REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zemplar 5 micrograme/ml soluţie injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru soluţie injectabilă conţine paricalcitol 5 micrograme.

Fiecare fiolă a 1 ml conține 5 micrograme paricalcitol.
Fiecare fiolă a 2 ml conține 10 micrograme paricalcitol.

Fiecare flacon a 1 ml conține 5 micrograme paricalcitol.
Fiecare flacon a 2 ml conține 10 micrograme paricalcitol.

Excipienţi cu efect cunoscut:
Etanol (20% v/v) şi propilenglicol (30% v/v)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă.

Soluţie apoasă, limpede, incoloră, fără particule vizibile.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Paricalcitolul este indicat la adulţi pentru prevenirea şi tratamentul hiperparatiroidismului secundar la pacienţii cu boală renală cronică Stadiul 5, care efectuează şedinţe de hemodializă.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

Adulţi
1) Doza iniţială trebuie calculată în funcţie de concentraţia plasmatică iniţială a (PTH).

Doza iniţială de paricalcitol se calculează după formula următoare:

Doza iniţială (micrograme) = concentraţie plasmatică iniţială PTH exprimată în pmol/l
8

sau

$$= \frac{\text{concentraţie plasmatică iniţială PTH exprimată în pg/ml}}{80}$$

Doza iniţială se administrează intravenos (i.v.) *în bolus*, oricând în timpul dializei, la minim două zile distanţă între doze.

În timpul studiilor clinice, doza maximă administrată în siguranţă a fost de 40 micrograme.

2) Stabilirea treptată a dozelor

Valoarea de referinţă actuală acceptată pentru concentraţia plasmatică a PTH la pacienţii cu insuficienţă renală în stadiu terminal, care efectuează şedinţe de hemodializă, este de maxim 1,5 până la de 3 ori limita superioară a valorilor concentraţiei plasmatice a PTH la pacienţii cu funcţie renală neafectată, 15,9 - 31,8 pmol/l (150 - 300 pg/ml). Este necesară monitorizarea strictă şi stabilirea treptată individualizată a dozelor pentru a atinge concentraţiile plasmatice fiziologice corespunzătoare. Dacă se observă hipercalcemie sau o creştere persistentă a produsului Ca x P corectat mai mare de 5,2 $mmol^2/l^2$ (65 mg^2/dl^2), doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea până la normalizarea acestor parametri. Apoi, administrarea paricalcitolului trebuie reîncepută cu o doză mai mică.
Poate fi necesară reducerea dozelor odată cu scăderea concentraţiilor plasmatice ale PTH ca răspuns la tratament.

În tabelul următor este prezentat un model de stabilire treptată a dozelor.

Ghid privind dozarea (ajustarea dozelor la interval de 2 până la 4 săptămâni)	
Concentraţia plasmatică a PTH comparativ cu cea iniţială	**Ajustarea dozei de paricalcitol**
Neschimbată sau crescută	Creştere cu 2 până la 4 micrograme
Scade cu < 30%	
Scade cu ≥ 30%, ≤ 60%	Menţinere
Scade cu > 60%	Scădere cu 2 până la 4 micrograme
PTH < 15,9 pmol/ml (150 pg/ml)	

Odată ce doza a fost stabilită, calcemia şi fosfatemia trebuie determinate cel puţin o dată pe lună.
Se recomandă determinarea concentraţiei plasmatice a PTH la intervale de trei luni. În timpul perioadei de ajustare a dozei de paricalcitol poate fi necesară efectuarea testelor de laborator mai frecvent.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată concentraţia de paricalcitol nelegat de proteinele plasmatice este similară cu cea a subiecţilor sănătoşi şi nu este necesară ajustarea dozei la aceşti pacienţi.
Nu există date cu privire la utilizarea medicamentului la pacienţii cu insuficienţă hepatică severă.

Copii şi adolescenţi

Nu au fost stabilite siguranţa şi eficacitatea utilizării Zemplar la copii. Nu sunt disponibile date privind administrarea la copii cu vârsta sub 5 ani. Datele disponibile în prezent privind administrarea la copii sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind doza.

Vârstnici

Există experienţă limitată cu privire la utilizarea paricalcitolului la pacienţi cu vârsta de minim 65 de ani în studii de fază III. În general, în aceste studii nu au fost observate diferenţe privind eficacitatea şi siguranţa administrării la pacienţii cu vârsta de minim 65 de ani, comparativ cu pacienţii mai tineri.

Mod de administrare

Administrarea Zemplar 5 micrograme/ml soluţie injectabilă, se face pe calea cateterului venos central pentru hemodializă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
Intoxicaţie cu vitamina D.
Hipercalcemie.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Inhibarea secreţiei hormonului paratiroidian poate determina creşterea calcemiei şi afectarea metabolismului osos. Este necesară monitorizarea pacienţilor şi stabilirea treptată individualizată a dozelor pentru a menţine constantele fiziologice în limite normale.

Dacă apare hipercalcemie semnificativă clinic şi pacientului i se administrează un chelator de fosfaţi pe bază de calciu, doza de chelator de fosfaţi pe bază de calciu trebuie redusă sau trebuie întreruptă utilizarea acestuia.

Hipercalcemia cronică se poate asocia cu calcificări vasculare generalizate şi alte calcificări ale ţesuturilor moi.

Medicamentele care conţin fosfaţi sau vitamina D nu trebuie utilizate concomitent cu paricalcitol din cauza riscului crescut de apariţie a hipercalcemiei şi creşterii valorii produsului Ca x P (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea digitalicelor este potenţată de hipercalcemia de orice etiologie. Ca urmare, se impune precauţie în cazul administrării concomitente de medicamente digitalice şi paricalcitol (vezi pct. 4.5).

Ketoconazolul trebuie administrat cu precauţie la pacienţii trataţi concomitent cu paricalcitol (vezi pct. 4.5).

Atenționare privind excipienții

O doză de 40 micrograme din acest medicament, administrată unui adult cu greutatea de 70 kg, ar duce la expunerea la aproximativ 18 mg/kg alcool etilic, ceea ce poate provoca o creștere a concentrației de alcool în sânge (alcoolemia) (AS) de aproximativ 3 mg/100 ml.

Pentru comparație, pentru un adult care bea un pahar de vin sau 500 ml de bere, alcoolemia este, cel mai probabil, în jur de 50 mg/100 ml.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii specifice cu privire la interacţiunile medicamentoase pentru paricalcitol soluţie injectabilă. Totuşi a fost efectuat un studiu cu privire la interacţiunea între ketoconazol şi paricalcitol capsule.

Ketoconazol: Ketoconazolul este cunoscut ca fiind un inhibitor nespecific al câtorva enzime ale citocromului P450. Informaţiile disponibile *in vivo* și *in vitro* sugerează că ketoconazolul poate interacționa cu enzimele care sunt responsabile pentru metabolismul paricalcitolului și a altor analogi de vitamina D. Stabilirea dozelor de paricalcitol și ketoconazol trebuie făcută cu precauție (vezi pct. 4.4). Efectul administrării de doze repetate de 200 mg ketoconazol, de 2 ori pe zi, timp de 5 zile, asupra profilului farmacocinetic al paricalcitolului capsule a fost studiat la voluntari sănătoşi. C_{max} a paricalcitolului a fost influenţată minim, dar $ASC_{0-\infty}$ a avut o valoare aproape dublă în cazul administrării concomitente de ketoconazol. Timpul mediu de înjumătăţire plasmatică al paricalcitolului administrat concomitent cu ketoconazol a fost de 17 ore, comparativ cu 9,8 ore atunci când paricalcitolul este administrat în monoterapie. Rezultatele acestui studiu indică faptul că, după administrarea orală a

paricalcitolului creşterea maximă a ASC∞ a paricalcitolului, ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu ketoconazol, este posibil să nu fie mai mare de aproximativ două ori.

Nu s-au efectuat studii specifice privind interacțiunea paricalcitol injectabil cu alte medicamente. Toxicitatea digitalicelor este potenţată de hipercalcemia de orice etiologie, astfel se impune precauţie atunci când digitalicele sunt prescrise concomitent cu paricalcitol (vezi pct. 4.4).

Medicamentele care conţin fosfaţi sau vitamina D nu trebuie utilizate concomitent cu paricalcitol, datorită riscului crescut de apariţie a hipercalcemiei şi creşterii valorii produsului Ca x P (vezi pct. 4.4).

Administrarea unor doze mari de medicamente care conţin calciu sau de diuretice tiazidice, poate creşte riscul de apariţie a hipercalcemiei.

Medicamentele care conţin magneziu (de exemplu, antiacide) nu trebuie administrate concomitent cu medicamente care conţin vitamina D, deoarece poate apare hipermagnezemie.

Medicamentele care conţin aluminiu (de exemplu, antiacide, chelatori de fosfaţi) nu trebuie administrate cronic împreună cu medicamente care conţin vitamina D, deoarece pot să apară concentraţii plasmatice crescute de aluminiu şi toxicitate osoasă determinată de aluminiu.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina
Nu sunt disponibile sau sunt insuficiente date cu privire la utilizarea paricalcitolului la gravide.

Studiile la animale au demonstrat toxicitate asupra funcţiei de reproducere (vezi pct. 5.3).

Nu se recomandă utilizarea Zemplar în timpul sarcinii și la femeile cu potential fertil care nu utilizează contraceptive.

Alăptarea
Nu se cunoaște dacă paricalcitolul/metaboliții sunt eliminați în laptele matern. Datele disponibile de farmacodinamie/toxicologie la animale au arătat eliminarea paricalcitolului/metaboliților în lapte (pentru detalii vezi pct. 5.3).

Nu poate fi exclus un risc pentru nou născuți/sugari.

Trebuie luată o decizie cu privire la întreruperea alăptării sau întrerupea/oprirea tratamentului cu Zemplar luând în considerare beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

Fertilitatea
Studiile la animale nu au arătat niciun efect al paricalcitolului asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

După administrarea paricalcitolului poate să apară ameţeală, care poate să aibă o influenţă minoră asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță
În studii clinice de Fază II/III/IV au fost trataţi cu paricalcitol aproximtiv 600 pacienţi. În general, la 6% dintre pacienţii trataţi cu paricalcitol au fost raportate reacţii adverse.

Reacţia adversă raportată cel mai frecvent asociată tratamentului cu paricalcitol a fost hipercalcemia, care a apărut la 4,7% dintre pacienţi. Hipercalcemia este dependentă de gradul supresiei secreţiei PTH şi poate fi minimalizată prin stabilirea treptată a dozelor într-un mod adecvat.

Lista sub formă de tabel a reacţiilor adverse

Reacţiile adverse raportate ca fiind cel puţin posibil în legătură cu administrarea de paricalcitol, atât clinice cât şi de laborator, sunt prezentate conform convenţiei MedDRA pe aparate, sisteme şi organe şi în funcţie de frecvenţă. Frecvenţa este definită utilizând următoarea convenţie: foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 şi <1/10), mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100), rare (≥1/10000 şi <1/1000), foarte rare (<1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme şi organe	**Reacţia adversă**	**Frecvenţa**
Infecţii şi infestări	Sepsis, pneumonie, infecţii, faringită, infecţii vaginale, gripă	Mai puţin frecvente
Tumori benigne, maligne şi nespecificate (inclusiv chisturi şi polipi)	Cancer de sân	Mai puţin frecvente
Tulburări hematologice şi limfatice	Anemie, leucopenie, limfadenopatie	Mai puţin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puţin frecvente
	Edem laringian, angioedem, urticarie	Frecvenţă necunoscută*
Tulburări endocrine	Hipoparatiroidism	Frecvente
	Hiperparatiroidism	Mai puţin frecvente
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Hipercalcemie Hiperfosfatemie	Frecvente
	Hiperpotasemie, hipocalcemie, anorexie	Mai puţin frecvente
Tulburări psihice	Stare confuzională, delir, depersonalizare, agitaţie, insomnie, nervozitate	Mai puţin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, alterarea gustului (disgeuzie)	Frecvente
	Comă, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor, sincopă, mioclonii, hipoestezie, parestezie, ameţeli	Mai puţin frecvente
Tulburări oculare	Glaucom, conjunctivită	Mai puţin frecvente
Tulburări acustice şi vestibulare	Tulburări de auz	Mai puţin frecvente
Tulburări cardiace	Stop cardiac, aritmie, flutter atrial	Mai puţin frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Mai puţin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale	Edem pulmonar, astm, dispnee, epistaxis, tuse	Mai puţin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragii rectale, colită, diaree, gastrită, dispepsie, disfagie, dureri abdominale, constipaţie, greaţă, vărsături, gură uscată, tulburări gastrointestinale	Mai puţin frecvente
	Hemoragie gastro-intestinală	Frecvenţă necunoscută
Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Dermatită buloasă, alopecie, hirsutism, eritem cutanat, transpiraţii abundente	Mai puţin frecvente
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Artralgii, rigiditate articulară, dureri de spate, spasme musculare, mialgii	Mai puţin frecvente
Tulburări ale aparatului genital şi sânului	Dureri ale sânului, tulburări de erecţiei	Mai puţin frecvente

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare	Tulburări ale mersului, edeme, edeme periferice, durere, durere la nivelul locului de administrare a injecţiei, febră, durere toracică, agravarea simptomelor, astenie, stare de rău, sete	Mai puţin frecvente
Investigaţii diagnostice	Prelungirea timpului de sângerare, creşterea aspartat aminotransferazei, teste de laborator modificate, scădere în greutate	Mai puţin frecvente

*Frecvențele cu care apar pentru reacțiile adverse din experiența de după punerea pe piață, care nu au putut fi estimate, și care au fost raportate ca fiind „Frecvență necunoscută”.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478 - RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj.

Supradozajul cu paricalcitol poate determina hipercalcemie, hipercalciurie, hiperfosfatemie şi scăderea secreţiei de PTH (vezi pct. 4.4).

În caz de supradozaj, semnele şi simptomele hipercalcemiei (concentraţiile serice ale calciului) trebuie monitorizate şi raportate unui medic. Trebuie iniţiat tratamentul corespunzător.

Paricalcitol nu este eliminat semnificativ prin dializă. Tratamentul pacienţilor cu hipercalcemie semnificativă clinic constă în reducerea imediată a dozei sau întreruperea administrării de paricalcitol şi include o dietă cu conţinut mic de calciu, întreruperea utilizării suplimentelor de calciu, mobilizarea pacienţilor, supravegherea dezechilibrelor hidro-electrolitice, evaluarea modificărilor electrocardiografice (foarte important în cazul pacienţilor trataţi cu digitală) şi hemodializă sau dializă peritoneală cu o substanţă care nu conţine calciu, pentru siguranţă.

După normalizarea concentraţiilor calciului seric, se poate reintroduce tratamentul cu paricalcitol la doze mai mici. Dacă apar concentraţii serice ale calciului repetat crescute şi deosebit de mari, trebuie luate în considerare alte alternative terapeutice existente. Acestea includ utilizarea medicamentelor cum sunt fosfaţi şi corticosteroizi, precum şi măsuri care induc diureza.

Zemplar conţine propilenglicol 30% v/v ca excipient. Consecutiv administrării de propilenglicol în doze mari au fost raportate, în cazuri izolate, efecte toxice cum sunt deprimare a sistemului nervos central, hemoliză şi acidoză lactică. Deoarece propilenglicolul este eliminat în timpul şedinţei de hemodializă, nu este de aşteptat ca aceste reacţii adverse să apară în cazul administrării Zemplar. Totuși, riscul producerii unor efecte toxice în cazul supradozajului trebuie luat în considerare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente hormonale sistemice, excl. hormoni sexuali şi insuline, medicamente anti paratiroidiene, codul ATC: H05BX02.

Mecanismul de acţiune

Paricalcitol este un analog sintetic, biologic activ al vitaminei D, analog calcitriolului, cu modificări la nivelul lanţului (D_2) şi inelului A (19-nor). Spre deosebire de calcitriol, paricalcitol este un activator selectiv al receptorilor vitaminei D (RVD). Paricalcitolul activează selectiv RVD de la nivelul glandelor paratiroidiene fără să crească numărul de receptori RVD în intestin şi este mai puţin activ în resorbţia osoasă.

Paricalcitolul activează, de asemenea, receptorul de detectare a calciului (RSCa) de la nivelul glandelor paratiroidiene. Ca urmare, paricalcitolul scade concentraţia plasmatică de hormon paratiroidian (PTH), prin inhibarea proliferării paratiroidiene şi prin scăderea sintezei şi secreţiei de PTH, cu efecte minime asupra calcemiei şi fosfatemiei. Paricalcitolul poate acţiona direct asupra celulelor osoase pentru a menţine masa osoasă şi pentru a îmbunătăţi mineralizarea suprafeţelor osoase. Corectând concentraţiile plasmatice de PTH modificate, cu normalizarea consecutivă a homeostaziei calciului şi fosforului, poate preveni sau trata tulburările metabolice osoase asociate bolii renale cronice.

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea paricalcitol injectabil au fost analizate într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat placebo, cu durata de 12 săptămâni, efectuat la 29 de copii şi adolescenţi cu boală renală în stadiu terminal, hemodializaţi, cu vârsta cuprinsă între 5 şi 19 ani. Cei mai tineri şase pacienţi incluşi în studiu, cărora li s-a administrat paricalcitol, au avut vârsta cuprinsă între 5 şi 12 ani. Doza iniţială de paricalcitol a fost 0,04 micrograme/kg administrat de 3 ori pe săptămână, doză raportată la o concentraţie plasmatică de referinţă pentru PTH mai mică de 500 pg/ml, respectiv de 0,08 micrograme/kg administrat de 3 ori pe săptămână, doză raportată la o concentraţie plasmatică de referinţă pentru PTH ≥ 500 pg/ml. Doza de paricalcitol a fost crescută treptat cu câte 0,04 micrograme/kg, în funcţie de concentraţiile plasmatice ale iPTH, calciului şi ale produsului Ca x P.
67% din pacienţii trataţi cu paricalcitol şi 14% din pacienţii la care s-a administrat placebo au terminat studiul. 60% din subiecţii din grupul de tratament cu paricalcitol au avut 2 scăderi consecutive de 30% ale concentraţiilor plasmatice ale iPTH faţă de valoarea iniţială, comparativ cu 21% din pacienţii din grupul placebo. 71% din pacienţii din grupul placebo au părăsit studiul din cauza creşterii marcate a concentraţiei plasmatice a iPTH. La niciun pacient din grupul de tratament cu paricalcitol sau din grupul placebo nu a apărut hipercalcemie.

Pentru pacienţii cu vârsta sub 5 ani nu sunt date disponibile.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuţie

Farmacocinetica paricalcitolului a fost studiată la pacienţii cu insuficienţă renală cronică (IRC) (Stadiul % BCR (Boală Renală Cronică)) care au necesitat dializă. Paricalcitolul este administrat injectabil, în *bolus* intravenos. Pe parcursul a două ore după administrarea unor doze cuprinse între 0,04 şi 0,24 micrograme/kg, concentraţiile plasmatice de paricalcitol au scăzut rapid; apoi concentraţiile plasmatice de paricalcitol au scăzut linear logaritmic, cu un timp mediu de înjumătăţire plasmatică de aproximativ 15 ore. Nu a fost observată acumularea de paricalcitol în cazul administrării de doze repetate. *In vitro,* legarea de proteinele plasmatice a paricalcitolului a fost în proporţie mare (>99,9%) şi nesaturabilă la o concentraţie cuprinsă între 1 şi 100 ng/ml.

Metabolizare

Atât în fecale, cât şi în urină, au fost detectaţi câţiva metaboliţi necunoscuţi, iar paricalcitol nu a fost detectat în urină. Aceşti metaboliţi nu au fost descrişi şi nici identificaţi. Împreună, aceşti metaboliţi determină 51% din radioactivitatea urinară şi 59% din radioactivitatea la nivelul fecalelor.

Parametrii farmacocinetici ai paricalcitolului la pacienţii cu IRC (doza 0,24 μg/kg)		
Parametru	**N**	**Valori (Medie ± DS)**
C_{max} (la 5 minute după administrarea în *bolus*)	6	1850±664 (pg/ml)
$ASC_{0-\infty}$	5	27382 ± 8230 (pg•oră/ml)
Cl	5	0,72 ± 0,24 (l/oră)
V_{ss}	5	6 ± 2 (l)

Eliminare

Într-un studiu efectuat la subiecţi sănătoşi, cărora li s-a administrat o doză unică de 0,16 micrograme/kg paricalcitol-^{3}H (n=4) în bolus intravenos, radioactivitatea plasmatică a fost atribuită substanţei nemodificate. Paricalcitolul a fost eliminat în principal prin excreţie hepatobiliară, 74% din doza radioactivă regăsindu-se în fecale şi numai 16% în urină.

Grupe speciale de pacienţi

Sex, rasă şi vârstă

Nu s-au observat diferenţe din punct de vedere al profilului farmacocinetic, legate de vârstă sau sex la pacienţii adulţi incluşi în studii. Nu au fost identificate diferenţe din punct de vedere farmacocinetic legate de rasă.

Insuficienţă hepatică

La pacienţii cu insuficienţă hepatică uşoară până la moderată, concentraţia de paricalcitol nelegat de proteinele plasmatice este similară cu cea observată la subiecţii sănătoşi~~i~~ şi nu este necesară ajustarea dozei.
Nu există date cu privire la utilizarea medicamentului la pacienţi cu insuficienţă hepatică severă.

5.3 Date preclinice de siguranţă

În studiile efectuate la rozătoare şi câini privind toxicitatea la administrarea de doze repetate, observaţiile relevante au fost atribuite, în general, efectelor paricalcitolului asupra calcemiei.
Efectele nelegate în mod cert de hipercalcemie includ scăderea numărului de leucocite şi atrofie a timusului la câine şi modificarea valorilor timpului de tromboplastină parţial activată (care este crescut la câine şi scăzut la şobolan). Nu au fost observate modificări ale leucocitelor în studiile clinice în care s-a folosit paricalcitol.

Paricalcitol nu influenţează fertilitatea la şobolani masculi sau femele şi nu sunt dovezi privind activitatea teratogenă la şobolani sau iepuri. La animale, administrarea de doze mari de medicamente conţinând vitamină D în timpul gestaţiei a determinat efecte teratogene. La administrarea de paricalcitol în doze toxice pentru femele, s-a observat că paricalcitolul afectează viabilitatea produsului de concepţie şi creşte semnificativ rata mortalităţii peri şi postnatale a puilor de şobolan.

Paricalcitol nu a prezentat potenţial genotoxic într-un set de teste privind genotoxicitatea *in vitro* şi *in vivo*.

Studiile privind carcinogenitatea efectuate la rozătoare nu au indicat nici un risc special în cazul utilizării la om.

Dozele administrate şi/sau expunerile sistemice la paricalcitol au fost uşor mai mari decât dozele/ expunerile sistemice terapeutice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol (20% v/v)
Propilenglicol (30% v/v)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Propilenglicolul interacţionează cu heparina şi neutralizează efectul acesteia. Zemplar soluţie injectabilă conţine propilenglicol ca excipient şi, ca urmare, trebuie administrat printr-un sistem de injectate diferit de cel utilizat pentru heparină.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani – pentru medicamentul ambalat în flacoane din sticlă

2 ani – pentru medicamentul ambalat în fiole din sticlă

A se utiliza imediat după deschiderea fiolei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30ºC, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiecare fiolă din sticlă incoloră tip I conţine 1 ml sau 2 ml soluţie injectabilă.
Fiecare flacon din sticlă incoloră tip 1 conţine 1 ml sau 2 ml soluţie injectabilă.

Formele de ambalaj Zemplar sunt:
Cutie cu 5 fiole a câte 1 ml soluţie injectabilă
Cutie cu 5 fiole a câte 2 ml soluţie injectabilă
Cutie cu 5 flacoane a câte 1 ml soluţie injectabilă
Cutie cu 5 flacoane a câte 2 ml soluţie injectabilă

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de utilizare, pentru a observa prezenţa de particule străine sau modificări de culoare. Soluţia este limpede şi incoloră.

Pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ABBVIE Spain S.L.U.
Avenida de Burgos 91,
28050 Madrid, Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9420/2016/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: octombrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2023

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro.