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

DISPOSICIÓN Nº 1617

BUENOS AIRES, 19 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-001655-12-6 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 y concentración: CÁPSULAS 1 mcg, aprobada por Certificado Nº 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 la Disposición N°: 5904/96.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

DISPOSICIÓN Nº 1617

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Que a fojas 123 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 y concentración: CÁPSULAS 1 mcg, aprobada por Certificado Nº 49.719 y Disposición Nº 3353/01, propiedad de la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 60 a 80.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 3353/01 los prospectos autorizados por las fojas 60 a 66, 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

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

DISPOSICIÓN Nº 1617

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 49.719 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-001655-12-6

DISPOSICIÓN Nº 1617

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....1617..... a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 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 y concentración: CÁPSULAS 1 mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 3353/01.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2759/10.-	Prospectos de fs. 60 a 80, corresponde desglosar de fs. 60 a 66.-

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

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 49.719 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 19 MAR 2012 del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-001655-12-6

DISPOSICIÓN Nº 1617

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 60

PROYECTO DE PROSPECTO

ZEMPLAR **LISTAS N° 4317, 4314, 4315**

PARICALCITOL

Cápsulas - Venta bajo receta - Industria Estadounidense

COMPOSICION

Cada cápsula de gelatina blanda contiene: Paricalcitol, 1mcg; Excipientes: triglicéridos de cadena media, 70.28 mg; alcohol, 0,71 mg e hidroxitolueno butilado, 0.08 mg. Paricalcitol 2 mcg Excipientes: triglicéridos de cadena media, 140.56 mg; alcohol, 1.42 mg e hidroxitolueno butilado, 0.016 mg. Paricalcitol 4 mcg de Paricalcitol. Excipientes: triglicéridos de cadena media, 140.56 mg, alcohol, 1.42 mg e hidroxitolueno butilado, 0.016 mg. La cubierta de la cápsula está compuesta por gelatina, glicerina, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo (cápsulas de 2 mcg exclusivamente), óxido de hierro amarillo (cápsulas de 2 y 4 mcg), óxido de hierro negro (cápsulas de 1 mcg exclusivamente) y agua.

ACCION TERAPEUTICA

Agente antiparatiroideo – Código ATC: H05BX02.

INDICACIONES

Enfermedad renal crónica (ERC) Estadíos 3 y 4: Zemplar Cápsulas está indicado para la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con la enfermedad renal crónica (ERC) de grados 3 y 4.

ERC Estadío 5: Zemplar cápsulas está indicado para la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadío 5, en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP).

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades Farmacodinámicas: El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por un aumento del nivel de la hormona paratiroidea (HPT) asociado a niveles inadecuados de vitamina D, la forma activa de la hormona. La vitamina D presente en el organismo proviene de la síntesis en la piel como vitamina D_3 y de la ingesta dietaria como vitamina D_2 o D_3. Tanto la vitamina D_2 como la D_3 requieren dos hidroxilaciones sucesivas, en el hígado y los riñones, con la consiguiente unión al receptor de la vitamina D (RVD) y su activación. El activador endógeno RVD, el Calcitriol [$1,25(OH)_2D_3$], es una hormona que se une a los RVD que se encuentran presentes en glándula paratiroidea, intestino, riñón y tejido óseo, para mantener la función paratiroidea y la homeostasis de calcio y fósforo, y a los RVD presentes en otros tejidos diversos, incluyendo próstata, endotelio y células inmunes. La activación del RVD es esencial para una adecuada formación y mantenimiento del tejido óseo normal. En el riñón enfermo, la activación de la vitamina D se ve disminuida, con la consiguiente elevación del nivel de HPT, hecho que, subsiguientemente, induce hiperparatiroidismo secundario y trastornos en la homeostasis del calcio y del fósforo. Se ha observado un descenso de los niveles de $1,25(OH)_2D_3$ en las etapas iniciales de la enfermedad renal crónica. El descenso de los niveles de $1,25(OH)_2D_3$ y el consiguiente aumento de los niveles de HPT, los cuales preceden con frecuencia a las anormalidades verificadas en los niveles séricos de calcio y fósforo, afectan el índice de recambio óseo y pueden inducir osteodistrofia renal. En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) las reducciones de la HPT están asociadas con un impacto favorable sobre la fosfatasa alcalina osteo-específica, recambio óseo y fibrosis ósea. Además de reducir la PTH y de corregir el recambio óseo, la terapia activa con vitamina D puede evitar o tratar otras consecuencias de la deficiencia de vitamina D. El Paricalcitol es un análogo sintético de la vitamina D, a partir del calcitriol, con modificaciones en la cadena lateral (D_2) y en al anillo A (19-nor). En estudios preclínicos e in vitro se ha demostrado que las acciones biológicas del Paricalcitol son mediadas a través de la unión al RVD, que induce la activación selectiva de las vías de respuesta de la vitamina D. Paricalcitol también aumenta el receptor de calcio (CaSR) en las glándulas paratiroideas. Como resultado, Paricalcitol reduce los niveles de la hormona paratiroidea inhibiendo la proliferación paratiroidea y disminuyendo la síntesis y secreción de la HPT, con un mínimo impacto en los niveles de calcio y fósforo, y puede actuar directamente sobre las células óseas para conservar el volumen óseo y mejorar la mineralización de las superficies óseas. La corrección de niveles anormales de HPT con normalización de la homeostasis de calcio y fósforo puede prevenir o tratar la enfermedad metabólica ósea asociada con la enfermedad renal crónica.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción: El Paricalcitol es bien absorbido. En individuos sanos, después de la administración oral de Paricalcitol, en dosis de 0,24 mcg/kg, la biodisponibilidad absoluta media fue de aproximadamente el 72%; la concentración plasmática máxima promedio (C_{max}), el tiempo requerido para alcanzar la C_{max} (T_{max}) y el área bajo la curva de tiempo-concentración ($AUC_{0-\infty}$), fueron de 0,630 ng/mL, 3 horas y 5,25 ng•h/mL, respectivamente. La biodisponibilidad media

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – 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

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

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. POLIO Nº 61

absoluta de Paricalcitol en pacientes sometidos a hemodiálisis o a diálisis peritoneal es de 79% y de 86%, respectivamente, con un intervalo de confianza de 95% de 93% y 112%, respectivamente. Un estudio sobre el efecto de los alimentos, realizado en individuos sanos, indicó que la C_{max} y la $AUC_{0-\infty}$ permanecieron invariables, cuando el Paricalcitol fue administrado con una comida con alto contenido graso, comparativamente con lo verificado en condiciones de ayuno. Los alimentos provocan un retraso de aproximadamente 2 horas en el T_{max}. El $AUC_{0-\infty}$ del Paricalcitol evidenció un aumento proporcional, con el rango de dosis de 0,06 a 0,48 mcg/kg, en los individuos sanos. Después de la administración de dosis múltiples, administradas una vez por día, a pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) de grado 4, la exposición (AUC) fue levemente inferior a la obtenida después de la administración de una dosis única.

Distribución: El Paricalcitol se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (≥ 99,8%). El volumen de distribución aparente medio, posterior a una dosis de Paricalcitol de 0,24 mcg/kg, en individuos sanos, fue de 34L. Después de la administración de una dosis de Paricalcitol de 4 mcg, a pacientes con ERC de grado 3 y de 3 mcg a pacientes con ERC de grado 4, el volumen de distribución aparente medio verificado osciló entre 44 y 46 L.

Metabolismo: Después de la administración oral de una dosis de ^{3}H-Paricalcitol de 0,48 mcg/kg, la droga intacta fue extensamente metabolizada, y sólo un 2% de la dosis, aproximadamente, fue eliminada inalterada en la materia fecal y no se detectó droga intacta en la orina. Se verificó la presencia de diversos metabolitos tanto en orina como en materia fecal. La mayor parte de la exposición sistémica lo fue a la droga madre. Dos metabolitos menores del Paricalcitol fueron detectados en el plasma. Uno de los metabolitos fue identificado como 24(R)-hidroxi Paricalcitol, mientras que el otro no fue identificado. El 24(R)-hidroxi Paricalcitol es menos activo que el Paricalcitol, en un modelo in vivo de supresión de la HPT en ratas. Los datos obtenidos in vitro sugieren que el Paricalcitol es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas y no hepáticas, incluyendo la enzima mitocondrial CYP24, así como la CYP3A4 y la UGT1A4. Los metabolitos identificados incluyen el producto de la 24(R)-hidroxilación, la 24,26- y 24,28-dehidroxilación y la glucuronidación directa.

Eliminación: El Paricalcitol es eliminado principalmente por la vía hepatobiliar; aproximadamente el 70% de la dosis radiomarcada es recuperada en la materia fecal y el 18% es recuperado en la orina. En los individuos sanos, la vida media de eliminación promedio del Paricalcitol es de 5 a 7 horas, con el rango de dosis comprendido entre 0,06 y 0,48 mcg/kg. La farmacocinética de Paricalcitol cápsulas ha sido estudiada en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) de grados 3 y 4. Después de la administración de Paricalcitol cápsulas de 4 mcg a pacientes con ERC de grado 3, la vida media de eliminación promedio de Paricalcitol es de 17 horas. La vida media de eliminación de Paricalcitol es de 20 horas en pacientes con ERC de grado 4, cuando se les administra Paricalcitol cápsulas de 3 mcg. El grado de acumulación fue consistente con la vida media y la frecuencia de dosificación. El procedimiento de hemodiálisis esencialmente carece de efectos sobre la eliminación de Paricalcitol.

Tabla 1:Características farmacocinéticas de Paricalcitol cápsulas en pacientes con ERC grados 3-4

Parámetros Farmacocinéticos	ERC de grado 3 - n = 15*	ERC de grado 4 - n = 14*
C_{max} (ng/mL)	0,11 ± 0,04	0,06 ± 0,01
$AUC_{0-\infty}$ (ng•h/mL)	2,42 ± 0,61	2,13 ± 0,73
CL/F (L/h)	1,77 ± 0,50	1,52 ± 0,36
V/F(L)	43,7 ± 14,4	46.4 ± 12,4
$T_{1/2}$	16,8 ± 2,65	19,7 ± 7,2

*Cápsulas de Paricalcitol de 4 mcg administradas a pacientes con ERC grado 3; cápsulas de Paricalcitol de 3 mcg administradas a pacientes con ERC grado 4.

Poblaciones Especiales

Pacientes geriátricos: La farmacocinética del Paricalcitol no ha sido investigada en pacientes geriátricos mayores de 65 años (Ver Advertencias y Precauciones).

Pacientes pediátricos: La farmacocinética del Paricalcitol no ha sido investigada en pacientes menores de 18 años de edad.

Sexo: La farmacocinética del Paricalcitol después de la administración de dosis únicas dentro de un rango de 0,06 a 0,48 mcg/kg no evidenció una relación de dependencia con respecto al sexo de los pacientes.

Insuficiencia Hepática: La distribución del Paricalcitol (0,24 mcg/kg) verificada en pacientes con insuficiencia hepática leve (n = 5) y moderada (n = 5) (según clasificación de Child-Pugh) fue comparada con la verificada en individuos con función hepática normal (n = 10). La farmacocinética del Paricalcitol intacto fue similar en todo el rango de niveles de función hepática evaluados en este estudio. No se requiere efectuar ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada. La influencia de la insuficiencia hepática severa sobre la farmacocinética del Paricalcitol no ha sido evaluada.

Insuficiencia Renal: Después de la administración de Zemplar Cápsulas, el perfil farmacocinético de Paricalcitol, en casos de ERC de grado 5, en hemodiálisis (HD) o diálisis peritoneal (DP) fue comparable a la evidenciada en pacientes

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – 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

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

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 62 MINISTERIO DE SALUD

con ERC de grados 3 o 4. Por consiguiente, no se requieren ajustes especiales de dosis, fuera de los recomendados en la sección de Posología y Administración (Ver Posología y Administración)

Interacciones Medicamentosas: Un estudio in vitro indica que Paricalcitol no es un inhibidor de las enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A, en concentraciones de hasta 50 nM (21 ng/mL) (aproximadamente 20 veces superior a las obtenidas con la mayor dosis probada). En cultivos primarios de hepatocitos frescos, la inducción observada con concentraciones de hasta 50 nM de Paricalcitol fue inferior al doble para la CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A, cuando la inducción lograda en los controles positivos se verificó una inducción de seis a diecinueve veces más elevada. Por consiguiente, no es dable esperar que el Paricalcitol inhiba o induzca el clearance de las drogas metabolizadas por estas enzimas.

Omeprazol: La interacción farmacocinética entre Paricalcitol cápsulas (16 mcg) y Omeprazol (40 mg, oral) fue investigada en un estudio cruzado con dosis única, en individuos sanos. La farmacocinética de Paricalcitol no resultó afectada cuando Omeprazol fue administrado aproximadamente 2 horas antes de la dosis de Paricalcitol.

Ketoconazol: El efecto de dosis múltiples de Ketoconazol, administrado a razón de 200 mg dos veces al día, durante 5 días, sobre la farmacocinética de Paricalcitol cápsulas ha sido estudiado en individuos sanos. La C_{max} de Paricalcitol resultó mínimamente afectada, pero el $AUC_{0-\infty}$ prácticamente se duplicó en presencia de Ketoconazol. La vida media promedio del Paricalcitol fue de 17,0 horas en presencia de Ketoconazol, comparativamente con el valor de 9,8 horas verificado cuando Paricalcitol fue administrado solo (Ver Interacciones Medicamentosas).

Se ha informado que la Colestiramina reduce la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles; por lo tanto, puede alterar la absorción intestinal del Paricalcitol. La administración de aceite mineral u otras sustancias que alteran la absorción de las grasas pueden afectar la absorción del Paricalcitol.

Datos pre-clínicos de seguridad

Mutagénesis: Paricalcitol no mostró toxicidad genética in vitro con o sin activación metabólica en el ensayo de mutagénesis microbiana (Test de Ames), en el ensayo de mutagénesis de linfoma en ratones (L5178Y), o en el ensayo de aberración cromosómica celular en linfocitos humanos. Tampoco se registraron evidencias de toxicidad genética en un ensayo in vivo de micronúcleos en ratones.

Daño a la Fertilidad: Paricalcitol no mostró efectos sobre la fertilidad (machos o hembras) en ratas a dosis intravenosas de hasta 20 mcg/kg/dosis (equivalentes a 13 veces la dosis para humanos de 14 mcg (0.24 mcg/kg) basadas en la superficie expuesta mcg/m^2).

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Zemplar Cápsulas puede ser tomado independientemente de las comidas

ERC - Estadíos 3 y 4: Zemplar Cápsulas puede ser administrado diariamente (una vez al día) o tres veces por semana. Cuando se lo administra tres veces por semana, la separación entre dosis no deberá ser inferior a la de un esquema de días alternos. Las dosis semanales promedio, tanto para el régimen de administración diaria como para el de tres dosis semanales, son similares. Aunque el perfil terapéutico es similar en ambos regímenes de dosificación, se recomienda la dosis diaria, ya que puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente y reducir errores en el suministro del medicamento. No se requieren ajustes de dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada.

Dosis inicial: El cálculo de la dosis inicial de Zemplar Cápsulas se efectúa sobre la base de los niveles de hormona paratiroidea intacta (HPTi).

Nivel basal de HPTi	Dosis diaria	Régimen de tres dosis semanales*
≤ 500 pg/mL	1 mcg	2 mcg
> 500 pg/mL	2 mcg	4 mcg

* La separación entre dosis no deberá ser inferior a la de un esquema de días alternos.

Ajuste de dosis: El cálculo y ajuste de las dosis deberá ser efectuado en forma individual y sobre la base de los niveles séricos o plasmáticos de HPTi, con un monitoreo adecuado de los niveles séricos de calcio y fósforo. En el cuadro siguiente se sugiere un esquema para el ajuste de las dosis.

Nivel de HPTi en relación con nivel basal	Dosis de Zemplar cápsulas	Ajuste de dosis-con intervalos de 2-4 semanas	
		Dosis diarias	Régimen de 3 dosis semanales[1]
Igual o aumentada	Aumentar	1 mcg	2 mcg
Disminución < 30%, aproximadamente			
Disminución ≥30%, ≤60%	Mantener		
Disminución > 60%	Disminuir [2]	1 mcg	2 mcg
HPTi < 60 pg/mL			

[1] La separación entre dosis no deberá ser inferior a la de un esquema de días alternos.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – 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

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

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 63 MINISTERIO DE SALUD

[2] Si un paciente está recibiendo la dosis más baja con un régimen diario o de tres veces a la semana y, si fuera necesario realizar una disminución mayor de la dosis, se puede disminuir la frecuencia de la administración.

Si un paciente está tomando la dosis más baja, en un régimen de administración diaria, y se requiere una disminución de la dosis, se la podrá reducir a 1 mcg tres veces por semana. Si se requiriera una nueva reducción de la dosis, se deberá suspender la administración de la droga y reiniciar el tratamiento con una dosis menor. Si un paciente está recibiendo tratamiento con 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. Si se observara hipercalcemia o un producto de calcio-fósforo elevado, podrá reducirse o suspenderse la dosis de Zemplar hasta lograr la normalización de los parámetros. Después de la iniciación del tratamiento con Zemplar Cápsulas y durante los períodos de ajuste de dosis y de coadministración de potentes inhibidores del sistema P450, deberán monitorearse cuidadosamente los niveles séricos de calcio y de fósforo (Ver Farmacología clínica y Advertencias y Precauciones)

Enfermedad renal crónica (ERC)- Estadío 5: Zemplar cápsulas debe ser administrado tres veces a la semana, no más frecuentemente que día por medio.

Dosis inicial: La dosis inicial de Zemplar cápsulas en microgramos se basa en los niveles basales de HPTi (en pg/ml)/60.

Titulación de la dosis: La dosificación subsiguiente deberá ser individualizada y basada en la HPTi y en los niveles séricos de calcio y fósforo. Una titulación de dosis sugerida, se basa en la siguiente fórmula:

$$\text{Ajuste de la dosis (microgramos)} = \frac{\text{nivel más reciente de HPTi en pg/ml}}{60}$$

Los niveles de calcio y fósforo deben ser estrechamente monitoreados después de la iniciación, durante los períodos de ajuste, y con la coadministración de inhibidores potentes de la P4503A. Si se observaran niveles elevados de calcio sérico o del producto Ca x P, y el paciente recibe un quelante de fosfato cálcico, la dosis del quelante deberá ser reducida o suspendida, o bien el paciente puede ser cambiado a un régimen de quelante de fosfato no cálcico. Si los niveles séricos de calcio o fósforo se encuentran elevados o el producto Ca x P fuera mayor a 70 mg/dl, la dosis deberá disminuirse de 2 a 4 microgramos menos que la calculada para el valor de HPTi/60 más reciente. Si se requiriera un ajuste posterior, la dosis de Zemplar cápsulas deberá ser reducida o interrumpida hasta que los parámetros se normalicen. A medida que los niveles de HPT se aproximen a los niveles deseados, pueden ser necesarios ajustes pequeños e individualizados, con el objeto de alcanzar una HPT estable. Cuando el monitoreo de la HPT, Ca o P ocurra menos frecuentemente que una vez por semana, deberá garantizarse una dosis inicial y un índice de ajuste menores. La dosis media promedio (administración tres veces por semana) durante la semana inicial en el estudio clínico fue 11.2 mcg. La dosis promedio a lo largo del estudio fue de 6.3 mcg. La dosis máxima y segura administrada en el estudio clínico fue de 32 mcg por dosis.

CONTRAINDICACIONES

Zemplar Cápsulas no debe ser administrado a pacientes que presenten evidencias de toxicidad por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a alguno de los ingredientes del producto (Ver Advertencias y Precauciones).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

La administración excesiva de compuestos con vitamina D, incluyendo Zemplar Cápsulas, puede causar una supresión excesiva de HPT, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia y enfermedad ósea de bajo recambio. La hipercalcemia progresiva inducida por una sobredosis de vitamina D y sus metabolitos puede alcanzar un grado de severidad tal como para requerir atención médica de emergencia. La hipercalcemia aguda puede exacerbar las tendencias a las arritmias y crisis cardíacas y puede potenciar la acción de los digitálicos. La hipercalcemia crónica puede inducir una calcificación vascular generalizada y la calcificación de otros tejidos blandos. La ingesta elevada de calcio y de fosfato concomitantemente con compuestos de vitamina D puede provocar anormalidades similares y, por consiguiente, se requiere el monitoreo estrecho de los pacientes y un ajuste individual de las dosis. Las dosis farmacológicas de vitamina D y de sus derivados deberán ser suspendidas durante el tratamiento con Zemplar a efectos de evitar una hipercalcemia.

La toxicidad de los digitálicos resulta potenciada por la hipercalcemia de cualquier etiología y, por lo tanto, se deberá proceder con cautela cuando se prescriban compuestos digitálicos concomitantemente con Zemplar Cápsulas (Ver Interacciones Medicamentosas).

Tests de Laboratorio: Durante la dosificación inicial o luego de cualquier ajuste de la dosis se deberán controlar los niveles séricos de calcio y fósforo y el nivel sérico o plasmático de HPTi, por lo menos cada dos semanas durante un período de 3 meses después de la iniciación del tratamiento con Zemplar o después de los ajustes de dosis y, luego, con una frecuencia mensual durante un período de 3 meses y cada 3 meses de allí en adelante. ***En pacientes pre-diálisis, Paricalcitol, como otros activadores del receptor de vitamina D, puede incrementar la creatinina sérica (y por lo***

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – 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

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

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 64

tanto disminuir la tasa de filtrado glomerular estimado (eGFR) sin cambios reales en la tasa de filtrado glomerular [GFR])

Embarazo: Embarazo categoría C - No se han realizado estudios clínicos bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Se ha demostrado que Zemplar (20 mcg/kg) penetra la barrera placentaria en ratas, aunque la concentración de Zemplar en el feto fue menor que en el plasma materno, sugiriendo algún grado de barrera placentaria. Zemplar Cápsulas sólo debería ser utilizado durante el embarazo si el beneficio potencial para las madres justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Estudios realizados en ratas han demostrado que Zemplar está presente en la leche. Se desconoce si el Paricalcitol es excretado en la leche materna. En una paciente que se encuentra en etapa de lactancia se deberá decidir si suspender la lactancia o suspender la droga, teniendo en cuenta la importancia de la medicación para la madre.

Uso pediátrico: No se ha establecido la inocuidad y la eficacia de Zemplar Cápsulas en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría: Del número total (n = 220) de pacientes que participaron de los estudios con Zemplar Cápsulas, 49% tenían ≥ 65 años, mientras que el 17% tenían ≥ 75 años. No se observaron diferencias generales en la inocuidad y la eficacia entre estos pacientes y aquéllos más jóvenes y, en otras experiencias clínicas referidas, no se han identificado diferencias entre las respuestas obtenidas en los pacientes de edad más avanzada y aquellos más jóvenes, pero no debe descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos de edad más avanzada.

Efectos sobre la capacidad de manejar y usar maquinarias: Se espera que Zemplar tenga un efecto insignificante sobre la capacidad de manejar y usar maquinarias.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No es dable esperar que el Paricalcitol inhiba el clearance de las drogas metabolizadas por las enzimas del citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A, ni que induzca el clearance de las drogas metabolizadas por las enzimas CYP2B6, CYP2C9 o CYP3A.

La toxicidad por digitálicos se potencia con la hipercalcemia de cualquier etiología, por lo que se deberá observar precaución cuando se prescriban digitálicos junto con Paricalcitol (ver Advertencias y Precauciones).

En un estudio de interacción droga-droga realizado con la administración de dosis múltiples, se demostró que el Ketoconazol prácticamente duplicó el $AUC_{0-\infty}$ del Paricalcitol (ver Farmacología Clínica). Dado que el Paricalcitol es metabolizado parcialmente por la CYP3A y que según se sabe el Ketoconazol es un potente inhibidor de la enzima 3A del citocromo P450, se debe proceder con cautela cuando se administra Paricalcitol conjuntamente con Ketoconazol y otros potentes inhibidores de la enzima 3A del citocromo P450, incluyendo Atazanavir, Claritromicina, Indinavir, Itraconazol, Nefazodona, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Telitromicina o Voriconazol. Puede requerirse el ajuste de dosis de Zemplar Cápsulas y se deberán monitorear estrechamente las concentraciones séricas de calcio y de HPTi, si un paciente inicia o interrumpe el tratamiento con un potente inhibidor de la CYP3A4, como el Ketoconazol.

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 Paricalcitol, debido al potencial de hipermagnesemia.

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

Las drogas que alteran la absorción de las vitaminas liposolubles tales como la Colestiramina pueden interferir en la absorción de Zemplar Cápsulas.

REACCIONES ADVERSAS

Enfermedad renal crónica, estadío 3 y 4: La seguridad de Zemplar fue evaluada en tres estudios clínicos multicéntricos, controlados con placebo, de doble ciego, de 24 semanas de duración (aproximadamente seis meses), en los que fueron incluidos 220 pacientes con ERC de grados 3 y 4. En estos estudios, un total de 107 pacientes recibió Zemplar cápsulas y 113 fueron tratados con placebo. El seis por ciento (6%) de los pacientes tratados con Zemplar Cápsulas y el 4% de los tratados con placebo interrumpieron su participación en los estudios clínicos debido a un evento adverso. Esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. La reacción adversa más comúnmente informada para los pacientes

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – 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

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

Abbott

CCDS 03570112 – Rev Enero 2012
Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. POLIO Nº 65

tratados con Zemplar fue erupción, que se observó en el 2% de los pacientes. Todos los eventos adversos al menos posiblemente relacionados con Paricalcitol, tanto clínicos como de laboratorio, se muestran en la siguiente tabla, por la clasificación por sistema y órgano, término preferido y frecuencia de MedDRA .Se utilizaron los siguientes criterios de frecuencia: muy común (≥1/10); común (≥1/100 y <1/10); infrecuentes (≥1/1000 y <1/100); raros (≥1/10000 y <1/1000); muy raros (<1/10000), incluyendo reportes aislados.

Tabla 2. Reacciones adversas informadas en estudios clínicos en ERC. Estadíos 3 y 4

Clasificación por Sistema y Órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunitario	Poco común	Hipersensibilidad
Trastornos del Sistema nervioso	Poco común	Mareos, disgeusia
Trastornos gastrointestinales	Común	Malestar abdominal
	Poco común	Constipación, boca seca
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Erupción
	Poco común	Prurito, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco común	Espasmos musculares
Análisis complementarios	Poco común	Enzimas hepáticas anormales

Enfermedad renal crónica (ERC)- Estadío 5: La seguridad de Zemplar cápsulas ha sido evaluada en un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado durante 12 semanas, sobre 88 pacientes con ERC en Estadío 5. 61 pacientes recibieron Zemplar cápsulas y 27 pacientes fueron tratados con placebo. No se registraron diferencias estadísticamente significativas o clínicamente importantes entre Zemplar cápsulas y placebo respecto de los tipos e incidencias de los eventos adversos. La proporción de pacientes que interrumpieron prematuramente el estudio debido a efectos adversos fue del 7% para pacientes tratados con Zemplar cápsulas y 7% para pacientes en placebo.

Todos los eventos adversos al menos posiblemente relacionados con Paricalcitol cápsulas, tanto clínicos como de laboratorio, se describen en esta tabla, por sistema orgánico y por frecuencia, considerándose muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 y <1/10); infrecuentes (≥1/1000 y <1/100)); raros (≥1/10000 y <1/1000); muy raros (<1/10000), incluyendo reportes aislados.

Tabla 3. Reacciones adversas informadas en el estudio de fase III en pacientes con ERC estadío 5

Clasificación por Sistema y Órgano	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos gastrointestinales	Común	Diarrea, reflujo gastroesofágico
Trastornos metabólico nutricionales	Común	Hipercalcemia, hipocalcemia, disminución del apetito
Trastornos del Sistema nervioso	Común	Mareos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Común	Acné
Trastornos del sistema reproductor y mamas	Común	Hiperestesia mamaria

Reacciones Adversas de la Experiencia Post-Marketing: Se han reportado las siguientes reacciones adversas en la experiencia post-comercialización ***y en ensayos clínicos post-comercialización***. Las reacciones adversas se presentan según la clase de sistema corporal:

Trastornos del sistema inmunológico: Reacción alérgica, urticaria, angioedema y edema laríngeo.

Análisis de laboratorio: Creatinina plasmática incrementada (Ver Advertencias y Precauciones, Test de laboratorio)

SOBREDOSIFICACION

La administración excesiva de Zemplar Cápsulas puede causar hipercalcemia, hipercalciuria e hiperfosfatemia y sobre supresión de la HPT (Ver Advertencias y Precauciones). La ingesta elevada de calcio y fosfato concomitantemente con Zemplar cápsulas puede dar origen a anormalidades similares.

Tratamiento de la Sobredosis: El tratamiento de la intoxicación aguda (sobredosis) por Zemplar Cápsulas deberá consistir en medidas generales de apoyo. Si la ingestión de la droga es descubierta dentro de un tiempo relativamente breve, la inducción de emesis o el lavado gástrico pueden resultar beneficiosos para prevenir una mayor absorción. Si la droga ha pasado por el estómago, la administración de aceite mineral puede favorecer su eliminación fecal. Deberán obtenerse determinaciones periódicas del nivel de electrolitos en suero (especialmente de calcio), del índice de eliminación urinaria de calcio y evaluarse las anormalidades electrocardiográficas inducidas por la hipercalcemia. Tal monitoreo es esencial en los pacientes que reciben digitálicos. En los casos de sobredosis accidental, también están indicadas la interrupción de la administración de calcio suplementario y la institución de una dieta con bajo contenido de calcio. Debido a la duración relativamente breve de la acción farmacológica del Paricalcitol, probablemente sea innecesario tomar medidas adicionales. Si se registraran niveles séricos marcadamente elevados y persistentes de calcio, existen diversas alternativas terapéuticas que pueden ser consideradas dependiendo de la condición subyacente del paciente.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – 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
Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366

Abbott

Abbott Laboratories Argentina S.A.
Ing. E. Butty 240 13º Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217

A.N.M.A.T. FOLIO Nº 66 MINISTERIO DE SALUD

Tales medidas incluyen el uso de drogas como los fosfatos y los corticosteroides, así como medidas tendientes a inducir una diuresis forzada adecuada. El Paricalcitol no es eliminado en forma significativa por diálisis.

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.

CONSERVACION

Conservar a temperatura ambiente controlada entre 15° y 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

PRESENTACION

Zemplar se presenta en cápsulas de 1 mcg, 2 mcg y 4 mcg, en frascos conteniendo 30 unidades.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 49.719

Elaborado por Catalent Pharma Solutions LLC, 2725 Scherer Drive-St. Petesburg, Fl 33716-1016 USA para Abbott Laboratories - 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 – Argentina - Directora Técnica: Mónica E. Yoshida – Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Enero 2012

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Mónica E. Yoshida
Farmacéutica – 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

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

Abbott