

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Zemplar 1 microgramo cápsulas blandas
Zemplar 2 microgramos cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula de Zemplar 1 microgramo contiene 1 microgramo de paricalcitol.
Cada cápsula de Zemplar 2 microgramos contiene 2 microgramos de paricalcitol.

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula de Zemplar 1 microgramo contiene 0,71 mg de etanol.

Cada cápsula de Zemplar 2 microgramos contiene 1,42 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula de 1 microgramo: cápsula blanda ovalada de color gris con inscripción ZA.

Cápsula de 2 microgramos: cápsula blanda ovalada de color naranja-marrón con inscripción ZF.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Zemplar está indicado en pacientes adultos y en pacientes pediátricos desde 10 a 16 años de edad en la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con enfermedad renal crónica estadios 3 y 4.

Zemplar está indicado en pacientes adultos en la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con enfermedad renal crónica estadio 5, en pacientes sometidos a hemodiálisis o a diálisis peritoneal.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Enfermedad renal crónica (ERC), estadios 3 y 4

Zemplar se debe administrar una vez al día, tanto en el régimen de una dosis diaria como el régimen de tres dosis semanales en días alternos.

Dosis inicial

La dosis inicial se debe calcular en función de los niveles basales de hormona paratiroidea intacta(PTHi).

Tabla 1.Dosis inicial

Niveles basales PTHi	Régimen diario	Régimen de tres dosis semanales *
≤ 500 pg/ml (56 pmol/l)	1 microgramo	2 microgramos
> 500 pg/ml (56 pmol/l)	2 microgramos	4 microgramos

*No administrar con una frecuencia superior a la de días alternos.

Titulación de dosis

La dosis se debe calcular de manera individualizada en función de los niveles plasmáticos o séricos de PTHi, con monitorización de calcio sérico y fósforo sérico. La tabla 2 muestra como se sugiere que se realice la titulación de la dosis.

Tabla 2. Titulación de dosis

Niveles de PTHi comparados con niveles basales	Ajuste de dosis en intervalos de 2 a 4 semanas	
	Régimen diario	Régimen de tres dosis semanales ¹
Iguales o aumentados	Incrementar 1 microgramo	Incrementar 2 microgramos
Disminuidos en < 30%		
Disminuidos en $\geq 30\%$, $\leq 60\%$	Mantener	Mantener
Disminuidos > 60%	Disminuir ² 1 microgramo	Disminuir ² 2 microgramos
PTHi < 60 pg/ml (7 pmol/l)		

¹ Para ser administrada con una frecuencia no superior a la de días alternos

² En el caso de pacientes que requieran una reducción de la dosis y estén tomando la dosis menor en los regímenes diarios o de tres dosis semanales, se puede disminuir la frecuencia de dosificación.

Los niveles séricos de calcio deben monitorizarse cuidadosamente al inicio del tratamiento y durante los periodos de titulación de dosis. En caso de aparición de hipercalcemia o de niveles elevados persistentes del balance calcio-fosfato superiores a $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$), se debe reducir o retirar la dosis administrada de quelantes de fósforo con contenido en calcio. Como alternativa, la dosis de Zemplar se puede reducir o bien interrumpir temporalmente. Si se interrumpe, el tratamiento debe reiniciarse con la dosis menor, cuando los niveles séricos de calcio y del balance calcio-fosfato estén en el rango apropiado.

Enfermedad renal crónica (ERC), estadio 5

Zemplar debe administrarse tres veces a la semana en días alternos.

Dosis inicial

La dosis inicial de Zemplar en microgramos se debe calcular en función de los niveles basales de hormona paratiroidea intacta (PTHi) (pg/ml)/60 [(pmol/l) /7], hasta una dosis máxima inicial de 32 microgramos.

Titulación de dosis

Las dosis posteriores deben calcularse de manera individualizada en función de los niveles plasmáticos de PTHi, calcio y fósforo. La titulación de dosis sugerida se basa en la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis titulación (microgramos)} = \frac{\text{nivel de PTHi más reciente (pg/ml)}}{60}$$

Ó

$$\text{Dosis titulación (microgramos)} = \frac{\text{nivel de PTHi más reciente (pmol/l)}}{7}$$

Los niveles séricos de calcio y fósforo deben monitorizarse cuidadosamente al inicio del tratamiento, durante los periodos de titulación de dosis y durante la administración conjunta de inhibidores potentes de las isoenzimas 3A del citocromo P450. Si se observan niveles elevados de calcio sérico o del balance Ca x P y el paciente está recibiendo quelantes de fósforo con contenido en calcio, la dosis del quelante puede disminuirse o interrumpirse, o bien, puede administrarse un quelante de fósforo libre de calcio.

Si el calcio sérico es $> 11,0 \text{ mg/dl}$ ($2,8 \text{ mmol/l}$) o el producto Ca x P es $> 70 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ ($5,6 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$) o PTHi $\leq 150 \text{ pg/ml}$, la dosis debe disminuirse en 2 a 4 microgramos respecto a la calculada por el nivel de PTHi

más reciente/60 (pg/ml) [PTHi/7 (pmol/l). Si se requieren mas ajustes, la dosis de las cápsulas de paricalcitol debe reducirse o interrumpirse hasta que estos parámetros se normalicen.

Cuando la PTHi se aproxima al rango diana (150-300 pg/ml), puede que sea necesario realizar pequeños ajustes de la dosis individualizada para alcanzar unos niveles de PTHi estable. En situaciones en las que la monitorización de PTHi, Ca ó P se realiza con una frecuencia menor de una vez por semana, puede justificarse una proporción entre la dosis inicial y la de titulación más moderada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Trasplante renal

En los ensayos clínicos de fase 3 no se incluyeron pacientes trasplantados con ECR en estadios 3 y 4 e hiperparatiroidismo secundario. Basándose en la literatura publicada, la dosis inicial y el ajuste de dosis para pacientes trasplantados con ERC en estadios 3 y 4 e hiperparatiroidismo secundario es la misma que se usa en los pacientes no trasplantados con ERC en estadios 3 y 4 e hiperparatiroidismo secundario. Deben monitorizarse los niveles de calcio y fósforo en suero tras el inicio del tratamiento, durante el ajuste de dosis y durante la administración conjunta de inhibidores fuertes del citocromo P450 3A.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con Zemplar cápsulas en niños menores de 10 años.

ERC estadios 3 y 4 (desde los 10 a 16 años de edad)

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada para paricalcitol cápsulas es de 1 microgramo administrado tres veces a la semana, con una frecuencia no superior a la de días alternos.

Titulación de dosis

Las dosis posteriores deben calcularse de manera individualizada en función de los niveles plasmáticos de PTHi, calcio sérico y fósforo para mantener un nivel de PTHi entre 35 y 69 pg/ml (estadio 3) o 70 y 110 pg/ml (estadio 4).

La dosis de paricalcitol se puede aumentar en incrementos de 1 microgramo cada 4 semanas, manteniendo el régimen de tres veces por semana. En cualquier momento, la dosis se puede reducir en 1 microgramo o mantenerse si el paciente está recibiendo una dosis de 1 microgramo. La administración de paricalcitol se puede interrumpir si el paciente requiere una reducción mientras recibe 1 microgramo tres veces por semana, reanudándose cuando sea apropiado. La dosis máxima administrada en el estudio clínico fue de 7 microgramos por dosis.

ERC estadio 5

La eficacia de Zemplar en niños con ERC en estadio 5 no se ha establecido.

Pacientes de edad avanzada

En general, no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia en pacientes geriátricos (65 - 75 años) con respecto a la obtenida en pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores.

Forma de administración

Zemplar se puede tomar con o sin alimentos.

4.3. Contraindicaciones

Paricalcitol no se debe administrar a pacientes con evidencia de toxicidad por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a paricalcitol o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Una supresión excesiva de la hormona paratiroidea puede producir elevación de los niveles séricos de calcio y desencadenar una osteodistrofia de bajo recambio. Para alcanzar los niveles fisiológicos deseados se requiere la monitorización del paciente y una titulación individualizada de las dosis.

Si se produce una hipercalcemia clínicamente relevante y el paciente está recibiendo quelantes de fósforo con contenido en calcio, la dosis de dichos quelantes debe reducirse o interrumpirse.

La hipercalcemia crónica puede causar calcificación vascular generalizada y calcificación en otros tejidos blandos.

Los medicamentos con fosfato o relacionados con la Vitamina D no deberían administrarse de forma concomitante con paricalcitol debido a un aumento del riesgo de hipercalcemia y aumento del balance calcio-fosfato (ver sección 4.5).

La toxicidad de los compuestos digitálicos se potencia con cualquier tipo de hipercalcemia, por lo que hay que tener especial precaución al prescribir de forma concomitante digitálicos y paricalcitol (ver sección 4.5).

En pacientes pre-dializados, paricalcitol al igual que otros activadores del receptor de vitamina D, pueden aumentar la creatinina sérica (y por tanto disminuir el índice de filtración glomerular estimado (eGFR)) sin modificar el índice de filtración glomerular real (GFR).

Se debe tener precaución al coadministrar paricalcitol junto con ketoconazol (ver sección 4.5).

Advertencia sobre excipientes

Cada cápsula de 1 microgramo contiene 0,71 mg de alcohol (etanol) y cada cápsula de 2 microgramos contiene 1,42 mg de alcohol (etanol). La cantidad por cápsula de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o de vino.

.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Ketoconazol

Se sabe que ketoconazol es un inhibidor no específico de varias enzimas del citocromo P450. Los datos *in vivo* e *in vitro* disponibles sugieren que ketoconazol puede interactuar con las enzimas responsables del metabolismo de paricalcitol y de otros análogos de vitamina D. Se debe tener precaución cuando se administre paricalcitol junto con ketoconazol. Se ha estudiado el efecto que tiene la administración de dosis múltiples de 200 mg de ketoconazol, administradas dos veces al día durante 5 días en sujetos sanos, sobre

la farmacocinética de las cápsulas de paricalcitol. La C_{max} de paricalcitol se modificó mínimamente, pero el $AUC_{0-\infty}$ fue aproximadamente el doble en presencia de ketoconazol. La semivida de paricalcitol fue de 17 horas en presencia de ketoconazol en comparación con las 9,8 horas resultantes de la administración de paricalcitol en monoterapia (ver sección 4.4 PRECAUCIONES). Los resultados de este estudio indican que después de una administración oral o intravenosa de paricalcitol, no es probable que la amplificación máxima de la AUC_{INF} de paricalcitol producida por una interacción con ketoconazol sea mayor del doble.

No se han realizado estudios específicos de interacción. La toxicidad de los compuestos digitalicos está potenciada por cualquier tipo de hipercalcemia, por lo que se debe tener un especial cuidado al prescribir de forma concomitante digitálicos y paricalcitol.

No se debe tomar paricalcitol con medicamentos que contengan fosfatos o vitamina D, debido a que se produce un aumento del riesgo de padecer hipercalcemia y de elevación del producto $Ca \times P$ (ver sección 4.4).

Dosis altas de preparados que contienen calcio o diuréticos tiazídicos pueden aumentar el riesgo de que se produzca hipercalcemia.

Los preparados que contienen magnesio (e.j. antiácidos) no deben tomarse junto con preparaciones de vitamina D, debido a que puede producirse hipermagnesemia.

Los preparados que contienen aluminio (e.j. antiácidos, quelantes de fósforo) no se deben administrar de forma crónica con medicamentos que contengan vitamina D, porque puede producirse un aumento de los niveles de aluminio en sangre y toxicidad ósea por aluminio.

Los medicamentos que alteran la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles, tales como la colestiramina, pueden interferir con la absorción de Zemplanr cápsulas.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes sobre el uso de paricalcitol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial sobre su uso en el ser humano, por lo tanto no se debe utilizar paricalcitol salvo que sea claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si paricalcitol se elimina en la leche humana. Estudios en animales mostraron la excreción de pequeñas cantidades de paricalcitol o sus metabolitos en la leche materna. Se debe tomar una decisión respecto a continuar/interrumpir la lactancia materna o continuar/interrumpir el tratamiento con Zemplanr teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con Zemplanr para la madre.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Zemplanr sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de paricalcitol cápsulas en tres ensayos clínicos de 24 semanas de duración, doble ciego, controlados con placebo, multicéntricos y en los cuales participaron 220 pacientes adultos con enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 3 y 4 y en un ensayo clínico multicéntrico de 12 semanas de duración, doble ciego y controlado frente a placebo que incluyó 88 pacientes adultos con ERC en estadio 5. Además, existen datos tras la experiencia post-comercialización con paricalcitol cápsulas de tres estudios adicionales, y experiencia pediátrica de dos estudios. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en pacientes tratados con paricalcitol fueron hipercalcemia e incremento del producto calcio-fosfato.

En los ensayos clínicos para los estadios 3/4 y estadio 5, la incidencia de hipercalcemia fue de 2% (3/167) para Zemplan vs. 0% (0/137) para placebo y de 11% (19/167) para Zemplan vs 6% (8/137) para placebo, para el incremento del producto calcio-fosfato.

Listado tabulado de reacciones adversas

Todas las reacciones adversas asociadas con Zemplan cápsulas se muestran en la Tabla 3 clasificadas según el sistema MedDRA de clasificación de órganos, término preferente y su frecuencia. Se utilizan los siguientes grupos de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas notificadas para Zemplan cápsulas en ensayos clínicos y tras la experiencia post-comercialización

Clasificación de órganos del Sistema MedDRA	Frecuencia*	Reacción adversa
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Neumonía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida*	Angioedema, edema laríngeo
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipoparatoridismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercalcemia, hiperfosfatemia
	Poco frecuentes	Apetito disminuido, hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareo, disgeusia, cefalea
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Palpitaciones
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Molestia abdominal, dolor en la zona superior del abdomen, estreñimiento, diarrea, boca seca, reflujo gastroesofágico, náuseas, vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Acné, prurito, erupción, urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Espasmos musculares, mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Dolor mamario a la palpación
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Astenia, malestar, edema periférico, dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Producto fosfocálcico aumentado
	Poco frecuentes	Creatinina en sangre elevada [†] , enzima hepática anormal

* La frecuencia de las reacciones adversas tras la experiencia post-comercialización no puede estimarse y se han notificado como “frecuencia no conocida”

[†] Esta reacción adversa se ha observado en estudios con pacientes predializados (ver también sección 4.4.)

Población pediátrica

En niños de 10 años de edad o mayores, la naturaleza del perfil de seguridad es similar a la reflejada en adultos. Las reacciones adversas para los pacientes tratados con paricalcitol fueron hipercalcemia (4/47, 9%), hiperfosfatemia (2/47, 4%), cefalea (1/47, 2%), y náuseas (1/47, 2%).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

La administración en exceso de Zemplar cápsulas puede producir hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia, y una supresión excesiva de la hormona paratiroidea. El consumo elevado de calcio y fosfato junto con Zemplar cápsulas puede producir anomalías similares.

El tratamiento de pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con paricalcitol de forma inmediata, instaurar una dieta pobre en calcio, suprimir la administración de suplementos de calcio, movilizar al paciente, prestar atención a los desequilibrios de electrolitos y fluidos, valorar las anomalías en el electrocardiograma (críticas en pacientes que reciben digitálicos), y llevar a cabo hemodiálisis o diálisis peritoneal frente al dializado libre de calcio, según se requiera.

Los signos y síntomas relacionados con una intoxicación por vitamina D que curse con hipercalcemia incluyen:

Tempranos: debilidad, dolor de cabeza, somnolencia, náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, mialgia, ostalgia y gusto metálico.

Tardíos: anorexia, pérdida de peso, conjuntivitis (calcificaciones), pancreatitis, fotofobia, rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido, BUN elevado, hipercolesterolemia, AST y ALT elevadas, calcificaciones ectópicas, hipertensión, arritmias cardíacas, somnolencia, muerte y raramente, psicosis manifiesta.

Los niveles de calcio sérico deben ser monitorizados con frecuencia hasta la que se alcance la normocalcemia.

Paricalcitol no se elimina de forma significativa mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antiparatiroides, código ATC: H05BX02

Mecanismo de acción

Paricalcitol es una Vitamina D de origen sintético, biológicamente activa, análoga del calcitriol, que presenta modificaciones en la cadena lateral (D2) y en el anillo A (19-nor). A diferencia de calcitriol, paricalcitol es un activador selectivo de los receptores de la Vitamina D (RVD). Paricalcitol aumenta selectivamente los RVD en las glándulas paratiroides sin producir un incremento de los RVD intestinales y es menos activa en la resorción ósea. Paricalcitol también aumenta los receptores sensibles a calcio en las glándulas paratiroides. Como resultado, paricalcitol reduce los niveles de hormona paratiroidea (PTH) inhibiendo la proliferación paratiroidea y disminuyendo la síntesis y secreción de PTH, con el mínimo impacto en los niveles de calcio y fósforo. Puede actuar directamente en las células óseas para mantener el volumen óseo y mejorar la superficie de mineralización. La corrección de niveles anormales de PTH, con normalización de la homeostasis de calcio y fósforo, puede prevenir o tratar la osteodistrofia metabólica asociada con la enfermedad renal crónica.

Eficacia clínica

Enfermedad renal crónica, estadios 3-4

Estudios pivotaes en adultos

La variable principal de eficacia del estudio que consiste en al menos dos reducciones consecutivas >30% de los valores basales de PTHi se alcanzó en el 91% de los pacientes tratados con paricalcitol frente al 13% de los pacientes tratados con placebo ($p < 0,001$). En los pacientes tratados con paricalcitol se redujeron de forma significativa ($p < 0,001$) tanto la fosfatasa alcalina específica ósea sérica como la osteocalcina sérica en comparación con los pacientes tratados con placebo, lo que se asocia con una corrección del alto recambio óseo producido por el hiperparatiroidismo secundario. No se detectó un deterioro en los parámetros de la función renal del índice estimado de filtración glomerular (a través de la fórmula MDRD) y la creatinina sérica, en pacientes tratados con paricalcitol en comparación con los pacientes tratados con placebo. Un número significativamente mayor de pacientes tratados con paricalcitol frente a los tratados con placebo, experimentaron una disminución de las proteínas urinarias, determinadas con tiras semicuantitativas.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de paricalcitol cápsulas fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, en pacientes pediátricos de 10 a 16 años con ERC estadios 3 y 4. Un total de 18 pacientes recibieron paricalcitol cápsulas y 18 pacientes recibieron placebo durante la fase ciega del estudio. La edad media de los pacientes fue de 13,6 años, 69% eran varones, 86% caucásicos y 8% asiáticos. Setenta y dos por ciento (72%) de los pacientes tratados con

paricalcitol y 89% de los pacientes con placebo completaron el período de tratamiento ciego de 12 semanas.

La dosis inicial de paricalcitol cápsulas fue 1 microgramo tres veces por semana. Los niveles de PTHi, calcio y fósforo fueron monitorizados cada 2-4 semanas con el objetivo de mantener los niveles dentro del rango KDOQI para los estadios 3 y 4 de ERC. A partir de la semana 4 del tratamiento, las dosis se podían aumentar en incrementos de 1 microgramo cada 4 semanas basándose en datos de seguridad y análisis bioquímicos de la sangre. Las dosis se podían reducir en 1 microgramo o mantenerse si el paciente recibía una dosis de 1 microgramo según fuese apropiado en cada momento. La dosis máxima permitida fue de 3 microgramos tres veces por semana.

Después de la fase ciega de 12 semanas, 13 pacientes en tratamiento con paricalcitol y 16 pacientes controlados con placebo fueron tratados con paricalcitol en fase abierta. Aunque la dosis máxima permitida era de 16 microgramos tres veces por semana, la dosis máxima administrada fue de 7 microgramos tres veces por semana.

La variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes en estadio 3 y 4 que lograron dos reducciones consecutivas $\geq 30\%$ de los niveles basales de PTHi. También se evaluó la PTHi final dentro de los rangos de KDOQI. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4. Estudio pediátrico de cambios en PTHi desde los niveles basales en la ERC en estadios 3 y 4

Fase/Tratamiento	Dos reducciones consecutivas $\geq 30\%$ de los niveles basales de PTHi	PTHi final dentro de los rangos de KDOQI*
Fase ciega		
Placebo	0/18 (0%)	2/18 (11,1%)
Paricalcitol	5/18 (27,8%)**	6/18 (33,3%)***
Fase abierta		
Placebo a Paricalcitol	7/16 (43,8%)	6/16 (37,5%)
Paricalcitol a Paricalcitol	5/13 (38,5%)	2/13 (15,4%)
* ERC en estadio 3: de 35 a 69pg/ml; ERC en estadio 4: de 70 a 110pg/ml.		
** p < 0,05 comparado con placebo		
*** p = 0,128 comparado con placebo		

Durante la fase ciega, la diferencia entre los grupos en el cambio medio desde la basal de PTHi en cada visita posterior fue estadísticamente significativa (p < 0,05). De manera similar, la diferencia entre los grupos en el cambio del porcentaje medio desde la basal hasta cada visita posterior fue estadísticamente significativa (p < 0,05). Ninguno de los otros análisis de eficacia secundaria tuvo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos.

Enfermedad renal crónica, estadio 5

Estudio pivotal en adultos

La variable principal de eficacia del estudio consistente en, al menos dos reducciones consecutivas $\geq 30\%$ de los valores basales de PTHi se alcanzó en el 88% de los pacientes tratados con paricalcitol frente al 13% de los pacientes tratados con placebo (p<0,001).

Datos clínicos en pediatría con Zemplar inyectable (IV)

Se examinó la seguridad y eficacia de Zemplar IV en un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de 12 semanas de duración en 29 pacientes pediátricos de 5 a 19 años con insuficiencia renal

terminal y sometidos a hemodiálisis. Los seis pacientes más jóvenes incluidos en el estudio tenían unas edades comprendidas entre los 5 y 12 años. Las dosis iniciales de Zemplar inyectable fueron 0,04 microgramos/kg tres veces por semana, con niveles basales de PTHi inferiores a 500 picogramos/ml, o bien 0,08 microgramos/kg 3 veces por semana con niveles basales de PTHi iguales o mayores de 500 picogramos/ml, respectivamente. La dosis de Zemplar IV se ajustó en incrementos de 0,04 microgramos/kg en base a los niveles séricos de PTHi, calcio y producto Ca x P. El 67 % de los pacientes tratados con Zemplar IV y el 14 % de los pacientes tratados con placebo completaron el ensayo. El 60 % de los pacientes del grupo tratado con Zemplar IV tuvieron 2 descensos consecutivos del 30 % en los niveles basales de PTHi comparado con el 21 % de los pacientes en el grupo placebo. El 71 % de los pacientes del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a que presentaron elevaciones excesivas en los niveles séricos de PTHi. Ninguno de los pacientes incluidos en los grupos de Zemplar IV y placebo desarrollaron hipercalcemia. No hay datos disponibles para pacientes menores de 5 años

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de paricalcitol es buena. En individuos adultos sanos después de la administración por vía oral de 0,24 microgramos/kg de paricalcitol, la biodisponibilidad absoluta media fue aproximadamente el 72%; la concentración plasmática máxima (C_{max}) fue de 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) a las 3 horas y el área bajo la curva de concentración-tiempo ($AUC_{0-\infty}$) fue 5,25 ng·h/ml (12,60 pmol·h/ml). La biodisponibilidad absoluta media de paricalcitol en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP) es del 79% y 86%, respectivamente, con el intervalo de confianza al 95% de unión máxima de 93% y 112%, respectivamente. Un estudio de interacción con alimentos en sujetos sanos ha mostrado que tanto la C_{max} como el $AUC_{0-\infty}$ permanecen inalterados cuando se administra paricalcitol con comida rica en grasa en comparación con la administración de paricalcitol en ayunas. Por tanto, Zemplar cápsulas se puede tomar con o sin alimentos.

La C_{max} y $AUC_{0-\infty}$ de paricalcitol incrementaron proporcionalmente en un rango de dosis de 0,06 a 0,48 microgramos/kg en individuos sanos. Tras dosis múltiples en individuos sanos el estado estacionario se alcanza a los 7 días, tanto en el régimen de una dosis diaria como en el de tres dosis semanales.

Distribución

Paricalcitol se une ampliamente a proteínas plasmáticas (>99%). El índice medio de paricalcitol en sangre en relación a la concentración plasmática, fue de 0,54 en un rango de concentración de 0,01 a 10 ng/ml (0,024 a 24 pmol/ml), lo que indica una baja unión del medicamento a las células sanguíneas. Tras una dosis de paricalcitol de 0,24 microgramos/kg en sujetos adultos sanos, el volumen aparente de distribución medio fue de 34 litros.

Metabolismo o Biotransformación

Tras la administración oral de una dosis de 0,48 microgramos/kg de 3H -paricalcitol, el medicamento original se metabolizó ampliamente. Tan solo un 2% de medicamento se excretó inalterado por heces, y no se encontró medicamento inalterado en orina. Aproximadamente el 70% de la radiactividad se eliminó en heces y un 18% se recuperó en orina. La mayor parte de la exposición sistémica provenía del medicamento original. Dos metabolitos menores, relacionados con paricalcitol, se detectaron en plasma humano. Un metabolito se identificó como 24(R)-hidroxi paricalcitol, mientras que el otro metabolito no se identificó. El 24(R)-hidroxi paricalcitol es menos activo que paricalcitol en un modelo *in vivo* de rata con supresión de PTH.

Datos *in vitro* sugieren que el paricalcitol es metabolizado por múltiples enzimas hepáticas y no hepáticas, incluyendo CYP24 mitocondrial, así como CYP3A4 y UGT1A4. Los metabolitos identificados incluyen el producto de 24(R)-hidroxilación, así como 24,26- y 24,28-dihidroxilación y glucuronización directa.

Eliminación

El paricalcitol se elimina principalmente por excreción hepatobiliar.

En voluntarios sanos, la semivida media de eliminación de paricalcitol es de cinco a siete horas en el rango de dosis estudiado de 0,06 a 0,48 microgramos/kg. El grado de acumulación fue concordante con la semivida y la frecuencia de dosificación. La hemodiálisis no afecta significativamente a la eliminación de paricalcitol.

Poblaciones especiales

Ancianos

No se ha estudiado la farmacocinética de paricalcitol en pacientes mayores de 65 años.

Pediatría

La farmacocinética de una dosis única de 3 microgramos de paricalcitol se evaluó en pacientes pediátricos con ERC en estadio 3 (n=6) y en estadio 4 (n=6) de 10 a 16 años de edad. En los pacientes pediátricos con ERC en estadio 3, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de $0,12 \pm 0,06$ ng/ml y el $AUC_{0-\infty}$ fue de $2,63 \pm 0,76$ ng•h/ml. En los pacientes pediátricos con ERC en estadio 4, la $C_{m\acute{a}x}$ fue de $0,14 \pm 0,05$ ng/ml y el $AUC_{0-\infty}$ fue de $3,12 \pm 0,91$ ng-h/ml. El $t_{1/2}$ de paricalcitol en pacientes pediátricos con ERC en estadios 3 y 4 fue de $13,3 \pm 4,3$ horas y $15,2 \pm 4,4$ horas, respectivamente.

Los valores de paricalcitol $C_{m\acute{a}x}$, AUC y $t_{1/2}$ fueron similares entre los pacientes pediátricos de 10 a 16 años de edad con ERC en estadio 3 y estadio 4.

Sexo

La farmacocinética de paricalcitol tras una dosis individual en un rango de 0,06 a 0,48 mcg/kg, fue independiente del sexo.

Insuficiencia hepática

En un estudio realizado con Zemplar intravenoso, se comparó el comportamiento farmacocinético de paricalcitol (0,24 mcg/kg) en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=5) y moderada (n=5) (de acuerdo con el criterio Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal (n=10). La farmacocinética de paricalcitol libre fue similar en el rango de función hepática evaluado en este estudio. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado la influencia de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de paricalcitol

Insuficiencia renal

La farmacocinética de paricalcitol se determinó tras la administración de una dosis única en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3 o con insuficiencia renal moderada (n=15, GFR=36,9 a 59,1 ml/min/1,73 m²), estadio 4 o insuficiencia renal grave (n=14, GFR=13,1 a 29,4 ml/min/1,73 m²) y estadio 5 o etapa terminal de la enfermedad renal [n=14 en hemodiálisis (HD) y n=8 en diálisis peritoneal (DP)]. De manera similar al 1,25(OH)₂D₃ endógeno, la farmacocinética de paricalcitol tras la administración oral se modificó significativamente por el daño renal, tal como se muestra en la tabla 5. Los pacientes con ERC en estadios 3, 4 y 5 mostraron una CL/F disminuida y un incremento de la semivida en comparación con los resultados obtenidos con individuos sanos

Tabla 5 Comparación de la Media \pm SD de parámetros farmacocinéticos en los diferentes estadios de Insuficiencia Renal *versus* Individuos sanos

Parámetros Farmacocinéticos	Individuos sanos	ERC Estadio 3	ERC Estadio 4	ERC Estadio 5	
				HD	DP
n	25	15	14	14	8
Dosis (microgramos/kg)	0,240	0,047	0,036	0,240	0,240
CL/F (l/h)	3,6 \pm 1,0	1,8 \pm 0,5	1,5 \pm 0,4	1,8 \pm 0,8	1,8 \pm 0,8
t _{1/2} (h)	5,9 \pm 2,8	16,8 \pm 2,6	19,7 \pm 7,2	13,9 \pm 5,1	17,7 \pm 9,6
f _u * (%)	0,06 \pm 0,01	0,06 \pm 0,01	0,07 \pm 0,02	0,09 \pm 0,04	0,13 \pm 0,08

* Determinado a una concentración de 15 nM de paricalcitol.

Tras la administración de las cápsulas de paricalcitol por vía oral oral, el perfil farmacocinético de paricalcitol en enfermedad renal crónica, fue comparable en los estadios de 3 a 5. Por tanto, no se requiere un ajuste de dosis diferente a los anteriormente recomendados (ver sección 4.2).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Las conclusiones más destacadas de los estudios toxicológicos a dosis repetidas en roedores y perros, fueron generalmente atribuidas a la actividad calcémica de paricalcitol. Los efectos que no se relacionaron claramente con la hipercalcemia incluyeron, disminución en el recuento de glóbulos blancos y atrofia tímica en perros, y valores alterados de TTPA (aumentados en perros y disminuidos en ratas). No se han observado cambios en el recuento de glóbulos blancos en los estudios clínicos con paricalcitol.

Paricalcitol no afectó a la fertilidad en ratas, y no hubo evidencia de actividad teratogénica en ratas o conejos. Dosis altas de otras preparaciones de vitamina D administradas durante el embarazo en animales, produjeron teratogénesis. Se ha demostrado que paricalcitol administrado a dosis tóxicas para la madre, afecta a la viabilidad fetal y produce un aumento significativo de la mortalidad peri y postnatal de ratas recién nacidas.

Paricalcitol no mostró potencial genotóxico en una serie de ensayos de toxicidad genética *in vitro* e *in vivo*. Estudios de carcinogénesis en roedores, no indicaron ningún riesgo específico para el uso humano.

Las dosis administradas y/o la exposición sistémica a paricalcitol fueron ligeramente superiores a las dosis o exposiciones sistémicas terapéuticas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Triglicéridos de cadena media
Etanol
Butilhidroxitolueno

Componentes de la cápsula vacía

1 microgramo	2 microgramos
Gelatina	Gelatina
Glicerol	Glicerol
Agua	Agua
Dióxido de Titanio (E171)	Dióxido de Titanio (E171)
Óxido de hierro negro (E172)	Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Componentes de la tinta negra

Propilenglicol

Óxido de hierro negro (E172)

Ftalato de acetato de polivinilo

Macrogol 400

Hidróxido amónico.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad (PEAD) cerrados con tapones de polipropileno. Cada frasco contiene 30 cápsulas.

Blíster de PVC/fluoropolímero/aluminio de 7 cápsulas. Cada envase contiene 1 ó 4 blísteres. Empaquetados en envases de 7 o 28 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Spain S.L.U.
Avda. de Burgos, 91
28050 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Zemplar 1 microgramo cápsulas blandas: 68022

Zemplar 2 microgramos cápsulas blandas: 68023

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 06/09/2006

Fecha de la última renovación: 09/07/2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre 2022