijama nisu uočene nikakve razlike u učinkovitosti ili sigurnosti kod pacijenata od 65 godina , odnosno starijih ili mlađih pacijenata.

Način primjene

Rextol rastvor za injekciju se primjenjuje putem hemodijaliznog pristupa.

4.3. Kontraindikacije

- Preosjetljivost na aktivnu tvar ili na bilo koju pomoćnu tvar/sastojke navedene u odjeljku 6.1.
- Trovanje vitaminom D
- Hiperkalcijemija.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Prekomjerna supresija paratireoidnog hormona može rezultirati povišenjem nivoa serumskog kalcija i može dovesti do metaboličkih bolesti kostiju. Nadzor pacijenata i individualna titracija doze je neophodna da bi se postigle odgovarajuće fiziološke krajnje tačke.

Odobreno
ALMBIH
17.10.2022.

Ako se razvije klinički značajna hiperkalcemija, a pacijent prima vezivo fosfata na bazi kalcija, doza fosfatnih veziva na bazi kalcija treba biti smanjena ili prekinuta.

Hronična hiperkalcemija može biti povezana s generalizovanom vaskularnom kalcifikacijom kao i drugom kalcifikacijom mekih tkiva.

Fosfat ili vitamin D koji se dovodi u vezu s medicinskim lijekovima ne smije se uzimati istovremeno sa parikalciolom zbog povećanog rizika od hiperkalcemije i Ca x P povećanja proizvoda (vidjeti odjeljak 4.5).

Digitalis toksičnost je potencirana hiperkalcemijom bilo kojeg uzroka, tako da je potreban oprez zbog toga kada se digitalis propiše istovremeno sa parikalciolom (vidjeti dio 4.5).

Potreban je oprez ako se istovremeno daje parikalciol s ketokonazolom. (vidjeti dio 4.5).

Upozorenje o pomoćnim supstancama

Doza od 40 mikrograma ovog lijeka primijenjena kod odrasle osobe težine 70 kg rezultira izloženošću od približno 18 mg/kg etanola, što može uzrokovati porast koncentracije alkohola u krvi od oko 3 mg/100ml.

Za usporedbu, u odrasle osobe koja popije čašu vina ili 500 ml piva, koncentracija alkohola u krvi će vjerovatno biti oko 50 mg/100 ml.

4.5. Interakcije sa ostalim lijekovima i druge moguće interakcije

Nisu provedeni nikakve studije o interakciji sa parikalciolom. Međutim, studije interakcije između ketokonazola i parikalcitola je izvršena putem pripravaka u kapsulama.

Fosfat ili vitamin D koji se dovodi u vezu s medicinskim lijekovima ne smije se uzimati istovremeno sa parikalciolom zbog povećanog rizika od hiperkalcemije i Ca x P povećanja proizvoda (vidjeti odjeljak 4.4).

Visoke doze pripravaka koje sadrže kalcij i tiazidne diuretike mogu povećati rizik od hiperkalcemije.

Pripravke koje sadrže magnezijum (npr. Antacidi) ne treba davati istovremeno sa lijekovima koji sadrže vitamin D, jer može doći do hipermagnezemije.

Pripravci koji sadrže aluminij (npr. antacidi, vezivači fosfata) ne smiju se davati tijekom dužeg vremena istodobno sa pripravcima vitamin D, jer to može uzrokovati povišene razine aluminija u krvi i toksične učinke aluminija na kosti.

Ketokonazol: Ketokonazol je poznat kao nespecifični inhibitor nekoliko enzima citohrom P450. Dostupni podaci *in vivo* i *in vitro* upućuju na to da ketokonazol može biti u interakciju sa enzimima koji su odgovorni za metabolizam parikalcitola i drugih analoga D vitamina. Potrebe su mjere opreza prilikom doziranja parikalcitola sa ketokonazolom (vidjeti dio 4.4). Kod zdravih ispitanika rađena je studija o učincima višekratnih doza ketokonazola koje se daju od po 200 mg, dva puta dnevno (BID) tokom 5 dana na farmakokinetička svojstva kapsule parikalcitola. Zapažen je minimalan uicaj na Cmax parikalciol, ali je AUC_{0-∞} otprilike udvostručen u prisutnosti ketokonazola. Srednje vrijeme poluraspada parikalcitola je 17,0 sati u prisutnosti ketokonazola u odnosu na 9,8 sati kada se daje sam parikalciol. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da nije vjerovatno da će maksimalno povećanje AUC_∞ peroralno primijenjenog parikalcitola biti veće od približno dvostrukog zbog interakcije s ketokonazolom.

Nisu sprovedena specifična ispitivanja interakcija parikalcitola u injekcijama.

Digitalis toksičnost je potencirana hiperkalcemijom bilo kojeg uzroka, tako da je potrebno biti oprezan prilikom istovremene primjene digitalisa sa parikalciolom (vidjeti odjeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka u smislu uzimanja parikalcitola kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su

pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti parikalcitol tijekom trudnoće, niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se parikalcitol/ metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se parikalcitol/ njegovi metabolite izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3 za više informacija).

Ne može se isključiti rizik za novorođenče/ dojenče.

Potrebno je donijeti odluku o tome hoće li se nastaviti /prekinuti dojenje, ili nastaviti/prekinuti terapija parikalcitolom uzimajući u obzir sve koristi u smislu dojenja za dijete i sve koristi uzimanja parikalcitola od strane dojilje.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na učinke parikalcitola na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nakon primjene parikalcitola može nastupiti omaglica, što može malo utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama (vidjeti dio 4.8).

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak sigurnosnog profila

Približno je 600 pacijenata liječeno parikalcitolom tokom kliničkih ispitaivanja u II/III/IV fazi. Sveukupno, kod 6% od ukupno liječenog broja pacijenata s aparikalcitolom došlo je do nuspojava.

Najčešća nuspojava vezana za terapiju parikalcitolom je hiperkalcijemija, koja se javlja kod 4,7%pacijenata. Hiperkalcijemija zavisi od nivoa PTH supresije i može se smanjiti uz odogovarajuću titraciju doze.

Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave koje je moguće povezati sa parikalcitolom, prikazuju se, i klinički i laboratorijski, putem klase sistema organa MedDR, preferiranog termina i frekvencije. Neželjeni efekti su prikazani sljedećom učestalosti: Vrlo često ($\geq 1/10$); Često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); Rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); Vrlo rijetko ($< 1/10000$), Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sistem	Nuspojava	Učestalost
Infekcije i infestacije	Sepsa, upala pluća, infekcije, faringitis, vaginalna infekcija, influenza	Manje često
Novotvorine benigne, maligne nespecificirane (uključujući ciste i polipe)	Karcinom dojke	Manje često
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Anemija, leukopenija, limfadenopatija	Manje često
Poremećaji imunološkog sistema	Preosjetljivost	Manje često
	Laringealni edem, angioedema, urtikarija	Nepoznato*
Endokrini poremećaji	Hipoparatiroidizam	Često
	Hiperparatiroidizam	Manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	Hiperkalcijemija, hiperfosfatemija	Često

Odobreno
ALMBIH
17.10.2022.

	Hiperkalijemija, hipokalcemija, anoreksija	Manje često
Psihijatrijski poremećaji	Konfuzno stanje, delirij, depersonalizacija, uznemirenost, nesаница, nervoza	Manje često
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja, disgeuzija	Često
	Koma, cerebrovaskularni događaji, prolazni ishemijski napad, sinkopa, mioklonus, hipoastezija, parestezija, vrtoglavica	Manje često
Poremećaji oka	Glaukoma, konjuktivitis	Manje često
Poremećaji uha i labirinta	Poremećaj uha/sluha	Manje često
Srčani poremećaji	Srčani zastoj, aritmija, undulacija atriја	Manje često
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija, hipotenzija	Manje često
Poremećaj disajnog sistema, psišta i sredoprsja	Plućni edem, astma, dispneja, epistaksa, kašalj	Manje često
Poremećaj probavnog sistema	Rektalna hemoragija, kolitis, proljev, gastritis, dispepsija, disfagija, bol u trbuhu, konstipacija, mučnina, povraćanje, suha usta, gastrointestinalni poremećaji	Manje često
	Krvarenje u probavnom sistmu	Nepoznato
Poremećaj kože i potkožnog tkiva	Svrbež	Često
	Bulozni dermatitis, alopecija, hirzutizam, osip, hiperhidroza	Manje često
Poremećaj mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralģija, ukočenost zglobova, bol u leđima, trzanje mišićа, bol u mišićima	Manje često
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Bol u grudima, erektilna disfunkcija	Manje često
Opšti poremećaji i poremećaji na mjestu primjene	Pofemećaj hoda, edem, periferni edem, bol, bol na mjestu injekcije, vrućica, bol u prsima, pogoršano stanje, astenija, slabost, žeđ	Manje često
Pretrage	Produženo vrijeme krvarenja, povećana aspartat aminotransferaza, abnormalni laboratorijski testovi, umanjena tjelesna težina	Manje često

- Učestalost nuspojava prijavljenih nakon stavljanja lijeka u promet ne mogu se procijeniti i stoga se za njih kao učestalost navodi 'nepoznato'

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjene reakcije lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnje na neželjene reakcije lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjenu reakciju lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

▮ putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih reakcija lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili

▮ putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

Odobreno
ALMBIH
17.10.2022.

4.9. Predoziranje

Nije prijavljen slučaj predoziranja.

Predoziranje parikalciolom može dovesti do hiperkalcemije, hiperkalciurije, hiperfosfatemije, prekomjernog suzbijanja PTH (vidjeti dio 4.4).

U slučaju predoziranja, znakove i simptome hiperkalcemije (nivo kalcijuma u serumu) treba pratiti i iste prijaviti liječniku. Liječenje treba započeti kada je to moguće.

Parikalciol se ne uklanja značajnije dijalizom. Liječenje pacijenata s klinički značajnom hiperkalcemijom podrazumijeva hitno smanjenje doze ili prekida terapije parikalciola i uključuje nizak unos kalcija, prekid uzimanja dodatka kalcija, mobilizacija bolesnika, pažljivu obradu unosa tekućine i disbalansa elektrolita, procjena elektrokardiografskih abnormalnosti (koja je kritična kod pacijenata koji su primili digitalis) i hemodijaliza ili peritonealna dijaliza naspram kalcija bez dijalizata, kako je zajamčeno.

Kada se nivo serumskog kalcija vrati u granice normale, parikalciol se može ponovo početi davati uz niže doze. Ako dođe do postojanog i značajno povišenog nivoa kalcija u serumu, postoji niz terapijskih alternativ akoje se mogu uzeti u obzir. Ovdje je uključena upotreba lijekova kao što su kortikosteroidi i fosfati, kao imjere za izazivanje diureze.

Rastvor za injekciju Rextol sadrži 30% v/v propilenglikola u vidu pomoćne tvari. Izolirani slučajevi depresije centralnog nervnog sistema, hemolize i mliječne acidoze prijavljeni su kao toksični učinci koji se vezuju za davanje propilenglikola u visokim dozama. Iako se isti ne očekuju prilikom korištenja Rextola, jer je propilenglikol eliminisan tokom postupka dijalize, rizik od toksičnog učinka u situacijama predoziranja se moraju uzeti u obzir.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Anti-paratireoidni agensi

ATC kod: H05BX02

Mehanizam djelovanja

Parikalciol je sintetički, biološki aktivni analog vitamina D kalcitriola, s izmjenama na bočnom lancu (D2) i A (19-nor) prstena. Za razliku od kalcitriola, parikalciol je selektivni activator receptije (VDR).vitamin D. Parikalciol selektivno reguliše povišenje VDR u paratireoidnoj žlezdi bez da povećava VDR u crevima, a manje je aktivan na resorpciju u kostima. Parikalcioltakođe reguliše povišenje kalcija kod receptora osjećaja kalcijuma (CaSR) u paratireoidnoj žlijezdi, Kao rezultat, parikalciol umanjuje nivo paratireoidnog hormona (PTH) inhibicijom proliferacije paratiroidee i smanjenjem PTH sinteze i sekrecije, uz minimalan uticaj na nivo kalcija i fosfora, a mogu djelovati direktno na koštane ćelije za održavanje volumena kostiju i poboljšati mineralizaciju površine. Ispravljanje abnormalnog nivoa PTH, uz normalizaciju kalcija i homeostaze fosfora, može spriječiti ili liječiti metaboličke bolesti kostiju koje su povezane s hroničnim oboljenjem bubrega,

Pedijatrijski klinički podaci

Sigurnost i djelotvornost parikalciola ispitana je u period od 12-tjednom randomiziranom, dvostruko slijepoj, placebo-kontrolisanoj studiji od 29 pedijatrijskih bolesnika, u dob od 5-19 godina, s krajnjim stadijem bubrežne bolesti na hemodijalizi. Šestero najmlađih bolesnika liječenih parikalciolom imalo je između 5 i 12 godina. Početna doza lijeka bila je 0,04 mikrograma /kg 3 puta sedmično na temelju intaktnog iPTH nivoa koji je bio manji od 500pg/ml ili 0,08 mikrograma/kg 3 puta sedmično na temelju intaktnog iPTH nivoa ≥ 500 pg/ml. Doza parikalciola povećavala se za 0,04 mikrograma /kg na temelju

Odobreno
ALMBIH
17.10.2022.

nivoa serumskog iPTH, kalcija i CaxP. 67% pacijenata koji su bili podvrgnuti liječenju i 14% pacijenata koji su bili podvrgnuti placebo su okončali ovo ispitivanje. 60% ispitanika u parikalcitol grupi je imalo 2 uzastopna umanjena od osnovnog intaktnog iPTH u poređenju sa 21% pacijenata iz placebo grupe. 71% pacijenata koji sutrirani placebo obustavilo je studiju zbog prekomjernog povišenja nivoa iPTH. Ni jedan ispitanik iz obje grupe (parikalcitol i placebo) nisu razvili hiperkalcemiju. Za pacijente mlađe od 5 godina podaci nisu dostupni.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Farmakokinetika parikalcitola je proučavana kod bolesnika sa hroničnim otkazivanjem bubrega (CRF) (Stadijum 5) kojima je potrebna hemodijaliza. Parikalcitol se daje u vidu intravenozne bolus injekcije. U roku od dva sata nakon primjene doze u rasponu 0,04-0,24 mikrograma/kg, koncentracija parikalcitola se naglo smanjuje; nakon toga, koncentracija parikalcitola se linearno smanjuje s prosječnim vremenom poluraspada od 15 sati. Nije uočena akumulacija parikalcitola kod višestrukog doziranja.

U *in vitro* uvjetima parikalcitol se u velikoj mjeri veže za protein plazme (>99%), ali ih ne zasićuje u rasponu doza od 1 do 100 ng/ml.

Biotransformacija

Nekoliko nepoznatih metabolita su otkriveni i u urinu i fekalijama, sa nepoznatom količinom parikalcitola u urinu. Ovi metaboliti nisu okarakterisani niti su identifikovani. Ovi metaboliti zajedno doprinose 51% mokračnoj radioaktivnosti i 59% fekalne radioaktivnosti.

Farmakokinetičke karakteristike parikalcitola kod CRF pacijenata (doza 0,24 mikrograma/kg)		
Parametar	N	Vrijednost (Srednja ±SD)
C _{max} (5 minuta nakon bolusa)	6	1850±664 (pg/mL)
AUC _{0-∞}	5	27382±8230 (pg hr/ml)
CL	5	0,72±0,24 (L/hr)
V _{ss}	5	6±2 (L)

Eliminacija

Kod zdravih osoba, studija je izvedena s jednom intravenskom bolus dozom od 0,16 mikrograma/kg 3H-parikalcitola (n=4), radioaktivnost plazme se pripisuje matičnoj/osnovnoj supstanci. Parikalcitol se prvenstveno uklanja hepatobilijarnim izlučivanjem, dok 74% ove radioaktivne doze izlazi putem fekalija, a samo je 16% pronađeno u urinu.

Posebne grupe pacijenata

Pol, rasa i dob: Nema dobnih ili spolnih farmakokinetičkih razlika da su uočene kod odraslih pacijenata iz studije. Farmakokinetičke razlike u smislu različitih ljudskih rasa nisu identifikovane.

Oštećenje jetre:

Nevezana koncentracija parikalcitola kod pacijenata s blagim doumjerenim oštećenjem jetre je slična kao i kod zdravih ispitanika, a kod ove grupe ispitanika nije potrebno vršiti prilagođavanje doze. Nema iskustva kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre.

5.3. Preklinički podaci o bezbjednosti lijeka

Vidna otkrića u ponovljenim dozama toksikoloških studija kod glodara i pasa uglavnom se pripisuju aktivnostima kalcemije. Učinci koji nisu jasno povezani sa hiperkalcijemijom uključuju smanjenje bijelih krvnih ćelija, atrofijau timusa kod pasa, te izmijenjene APTT vrijednosti (povećanje kod pasa, smanjenje kod štakora). WBC promjene nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima parikalcitola.

Odobreno
ALMBIH
17.10.2022.

Parakalcitol nije uticao na plodnost kod štakora i nije bilo dokaza teratogenog djelovanja kod štakora i kunića. Visoke doze ostalih pripravaka sa vitaminom D koji su se davali životinjama tokom trudnoće su doveli do teratogeneze. Parikalcitol je pokazao da utiče na fetalnu održivost, kao i na povećanje mortaliteta, tj. na peri-natalnu i post-natalnu smrtnost novorođenčadi kod štakora, kada im se toksična doza daje putem majke.

Parikalcitol nije pokazao genotoksični potencijal prilikom vršenja ispitivanja genotoksičnosti *in vitro* i *in vivo*. Testovi karcinogenosti u glodavaca nisu ukazali na posebne rizike za ljudsku upotrebu.

Doze i/ili sistemska izloženost parikalcitolu bili su nešto veći od terapijskih doza/sistemske izloženosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Etanol (20% v/v)
Propilenglikol (30% v/v);
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

U nedostatku studije inkompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati sa drugim medicinskim proizvodima. Propilenglikol ulazi u interakciju sa heparinom i neutralizira njegovo djelovanje. Rastvor za injekciju Rextol kao sastojak sadrži propilenglikol, te se daje na različito mjesto uboda od uboda heparina.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.
Nakon otvaranja koristiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lijek ne zahtjeva posebne uslove čuvanja.
Čuvati na temperature do 25°C.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Svaka bočica sadrži 1ml ili 2ml rastvora za injekciju.
Rextol postoji u dvije vrste pakovanja:
-Pakovanje koje sadrži 5 bočica od 1ml rastvora za injekciju
-Pakovanje koje sadrži 5 bočica od 2ml rastvora za injekciju

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja

Prije svake primjene parenteralne lijekove treba vizuelno pregledati zbog taloga ili promjene boje.
Rastvor je bistar i bezbojan.
Samo za jednokratnu upotrebu. Svaki neiskorišteni rastvor treba zbrinuti u skladu sa lokalnim propisima.

6.7. Režim izdavanja lijeka

Lijek se koristi u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa (ZU).

7. PROIZVOĐAČ

Odobreno
ALMBIH
17.10.2022.

Naziv i adresa nosioca dozvole za stavljanje u promet gotovog lijeka

Proton med d.o.o. Banja Luka
Sime Šolaje 1A
78000 Banja Luka
Bosna i Hercegovina

Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)

Rafarm SA
12, Kapodistriou Str. & Korinthou Str., 15451 Neo Psihico
Atena
Grčka

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Rextol 5x1ml (5 µg/ml) rastvor za injekciju: 04-07,3-1-4086/15 od 09.03.2016,
Rextol 5x2ml (5 µg/ml) rastvor za injekciju: 04-07,3-1-4087/15 od 09.03.2016,

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

17.10.2022.

**Odobreno
ALMBIH
17.10.2022.**