

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Zemplar 5 micrograme/ml soluție injectabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru soluție injectabilă conține 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.

Excipienți cu efect cunoscut:

Etanol (20% v/v) și propilenglicol (30% v/v)

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție apoasă, limpede, incoloră, fără particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Paricalcitolul este indicat la adulți pentru prevenirea și tratamentul hiperparatiroidismului secundar la pacienții cu boală renală cronică Stadiul 5, care efectuează ședințe de hemodializă.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doze

*Adulți*

1) Doza inițială trebuie calculată în funcție de concentrația plasmatică inițială a parathormonului (PTH).

Doza inițială de paricalcitol se calculează după formula următoare:

$$\text{Doza inițială (micrograme)} = \frac{\text{concentrație plasmatică inițială a PTH intact exprimată în pmol/l}}{8}$$

sau

$$= \frac{\text{concentrație plasmatică inițială a PTH intact exprimată în pg/ml}}{80}$$

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

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

## 2) Stabilirea treptată a dozelor

Valoarea de referință actuală acceptată pentru concentrația plasmatică a PTH la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal, care efectuează ședințe de hemodializă, este de maxim 1,5 până la de 3 ori limita superioară a valorilor concentrației plasmatice a PTH intact la pacienții cu funcție renală neafectată, 15,9-31,8 pmol/l (150-300 pg/ml). Este necesară monitorizarea strictă și stabilirea treptată individualizată a dozelor pentru a atinge concentrațiile plasmatice fiziologice corespunzătoare. Dacă se observă hipercalcemie sau o creștere persistentă a produsului Ca x P corectat mai mare de 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>), 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 concentrațiilor plasmatice ale PTH ca răspuns la tratament.

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

<b>Ghid privind dozarea (ajustarea dozelor la interval de 2 până la 4 săptămâni)</b>	
<b>Concentrația plasmatică a PTHi comparativ cu cea inițială</b>	<b>Ajustarea dozei de paricalcitol</b>
Neschimbată sau crescută	Creștere cu 2 până la 4 micrograme
Scade cu < 30%	
Scade cu ≥ 30%, ≤ 60%	Menținere
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 și fosfatemia trebuie determinate cel puțin o dată pe lună. Se recomandă determinarea concentrației plasmatice a PTH intact la intervale de trei luni. În timpul perioadei de ajustare a dozei de paricalcitol poate fi necesară efectuarea testelor de laborator mai frecvent.

### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată concentrația de paricalcitol nelegat de proteinele plasmatice este similară cu cea a subiecților sănătoși și nu este necesară ajustarea dozei la acești pacienți.

Nu există date cu privire la utilizarea medicamentului la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

### *Copii și adolescenți*

Nu au fost stabilite siguranța și 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.

## Vârșnici

Există experiență limitată cu privire la utilizarea paricalcitolului la pacienți cu vârsta de minim 65 de ani în studii de fază III. În general, în aceste studii nu au fost observate diferențe privind eficacitatea și siguranța administrării la pacienții cu vârsta de minim 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri.

### Mod de administrare

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Intoxicație cu vitamina D.

Hipercalcemie.

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Inhibarea pronunțată a secreției hormonului paratiroidian poate determina creșterea calcemiei și afectarea metabolismului osos. Este necesară monitorizarea pacienților și stabilirea treptată individualizată a dozelor pentru a menține constantele fiziologice în limite normale.

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

Hipercalcemia cronică se poate asocia cu calcificări vasculare generalizate și alte calcificări ale țesuturilor moi.

Medicamentele care conțin fosfați sau vitamina D nu trebuie utilizate concomitent cu paricalcitol din cauza riscului crescut de apariție a hipercalcemiei și creșterii valorii produsului Ca x P (vezi pct. 4.5).

Toxicitatea digitalicelor este potențată de hipercalcemia de orice etiologie. Ca urmare, se impune precauție în cazul administrării concomitente de medicamente digitale și paricalcitol (vezi pct. 4.5).

Ketoconazolul trebuie administrat cu precauție la pacienții tratați 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 interacțiunile medicamentoase pentru paricalcitol soluție injectabilă. Totuși a fost efectuat un studiu cu privire la interacțiunea între ketoconazol și paricalcitol capsule.

*Ketoconazol:* Ketoconazolul este cunoscut ca fiind un inhibitor nespecific al câtorva enzime ale citocromului P450. Informațiile 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 sănătoși.  $C_{max}$  a paricalcitolului a fost influențată minim, dar  $ASC_{0-\infty}$  a avut o valoare aproape dublă în cazul administrării concomitente de ketoconazol. Timpul mediu de înjumătățire 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 creșterea maximă a  $ASC_{\infty}$  a paricalcitolului, ca urmare a interacțiunii medicamentoase cu ketoconazol, este posibil să nu fie mai mare de aproximativ de două ori.

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

Medicamentele care conțin fosfați sau vitamina D nu trebuie utilizate concomitent cu paricalcitol, datorită riscului crescut de apariție a hipercalcemiei și creșterii valorii produsului Ca x P (vezi pct. 4.4).

Administrarea unor doze mari de medicamente care conțin calciu sau de diuretice tiazidice, poate crește riscul de apariție a hipercalcemiei.

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

Medicamentele care conțin aluminiu (de exemplu, antiacide, chelatori de fosfați) nu trebuie administrate cronic împreună cu medicamente care conțin vitamina D, deoarece pot să apară concentrații plasmatice crescute de aluminiu și 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 funcției 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 întreruperea/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 amețeală, care poate să aibă o influență minoră asupra capacității 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 tratați cu paricalcitol aproximativ 600 pacienți. În general, la 6% dintre pacienții tratați cu paricalcitol au fost raportate reacții adverse.

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

Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Reacțiile adverse raportate ca fiind cel puțin posibil în legătură cu administrarea de paricalcitol, atât clinice cât și de laborator, sunt prezentate conform MedDRA pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvența este definită utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Aparate, sisteme și organe</b>	<b>Reacția adversă</b>	<b>Frecvența</b>
Infecții și infestări	Sepsis, pneumonie, infecții, faringită, infecții vaginale, gripă	Mai puțin frecvente
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)	Cancer de sân	Mai puțin frecvente
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie, leucopenie, limfadenopatie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
	Edem laringian, angioedem, urticarie	Frecvență necunoscută*
Tulburări endocrine	Hipoparatiroidism	Frecvente
	Hiperparatiroidism	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipercalcemie Hiperfosfatemie	Frecvente
	Hiperpotasemie, hipocalcemie, anorexie	Mai puțin frecvente
Tulburări psihice	Stare confuzională, delir, depersonalizare, agitație, insomnie, nervozitate	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, disgeuzie	Frecvente
	Comă, accident vascular cerebral, accident vascular cerebral ischemic tranzitor, sincopă, mioclonii, hipoestezie, parestezie, amețeli	Mai puțin frecvente
Tulburări oculare	Glaucom, conjunctivită	Mai puțin frecvente
Tulburări acustice și vestibulare	Tulburări la nivelul urechii	Mai puțin frecvente
Tulburări cardiace	Stop cardiac, aritmie, flutter atrial	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială, hipotensiune arterială	Mai puțin frecvente
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Edem pulmonar, astm, dispnee, epistaxis, tuse	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Hemoragii rectale, colită, diaree, gastrită, dispepsie, disfagie, dureri abdominale, constipație, greață, vărsături, gură uscată, tulburări	Mai puțin frecvente

	gastrointestinale	
	Hemoragie gastro-intestinală	Frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Prurit	Frecvente
	Dermatită buloasă, alopecie, hirsutism, eritem cutanat, transpirații abundente	Mai puțin frecvente
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralгии, rigiditate articulară, dureri de spate, spasme musculare, mialgii	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Dureri ale sânelui, disfuncție erectilă	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Tulburări ale mersului, edeme, edeme periferice, durere, durere la nivelul locului de administrare a injecției, febră, durere toracică, agravarea simptomelor, astenie, stare de rău, sete	Mai puțin frecvente
Investigații diagnostice	Prelungirea timpului de sângerare, creșterea aspartat aminotransferazei, teste de laborator modificate, scădere în greutate	Mai puțin 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 reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiuniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### **4.9 Supradozaj**

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj.

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

În caz de supradozaj, semnele și simptomele hipercalcemiei (concentrațiile serice ale calciului) trebuie monitorizate și raportate unui medic. Trebuie inițiat tratamentul corespunzător.

Paricalcitol nu este eliminat semnificativ prin dializă. Tratamentul pacienților cu hipercalcemie semnificativă clinic constă în reducerea imediată a dozei sau întreruperea administrării de paricalcitol și include o dietă cu conținut mic de calciu, întreruperea utilizării suplimentelor de calciu, mobilizarea pacienților, supravegherea dezechilibrelor hidro-electrolitice, evaluarea modificărilor electrocardiografice (foarte important în cazul pacienților tratați cu digitală) și hemodializă sau dializă peritoneală cu o substanță care nu conține calciu, pentru siguranță.

După normalizarea concentrațiilor calciului seric, se poate reintroduce tratamentul cu paricalcitol la doze mai mici. Dacă apar concentrații serice ale calciului repetat crescute și deosebit de mari, trebuie luate în

considerare alte alternative terapeutice existente. Acestea includ utilizarea medicamentelor cum sunt fosfați și corticosteroizi, precum și măsuri care induc diureza.

Zemplar conține 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 și acidoză lactică. Deoarece propilenglicolul este eliminat în timpul ședinței de hemodializă, nu este de așteptat ca aceste reacții 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 și insuline, medicamente anti paratiroidiene, codul ATC: H05BX02.

#### Mecanismul de acțiune

Paricalcitol este un analog sintetic, biologic activ al vitaminei D, analog calcitriolului, cu modificări la nivelul lanțului lateral (D<sub>2</sub>) și 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 și este mai puțin activ în resorbția osoasă.

Paricalcitolul activează, de asemenea, receptorul de detectare a calciului (RSCa) de la nivelul glandelor paratiroidiene. Ca urmare, paricalcitolul scade concentrația plasmatică de hormon paratiroidian (PTH), prin inhibarea proliferării paratiroidiene și prin scăderea sintezei și secreției de PTH, cu efecte minime asupra calcemiei și fosfatemiei. Paricalcitolul poate acționa direct asupra celulelor osoase pentru a menține masa osoasă și pentru a îmbunătăți mineralizarea suprafețelor osoase. Corectând concentrațiile plasmatice de PTH modificate, cu normalizarea consecutivă a homeostaziei calciului și fosforului, poate preveni sau trata tulburările metabolice osoase asociate bolii renale cronice.

#### Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea paricalcitol injectabil au fost analizate într-un studiu randomizat, dublu orb, controlat placebo, cu durata de 12 săptămâni, efectuat la 29 de copii și adolescenți cu boală renală în stadiu terminal, hemodializați, cu vârsta cuprinsă între 5 și 19 ani. Cei mai tineri șase pacienți incluși în studiu, cărora li s-a administrat paricalcitol, au avut vârsta cuprinsă între 5 și 12 ani. Doza inițială de paricalcitol a fost 0,04 micrograme/kg administrat de 3 ori pe săptămână, doză raportată la o concentrație plasmatică de referință pentru PTH mai mică de 500 pg/ml, respectiv de 0,08 micrograme/kg administrat de 3 ori pe săptămână, doză raportată la o concentrație plasmatică de referință pentru PTH  $\geq$  500 pg/ml. Doza de paricalcitol a fost crescută treptat cu câte 0,04 micrograme/kg, în funcție de concentrațiile plasmatice ale iPTH, calciului și ale produsului Ca x P.

67% din pacienții tratați cu paricalcitol și 14% din pacienții la care s-a administrat placebo au terminat studiul. 60% din subiecții din grupul de tratament cu paricalcitol au avut 2 scăderi consecutive de 30% ale concentrațiilor plasmatice ale PTHi față de valoarea inițială, comparativ cu 21% din pacienții din grupul placebo. 71% din pacienții din grupul placebo au părăsit studiul din cauza creșterii marcate a concentrației plasmatice a PTHi. La niciun pacient din grupul de tratament cu paricalcitol sau din grupul placebo nu a apărut hipercalcemie.

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

### 5.2 Proprietăți farmacocinetice

#### Distribuție

Farmacocinetica paricalcitolului a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală cronică (IRC) (stadiul 5 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 și 0,24 micrograme/kg, concentrațiile plasmatiche de paricalcitol au scăzut rapid; apoi concentrațiile plasmatiche de paricalcitol au scăzut linear logaritmic, cu un timp mediu de înjumătățire plasmatică de aproximativ 15 ore. Nu a fost observată acumularea de paricalcitol în cazul administrării de doze repetate. *In vitro*, legarea de proteinele plasmatiche a paricalcitolului a fost în proporție mare (> 99,9%) și nesaturabilă la o concentrație cuprinsă între 1 și 100 ng/ml.

#### Metabolizare

Atât în fecale, cât și în urină, au fost detectați câțiva metaboliți necunoscuți, iar paricalcitol nu a fost detectat în urină. Acești metaboliți nu au fost descriși și nici identificați. Împreună, acești metaboliți determină 51% din radioactivitatea urinară și 59% din radioactivitatea la nivelul fecalelor.

<b>Parametrii farmacocinetici ai paricalcitolului la pacienții cu IRC (doza 0,24 μg/kg)</b>		
<b>Parametru</b>	<b>N</b>	<b>Valori (Medie ± DS)</b>
$C_{max}$ (la 5 minute după administrarea în <i>bolus</i> )	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 subiecți sănătoși, cărora li s-a administrat o doză unică de 0,16 micrograme/kg paricalcitol-<sup>3</sup>H (n=4) în bolus intravenos, radioactivitatea plasmatică a fost atribuită substanței nemodificate. Paricalcitolul a fost eliminat în principal prin excreție hepatobiliară, 74% din doza radioactivă regăsindu-se în fecale și numai 16% în urină.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Sex, rasă și vârstă*

Nu s-au observat diferențe din punct de vedere al profilului farmacocinetic, legate de vârstă sau sex la pacienții adulți incluși în studii. Nu au fost identificate diferențe din punct de vedere farmacocinetic legate de rasă.

##### *Insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată concentrația de paricalcitol nelegat de proteinele plasmatiche este similară cu cea observată la subiecții sănătoși și nu este necesară ajustarea dozei. Nu există date cu privire la utilizarea medicamentului la pacienți cu insuficiență hepatică severă.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

Paricalcitol nu influențează fertilitatea la șobolani masculi sau femele și nu sunt dovezi privind activitatea teratogenă la șobolani sau iepuri. La animale, administrarea de doze mari de medicamente conținând vitamină D în timpul gestației a determinat efecte teratogene. La administrarea de paricalcitol în doze toxice pentru femele, s-a observat că paricalcitolul afectează viabilitatea produsului de concepție și crește semnificativ rata mortalității peri și postnatale a puilor de șobolan.

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

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

Dozele administrate și/sau expunerile sistemice la paricalcitol au fost ușor 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 absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Propilenglicolul interacționează cu heparina și neutralizează efectul acesteia. Zemlar soluție injectabilă conține propilenglicol ca excipient și, 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 deschidere.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră tip I a câte 1 ml soluție injectabilă

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră tip I a câte 2 ml soluție injectabilă

Cutie cu 5 flacoane din sticlă incoloră tip I a câte 1 ml soluție injectabilă

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie inspectate vizual înainte de utilizare, pentru a observa prezența de particule străine sau modificări de culoare. Soluția este limpede și 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**

9420/2016/01-02-03

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: octombrie 2016

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie, 2026

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro> .