



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

DISPOSICIÓN Nº

2 6 4 6

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

BUENOS AIRES, 27 MAY 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-003432-10-4 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: INYECTABLE I.V. 5mcg, 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 Nº 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.

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



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

DISPOSICIÓN N°

2010

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

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, 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 47 a 53, 54 a 60 y 61 a 67.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3353/01 los prospectos autorizados por las fojas 47 a 53, 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 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



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

DISPOSICIÓN N°

2 6 4 6

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

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° 1-0047-0000-003432-10-4

DISPOSICION N°

2 6 4 6

js

DR. CARLOS CHIALE
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° 2846 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 y concentración: INYECTABLE I.V. 5mcg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 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° 2238/09.-	Prospectos de fs. 47 a 53, 54 a 60 y 61 a 67, corresponde desglosar de fs. 47 a 53.-

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

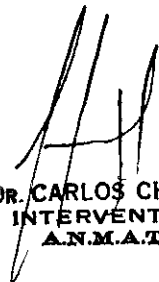
27 MAY 2010

Expediente N° 1-0047-0000-003432-10-4

DISPOSICIÓN N°

js

 2646


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2646



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) y alcohol (etanol) 20% (v/v).

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 y de la ingesta dietaria. La vitamina D requiere 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.

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EJE, Ing. Alan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celiya Marún
Apoderada – Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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



2040

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 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 ± 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 ± 0,511	1,832 ± 0,315
AUC _{0-∞} (ng.h/ml)	14,51 ± 4,12	16,01 ± 5,98
β (1/h)	0,050 ± 0,023	0,045 ± 0,026
t _{1/2} (h)*	13,9 ± 7,3	15,4 ± 10,5
CL (l/h)	1,49 ± 0,60	1,54 ± 0,95
V _{clβ} (l)	30,8 ± 7,5	34,9 ± 9,5

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

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

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUF, 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



2646



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 $AUC_{0-\infty}$ 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 Precauciones).

POSOLOGIA - FORMA DE ADMINISTRACION

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

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

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

Dra. Celiha Marún
Apoderada – Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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



2 5 6 8



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) (>11,2 mg/dl) o niveles de fósforo (P) elevados persistentes (> 6,5 mg/dl), la dosis del medicamento debe ajustarse hasta que esos parámetros sean normales. Si se observa hipercalemia o un producto Ca x P persistentemente elevado, mayor a 75, la dosis del medicamento se debe reducir o interrumpir hasta que esos parámetros se normalicen. 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.

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 Marín
 Apoderada – Directora de Regulatory Affairs
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

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





2646

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 Precauciones, Generales).

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.

El tratamiento de pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en la reducción o interrupción inmediata de 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.

PRECAUCIONES

Generales: 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). Se recomienda un ensayo ulterior o de segunda generación de PTH para la detección confiable de PTH biológicamente activa en pacientes con ERC Estadio 5.

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.

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

celina.maruni@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EJE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Dra. Celirja Marun

Apoderada – Directora de Regulatory Affairs
Abbott Laboratories Argentina S.A.

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



2546



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.

REACCIONES ADVERSAS

Eventos Adversos derivados de los Estudios Clínicos fases 2 y 3: En cuatro estudios multicéntricos, dobleciegos, controlados contra placebo, la discontinuación de la terapia debida a efectos adversos ocurrió en el 6,5% de 62 pacientes tratados con Zemplar (dosis titulada según tolerancia) y el 2 % de 51 pacientes tratados con placebo durante uno a tres meses. Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo tratado con Zemplar con una incidencia del 2% o mayor, sin importar su causalidad, se presentan en la siguiente tabla.

Incidencia de eventos adversos en los pacientes tratados en todos los estudios controlados versus placebo		
Eventos Adversos	Zemplar (n=62) %	Placebo (n=51) %
Global	71	78
Generales		
Escalofríos	5	2
Malestar	3	0
Fiebre	5	2
Gripe	5	4
Sepsis	5	2
Sistema Cardiovascular		
Palpitaciones	3	0
Sistema Digestivo		
Xerostomía	3	2
Hemorragia gastrointestinal	5	2
Náuseas	13	8
Vómitos	8	6
Trastornos Metabólicos y Nutricionales		
Edema	7	0
Sistema Nervioso		
Vahidos	5	2
Sistema Respiratorio		
Neumonía	5	0

Aquellos pacientes que informaron sobre el mismo término médico más de una vez fueron contados una sola vez para dicho término médico.

Los parámetros de seguridad (variaciones en los valores medios de Ca, P, Ca x P) en un estudio de seguridad abierto, de hasta 13 meses de duración, avalan la seguridad a largo plazo de Zemplar en esta población de pacientes.

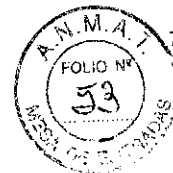
Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
 Planta Industrial Av. Valentín Vergara 7989
 E1891EUE, 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





2646

Eventos Adversos Informados de Estudios Clínicos Fase 4

En un Estudio Fase IV de Búsqueda de Dosis se informaron comúnmente: dolor de cabeza (2%) y perver-
sión del gusto (2%).

Reacciones Adversas de la Experiencia de Post-comercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas en la experiencia post-comercialización con Zemplar
Inyectable. Las reacciones adversas se presentan por clase de sistema de órganos.

Trastornos del sistema inmune: reacción alérgica, urticaria, angioedema y edema laríngeo.

Trastornos del sistema nervioso: distorsión del gusto (sabor metálico)

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: rash, prurito

SOBREDOSIS

La sobredosis de Zemplar puede derivar en hipercalcemia (véase Advertencias)

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

Opcativamente otros Centros de Intoxicaciones.

CONSERVACIÓN

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

PRESENTACIÓN

Zemplar (Paricalcitol inyectable) 5 mcg/ml se presenta en frascos-ampolla Fliptop monodosis de 1 y 2 ml

Lista N°	Volumen/Envase	Concentración	Contenido Total
P715	1 ml/Frasco-ampolla Fliptop	5 mcg/ml	5 mcg
P715	2 ml/Frasco-ampolla Fliptop	5 mcg/ml	10 mcg

Envases con 1, 5, 10 y 25 frascos 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: Febrero 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

