



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-10645-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 11 de Octubre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-007724-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007724-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZEMPLAR / PARICALCITOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, PARICALCITOL 2 mcg, 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 la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

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.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ABBVIE S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ZEMPLAR / PARICALCITOL, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS, PARICALCITOL 2 mcg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.719, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-007724-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.10.11 12:32:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.11 12:32:07 -03'00'



CCDS 03570517 – Revisión Mayo 2017-

1

ZEMPLAR

PARICALCITOL

Cápsulas - Venta bajo receta - Industria Estadounidense

COMPOSICION

Cada cápsula de gelatina blanda contiene: Paricalcitol 2 mcg 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, óxido de hierro amarillo y agua.

Agente antiparatiroideo – Código ATC: H05BX02.

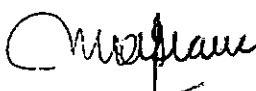
INDICACIONES

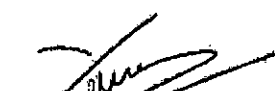
Enfermedad renal crónica (ERC) Estadios 3 y 4: Zemplar Cápsulas está indicado para la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con la enfermedad renal crónica (ERC) de grados 3 y 4.

ERC Estadio 5: Zemplar cápsulas está indicado para la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con ERC estadio 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 D₃ y de la ingesta dietaria como vitamina D₂ o D₃. Tanto la vitamina D₂ como la D₃ 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)₂D₃], 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)₂D₃ en las etapas iniciales de la enfermedad renal crónica. El descenso de los niveles de 1,25(OH)₂D₃ y el consiguiente aumento de los niveles de HPT, los cuales preceden con frecuencia a las anomalías verificadas en los niveles séricos de calcio y fósforo, afectan el índice de recambio óseo y pueden inducir osteodistrofia renal. En pacien-


Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT


tes 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 el 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 paratiroides. 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 adultos 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 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 ($\geq 99,8\%$). El volumen de distribución aparente medio, posterior a una dosis de Paricalcitol de 0,24 mcg/kg, en individuos adultos 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 3H -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)-hidroxil Paricalcitol, mientras que el


Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

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 adultos 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 adultos 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-∞} (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.

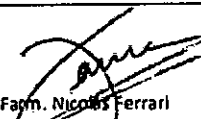
Poblaciones Especiales

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

Pacientes pediátricos

La C_{max} de Paricalcitol, AUC, y los valores medios fueron similares en los E3 y E4 de los pacientes pediátricos con ERC entre los 10 y los 16 años de edad. El análisis farmacocinético de la población muestra que la farmacocinética de Paricalcitol en E5 de los pacientes pediátricos con ERC parece ser similar la de los E 3 y E 4 en la población pediátrica.


Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

Tabla 2. Características Farmacocinéticas del Paricalcitol Cápsulas en Estadio 3 y 4 en Pacientes entre 10-16 años de edad con ERC

Parámetros Farmacocinéticos (unidades)	Estadio CKD	
	Estadio 3 Pediátrico (n = 6)	Estadio 4 Pediátrico (n = 6)
C_{max} (ng/mL)	0.12 ± 0.06	0.14 ± 0.05
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	2.63 ± 0.76	3.12 ± 0.91
CL/F (L/h)	1.23 ± 0.38	1.03 ± 0.31
V/F (L)	27.8 ± 18.6	23.4 ± 5.8
$t_{1/2}$ (h)	13.3 ± 4.3	15.2 ± 4.4

* Se administraron tres cápsulas de paricalcitol de 1-mcg a los pacientes con E3 y 4 de ERC

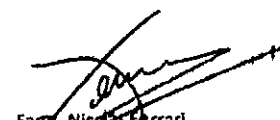
Sexo: La farmacocinética del Paricalcitol después de la administración de dosis únicas dentro de un rango de 0,06 a 0,48 mcg/kg no evidenció una relación de dependencia con respecto al sexo de los pacientes.

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 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.


Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

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/m²).

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

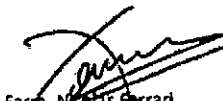
Zemplar Cápsulas puede ser tomado independientemente de las comidas

Adultos: ERC - Estadios 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*
Menor o igual a 500 pg/mL	1 mcg	2 mcg


Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

Mayor a 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 Zemplanr 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 a menos del 30%, aproximadamente	Mantener		
Disminución mayor o igual al 30%, y menor o igual al 60%	Mantener		
Disminución de más del 60%	Disminuir ²	1 mcg	2 mcg
HPTi menor de 60 pg/mL			

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

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 Zemplanr hasta lograr la normalización de los parámetros. Después de la iniciación del tratamiento con Zemplanr Cápsulas y durante los periodos 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)

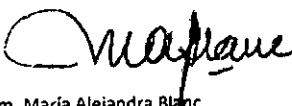
Enfermedad renal crónica (ERC)- Estadío 5: Zemplanr cápsulas debe ser administrado tres veces a la semana, no más frecuentemente que día por medio.

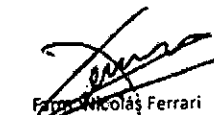
Dosis inicial: La dosis inicial de Zemplanr cápsulas en microgramos se basa en los niveles basales de HPTi (en pg/ml) dividido por 60.

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 periodos de ajuste, y con la coadministración de inhibidores potentes de la P4503A. Si se observaran niveles elevados de calcio


Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

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 dividido por 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 iHPT se aproximen a los niveles deseados, pueden ser necesarios ajustes pequeños e individualizados, con el objeto de alcanzar una iHPT 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.

Población pediátrica (edad de 10 a 16 años)

ERC, Estadios 3 y 4

Dosis Inicial

La dosis recomendada de paricalcitol cápsulas es de 1 mcg administrado tres veces por semana, con una frecuencia no menor a día por medio.

Dosis de Titulación

Las dosis subsecuentes deberían ser individualizadas y basadas en el valor de iPTH, los niveles de calcio sérico y los niveles de fósforo para mantener un nivel de iPTH entre 35 a 70 pg/mL (Estadio 3) o 70 a 110 pg/mL (Estadio 4).

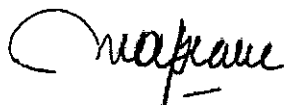
La dosis de paricalcitol podría aumentarse de a 1 mcg cada 4 semanas. En algún momento la dosis debería disminuir de a 1 mcg o mantenerse si el paciente está recibiendo la dosis de 1 mcg. La dosis máxima administrada en el estudio clínico fue de 7 mcg por dosis.

ERC Estadio 5

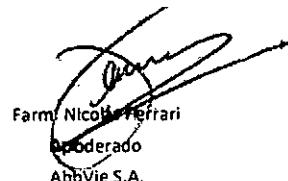
Dosis Inicial

La dosis inicial recomendada de paricalcitol cápsulas en microgramos se basa en el valor de iPTH basal (pg/mL) dividido en 120, redondeando hacia abajo el número total, al más cercano y administrada tres veces por semana con una frecuencia no menor a día por medio.

Titulación de la Dosis



Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.



Farm. Nicolás Ferrari
Ejecutivo
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

Las dosis subsecuentes deberían individualizarse basadas en el nivel basal de iPTH, niveles de calcio sérico y fósforo para mantener un nivel de iPTH entre 150 y 300 pg/mL.

La dosis de paricalcitol podría aumentarse de a 1 mcg cada 4 semanas o disminuirse de a 2mcg según corresponda. La dosis máxima administrada en el estudio clínico fue de 13 mcg por dosis.

Trasplante Renal: Pacientes sometidos a trasplante renal con ERC estadio 3-4 e hiperparatiroidismo secundario, no fueron estudiados en los ensayos clínicos de fase 3. Basándose en la literatura publicada, la dosis inicial y el algoritmo de titulación de dosis para estos pacientes es el mismo que para los pacientes con ERC estadio 3-4 no trasplantados. Los niveles de calcio y fósforo séricos deberían ser cuidadosamente monitoreados luego del inicio, durante el periodo de titulación y con la co-administración de potentes inhibidores de la citocromo P450 3A.

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, hipercalcemia, 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 periodo de 3 meses y, luego, con una frecuencia mensual durante un periodo 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 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


Farm. María Alejandra Blinc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

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 menores de 10 años.

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 aquellos 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.

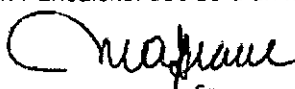
INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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-∞} 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.



Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.



Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

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.

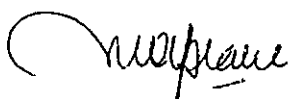
Las drogas que alteran la absorción de las vitaminas liposolubles tales como la Colestiramina pueden interferir en la absorción de Zemiplar Cápsulas.


REACCIONES ADVERSAS

Estudios pivote en adultos: Enfermedad renal crónica, estadio 3 y 4: La seguridad de Zemiplar 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 Zemiplar cápsulas y 113 fueron tratados con placebo. El seis por ciento (6%) de los pacientes tratados con Zemiplar 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 tratados con Zemiplar 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 ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ y $< 1/10000$); muy raros ($< 1/10000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 3. Reacciones adversas informadas en estudios clínicos en ERC. Estadios 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


Farm. Maria Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Procedido
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

Estudio en población pediátrica:

La seguridad de paricalcitol cápsulas ha sido evaluada en un estudio clínico multicéntrico que incluyó pacientes entre 10 y 16 años de edad con Estadios 3 y 4 de ERC. Durante las 12 semanas de la fase ciega, un total de 18 pacientes recibieron cápsulas de paricalcitol y otros 18 pacientes recibieron placebo. Un total de 29 pacientes recibieron paricalcitol en un siguiente estudio abierto.

Todos los eventos adversos al menos posiblemente relacionados con paricalcitol clínicos y de laboratorio se describen en la tabla 2 mediante el sistema SOC (MedDRA System Organ Class). Se utilizan grupos de frecuencias: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ and $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ and $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ and $< 1/1,000$); muy raro ($< 1/10,000$), incluyendo reportes aislados.

Tabla 4. Reacciones Adversas Reportadas en el Estudio Clínico Pediátrico de ERC Estadio 3 y 4


Sistema Orgánico	Frecuencia	Reacciones Adversas
Fase Ciega		
Desórdenes Gastrointestinales	Común (1/16)	Náuseas
Desórdenes del Metabolismo y la Nutrición	Común (1/16)	Hipercalcemia
Fase abierta		
Desórdenes del Metabolismo y la Nutrición	Común (1/29)	Hiperfosfatemia
Desórdenes del Sistema Nervioso Central	Común (1/29)	Cefalea

Enfermedad renal crónica (ERC)- Estadio 5: La seguridad de Zemplan cápsulas ha sido evaluada en un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado durante 12 semanas, sobre 88 pacientes con ERC en Estadio 5. 61 pacientes recibieron Zemplan cápsulas y 27 pacientes fueron tratados con placebo. No se registraron diferencias estadísticamente significativas o clínicamente importantes entre Zemplan 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 Zemplan 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 ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ and $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$ and $< 1/100$); raros ($\geq 1/10000$ and $< 1/1000$); muy raros ($< 1/10000$), incluyendo reportes aislados.

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


Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrarri
Apoderado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

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

Estudio en Población Pediátrica

La seguridad del paricalcitol, cápsulas ha sido evaluada en un estudio clínico abierto de 12 semanas, rama única, multi-céntrico incluyendo 13 pacientes con Estadio 5 de ERC entre 10 y 16 años recibiendo diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Todos los eventos adversos al menos posiblemente relacionados al paricalcitol, tanto clínicos como de laboratorio, se despliegan en la tabla 6 por el sistema SOC (MedDRA System Organ Class) Son utilizados los siguientes grupos de frecuencias: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco común ($\geq 1/1,000$ y $< 1/100$); raro ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$); y muy raros ($< 1/10,000$), incluyendo los reportes aislados

Table 6. Reacciones Adversas Reportadas en el Estudio Clínico en Población Pediátrica con ERC Estadio 5

Sistema Orgánico	Frecuencia	Reacciones Adversas
Desórdenes del Metabolismo y la nutrición	Común (1/13)	Hipercalcemia, hiperfosfatemia

Reacciones Adversas de la Experiencia Post-comercialización: Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales 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.

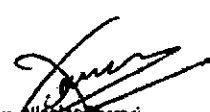
Análisis de laboratorio: Producto Calcio x Fósforo aumentado (a partir del componente de calcio) y Creatinina plasmática incrementada (Ver Advertencias y Precauciones, Test de laboratorio)

SOBREDOSIFICACION

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

Tratamiento de la Sobredosis: El tratamiento de la intoxicación aguda (sobredosis) por Zemplanr Cápsulas deberá con-


Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Aprobado
AbbVie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

sistir 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 anomalías 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. 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

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

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

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

PRESENTACION

Zemlar se presenta en cápsulas de 2 mcg en frascos conteniendo 30 unidades.


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

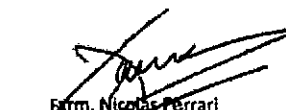
Elaborado por Catalent Pharma Solutions LLC, 2725 Scherer Drive-St. Petersburg, FL 33716-1016 USA - Importado y distribuido por: Abbvie S.A. - Ing. E. Butty 240 – Piso 13 (C1001AFB) – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Directora Técnica: María Alejandra Blanc – Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Mayo 2017

Aprobado por Disposición:

CCDS 03570517


Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
Abbvie S.A.


Farm. Nicolás Ferrari
Apoderado
Abbvie S.A.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

Prospecto Aprobado por FDA- Octubre 2016.

IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19457390-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 7724-17-1 Certif 49719

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.07 13:44:57 -03'00'

Maria Regina De La Sota
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.07 13:44:58 -03'00'