

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zemplar, 2 mikrogramy/ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 2 mikrogramy parykalcytolu.

Każda ampulka (1 ml) zawiera 2 mikrogramy parykalcytolu.

Substancje pomocnicze: etanol (20% v/v) i glikol propylenowy (30% v/v).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór wodny bez widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Parykalcytol jest wskazany w zapobieganiu i leczeniu wtórnej nadczynności przytarczyc u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializom.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Zemplar, roztwór do wstrzykiwań podaje się przez dostęp naczyniowy utworzony w celu hemodializy.

Dorośli

1) Dawkę początkową należy obliczyć na podstawie początkowego stężenia parathormonu (PTH)

Dawkę początkową parykalcytolu oblicza się na podstawie następującego wzoru:

$$\text{dawka początkowa (w mikrogramach)} = \frac{\text{początkowe stężenie natywnego PTH w pmol/l}}{8}$$

LUB

$$= \frac{\text{początkowe stężenie natywnego PTH w pg/ml}}{80}$$

i podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym, nie częściej niż co drugi dzień w dowolnym momencie dializy.

Maksymalna dawka podawana bezpiecznie w badaniach klinicznych wynosiła do 40 mikrogramów.

2) Dostosowywanie dawki:

Obecnie uważa się, że docelowy zakres stężeń PTH u poddawanych dializie pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek nie powinien przekraczać 1,5 do 3 razy górnej granicy normy dla natywnego PTH (iPTH) u osób bez mocznicy, 15,9 do 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml). Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości docelowych wymaga dokładnego monitorowania i indywidualnego dostosowania dawki. W przypadku wystąpienia hiperkalcemii lub utrzymującego się zwiększonego skorygowanego iloczynu $\text{Ca} \times \text{P}$ powyżej $5,2 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$), dawkę należy zmniejszyć lub przerwać podawanie produktu do czasu powrotu do normy tych parametrów. Następnie należy wznowić podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. Może być konieczne zmniejszenie dawek, gdy stężenie PTH zmniejsza się w odpowiedzi na leczenie.

W tabeli poniżej podano wskazówki dotyczące dostosowywania dawki produktu:

Proponowane schematy dawkowania (Dawka dostosowywana co 2 do 4 tygodni)	
Stężenie iPTH w stosunku do wartości początkowych	Dostosowanie dawki parykalcytolu
Bez zmian lub zwiększone	Zwiększyć o 2 do 4 mikrogramów
Zmniejszone o $< 30\%$	
Zmniejszone o $\geq 30\%, \leq 60\%$	
Zmniejszone o $> 60\%$	Nie zmieniać
iPTH $< 15,9 \text{ pmol/l}$ (150 pg/ml)	Zmniejszyć o 2 do 4 mikrogramów

Po ustaleniu dawki, stężenie wapnia i fosforanów w surowicy należy oznaczać co najmniej raz w miesiącu. Zaleca się oznaczanie stężenia natywnego PTH w surowicy co trzy miesiące. W okresie dostosowywania dawki parykalcytolu badania laboratoryjne należy wykonywać częściej.

Zaburzenia czynności wątroby

Stężenia niezwiązanego parykalcytolu u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są podobne do obserwowanych u zdrowych osób i w tej populacji pacjentów nie ma konieczności dostosowywania dawkowania. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie u dzieci i młodzieży (0-18 lat)

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu Zemplar u dzieci. Brak danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Aktualnie dostępne dane dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży przedstawiono w punkcie 5.1.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku (> 65 lat)

Doświadczenie dotyczące stosowania parykalcytolu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, uzyskane w badaniach III fazy, jest ograniczone. W badaniach tych nie zaobserwowano różnic w skuteczności lub bezpieczeństwie stosowania u pacjentów w wieku 65 lat i starszych, w porównaniu do młodszych pacjentów.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Objawy zatrucia witaminą D.
Hiperkalcemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nadmierne zmniejszenie stężenia parathormonu może spowodować zwiększenie stężenia wapnia w surowicy i prowadzić do choroby metabolicznej kości. Osiągnięcie odpowiednich fizjologicznych wartości końcowych wymaga monitorowania pacjenta i indywidualnego dostosowania dawki.

W razie wystąpienia istotnej klinicznie hiperkalcemii, gdy pacjent otrzymuje wiążący fosforany preparat zawierający wapń, należy zmniejszyć dawkę lub przerwać podawanie wiążącego fosforany preparatu zawierającego wapń.

Przewlekłej hiperkalcemii może towarzyszyć uogólnione zwapnienie naczyń oraz zwapnienie innych tkanek miękkich.

Nie należy stosować produktów leczniczych zawierających fosforany lub witaminę D jednocześnie z parykalcytolem, ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalcemii i podwyższenia iloczynu stężeń Ca x P (patrz punkt 4.5).

Hiperkalcemia, bez względu na przyczynę, nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy glikozydy naparstnicy stosowane są jednocześnie z parykalcytolem (patrz punkt 4.5).

Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania parykalcytolu z ketokonazolem (patrz punkt 4.5).

Produkt zawiera 20% (v/v) etanolu (alkoholu). Każda dawka może zawierać do 1,3 g etanolu. Jest to szkodliwe dla pacjentów z chorobą alkoholową. Należy to także wziąć pod uwagę podczas stosowania u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci i osób z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z chorobą wątroby lub z padaczką.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie wykonano badań interakcji parykalcytolu w postaci roztworu do wstrzykiwań. Wykonano jednak badanie interakcji między ketokonazolem i parykalcytolem w postaci kapsułek.

Nie należy stosować produktów leczniczych zawierających fosforany lub witaminę D jednocześnie z parykalcytolem, ze względu na zwiększone ryzyko hiperkalcemii i podwyższenia iloczynu stężeń Ca x P (patrz punkt 4.4).

Duże dawki preparatów zawierających wapń lub tiazydowe leki moczopędne mogą zwiększyć ryzyko hiperkalcemii.

Nie należy przez dłuższy czas podawać preparatów zawierających glin (np. leki zobojętniające kwas solny w żołądku, związki wiążące fosforany) z produktami leczniczymi zawierającymi witaminę D, ponieważ może się zwiększyć stężenie glinu we krwi oraz wystąpić toksyczne działanie glinu na kości.

Jednocześnie z preparatami witaminy D nie należy przyjmować preparatów zawierających magnez (np. leki zobojętniające kwas solny w żołądku), ponieważ może wystąpić hipermagnezemia.

Ketokonazol jest znanym nieswoistym inhibitorem kilku izoenzymów cytochromu P450. Dostępne dane uzyskane *in vivo* oraz *in vitro* wskazują na możliwość interakcji ketokonazolu z enzymami, które odpowiadają za metabolizm parykalcytolu i innych analogów witaminy D. Należy zachować ostrożność podając ketokonazol z parykalcytolem (patrz punkt 4.4). Wpływ wielokrotnego podawania ketokonazolu w dawce 200 mg dwa razy na dobę przez 5 dni na farmakokinetykę parykalcytolu w postaci kapsułek badano u zdrowych osób. Stwierdzono niewielki wpływ na C_{max} parykalcytolu oraz około dwukrotne zwiększenie $AUC_{0-\infty}$ parykalcytolu, gdy podawany był jednocześnie z ketokonazolem. Średni okres półtrwania parykalcytolu w obecności ketokonazolu wynosił 17 godzin, natomiast gdy podawano wyłącznie parykalcytol 9,8 godzin. Wyniki tego badania wskazują, że po doustnym podaniu parykalcytolu jest mało prawdopodobne, aby w wyniku interakcji z ketokonazolem $AUC_{0-\infty}$ parykalcytolu zwiększyło się więcej niż dwukrotnie.

Hiperkalcemia, bez względu na przyczynę, nasila toksyczne działanie glikozydów naparstnicy i dlatego należy zachować ostrożność, gdy glikozydy naparstnicy stosowane są jednocześnie z parykalcytolem (patrz punkt 4.4).

4.6 Cięża i laktacja

Ciąża:

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania parykalcytolu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Produktu Zemplar nie należy stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne.

Laktacja:

Badania na zwierzętach wykazały, że parykalcytol lub jego metabolity przenikają w niewielkich ilościach do mleka matki. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią, czy kontynuować/przerwać leczenie parykalcytolem, biorąc pod uwagę korzyści dla dziecka wynikające z karmienia piersią oraz korzyści dla matki wynikające z leczenia parykalcytolem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Około 600 pacjentów leczono produktem Zemplar w badaniach klinicznych fazy II/III/IV. Ogółem, działania niepożądane zgłoszono u 6% pacjentów leczonych produktem Zemplar.

Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z leczeniem produktem Zemplar była hiperkalcemia występująca u 4,7% pacjentów. Hiperkalcemia zależy od stopnia nadmiernego zmniejszenia stężenia PTH i można ją ograniczyć do minimum przez odpowiednie dostosowanie dawki produktu leczniczego.

Działania niepożądane zarówno kliniczne, jak i stwierdzane w badaniach laboratoryjnych, o przynajmniej możliwym związku ze stosowaniem parykalcytolu, przedstawione są wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Stosuje się następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$, $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Częstość występowania
Badania diagnostyczne	Wydłużenie czasu krwawienia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowy wynik badania laboratoryjnego, zmniejszenie masy ciała	Niezbyt często
Zaburzenia serca	Zatrzymanie akcji serca, zaburzenia rytmu serca, trzepotanie przedsionków	Niezbyt często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość, leukopenia, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy, zaburzenie smaku	Często
	Śpiączka, udar mózgowy,	Niezbyt często

	przemijający napad niedokrwieny, omdlenie, drgawki kloniczne mięśni, niedoczulica, parestezje, zawroty głowy	
Zaburzenia oka	Jaskra, zapalenie spojówek	Niezbyt często
Zaburzenia ucha i błędnika	Dolegliwości uszne	Niezbyt często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Obrzęk płuc, astma, duszność, krwawienie z nosa, kaszel	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Krwawienie z odbytnicy, zapalenie okrężnicy, biegunka, zapalenie żołądka, niestrawność, utrudnienie połykania, ból brzucha, zaparcia, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Niezbyt często
	Krwotok z przewodu pokarmowego	Nieznana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
	Pęcherzowe zapalenie skóry, łysienie, nadmierne owłosienie, wysypka, nadmierna potliwość	Niezbyt często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów, sztywność stawów, ból pleców, drganie mięśni, ból mięśni	Niezbyt często
Zaburzenia endokrynologiczne	Niedoczynność przytarczyc	Często
	Nadczynność przytarczyc	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkalcemia, hiperfosfatemia	Często
	Hiperkaliemia, hipokalcemia, jadłowstręt	Niezbyt często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Posocznica, zapalenie płuc, zakażenie, zapalenie gardła, zakażenie pochwy, grypa	Niezbyt często
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Rak piersi	Niezbyt często
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze, niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zaburzenia chodu, obrzęki obwodowe, dolegliwości bólowe, ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka, ból w klatce piersiowej, pogorszenie stanu, astenia, złe samopoczucie, pragnienie	Niezbyt często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
	Obrzęk krtani, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka	Nieznana
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bóle piersi, zaburzenia erekcji	Niezbyt często
Zaburzenia psychiczne	Stan splątania, stan majaczeniowy, depersonalizacja, pobudzenie psychoruchowe, bezsenność, nerwowość	Niezbyt często

4.9 Przedawkowanie

Nie zanotowano żadnego przypadku przedawkowania.

Przedawkowanie parykalcytolu może prowadzić do hiperkalcemii, hiperkalciurii, hiperfosfatemii i nadmiernego zahamowania wydzielania parathormonu (patrz punkt 4.4).

W przypadku przedawkowania, należy monitorować objawy podmiotowe i przedmiotowe hiperkalcemii (stężenie wapnia w surowicy) i informować o nich lekarza. Gdy to wskazane, należy zastosować odpowiednie leczenie.

Parykalcytol nie jest w istotnym stopniu usuwany drogą dializy. Leczenie pacjentów z istotną klinicznie hiperkalcemią polega na natychmiastowym zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia parykalcytolem oraz na stosowaniu diety o niskiej zawartości wapnia, odstawieniu preparatów uzupełniających wapń, uruchomieniu pacjenta, wyrównaniu zaburzeń równowagi płynów i elektrolitów, ocenie nieprawidłowości w zapisie EKG (niezwykle istotne u pacjentów otrzymujących glikozydy naparstnicy) oraz stosowaniu hemodializy lub dializy otrzewnowej z użyciem płynu dializacyjnego nie zawierającego wapnia, gdy jest to uzasadnione.

Gdy stężenie wapnia w surowicy powróci do prawidłowych wartości, można ponownie rozpocząć podawanie parykalcytolu w mniejszej dawce. W przypadku utrzymywania się znacznie podwyższonych stężeń wapnia w surowicy, można rozważyć zastosowanie różnych innych metod leczenia. Zalicza się do nich stosowanie leków, takich jak fosforany i kortykosteroidy oraz środki wywołujące diurezę.

Zemplar, roztwór do wstrzykiwań zawiera 30% v/v glikolu propylenowego (substancja pomocnicza). Informowano o pojedynczych przypadkach depresji ośrodkowego układu nerwowego, hemolizy i kwasicy mleczanowej w wyniku toksycznego działania glikolu propylenowego podawanego w dużych dawkach. Chociaż działań tych nie oczekuje się w związku ze stosowaniem produktu Zemplar, ponieważ glikol propylenowy jest usuwany podczas dializy, należy uwzględnić ryzyko działania toksycznego w razie przedawkowania.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwprztyarczycowe; kod ATC: H05BX02

Mechanizm działania

Parykalcytol jest syntetycznym analogiem kalcytriolu wykazującym biologiczną aktywność witaminy D, z modyfikacjami łańcucha bocznego (D₂) i pierścienia A (19-nor). W przeciwieństwie do kalcytriolu, parykalcytol wybiórczo aktywuje receptory witaminy D (ang. *vitamin D receptor* - VDR). Parykalcytol wybiórczo aktywuje VDR w przytarczycach, ale nie aktywuje VDR w jelicie i w mniejszym stopniu działa na resorpcję kości. Parykalcytol aktywuje również receptory wrażliwe na wapń (CaSR) w przytarczycach. W wyniku tego parykalcytol zmniejsza stężenie parathormonu (PTH) hamując proliferację w przytarczycach oraz zmniejszając syntezę i wydzielanie PTH z minimalnym wpływem na stężenia wapnia i fosforu. Parykalcytol może działać bezpośrednio na komórki kostne powodując utrzymanie objętości kości i zwiększając powierzchnię podlegającą mineralizacji. Korekta nieprawidłowego stężenia PTH wraz z normalizacją homeostazy wapnia i fosforu może zapobiegać metabolicznej chorobie kości związanej z przewlekłą chorobą nerek lub ją leczyć.

Dane kliniczne dotyczące stosowania u dzieci. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Zemplar badano w trwającym 12 tygodni randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym metodą podwójnie ślepej próby, w którym uczestniczyło 29 dzieci w wieku 5-19 lat ze schyłkową chorobą nerek, poddawanych hemodializom. Sześciu najmłodszych pacjentów leczonych produktem Zemplar w ramach badania było w wieku 5-12 lat. Początkowa dawka produktu Zemplar wynosiła 0,04 mikrograma/kg mc. trzy razy w tygodniu, gdy początkowe stężenie iPTH wynosiło mniej niż 500 pg/ml, lub 0,08 mikrograma/kg mc. trzy razy w tygodniu, gdy początkowe stężenie

iPTH wynosiło ≥ 500 pg/ml. Dawkę produktu Zemplar dostosowywano zwiększając ją o 0,04 mikrograma/kg mc., uwzględniając stężenia w surowicy iPTH i wapnia oraz wartość $\text{Ca} \times \text{P}$. 67% pacjentów leczonych produktem Zemplar oraz 14% pacjentów otrzymujących placebo uczestniczyło w badaniu do jego zakończenia. U 60% pacjentów w grupie otrzymującej produkt Zemplar stwierdzono dwukrotnie z rzędu zmniejszenie początkowego stężenia iPTH o 30% w porównaniu do 21% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. U 71% pacjentów otrzymujących placebo przerwano udział w badaniu z powodu nadmiernego zwiększenia stężenia iPTH. U żadnego z pacjentów z grupy otrzymującej produkt Zemplar i z grupy otrzymującej placebo nie wystąpiła hiperkalcemia. Nie ma danych dotyczących pacjentów w wieku poniżej 5 lat.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Farmakokinetykę parykalcytolu badano u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (ang. chronic renal failure – CRF), wymagających hemodializy. Parykalcytol podaje się w szybkim wstrzyknięciu dożylnym. W ciągu dwóch godzin po podaniu dawek wynoszących od 0,04 do 0,24 mikrograma/kg mc. stężenie parykalcytolu szybko się zmniejszało. Następnie stężenie parykalcytolu zmniejszało się w sposób logarytmiczno-liniowy, a średni okres półtrwania wynosił około 15 godzin. Po wielokrotnym podaniu nie obserwowano kumulacji parykalcytolu.

Eliminacja

U zdrowych osób, którym podano pojedynczą dawkę 0,16 mikrograma/kg mc. ^3H -parykalcytolu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym ($n=4$), radioaktywność stwierdzona w osoczu pochodziła z substancji macierzystej. Główną drogą eliminacji parykalcytolu było wydalenie z żółcią. W kale oznaczono 74% dawki radioaktywnej, a w moczu jedynie 16%.

Metabolizm

W moczu i kale wykryto kilka nieznanymi metabolitów, przy czym w moczu nie wykryto parykalcytolu. Metabolity nie zostały scharakteryzowane ani zidentyfikowane. Łącznie metabolity te stanowiły 51% radioaktywności w moczu i 59% radioaktywności w kale. *In vitro* stwierdzono, że parykalcytol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza ($> 99,9\%$). W zakresie stężeń od 1 do 100 ng/ml nie stwierdzono wysycenia wiązania.

Właściwości farmakokinetyczne parykalcytolu u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (dawka 0,24 $\mu\text{g/kg}$ mc.)		
Parametr	N	Wartości (średnia $\pm$ SD)
$C_{\max}$ (5 minut po szybkim wstrzyknięciu)	6	1850 $\pm$ 664 (pg/ml)
$\text{AUC}_{0-\infty}$	5	27 382 $\pm$ 8230 (pg•h/ml)
Cl	5	0,72 $\pm$ 0,24 (l/h)
V_{ss}	5	6 $\pm$ 2 (l)

Szczególne populacje pacjentów

Płeć, rasa i wiek: U badanych dorosłych pacjentów nie stwierdzono różnic we właściwościach farmakokinetycznych związanych z wiekiem lub płcią. Nie stwierdzono różnic w farmakokinetyce w zależności od rasy.

Zaburzenia czynności wątroby: Stężenia niezwiązanego parykalcytolu u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby są podobne do obserwowanych u zdrowych osób i dlatego u tych pacjentów nie jest konieczna zmiana dawkowania. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności u gryzoni i psów po podaniu wielokrotnym istotne działania były na ogół przypisywane kalcemicznej aktywności parykalcytolu. Do działań, które nie były wyraźnie związane z

hiperkalcemią, zaliczono zmniejszenie liczby białych krwinek i zanik grasicy u psów, oraz zmienione wartości kaolinowo-kefalinowego czasu krzepnięcia (zwiększone u psów, zmniejszone u szczurów). Zmian w liczbie białych krwinek nie obserwowano w badaniach klinicznych parykalcytolu.

Parykalcytol nie wpływał na płodność u szczurów, nie było także dowodów na występowanie działania teratogennego u szczurów lub królików. Duże dawki innych preparatów witaminy D podawane zwierzętom w okresie ciąży powodowały powstawanie ciężkich wad rozwojowych u płodów. U szczurów wykazano, że parykalcytol podawany w dawkach toksycznych dla matek, wpływał na zdolność do życia płodów oraz przyczyniał się do istotnego zwiększenia okołourodzeniowej i pourodzeniowej śmiertelności noworodków.

Nie wykazano potencjalnego działania genotoksycznego parykalcytolu w zestawie badań *in vitro* i *in vivo*.

Badania działania rakotwórczego, przeprowadzone na gryzoniach, nie wskazywały na szczególne zagrożenie dla ludzi. Podawane dawki i (lub) narażenie układowe na parykalcytol były nieco większe niż dawki lecznicze lub lecznicze stężenie w organizmie.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Etanol
Glikol propylenowy
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności, tego produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Glikol propylenowy wchodzi w interakcje z heparyną i neutralizuje jej działanie. Produkt Zemplar roztwór do wstrzykiwań zawiera glikol propylenowy jako substancję pomocniczą i dlatego należy go podawać przez inny dostęp niż heparynę.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Po otwarciu, natychmiast zużyć.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Każda ampułka z bezbarwnego szkła (typu I) zawiera 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Dostępne opakowanie produktu Zemplar:
5 ampulek po 1 ml roztworu do wstrzykiwań, w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Produkty lecznicze do stosowania pozajelitowego należy przed podaniem dokładnie obejrzyć, aby wykluczyć obecność cząstek lub zmianę barwy roztworu. Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny.

Wyłącznie do jednorazowego użytku. Niezużyta pozostałość roztworu należy wyrzucić.

Wszystkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA
DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Abbott Laboratories Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 21B
02-676 Warszawa

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

17007

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

22.06.2010

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**