



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **7842**

BUENOS AIRES, 03 DIC 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017205-10-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZEMPLAR / PARICALCITOL, Forma farmacéutica: INYECTABLE I.V., aprobada por Certificado N° 49.719.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y las Disposiciones Nros.: 5904/96 y 2349/97.

5
Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 7842

Que a fojas 100 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZEMPLAR / PARICALCITOL, Forma farmacéutica: INYECTABLE I.V., aprobada por Certificado N° 49.719 y Disposición N° 3353/01, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 49 a 54, 55 a 60 y 61 a 66.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3353/01 los prospectos autorizados por las fojas 49 a 54, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

[Firma manuscrita]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° **7842**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 49.719 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-017205-10-8

DISPOSICION N° **7842**

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**7842**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 49.719 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ZEMPLAR / PARICALCITOL, Forma farmacéutica: INYECTABLE I.V.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3353/01.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-001662-01-5.-

57

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2238/09.-	Prospectos de fs. 49 a 54, 55 a 60 y 61 a 66, corresponde desglosar de fs. 49 a 54.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 49.719 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-017205-10-8

DISPOSICIÓN N° **7842**

js

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

ZEMPLAR®**Lista P715****PARICALCITOL**

Inyectable I.V. - Expendio bajo receta - Industria Italiana

COMPOSICION

Cada ml de ZEMPLAR Inyectable contiene: Paricalcitol 5 mcg; Propilenglicol 30% (v/v); alcohol (etanol) 20% (v/v); Agua c.s. ✓

ACCION TERAPEUTICA

Agente antiparatiroideo – Código ATC: H05BX02.

INDICACIONES

Zemplar Inyectable está indicado para la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con insuficiencia renal crónica (enfermedad renal crónica)

FARMACOLOGIA CLINICA**Propiedades farmacodinámicas**

El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por una elevación de la hormona paratiroidea (PTH) asociada con niveles inadecuados de hormona con vitamina D activa. La fuente de vitamina D en el organismo se obtiene a través de una síntesis en la piel **como vitamina D₃** y de la ingesta dietaria **como vitamina D₂ o D₃**. **Tanto la vitamina D₂ como la D₃** requieren dos hidroxilaciones secuenciales en el hígado y en el riñón para enlazarse y activar el receptor de vitamina D (RVD). El activador de RVD endógeno, calcitriol (1,25-(OH)₂-D₃), es una hormona que se enlaza a los RVD que están presentes en la glándula paratiroidea, en el intestino, el riñón y el hueso, para mantener la función paratiroidea y la homeostasis del calcio y del fósforo, y a los RVD hallados en muchos otros tejidos, incluyendo próstata, endotelio y células inmunes. La activación de los RVD es esencial para la formación ósea adecuada y el mantenimiento óseo normal. En el riñón enfermo la actividad de la vitamina D se reduce, lo que resulta en un aumento de PTH, que subsecuentemente conduce a hiperparatiroidismo secundario y perturbaciones en la homeostasis del calcio y el fósforo. Los niveles reducidos de 1,25-(OH)₂-D₃ y los niveles elevados resultantes de PTH, los cuales a menudo preceden anomalías en calcio y fósforo en suero, afectan la tasa de recambio óseo y puede resultar en osteodistrofia renal. En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) las reducciones en PTH se asociaron con un impacto favorable en la fosfatasa alcalina específica de huesos, recambio óseo y fibrosis ósea. Además de reducir la PTH y corregir el recambio óseo, la terapia con vitamina D activa puede prevenir o tratar otras consecuencias de la deficiencia de vitamina D.

Mecanismo de Acción: El Paricalcitol es un análogo sintético de la vitamina D, análogo de calcitriol con modificaciones en la cadena lateral (D₂) y el anillo A(19-nor). Los estudios preclínicos e in vitro han demostrado que las acciones biológicas de Paricalcitol mediaron a través del enlace de los RVD que resulta en la activación selectiva de las vías de respuesta a la vitamina D. Se ha demostrado que la vitamina D y Paricalcitol reducen los niveles de hormona paratiroidea inhibiendo la síntesis de PTH y su secreción. Se han observado niveles reducidos de 1,25 (OH)₂ D₃ en las etapas tempranas de la enfermedad renal crónica (ERC).

Farmacocinética: Dentro de las dos primeras horas después de administrar dosis que oscilaron entre 0,04 y 0,24 mcg/kg, las concentraciones de Zemplar disminuyeron rápidamente; a partir de entonces, las concentraciones de Zemplar declinaron en forma logarítmica lineal con una vida media promedio de 15 horas. No se observó acumulación alguna de Zemplar con dosis múltiples.

Distribución: Zemplar se une extensamente a las proteínas plasmáticas (>99%). En sujetos sanos, el volumen de distribución en estado estable es de aproximadamente 23,8 l. El volumen promedio de distribución aparente después de una dosis de 0,24 mcg/kg de Zemplar en pacientes con ERC Estadio 5 que requieren hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP) está entre 31 y 35 l.

Se ha estudiado la farmacocinética de Zemplar en pacientes con falla renal crónica (ERC) Estadio 5 que requieren hemodiálisis. Zemplar se administra en forma de inyección intravenosa en bolo.

Eliminación: Zemplar se elimina principalmente mediante excreción hepatobiliar. En sujetos sanos, aproximadamente el

Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun

Apoderada – Directora de Regulatory Affairs

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



63% de la radioactividad se eliminó en heces y el 19% se recuperó en orina. En sujetos sanos, la vida media de eliminación promedio de Zemplar es de aproximadamente 5 a 7 horas para el rango de dosis estudiado de entre 0,04 y 0,16 mcg/kg.

Metabolismo: Se detectaron varios metabolitos tanto en orina como en heces, sin detectarse Zemplar / Paricalcitol en orina. Los datos in vitro sugieren que Zemplar se metaboliza mediante múltiples enzimas hepáticas y no hepáticas, incluyendo CYP24 mitocondrial, como así también CYP3A4 y UGT1A4. Los metabolitos identificados incluyen el producto de hidroxilación 24(R) presente a niveles bajos en plasma, como así también 24,26- y 24-28- dihidroxilación y glucuronidación directa. Zemplar no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ó CYP3A en concentraciones de hasta 50 nM (21 ng/ml). Se observó una inducción menor a 2 veces para CYP2B6, CYP2C y CYP3A4 en concentraciones similares de Zemplar.

Tabla 1: Promedio \pm DE de los Parámetros Farmacocinéticos de Zemplar en Sujetos con ERC Estadio 5 después de una Dosis Única de 0,24 mcg/kg IV en Bolo

	ERC ESTADIO 5-HD - N = 14	ERC ESTADIO 5-DP - N = 8
C_{max} (ng/ml)	1,680 \pm 0,511	1,832 \pm 0,315
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	14,51 \pm 4,12	16,01 \pm 5,98
β (1/h)	0,050 \pm 0,023	0,045 \pm 0,026
$t_{1/2}$ (h)*	13,9 \pm 7,3	15,4 \pm 10,5
CL (l/h)	1,49 \pm 0,60	1,54 \pm 0,95
Vd _β (l)	30,8 \pm 7,5	34,9 \pm 9,5

: promedio armónico; +: pseudo desviación estándar - HD: hemodiálisis; DP: diálisis peritoneal

Poblaciones Especiales

Pacientes geriátricos: No se ha investigado la farmacocinética de Zemplar en pacientes geriátricos mayores de 65 años.

Pacientes pediátricos: No se ha investigado la farmacocinética de Zemplar en pacientes menores de 18 años de edad.

Sexo: La farmacocinética de Zemplar fue independiente del sexo.

Daño hepático: Se comparó la disposición de Zemplar (0,24 mcg/kg) en pacientes con deterioro hepático leve (n=5) y moderado (n=5) (tal como lo indica el método Child-Pugh) y sujetos con función hepática normal (n=10). La farmacocinética de Zemplar libre fue similar a lo largo del rango de la función hepática evaluada en este estudio. No se requirió ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. La influencia de deterioro hepático severo en la farmacocinética de Zemplar no se ha evaluado.

Deterioro renal: Se ha estudiado la farmacocinética de Zemplar en sujetos con ERC Estadio 5 que requieren hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP). El procedimiento de hemodiálisis esencialmente no tiene efecto sobre la eliminación de Zemplar. Sin embargo, en comparación con sujetos sanos, los sujetos con ERC Estadio 5 mostraron una reducción del CL y aumento de la vida media.

Interacciones Medicamentosas

Un estudio in vitro indica que Zemplar no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ó CYP3A en concentraciones de hasta 50 nM (21ng/ml) (aproximadamente 20 veces mayor que la obtenida después de la dosis más alta testeada). En hepatocitos frescos cultivados en forma primaria, la inducción observada en concentraciones de Zemplar de hasta 50 nM fue menor a 2 veces para CYP2B6, CYP2C9 ó CYP3A, en los cuales los controles positivos resultaron en una inducción de 6 a 19 veces. De allí que no se espera que Zemplar inhiba o induzca el clearance de drogas metabolizadas por estas enzimas. No se han estudiado las interacciones medicamentosas con Zemplar inyectable.

Ketoconazol: Aunque no se estudió con Zemplar Inyectable, se ha estudiado el efecto de dosis múltiples de Ketoconazol administrado en 200 mg 2 veces por día durante 5 días sobre la farmacocinética de las cápsulas de Zemplar en sujetos sanos. La C_{max} de Zemplar fue mínimamente afectada, pero el AUC_{0-∞} aproximadamente se duplicó en presencia de Ketoconazol. El promedio de vida media de Zemplar fue de 17 horas en presencia de Ketoconazol en comparación con las 9,8 horas cuando Zemplar se administró solo (ver **Advertencias y Precauciones**).

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

La vía habitual de administración de Zemplar solución inyectable es a través del acceso vascular para hemodiálisis;

Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

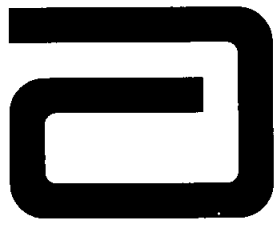
celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marún

Apoderada – Directora de Regulatory Affairs

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



para los pacientes sin acceso para hemodiálisis, las inyecciones de Zemplar se deben administrar en forma de inyección intravenosa lenta, durante no menos de 30 segundos, para minimizar el dolor durante la administración.

Adultos

Dosis inicial: Existen dos métodos alternativos para determinar la dosis inicial de Zemplar. La máxima dosis tolerada administrada en estudios clínicos fue de 40 microgramos

Dosis inicial basada en el peso corporal: La dosis inicial recomendada de Zemplar es de 0,04 mcg/kg a 0,1mcg/kg (2,8 – 7 mcg) administrado en forma de bolo con una frecuencia que no supere el día por medio en cualquier momento durante la diálisis.

Dosis inicial basada en los niveles basales de iPTH: Se ha utilizado un ensayo de PTH de segunda generación (PTH intacto) para medir el PTH biológicamente activo en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC estadio 5).

La dosis inicial se calcula mediante la siguiente fórmula y se administra en forma de bolo intravenoso (IV) con una frecuencia que no supere el día por medio en cualquier momento durante la diálisis.

$$\text{Dosis inicial (microgramos)} = \text{nivel basal iPTH (pg/ml)} / 80$$

Determinación de la dosis: El rango fijado generalmente aceptado para los niveles de PTH en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal sometidos a diálisis es no más de 1,5 a 3 veces el límite superior no urémico del normal (150-300 pg/ml para iPTH). Es necesaria la determinación individual de la dosis y el monitoreo estrecho para alcanzar los puntos finales fisiológicos adecuados. Durante cualquier período en que se realice un ajuste en la dosis se deben monitorear con mayor frecuencia los niveles de calcio sérico (corregido por hipoalbuminemia) y fósforo. Si se observa un nivel corregido elevado de calcio en suero (Ca) o niveles de fósforo (P) elevados persistentes **o producto Ca x P elevado de forma persistente mayor de 75 mg/dl**, la dosis del medicamento debe ajustarse **o interrumpirse** hasta que esos parámetros sean normales. Luego, la administración de Zemplar se debe reiniciar a dosis más bajas. Si a un paciente se le está administrando un quelante de fosfato a base de calcio podrá reducirse o suspenderse la dosis del quelante, o se podrá sustituir el citado agente por un quelante de fosfato no formulado a base de calcio. Puede ser necesario que se disminuya la dosis a medida que los niveles de PTH disminuyan en respuesta a la terapia. Por ello, el aumento en la dosis debe ser individualizado. Si no se observa una respuesta satisfactoria, la dosis se puede incrementar en 2 a 4 mcg a intervalos de dos a cuatro veces por semana. Si en algún momento el nivel de iPTH disminuye a menos de 150 pg/ml, la dosis del medicamento se debe reducir.

La siguiente tabla es una aproximación sugerida para la determinación de la dosis:

Tabla 2. Lineamientos de dosis sugeridas	
Nivel de iPTH	Dosis de Zemplar
El mismo o en aumento	Aumentar 2 a 4 mcg
Decreciente en < 30%	Aumentar 2 a 4 mcg
Decreciente en > 30%, < 60%	Mantener
Decreciente en > 60%	Disminuir 2 a 4 mcg
< 150 pg/ml	Disminuir 2 a 4 mcg
Uno y medio a tres veces el límite superior del rango normal (150 a 300 pg/ml)	Mantener

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para corroborar la presencia de partículas o decoloración en forma previa a la administración toda vez que la solución y el envase lo permitan. Descartar todo sobrante no utilizado.

CONTRAINDICACIONES

Zemplar IV no deberá administrarse a pacientes con antecedentes de intoxicación por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a alguno de los componentes de este producto (ver **Advertencias y Precauciones**).

ADVERTENCIAS

La sobredosis aguda con Zemplar puede provocar hipercalcemia y requiere atención médica de urgencia. Durante los ajustes posológicos, los niveles séricos de calcio y fósforo deberán controlarse estrechamente. Si el paciente presentara hipercalcemia clínicamente significativa, se deberá reducir o interrumpir la dosificación. La administración crónica de Zemplar puede provocar hipercalcemia, elevar el producto Ca x P y producir calcificación metastásica. **La hipercalcemia crónica puede derivar en calcificación vascular generalizada y otra calcificación de tejidos blandos.** El tratamiento de pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en la reducción o interrupción inmediata de

Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

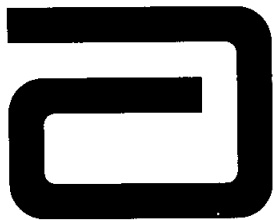
celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marún

Apoderada – Directora de Regulatory Affairs

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



la administración de Zemplar e incluye una dieta hipocálcica, la suspensión de los suplementos cálcicos, movilización del paciente, tratamiento del desequilibrio hidroelectrolítico, evaluación de anomalías electrocardiográficas (de decisiva importancia en pacientes que reciben digitálicos) y hemodiálisis o diálisis peritoneal contra un dializado libre de calcio, según sea el caso. Los niveles séricos de calcio deberán controlarse con frecuencia hasta alcanzar la normocalcemia.

Con Zemplar no deberán coadministrarse compuestos que contengan fosfato o vitamina D.

La intoxicación digitálica es potenciada por la hipercalcemia de cualquier origen, de manera que se deberá observar precaución cuando se prescriban compuestos digitálicos concomitantemente con Zemplar. Si la supresión de HPT alcanza niveles anormales, podrán presentarse lesiones óseas adinámicas (enfermedad ósea de bajo recambio).

Pruebas de Laboratorio: Durante el ajuste de la dosis y antes de que se establezca la dosis de Zemplar, se pueden requerir con mayor frecuencia tests de laboratorio. Una vez que se ha establecido la dosis, se debe medir al menos una vez por mes el calcio y el fósforo en suero. Cada tres meses se recomienda la medición de PTH en plasma o suero (ver Dosis y Administración).

Carcinogenicidad, Mutagenicidad, Daño a la Fertilidad: Zemplar / Paricalcitol no reveló toxicidad genética *in vitro* con o sin activación metabólica en el ensayo de mutagenicidad microbiana (Test de Ames), ensayo de mutagenicidad en linfomas de ratones (L5178Y) o en un ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos. Tampoco se observó evidencia de toxicidad genética en un ensayo *in vivo* en micronúcleos de ratones.

Embarazo: Embarazo Categoría C: No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Zemplar deberá administrarse durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

Uso durante la Lactancia: No se conoce si Zemplar / Paricalcitol se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas lo hacen, se recomienda precaución cuando se administre Zemplar a una mujer durante la lactancia. En pacientes que amamantan se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración de la droga teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en Pediatría: La seguridad y eficacia de Zemplar en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso en Geriatría: No se observaron diferencias globales respecto de la eficacia o seguridad entre los pacientes de 65 años o mayores y los pacientes más jóvenes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se espera que Zemplar inhiba el clearance de drogas metabolizadas por el citocromo P450 enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, o CYP3A ni que induzca el clearance de droga metabolizada por CYP2B6, CYP2C9, o CYP3A. Un estudio de interacción medicamentosa con dosis múltiples con Ketoconazol y cápsulas de Zemplar demostró que Ketoconazol aproximadamente duplicó el AUC_{0-∞} de Zemplar (ver Farmacología Clínica; Interacciones Medicamentosas). Dado que Zemplar se metaboliza parcialmente mediante CYP3A y Ketoconazol es conocido como un potente inhibidor del citocromo de la enzima P450 3A, se debe tener cuidado cuando la dosis de Zemplar se administra junto con Ketoconazol y otros fuertes inhibidores de P450 3A.

Los productos medicinales a base de fosfato de venta bajo receta o relacionados con la vitamina D no deben tomarse concomitantemente con Paricalcitol debido a un mayor riesgo de hipercalcemia y elevación del producto Ca x P.

La administración concomitante de dosis elevadas de preparados que contienen calcio o diuréticos tiazídicos con Paricalcitol puede aumentar el riesgo de hipercalcemia.

Los preparados que contienen magnesio (por ejemplo antiácidos) no deben administrarse concomitantemente con formulaciones que contengan vitamina D, debido a que puede producirse hipermagnesemia.

Las formulaciones que contienen aluminio (por ejemplo, antiácidos, quelantes de fosfato) no deben administrarse de manera crónica con productos medicinales de vitamina D, ya que pueden aumentar los niveles de aluminio en sangre y la toxicidad ósea por aluminio.

Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marún

Apoderada – Directora de Regulatory Affairs

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



Abbott



REACCIONES ADVERSAS

Reacciones adversas de estudios clínicos controlados con placebo y principio activo Fases 2-4: En los estudios clínicos controlados con placebo y principios activos de Fases 2-4, 290 pacientes fueron tratados con Zemplar. La reacción adversa más comúnmente asociada con el tratamiento con Zemplar fue la hipercalcemia, observada en el 4,1% de los pacientes. La hipercalcemia es dependiente del nivel de sobrepresión de la PTH y se puede disminuir con una titulación adecuada de la dosis. Las reacciones adversas que fueron consideradas por lo menos posiblemente relacionadas con Paricalcitol se presentan en la siguiente Tabla 3 por la clasificación por sistema y órgano, término preferido y frecuencia de MedDRA. Se han utilizado las siguientes agrupaciones de frecuencia: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rara ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); muy rara ($< 1/10000$), desconocida (no puede estimarse de los datos disponibles).

Tabla 3

Clasificación por sistema y órgano	Término preferido	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Neumonía, gripe, infección respiratoria alta, nasofaringitis	Infrecuente
Tumores benignos y malignos (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de mama	Infrecuente
Trastornos hemolinfáticos	Anemia	Infrecuente
Trastornos endocrinos	Hipoparatiroidismo	Infrecuente
Trastornos metabólicos y nutricionales	Hipercalcemia, hiperfosfatemia	Común
	Hipocalcemia, disminución del apetito	Infrecuente
Trastornos psiquiátricos	Delirio, estado confusional, agitación, insomnio, nerviosismo, inquietud	Infrecuente
Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia, cefalea	Común
	Accidente cerebrovascular, síncope, mioclonía, mareos, hipoestesia, parestesia	Infrecuente
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Infrecuente
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, aleteo auricular, palpitaciones*	Infrecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión, hipertensión	Infrecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema pulmonar, disnea, ortopnea, tos	Infrecuente
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia gastrointestinal*, diarrea, constipación	Común
	Isquemia intestinal, hemorragia rectal, vómitos, malestar abdominal, xerostomía	Infrecuente
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Alopecia, erupción prurítica, prurito, sensación de ardor en la piel, ampollas	Infrecuente
Trastornos musculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo	Artralgia, rigidez articular, mialgia, espasmo muscular	Infrecuente
Trastornos del sistema reproductor y mamas	Disfunción eréctil, dolor en las mamas	Infrecuente
Trastornos generales y en el sitio de la administración	Pirexia, escalofríos*, dolor en el sitio de la inyección	Común
	Alteración de la marcha, inflamación, astenia, malestar, fatiga, estado agravado	Infrecuente
Análisis complementarios	Aspartato aminotransferasa elevada, análisis de laboratorio anormal, disminución de peso	Infrecuente

* Palpitaciones, hemorragia gastrointestinal y escalofríos son eventos adversos (evaluación de la causa por el investigador de no relacionado) observados con mayor frecuencia que con placebo.

Otras reacciones adversas de los estudios clínicos Fase 4: Otros estudios clínicos o de la experiencia post-comercialización

Infecciones e infestaciones: Sepsis, infección vaginal

Trastornos hemolinfáticos: Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunitario: Hipersensibilidad, angioedema, edema laríngeo

Trastornos endocrinos: Hiperparatiroidismo

Trastornos metabólicos y nutricionales: Hiperpotasemia

Trastornos del sistema nervioso: Ausencia de respuesta a un estímulo

Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun

Apoderada – Directora de Regulatory Affairs

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



Trastornos oculares: Glaucoma, hiperemia ocular

Trastornos del oído y del laberinto: Molestias en el oído

Trastornos cardíacos: Arritmia

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Sibilancia

Trastornos gastrointestinales: Disfagia, gastritis, náuseas

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Hirsutismo, sudores nocturnos, erupción cutánea, urticaria

Trastornos generales y en el sitio de la administración: Molestias torácicas, dolor torácico, edema, sensación anormal, extravasación en el sitio de la inyección, edema periférico, dolor, sed

Análisis complementarios: Tiempo de sangría prolongado, frecuencia cardíaca irregular

SOBREDOSIS

La sobredosis de Zemplan puede derivar en hipercalcemia, **hipercalcúria, hiperfosfatemia y sobresupresión de la PTH (véase Advertencias y Precauciones)**. El Paricalcitol no es eliminado en forma significativa por diálisis. El tratamiento de los pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en la inmediata reducción de la dosis o interrupción del tratamiento con Paricalcitol e incluye una dieta baja en calcio, retiro de los suplementos de calcio, movilización del paciente, atención a los desequilibrios hidroelectrolíticos, evaluación de las anomalías electrocardiográficas (crítica en pacientes que reciben digitálicos) y hemodiálisis o diálisis peritoneal con un dializado libre de calcio, según sea aconsejable. Cuando los niveles séricos de calcio se encuentren dentro de los límites normales, podrá reanudarse la administración de Paricalcitol en una dosis más baja. Si se registraran niveles séricos de calcio marcadamente elevados y persistentes, existen diversas alternativas terapéuticas que pueden ser consideradas. Dichas medidas incluyen la administración de fosfatos y corticosteroides, así como también medidas tendientes a inducir la diuresis. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011)-4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas – Provincia de Buenos Aires – Teléfono: (011)-4654-6648 / 4658- 7777
- Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011)-4300-2115
- Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221)-451-5555
- Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202

• Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

Conservar a 25°C. Rango permitido entre 15° y 30°C.

PRESENTACIÓN

Zemplan (Paricalcitol inyectable) 5 mcg/ml se presenta en frascos-ampolla Fliptop monodosis de 1 y 2 ml **y en ampollas de vidrio Tipo 1, de 1 y 2 ml, en envases con 1, 2, 5, 10 y 25 frascos ampollas o ampollas** de 1 ml ó 2 ml. (Este último de uso hospitalario).

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.719 - Elaborado por Hospira SPA, Liscate, Milano, Italia - Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A – Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta Industrial: Avda. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE) Ingeniero Allan, Partido de Florencio Varela - Provincia de Buenos Aires - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida –Farmacéutica

Fecha de última revisión: Agosto 2010

Dra. María Alejandra Blanc

Farmacéutica – Co-Directora Técnica

Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan. Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celina Marun

Apoderada – Directora de Regulatory Affairs

Abbott Laboratories Argentina S.A.

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



Abbott