

## MONOGRAPHIE

### **ZEMPLAR\***

Paricalcitol injectable, USP

5 mcg/mL

Analogue de la vitamine D

Laboratoires Abbott, Limitée  
8401, route Transcanadienne  
St-Laurent, Québec  
H4S 1Z1  
CANADA

Date de préparation :  
le 30 mars 2005

Date de révision :  
le 22 août 2005  
**le 4 octobre 2005** (note au  
dossier)

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	4
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT</b> .....	4
<b>INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE</b> .....	4
<b>CONTRE-INDICATIONS</b> .....	5
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	5
Généralités .....	5
Hypercalcémie .....	5
Carcinogenèse et mutagenèse .....	6
Système nerveux .....	7
Populations particulières.....	7
Surveillance et épreuves de laboratoire .....	8
<b>EFFETS SECONDAIRES</b> .....	8
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</b> .....	12
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	13
Considérations posologiques .....	13
Posologie recommandée et ajustement posologique.....	14
Administration .....	15
<b>SURDOSAGE</b> .....	15
<b>ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE</b> .....	15
Mode d'action .....	16
Pharmacodynamique.....	17
Pharmacocinétique.....	17
Populations particulières et états pathologiques .....	20
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ</b> .....	21
<b>INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES</b> .....	22
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b> .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES</b> .....	23
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES</b> .....	23
<b>ÉTUDES CLINIQUES</b> .....	24
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE</b> .....	31
<b>TOXICOLOGIE</b> .....	32
<b>RÉFÉRENCES</b> .....	36
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT</b> .....	37
<b>AU SUJET DE CE MÉDICAMENT</b> .....	37

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	37
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	37
UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT .....	38
EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE .....	38
COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT .....	39
DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS.....	39
POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS .....	39

## ZEMPLAR\*

Paricalcitol injectable, USP

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux cliniquement importants</b>
Voie habituelle : cathéter pour hémodialyse	Solution injectable, 5 mcg/mL	Propylèneglycol, 30 % (v/v) Alcool (éthanol), 20 % (v/v)

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ZEMPLAR\* (paricalcitol injectable, USP) est indiqué pour :

- La prévention et le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire associée à l'insuffisance rénale chronique.

##### **Insuffisance rénale chronique :**

Des études menées chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse montrent que le paricalcitol abaisse les taux de parathormone (PTH). Le paricalcitol peut faire augmenter les taux plasmatiques de phosphore, de calcium et le produit calcium x phosphore (Ca x P), sans incidence significative pour ce qui est du phosphore.

##### **Gériatrie (≥ 65 ans) :**

L'expérience d'utilisation chez des patients âgés de 65 ans ou plus ayant reçu du paricalcitol dans le cadre des études de phase III est limitée. Lors de ces études, aucune différence globale n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans et plus et les patients plus jeunes en ce qui a trait à l'efficacité et à l'innocuité.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du paricalcitol chez les enfants n'ont pas été établies.

### **CONTRE-INDICATIONS**

- Le paricalcitol ne doit pas être administré à des patients présentant des signes d'intoxication à la vitamine D, d'hypercalcémie ou une hypersensibilité à l'un des ingrédients de ce produit.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Généralités**

ZEMPLAR\* (paricalcitol injectable, USP) contient 20 % d'éthanol (v/v). La posologie varie selon la gravité de la maladie et la réponse au traitement. Toutefois, chaque dose peut contenir jusqu'à 1,3 g d'éthanol, d'après la dose maximale utilisée lors des études cliniques. L'éthanol peut être nocif pour les personnes souffrant d'une maladie hépatique, d'alcoolisme, d'épilepsie, d'une lésion ou affection cérébrale de même que pour les femmes enceintes et les enfants, et peut modifier ou potentialiser l'effet d'autres médicaments.

#### **Hypercalcémie**

Une surdose aiguë de paricalcitol peut causer une hypercalcémie et nécessiter des soins d'urgence. Pendant l'ajustement posologique, les taux plasmatiques de calcium et de phosphores doivent être surveillés de près (par ex., deux fois par semaine). En cas d'hypercalcémie, il faut réduire la dose ou interrompre le traitement. L'administration prolongée de paricalcitol entraîne des risques d'hypercalcémie, d'élévation du produit Ca x P et de calcification métastatique. L'hypercalcémie liée à une intoxication à la vitamine D est parfois asymptomatique; elle peut cependant se manifester par les signes et symptômes suivants :

**Précoces** : Faiblesse, céphalées, somnolence, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, constipation, douleurs musculaires, douleurs osseuses et goût métallique.

**Tardifs** : Anorexie, perte pondérale, conjonctivite (calcifiante), pancréatite, photophobie, rhinorrhée, prurit, hyperthermie, baisse de libido, élévation du taux d'azote uréique du sang (BUN), hypercholestérolémie, élévation des taux d'aspartate

aminotransférase (AST) et d'alanine aminotransférase (ALT), calcification ectopique, hypertension, arythmies cardiaques, somnolence, décès et, dans de rares cas, psychose manifeste.

Le traitement d'une hypercalcémie cliniquement importante consiste à réduire immédiatement la dose ou à interrompre le traitement par le paricalcitol, et comporte un régime alimentaire pauvre en calcium, le retrait des suppléments de calcium, la mobilisation du patient, la surveillance de l'équilibre hydro-électrolytique, l'évaluation des anomalies à l'électrocardiographie (critique chez les patients recevant des dérivés de la digitale) et une hémodialyse, ou une dialyse péritonéale, au moyen d'un dialysat sans calcium, si l'état du patient l'exige. Les taux plasmatiques de calcium doivent être vérifiés fréquemment jusqu'à la normalisation de la calcémie.

L'ostéopathie adynamique (maladie caractérisée par une réduction du renouvellement des cellules osseuses) est possible si les taux de PTH sont abaissés en deçà des valeurs normales.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

Lors d'une étude de carcinogénicité d'une durée de 104 semaines chez des souris CD-1, une fréquence accrue de léiomyomes et de léiomyosarcomes utérins a été observée à des doses de 1 à 10 mcg/kg, administrées par voie sous-cutanée (< de 1 à 3 fois la dose hebdomadaire maximale de 0,72 mcg/kg recommandée chez l'être humain, calculée en fonction de la surface corporelle et exprimée en mg/m<sup>2</sup>). La différence a été significative entre le taux d'incidence de léiomyomes utérins dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée, soit 10 mcg/kg, par rapport au groupe témoin. Lors d'une étude de carcinogénicité de 104 semaines chez des rats, les cas de phéochromocytomes surrénaliens bénins ont été plus fréquents à des doses de 0,15 à 1,5 mcg/kg, administrées par voie sous-cutanée (≤ 1 fois la dose hebdomadaire maximale de 0,72 mcg/kg recommandée chez l'être humain, calculée en fonction de la surface corporelle et exprimée en mg/m<sup>2</sup>). L'augmentation du nombre de cas de phéochromocytomes chez les rats pourrait être reliée à l'altération de l'homéostasie du calcium par le paricalcitol.

Le paricalcitol n'a eu aucun effet génotoxique *in vitro* lors de l'épreuve de mutation bactérienne (test d'Ames) avec ou sans activation métabolique, de l'épreuve de mutation sur des cellules de lymphome de souris (L5178Y) et de l'épreuve d'aberration chromosomique sur des lymphocytes humains. L'absence de génotoxicité a aussi été révélée par un test *in vivo* du micronoyau de la souris. Le paricalcitol n'a pas eu d'effet sur la fertilité des rats (mâles ou femelles) ayant reçu par voie intraveineuse des doses allant jusqu'à 20 mcg/kg/dose (équivalent à 13 fois la plus forte dose recommandée chez l'être humain [0,24 mcg/kg], calculée en fonction de la surface corporelle et exprimée en mg/m<sup>2</sup>).

### **Système nerveux**

Le paricalcitol contient 30 % de propylèneglycol (v/v), en tant qu'excipient. Des cas isolés de dépression du système nerveux central, d'hémolyse et d'acidose lactique ont été signalés et considérés comme des effets toxiques associés au propylèneglycol administré à de fortes doses. Bien que l'administration de paricalcitol soit peu susceptible d'entraîner de tels effets (puisque le propylèneglycol est éliminé pendant l'hémodialyse), le risque de toxicité en cas de surdosage ne doit pas être négligé.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude rigoureuse, avec groupe témoin, n'a été menée chez des femmes enceintes. Des effets toxiques sur les fonctions de reproduction ont été décelés lors d'études chez des animaux. Le risque potentiel de tels effets chez l'être humain n'est pas connu. Le paricalcitol ne doit être employé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus (voir la section **TOXICOLOGIE** de la monographie).

Il n'y a eu aucun cas d'exposition pendant la grossesse au cours des études cliniques, car les femmes en âge de procréer y étaient admissibles que si elles n'étaient pas enceintes ou avaient recours à une méthode contraceptive pendant leur participation.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si le paricalcitol est excrété dans le lait maternel humain. Puisque de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait humain, la prudence s'impose lorsque le paricalcitol est administré à une femme qui allaite.

**Enfants (de la naissance à l'âge de 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité du paricalcitol chez les enfants n'ont pas été établies.

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Parmi les 40 patients ayant reçu le paricalcitol lors des trois études de phase III comparatives avec placebo portant sur l'insuffisance rénale chronique, 10 patients étaient âgés de 65 ans ou plus. Lors de ces études, aucune différence globale n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes en ce qui a trait à l'efficacité et à l'innocuité.

## **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Dans le cadre d'études comparatives avec placebo, le paricalcitol a réduit les taux plasmatiques de phosphatases alcalines totales. Pendant la période d'ajustement posologique et jusqu'à ce que la dose de paricalcitol soit déterminée, des épreuves de laboratoire, comme la mesure des taux plasmatiques de calcium et de phosphore, doivent être effectuées fréquemment (possiblement deux fois par semaine). Une fois la dose établie, les taux plasmatiques de calcium et de phosphore doivent être vérifiés au moins une fois par mois. Il est recommandé de mesurer les taux de PTH sérique ou plasmatique tous les trois mois.

## **EFFETS SECONDAIRES**

### **Aperçu des effets secondaires du médicament**

L'innocuité de ZEMPLAR\* (paricalcitol injectable, USP) a été évaluée chez 660 patients au cours des études cliniques de phase II/III/IV.

Les effets secondaires les plus fréquents (plus de 1 %) associés au traitement par le paricalcitol étaient les suivants : hypercalcémie, hyperphosphatémie, troubles parathyroïdiens, prurit et altération du goût chez 4,7 %, 1,7 %, 1,2 %, 1,1 % et 1,1 % des patients, respectivement. L'hypercalcémie et l'hyperphosphatémie ont généralement été fonction du degré de suppression excessive de la sécrétion de PTH et peuvent être minimisées par un ajustement posologique approprié. Aucun effet secondaire ayant un lien possible, probable ou certain avec le paricalcitol n'a été observé chez plus de 2 % des patients.

### **Effets secondaires du médicament durant les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets secondaires qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets secondaires à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

### **Effets secondaires du médicament durant les études cliniques de phase II et III**

Lors de quatre études multicentriques à double insu comparatives avec placebo, le taux d'abandon du traitement à cause d'un effet secondaire a été de 6,5 % chez les 62 patients traités par le paricalcitol (dose déterminée selon la tolérance des patients, voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Études cliniques**) et de 2,0 % chez les 51 patients ayant reçu un placebo pendant

une période de un à trois mois. Les effets secondaires, sans égard à la causalité, signalés à une fréquence de 2 % ou plus dans le groupe recevant le paricalcitol sont présentés au tableau 1.

<b>Tableau 1</b>		
<b>Taux d'incidence d'effets secondaires chez tous les patients traités au cours de toutes les études comparatives avec placebo*</b>		
<b>Effet secondaire</b>	<b>Paricalcitol (n = 62) (%)</b>	<b>Placebo (n = 51) (%)</b>
<b>Taux global</b>	71	78
<b>Organisme entier</b>	45	51
Frissons	5	0
Malaise	3	0
Fièvre	5	2
Grippe	5	4
Septicémie	5	2
<b>Appareil cardiovasculaire</b>		
Palpitations	3	0
<b>Appareil digestif</b>		
Sécheresse de la bouche	3	2
Saignement gastro-intestinal	5	2
Nausées	13	8
Vomissements	8	4
<b>Métabolisme et nutrition</b>		
Œdème	7	0
<b>Système nerveux</b>		
Sensation de tête légère	5	2
<b>Appareil respiratoire</b>		
Pneumonie	5	0

\* Un patient ayant signalé un effet secondaire désigné par le même terme médical à plusieurs reprises n'a été compté qu'une seule fois pour ce terme médical.

Les paramètres (variations des valeurs moyennes des taux plasmatiques de calcium et de phosphore et du produit Ca x P) mesurés lors d'une étude ouverte sur l'innocuité menée pendant une période allant jusqu'à 13 mois corroborent les données sur l'innocuité à long terme du paricalcitol chez cette population de patients.

#### **Effets secondaires du médicament durant les études cliniques de phase IV**

Lors d'une étude de phase IV portant sur la détermination de la dose, les effets secondaires fréquemment signalés ont été des céphalées (2 %) et une altération du goût (2 %) (voir la description de l'étude dans la section **ÉTUDES CLINIQUES**).

#### **Effets secondaires du médicament peu fréquents durant les études cliniques**

Les effets secondaires peu fréquents (> 0,1 % et < 1 % des patients) associés au traitement par le paricalcitol sont énumérés ci-dessous, par système ou appareil.

Système sanguin et lymphatique :	Anémie, leucopénie, lymphadénopathie et augmentation du temps de saignement.
Métabolisme et nutrition :	Hyperkaliémie, hypocalcémie, œdème, œdème périphérique, élévation du taux d'AST et perte pondérale.
Système nerveux :	Démarche anormale, agitation, confusion, délire, dépersonnalisation, étourdissements, hypoesthésie, insomnie, myoclonie, nervosité, paresthésie et stupeur.
Organes des sens :	Conjonctivite, troubles de l'oreille et glaucome.
Appareil cardiovasculaire :	Arythmie, flutter auriculaire, ischémie cérébrale, accident vasculaire cérébral, arrêt cardiaque, hypotension, hypertension et syncope.
Appareil respiratoire :	Asthme, toux accrue, dyspnée, épistaxis, œdème pulmonaire, pharyngite et pneumonie.
Appareil digestif :	Anorexie, colite, constipation, diarrhée, sécheresse de la bouche, dyspepsie, dysphagie, trouble gastro-intestinal, gastrite, nausées, rectorragie, soif et vomissements.
Peau et annexes cutanées :	Alopécie, hirsutisme, éruption cutanée, transpiration et éruption vésiculobulleuse.

Appareil locomoteur :	Arthralgie, myalgie, trouble articulaire et secousses musculaires.
Appareil génito-urinaire :	Carcinome mammaire, mastodynie, impuissance et vaginite.
Autres :	Douleur abdominale, réaction d'aggravation, réaction allergique, asthénie, dorsalgie, douleur thoracique, fièvre, syndrome grippal, infection, douleur au point d'injection, résultats anormaux aux épreuves de laboratoire, malaise, douleur et septicémie.

### **Effets secondaires du médicament signalés après la commercialisation**

Les effets secondaires énumérés ci-dessous ont été observés dans de rares cas après la commercialisation. Les effets secondaires sont présentés par appareil ou système.

**Système immunitaire :** réaction allergique, urticaire.

**Système nerveux :** altération du goût (goût métallique).

**Peau et tissus sous-cutanés :** éruption cutanée, prurit, œdème facial et buccal.

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Interactions médicament-médicament**

Aucune étude portant spécifiquement sur les interactions médicamenteuses avec le paricalcitol injectable, USP n'a été réalisée chez les êtres humains.

<b>Tableau 2</b> <b>Interactions médicamenteuses établies ou possibles</b>			
<b>Nom</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Dérivés de la digitale	T	Accroissement possible de la concentration de dérivés de la digitale	L'interaction n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique. Les effets toxiques des dérivés de la digitale sont potentialisés par l'hypercalcémie, quelle qu'en soit la cause. Par conséquent, la prudence s'impose lorsque des produits à base de digitale sont administrés en concomitance avec le paricalcitol.
Phosphates ou analogues de la vitamine D	T	Risque accru d'hypercalcémie et d'augmentation du produit Ca x P	Les phosphates et les analogues de la vitamine D ne doivent pas être pris en même temps que le paricalcitol en raison d'un risque accru d'hypercalcémie et d'augmentation du produit Ca x P.
Préparations à base d'aluminium (par ex., antiacides, chélateurs des phosphates)	T	Élévation des taux d'aluminium	Les préparations à base d'aluminium (par ex., antiacides, chélateurs des phosphates) ne doivent pas être administrées au long cours avec des préparations de vitamine D en raison du risque d'élévation des taux plasmatiques d'aluminium et de toxicité osseuse induite par l'aluminium.
Préparations à base de calcium ou diurétiques thiazidiques	T	Élévation des taux de calcium	Administrées à doses élevées, les préparations à base de calcium et les diurétiques thiazidiques peuvent accroître le risque d'hypercalcémie.
Préparations à base de magnésium (par ex., antiacides)	T	Élévation des taux de magnésium	Les préparations à base de magnésium (par ex., les antiacides) ne doivent pas être prises en même temps que des préparations de vitamine D en raison du risque d'hypermagnésémie.

Légende: É = Étude de cas; ÉC = Étude clinique; T = Théorique

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

#### **Insuffisance hépatique :**

Les concentrations de ZEMPLAR\* (paricalcitol injectable, USP) sous forme de médicament non lié chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée ont été semblables

aux valeurs observées chez des sujets en bonne santé et aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez cette population de patients. Il n'existe aucune expérience d'utilisation de ce médicament chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

**Pédiatrie :**

L'innocuité et l'efficacité du paricalcitol chez les enfants n'ont pas été établies.

**Gériatrie :**

L'expérience d'utilisation chez des patients âgés de 65 ans ou plus ayant reçu le paricalcitol dans le cadre des études de phase III est limitée. Lors de ces études, aucune différence globale n'a été observée entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes en ce qui a trait à l'efficacité et à l'innocuité.

**Posologie recommandée et ajustement posologique**

**Adultes :**

Les taux cibles de parathormone intacte (iPTH) recommandés actuellement chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique ne doivent pas dépasser de 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale en l'absence d'urémie (de 15,9 à 31,8 pmol/L pour l'iPTH).

La dose initiale de ZEMPLAR\* (paricalcitol injectable, USP) recommandée est de 0,04 mcg/kg à 0,1 mcg/kg (de 2,8 à 7 mcg) administrée en bolus, pas plus d'une fois tous les deux jours, à n'importe quel moment au cours d'une dialyse. Des doses uniques allant jusqu'à 0,24 mcg/kg (16,8 mcg) ont été administrées sans danger.

Si la réponse n'est pas satisfaisante, la dose peut être augmentée par paliers de 2 à 4 mcg à des intervalles de deux à quatre semaines. Durant toute période d'ajustement posologique, les taux plasmatiques de calcium et de phosphore doivent être mesurés plus souvent, possiblement deux fois par semaine. Si le taux corrigé de calcium (Ca) est élevé ou si le produit Ca x P est supérieur à 6,1, il faut immédiatement réduire la dose ou interrompre le traitement par le paricalcitol jusqu'à ce que ces paramètres soient normalisés. Le traitement peut ensuite être repris à une dose inférieure. L'abaissement des taux de PTH en réponse au traitement nécessite parfois une réduction des doses de paricalcitol. L'augmentation graduelle de la dose doit donc être individualisée.

Le tableau suivant (Tableau 3) propose un guide d'ajustement posologique.

<b>Tableau 3</b>	
<b>Guide d'ajustement posologique</b>	
<b>Taux de PTH</b>	<b>Dose de paricalcitol</b>
stable ou augmente	Augmenter par paliers de 2 à 4 mcg
diminue de < 30 %	Augmenter par paliers de 2 à 4 mcg
diminue de > 30 % mais < 60 %	Maintenir
diminue de > 60 %	Réduire par paliers de 2 à 4 mcg
de 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale	Maintenir

L'effet d'une insuffisance hépatique légère ou modérée sur le comportement pharmacocinétique du paricalcitol n'est pas suffisamment important pour justifier un ajustement de la dose.

### **Administration**

La solution injectable de paricalcitol est généralement administrée par un cathéter pour hémodialyse.

### **SURDOSAGE**

Un surdosage de ZEMPLAR\* (paricalcitol injectable, USP) peut entraîner une hypercalcémie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de la monographie). La dialyse ne retire qu'une quantité non significative de paricalcitol.

Le propylèneglycol employé comme excipient est éliminé par la dialyse.

### **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Les aspects pharmacologiques de ZEMPLAR\* (paricalcitol injectable, USP) ont été évalués chez des sujets en bonne santé, chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique chronique et chez des patients sous hémodialyse atteints d'hyperparathyroïdie secondaire.

Lors d'études de courte durée chez des sujets en bonne santé, le paricalcitol n'a entraîné aucune différence perceptible par rapport au placebo sur les taux de parathormone intacte (iPTH). Chez les patients souffrant d'hyperparathyroïdie secondaire, le paricalcitol a produit l'effet pharmacodynamique escompté et abaissé les taux d'iPTH comme le fait tout autre analogue puissant de la vitamine D.

Le comportement pharmacocinétique du paricalcitol semble linéaire pour la plage de doses qui devraient être utilisées dans la pratique clinique. Le paricalcitol a une demi-vie d'environ 5 à 7 heures chez les adultes en bonne santé et de 11 à 15 heures chez les patients sous hémodialyse. On a observé peu ou pas d'accumulation du médicament chez des patients sous hémodialyse, lors des études de doses multiples d'une durée maximale de 12 semaines.

Le paricalcitol est principalement éliminé par excrétion hépatobiliaire; 74 % d'une dose radiomarquée se retrouve dans les fèces et seulement 16 % dans l'urine. La molécule mère est la principale source d'exposition générale. Deux métabolites mineurs, apparentés au paricalcitol, ont été décelés dans le plasma humain. L'un de ces métabolites a été identifié comme étant le 24(R)-hydroxyparicalcitol; ce métabolite est moins actif que le paricalcitol dans un modèle *in vivo* de suppression de la sécrétion de PTH chez le rat. Lors d'études *in vitro*, le paricalcitol a eu peu ou pas d'effet sur les réactions catalysées par le CYP1A2, le CYP2A6, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9, le CYP2C19, le CYP2D6, le CYP2E1 ou le CYP3A à des concentrations allant jusqu'à 50 nM (21 ng/mL). Aucun ajustement de la dose de paricalcitol ne semble nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée.

L'hémodialyse ne retire qu'une quantité non significative de paricalcitol. Ce dernier peut donc être administré avant, pendant ou après une séance de dialyse.

### **Mode d'action**

La vitamine D joue un rôle essentiel dans l'homéostasie du calcium et du phosphore de même que dans la formation et le maintien des os. Les effets classiques de l'hormone sont dus à l'action de la 1,25-dihydroxyvitamine D<sub>3</sub> (la forme la plus active de vitamine D) sur les cellules cibles de l'intestin, des os, des reins et des glandes parathyroïdes. En présence de néphropathie, la synthèse de calcitriol est réduite. Le déficit en calcitriol et le déséquilibre minéral qui en résultent sont l'une des causes majeures d'hyperparathyroïdie secondaire et d'ostéopathie métabolique chez les patients souffrant d'insuffisance rénale<sup>1</sup>.

La vitamine D remplit aussi des fonctions générales qui vont au-delà des effets classiques et intervient notamment dans l'immunité, la musculature et le système vasculaire, la reproduction de même que dans la croissance et la différenciation de nombreux types de cellules. On trouve des récepteurs de la vitamine D (RVD) non seulement dans les organes cibles classiques mais aussi dans la peau, le foie, le cœur, les poumons, le tissu lymphoïde et d'autres organes, ce qui laisse supposer que cette hormone joue différents rôles biologiques<sup>1</sup>.

Le paricalcitol est un analogue synthétique de la vitamine D. Chez les rongeurs, le paricalcitol et le calcitriol semblent agir différemment sur la mobilisation du calcium et du phosphore osseux et sur leur absorption dans l'intestin. Chez les rongeurs, le paricalcitol n'entraîne aucune régulation positive des RVD intestinaux et est moins efficace que le calcitriol pour induire l'absorption

intestinale de calcium et de phosphore. Chez les rongeurs et les êtres humains, le paricalcitol a aussi un effet moins puissant que le calcitriol sur la mobilisation du calcium et du phosphore osseux. Les bienfaits du paricalcitol en présence d'hyperparathyroïdie secondaire semblent découler d'une correction de la carence en vitamine D, de l'inhibition directe de la synthèse de l'ARNm codant la pré-pro-PTH par les glandes parathyroïdes et d'un effet antiproliférant sur les cellules parathyroïdiennes<sup>1,2,3</sup>.

## **Pharmacodynamique**

Le paricalcitol est un analogue synthétique de la vitamine D. Il a été démontré que la vitamine D et le paricalcitol abaissent les taux de PTH.

## **Pharmacocinétique**

Les résultats d'une étude de pharmacocinétique de phase I réalisée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique chronique sont résumés au tableau 4. Les variations interindividuelles ont été considérables.

<b>Tableau 4</b>						
<b>Valeur des paramètres pharmacocinétiques du paricalcitol chez des patients atteints d'insuffisance hépatique chronique légère ou modérée</b>						
<b>Paricalcitol total</b>						
<b>Fonction hépatique</b>	<b>n</b>	<b>C<sub>5</sub> (pmol/mL)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub> (pmol•h/mL)</b>	<b>t<sub>1/2</sub> (h)</b>	<b>CL (L/h)</b>	<b>V<sub>d</sub> à l'état d'équilibre (L)</b>
Normale	10	4,46 ± 2,04	13,27 ± 5,73	5,3	4,9 ± 2,8	37,4 ± 17,6
Insuffisance légère	5	5,71 ± 2,05	14,87 ± 6,60	6,9	5,0 ± 2,4	38,4 ± 12,4
Insuffisance modérée	5	2,48 ± 1,93	9,04 ± 8,67	6,5	12,2 ± 11,7	133,6 ± 154,1
<b>Paricalcitol non lié</b>						
<b>Fonction hépatique</b>		<b>f<sub>1</sub> (%)</b>	<b>C<sub>5</sub> (pmol/mL)</b>	<b>ASC<sub>0-∞</sub> (pmol•h/mL)</b>	<b>CL (L/h)</b>	<b>V<sub>d</sub> à l'état d'équilibre (L)</b>
Normale	10	0,16 ± 0,04	0,0070 ± 0,0031	0,021 ± 0,010	2980 ± 1450	22956 ± 9794
Insuffisance légère	5	0,14 ± 0,02	0,0082 ± 0,0041	0,022 ± 0,012	3813 ± 2174	28410 ± 11631
Insuffisance modérée	5	0,25 ± 0,07	0,0053 ± 0,0034	0,019 ± 0,013	4177 ± 3109	44061 ± 43212
† : moyenne harmonique; f <sub>1</sub> : fraction libre.						

Lors d'une étude de phase II visant à évaluer l'effet de doses croissantes de paricalcitol chez des patients souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) sous hémodialyse, le comportement pharmacocinétique du paricalcitol a généralement été linéaire sur la plage de doses allant de 0,04 à 0,24 mcg/kg. Aucune accumulation de paricalcitol n'a été observée lorsque cet agent a été administré après chaque séance de dialyse. Le tableau 5 fournit un résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques du paricalcitol calculée à partir des données combinées de la première et de la dernière dose.

<b>Tableau 5</b>				
<b>Valeur des paramètres pharmacocinétiques fondée sur la première et la dernière dose administrées lors d'une étude de phase II visant à évaluer l'effet de doses croissantes de paricalcitol chez des patients souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) sous hémodialyse</b>				
<b>Dose (mcg/kg)</b>				
<b>Paramètre</b>	<b>0,04*</b>	<b>0,08<sup>†</sup></b>	<b>0,16<sup>‡</sup></b>	<b>0,24<sup>§</sup></b>
C <sub>max</sub> (pmol/mL)	0,61 ± 0,22	3,97 ± 3,88	10,96	4,44 ± 1,59
ASC <sub>0-∞</sub> (pmol•h/mL)	14,63 ± 6,56	34,56 ± 27,22	43,76	65,72 ± 19,75
CL (L/h)	0,69 ± 0,27	0,58 ± 0,29	0,91	0,72 ± 0,24
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>††</sup>	32,0 ± 18,3	11,3 ± 16,2	25,0	13,6 ± 1,9
V <sub>d</sub> à l'équilibre (L)	34 ± 9	9 ± 5	31	6 ± 2
* : n = 6 patients, 12 observations pour la C <sub>max</sub> ; n = 3 patients, 4 observations pour tous les autres paramètres. <sup>†</sup> : n = 3 patients, 3 observations pour la C <sub>max</sub> ; n = 2 patients, 2 observations pour tous les autres paramètres. <sup>‡</sup> : n = 1 patient, 1 observation pour tous les paramètres. <sup>§</sup> : n = 6 patients, 11 observations pour la C <sub>max</sub> ; n = 5 patients, 7 observations pour tous les autres paramètres. <sup>††</sup> : Moyennes harmoniques et pseudo écarts-types; les moyennes arithmétiques ± ÉT après les doses de 0,04, de 0,08 et de 0,24 mcg/kg ont été de 40,6 ± 24,9, de 17,0 ± 14,0 et de 13,9 ± 2,2 heures, respectivement.				

Lors de trois études de phase III menées en vue d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du paricalcitol injectable chez des patients atteints d'IRSU sous hémodialyse (voir le tableau 7 de la section **ÉTUDES CLINIQUES** de la monographie pour plus de détails), la distribution du paricalcitol dans l'organisme semblait être essentiellement complète dans les 2 heures suivant l'administration de la dose. Les concentrations de paricalcitol mesurées 2, 24 et 44 heures après l'administration ont semblé diminuer de façon loglinéaire lors de ces études. Le tableau 6 présente un résumé des concentrations plasmatiques et des demi-vies du paricalcitol déterminées après l'administration de doses multiples au cours de ces études.

Tableau 6							
Concentrations plasmatiques et demi-vies du paricalcitol après l'administration de doses multiples au cours de trois études de phase III visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du paricalcitol injectable chez des patients souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) sous hémodialyse							
Étude n° 2							
Concentrations plasmatiques moyennes ± ÉT (pmol/mL) à des intervalles donnés après la dose							
Dose (mcg/kg)	2 heures	n	24 heures	n	44 heures	n	t <sub>1/2</sub> (h)
0,04	0,509 ± 0,396	2	0,178 ± 0,307*	3	0,065 ± 0,130*	4	15,0 ± 5,2 <sup>†</sup>
0,08	0,718 ± 0,130	4	0,322 ± 0,154	5	0,072 ± 0,101*	5	
0,16	1,092 ± 0,302	2	0,408 ± 0,293	2	0,187 ± 0,264*	2	
0,24	2,506	1	0,598	1	0,233	1	
* : Valeurs basées sur au moins un échantillon ayant une concentration de 0 pmol/mL.							
† : Valeur basée sur les données de 9 patients pour lesquels une valeur de t <sub>1/2</sub> a pu être calculée; moyenne ± pseudo écart-type.							
Remarque : La plupart des échantillons ont été prélevés après l'administration d'une dose durant la 12 <sup>e</sup> semaine de traitement. Dans le cas de deux patients n'ayant pas participé à l'étude jusqu'à la fin, les échantillons ont été recueillis durant la 8 <sup>e</sup> et la 9 <sup>e</sup> semaine, respectivement.							
Étude n° 3							
Concentrations plasmatiques moyennes ± ÉT (pmol/mL) à des intervalles donnés après la dose							
Dose (mcg/kg)	2 heures	n	24 heures	n	44 heures	n	t <sub>1/2</sub> (h)
0,04	A.É.		0	1	0	1	11,6 ± 3,3 <sup>‡</sup>
0,08	0,595 ± 0,202	3	0,288 ± 0,178	2	0,050 ± 0,086*	3	
0,12	1,219 ± 0,622	3	0,427 ± 0,360	3	0,055 ± 0,096*	3	
0,16	0,948 ± 0,449	2	0,055 ± 0,079*	2	0	2	
0,20	1,481 ± 0,384	2	0,401 ± 0,252	2	0,0048	2	
* : Valeurs basées sur au moins un échantillon ayant une concentration de 0 pmol/mL.							
‡ : Valeur basée sur les données de 8 patients pour lesquels une valeur de t <sub>1/2</sub> a pu être calculée; moyenne ± pseudo écart-type.							
A.É. : Aucun échantillon prélevé.							
Étude n° 4							
Concentrations plasmatiques moyennes ± ÉT (pmol/mL) à des intervalles donnés après la dose							
Dose (mcg/kg)	2 heures	n	24 heures	n	44 heures	n	t <sub>1/2</sub> (h)
0,08	0,478	1	0,235 ± 0,055	2	0,072 ± 0,101*	2	14,8 ± 9,4 <sup>§</sup>
0,12	0,754	1	0,214 ± 0,031	2	0,065 ± 0,091*	2	
0,16	0,691	1	0,113	1	0	1	
0,20	0,890	1	0,511	1	0,209	1	
* : Valeurs basées sur au moins un échantillon ayant une concentration de 0 pmol/mL.							
§ : Valeur basée sur les données de 4 patients pour lesquels une valeur de t <sub>1/2</sub> a pu être calculée; moyenne ± pseudo écart-type.							

**Absorption :** Sans objet, car le paricalcitol est un médicament injectable.

**Distribution :** Le comportement pharmacocinétique du paricalcitol a été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (IRC) ayant besoin d'une hémodialyse. Le paricalcitol est administré par voie intraveineuse sous forme de bolus. Dans les deux heures suivant l'administration de doses de 0,04 à 0,24 mcg/kg, les concentrations de paricalcitol ont diminué rapidement; par la suite, les concentrations de paricalcitol ont diminué de façon loglinéaire et la demi-vie moyenne a été d'environ 15 heures. Aucune accumulation de paricalcitol n'a été observée après l'administration de doses multiples.

**Métabolisme :** Plusieurs métabolites ont été détectés dans l'urine et dans les fèces, l'urine ne contenant aucune quantité décelable de paricalcitol. Des données *in vitro* semblent indiquer que le paricalcitol est métabolisé par plusieurs enzymes hépatiques et non hépatiques, dont le CYP24 mitochondrial, ainsi que par la CYP3A4 et l'enzyme UGT1A4. Les métabolites caractérisés sont notamment les produits résultant d'une hydroxylation en position 24R (présent à de faibles concentrations plasmatiques), d'une dihydroxylation aux positions 24,26 et 24,28 de même que d'une glucuronidation directe. La liaison du paricalcitol aux protéines plasmatiques a été très élevée *in vitro* (> 99,9 %) et n'a pas été saturable sur la plage de concentrations allant de 2,40 à 240 pmol/mL.

**Excrétion :** Lors d'une étude, une dose unique de 0,16 mcg/kg de paricalcitol marqué au tritium (<sup>3</sup>H-paricalcitol) a été administrée en bolus intraveineux à des sujets en bonne santé (n = 4). La radioactivité plasmatique a été attribuée au médicament mère. Le paricalcitol a principalement été éliminé par excrétion hépatobiliaire, 74 % de la dose radioactive ayant été retrouvée dans les fèces et seulement 16 % dans l'urine.

### **Populations particulières et états pathologiques**

La pharmacocinétique du paricalcitol n'a pas été évaluée chez des populations particulières comme les personnes âgées et les enfants. L'expérience d'utilisation chez des patients âgés de 65 ans ou plus ayant reçu le paricalcitol dans le cadre des études de phase III est limitée. Lors de ces études, on n'a observé aucune différence globale entre les patients âgés de 65 ans ou plus et les patients plus jeunes en ce qui a trait à l'efficacité et à l'innocuité.

**Âge :** Aucune différence pharmacocinétique liée à l'âge n'a été observée chez les patients adultes lors des études.

**Enfants :** Le comportement pharmacocinétique du paricalcitol n'a pas été évalué chez les

enfants.

**Personnes âgées :** Le comportement pharmacocinétique du paricalcitol n'a pas été évalué chez les personnes âgées.

**Sexe :** Aucune différence pharmacocinétique liée au sexe n'a été observée chez les patients adultes lors des études.

**Race :** Aucune différence pharmacocinétique liée à la race n'a été mise au jour.

**Insuffisance hépatique :** Le devenir du paricalcitol a été comparé chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (n = 5) ou modérée (n = 5) (déterminé selon la méthode de Child-Pugh) et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale (n = 10). Après l'administration d'une dose unique, le comportement pharmacocinétique du paricalcitol non lié a été similaire dans tous les groupes. Le taux de liaison du paricalcitol aux protéines plasmatiques a été très élevé dans tous les groupes (valeurs moyennes > 99,7 %). La liaison du paricalcitol aux protéines a été réduite lorsque l'insuffisance hépatique était modérée, mais pas lorsqu'il était légère; les concentrations de paricalcitol total avaient tendance à être plus faibles dans les cas d'insuffisance hépatique modérée par rapport aux deux autres groupes.

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'effet d'une insuffisance hépatique grave sur le comportement pharmacocinétique du paricalcitol n'a pas été évalué.

Les concentrations de paricalcitol sous forme de médicament non lié chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée ont été semblables aux valeurs observées chez les sujets en bonne santé et aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez cette population de patients.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver ZEMPLAR\* (paricalcitol injectable, USP) à une température comprise entre 15 et 25 °C. Protéger de la lumière, du gel et de la chaleur excessive.

## **INSTRUCTIONS DE MANIPULATION PARTICULIÈRES**

Les médicaments administrés par voie parentérale doivent faire l'objet d'une inspection visuelle préalable visant à déceler la présence de particules ou un changement de couleur, lorsque la solution et le contenant le permettent.

Jeter tout reste.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

ZEMPLAR\* contient 5 mcg/mL de paricalcitol et est présenté comme suit dans des ampoules de verre unidoses de type 1 ou des flacons à cape :

- 5 ampoules contenant chacune 1 mL;
- 5 ampoules contenant chacune 2 mL;
- Flacons à cape contenant chacun 1 mL ou 2 mL.

ZEMPLAR\* contient de l'éthanol (20 % v/v), du propylèneglycol (30 % v/v) et de l'eau pour préparations injectables.

Le propylèneglycol interagit avec l'héparine et en neutralise l'effet. ZEMPLAR\* contient du propylèneglycol comme excipient et ne doit pas être administré avec de l'héparine.

ZEMPLAR\* (paricalcitol injectable, USP) ne doit pas être mélangé à d'autres produits médicinaux.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

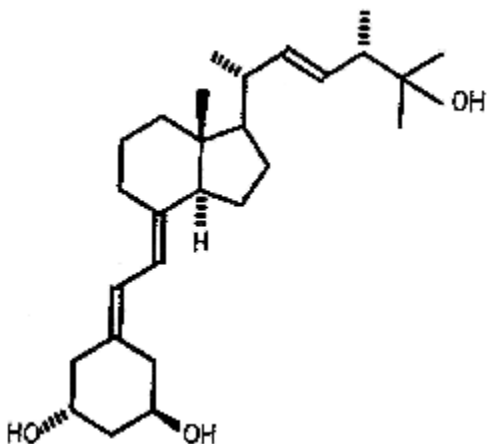
#### Substance pharmaceutique

**Dénomination commune :** Paricalcitol

**Dénomination chimique :** (1 $\alpha$ ,3 $\beta$ ,7*E*,22*E*)-19-Nor-9,10-secoergosta-5,7,22-triène-1,3,25-triol)

**Formule moléculaire :** C<sub>27</sub>H<sub>44</sub>O<sub>3</sub>

**Formule développée :**



**Masse moléculaire :** 416,65

**Propriétés physiques :** Le paricalcitol est une poudre cristalline blanche.

**Solubilité :** Le paricalcitol est un composé non polaire insoluble dans l'eau à la température ambiante, mais soluble dans la plupart des solvants polaires comme l'éther, le méthanol et l'éthanol.

## ÉTUDES CLINIQUES

### Aspects démographiques et organisation des études

Tableau 7					
Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) sous hémodialyse					
N° de l'étude	Organisation de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n = nombre)	Âge moyen (plage)	Sexe
1	Étude multi-chercheurs de phase II, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo	<p><u>Dose initiale</u> :</p> <p>Groupe 1 : 0,04 mcg/kg</p> <p>Groupe 2 : 0,08 mcg/kg</p> <p>Groupe 3 : 0,16 mcg/kg</p> <p>Groupe 4 : 0,24 mcg/kg</p> <p>Groupe 5 : 0,32 mcg/kg</p> <p>3 fois par semaine</p> <p>Voie intraveineuse</p> <p>4 semaines</p>	35 sujets traités (22 par le paricalcitol, 13 par un placebo)	50 ans (18 - 84)	18 hommes, 17 femmes
2	Étude multi-chercheurs de phase III, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo	<p><u>Dose initiale</u> :</p> <p>0,04 mcg/kg, trois fois par semaine</p> <p><u>Ajustement posologique</u> :</p> <p>de 0,04 mcg/kg à 0,24 mcg/kg (selon la dose), trois fois par semaine</p> <p>Voie intraveineuse</p> <p>12 semaines</p>	31 sujets traités	55 ans (29 - 90)	16 hommes, 15 femmes

3	Étude multi-chercheurs de phase III, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo	<u>Dose initiale</u> : 0,04 mcg/kg, trois fois par semaine  <u>Ajustement posologique</u> : de 0,04 mcg/kg à 0,24 mcg/kg (selon la dose), trois fois par semaine  Voie intraveineuse  12 semaines	31 sujets traités	55 ans (22-86)	16 hommes, 15 femmes
4	Étude multi-chercheurs de phase III, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec placebo.	<u>Dose initiale</u> : 0,04 mcg/kg, trois fois par semaine  <u>Ajustement posologique</u> : de 0,04 mcg/kg à 0,24 mcg/kg (selon la dose), trois fois par semaine  Voie intraveineuse  12 semaines	16 sujets traités	51,0 ans (28,3 - 79,2)	8 hommes, 8 femmes
5	Étude multicentrique comparative de phase III, à double insu et à répartition aléatoire	<u>Dose initiale de paricalcitol</u> : 0,04 mcg/kg, trois fois par semaine  <u>Dose initiale de calcitriol</u> : 0,01 mcg/kg, (?) fois par semaine  Voie intraveineuse  De 12 à 32 semaines	263 sujets traités  (130 par le paricalcitol, 133 par le calcitriol)	56,6 ans (22,8 - 89,2)	150 hommes, 113 femmes

<p align="center"><b>Tableau 7</b>  <b>Résumé des données démographiques lors des études cliniques menées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) sous hémodialyse</b></p>					
6	Étude multicentrique comparative de phase III, à double insu et à répartition aléatoire	<u>Dose initiale de paricalcitol</u> : 0,04 mcg/kg, trois fois par semaine Dose maximale : 0,24 mcg/kg  <u>Dose initiale de calcitriol</u> : 0,01 mcg/kg, trois fois par semaine Dose maximale : 0,06 mcg/kg  Voie intraveineuse  24 semaines	197 sujets traités (98 par le paricalcitol, 99 par le calcitriol)	53,8 ans (19,3 - 88,8)	Paricalcitol : 48 hommes, 50 femmes  Calcitriol : 53 hommes, 46 femmes
7	Étude multicentrique de phase IV, à double insu, à répartition aléatoire et comparative avec un agent actif	<u>Dose initiale de paricalcitol</u> : 0,04 mcg/kg ou dose établie selon l'équation : taux de PTH/80, trois fois par semaine  Voie intraveineuse  12 semaines	125 sujets traités (64 selon l'équation : taux de PTH/80, 61 par une dose de 0,04 mcg/kg)	56,1 ans (21,1 - 81,0)	<u>Selon l'équation : taux de PTH/80</u> : 36 hommes, 28 femmes  <u>Paricalcitol à une dose de 0,04 mcg/kg</u> : 29 hommes, 32 femmes

### Résultats des études

Lors d'une étude de phase II comparative avec placebo (étude n° 1) conçue afin de déterminer la dose de paricalcitol nécessaire pour abaisser d'au moins 30 % le taux initial maximal de PTH chez au moins 75 % des patients recevant des séances d'hémodialyse à intervalles réguliers, il a été démontré que le taux de PTH visé était atteint en l'espace de 2 à 21 jours chez les patients traités par le paricalcitol. Les principaux résultats de cette étude sont présentés au tableau 8. Les résultats indiquent que l'accroissement de la dose de paricalcitol permet d'obtenir une suppression de la sécrétion de PTH plus importante et plus constante.

Tableau 8							
Résultats de l'étude n° 1 chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) sous hémodialyse							
Groupe de traitement	Résultats sur l'efficacité						
	Patients dont le taux d'iPTH a été abaissé de 30 %	Patients ayant une calcémie élevée à l'atteinte du taux d'iPTH visé, de même qu'avant et après			Patients ayant un produit Ca x P élevé à l'atteinte du taux d'iPTH visé, de même qu'avant et après		
			avant	à l'atteinte	après	avant	à l'atteinte
Placebo	2/13	0	0	0	1	0	0
1 : 0,04 mcg/kg	4/6	0	0	0	0	0	0
2 : 0,08 mcg/kg	1/4	0	0	0	0	0	0
3 : 0,16 mcg/kg	5/6	0	1*	2	1	1	3
4 : 0,32 mcg/kg	5/6	0	0	1	2	0	0

\* Taux d'iPTH réduit de 48 % chez ce patient.

Au cours de trois études de phase III comparatives avec placebo d'une durée de 12 semaines (études n°s 2, 3 et 4) menées chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique traités par dialyse, le traitement par le paricalcitol a été amorcé par une dose de 0,04 mcg/kg, trois fois par semaine. La dose a été augmentée de 0,04 mcg/kg toutes les deux semaines jusqu'à ce que le taux d'iPTH soit réduit d'au moins 30 % par rapport à la valeur initiale, ou jusqu'à ce qu'une dose de 0,24 mcg/kg soit obtenue après une cinquième augmentation, ou jusqu'à ce que le taux d'iPTH soit réduit en deçà de 10,6 pmol/L, ou jusqu'à ce que le produit Ca x P soit supérieur à 6,1 dans n'importe quelle période de deux semaines, ou encore jusqu'à ce que la calcémie dépasse 2,88 mmol/L à tout moment.

Le traitement a induit une suppression évidente de la sécrétion de PTH chez les patients ayant reçu le paricalcitol pendant 12 semaines. Les taux de PTH visés sont résumés dans les tableaux 9 et 10.

Tableau 9					
Résultats des études n°s 2, 3 et 4 chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) sous hémodialyse					
Paramètre	Paricalcitol		Placebo		Valeur de $p^{\dagger}$
	Nombre	%	Nombre	%	
Au moins une réduction de 30 % du taux d'iPTH	35/40	87,5 %	23/38	60,5 %	0,009**
Réduction de 30 % du taux d'iPTH lors d'au moins quatre épreuves de laboratoire consécutives	27/40	67,5 %	3/38	7,9 %	< 0,001***

Réduction de 30 % du taux d'iPTH à l'épreuve de laboratoire finale	32/40	80,0 %	11/38	28,9 %	< 0,001***
† : Valeur de <i>p</i> basée sur un test exact de Fisher 2 x 2. ** et *** : Seuils de signification statistique (bilatéraux) de 0,01 et de 0,001, respectivement.					

Le taux d'iPTH a été réduit de 30 % lors de quatre épreuves de laboratoire consécutives chez 68 % (27/40) des patients ayant reçu l'agent actif. Une réponse similaire a été observée chez 8 % (3/38) des patients prenant le placebo. La différence entre les groupes de traitement a été statistiquement significative ( $p < 0,001$ ).

Chez les patients traités par le paricalcitol, le taux d'iPTH a été réduit de 30 %, en moyenne, en l'espace de six semaines. Au cours de ces études, aucune différence significative n'a été décelée entre les groupes prenant le paricalcitol ou le placebo quant à la fréquence d'hypercalcémie, définie dans le protocole comme étant une calcémie de 2,88 mmol/L, ou d'hyperphosphatémie. Les résultats de ces études sont résumés au tableau 10.

	Groupe (nombre de patients)	Valeur initiale moyenne (plage)	Variation moyenne (ÉT) entre les valeurs initiale et finale
iPTH (pmol/L)	Paricalcitol (n = 40) Placebo (n = 38)	83,0 (31 - 220) 79,0 (34 - 177)	- 40,2 (4,63) - 7,4 (4,75)
Phosphatases alcalines (U/L)	Paricalcitol (n = 31) Placebo (n = 34)	149,74 (40,00 - 600,00) 168,56 (56,00 - 911,00)	- 41,48 (10,59) 2,59 (10,11)
Calcium (mmol/L)	Paricalcitol (n = 40) Placebo (n = 38)	2,31 (1,80 - 2,60) 2,26 (1,95 - 2,68)	0,12 (0,03) 0,01 (0,03)
Phosphore (mmol/L)	Paricalcitol (n = 40) Placebo (n = 38)	1,87 (1,20 - 3,29) 1,94 (0,90 - 2,84)	0,15 (0,08) - 0,15 (0,08)
Produit Ca x P (mmol <sup>2</sup> /L <sup>2</sup> )	Paricalcitol (n = 40) Placebo (n = 38)	4,34 (2,57 - 6,25) 4,36 (2,10 - 6,25)	0,64 (0,18) - 0,31 (0,19)
@ Résultats basés sur une analyse de la variance (ANOVA) à un facteur.			

Les études n<sup>os</sup> 5 et 6 ont été menées dans le but de vérifier si des injections de paricalcitol induisent moins d'épisodes d'hypercalcémie et d'élévation du produit Ca x P que des injections de calcitriol, lorsque les doses de départ sont similaires (rapport de doses de 4 : 1; doses de 0,04 mcg/kg pour le paricalcitol et de 0,01 mcg/kg pour le calcitriol). L'étude n<sup>o</sup> 5 a permis d'évaluer le traitement pendant une période de 12 à 32 semaines<sup>4,5</sup>, et l'étude n<sup>o</sup> 6 pendant 24 semaines. Les résultats de ces études sont résumés aux tableaux 11 et 12.

<b>Tableau 11</b> <b>Résultats de l'étude n° 5 chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) sous hémodialyse</b>					
<b>Paramètre</b>	<b>Paricalcitol (n = 130)</b>		<b>Calcitriol (n = 133)</b>		<b>Valeur de <math>p^{\dagger}</math></b>
	<b>Nombre</b>	<b>%</b>	<b>Nombre</b>	<b>%</b>	
Hypercalcémie lors de deux épreuves de laboratoire consécutives et (ou) produit Ca x P élevé lors de quatre épreuves de laboratoire consécutives	24	18 %	44	33 %	0,008**
Au moins une réduction de 50 % du taux d'iPTH	108	83 %	111	83 %	1,000
Réduction de 50 % du taux d'iPTH lors d'au moins quatre épreuves de laboratoire consécutives	80	62 %	72	54 %	0,261
Réduction de 50 % du taux d'iPTH lors de l'épreuve de laboratoire final	80	62 %	76	57 %	0,530

$\dagger$  : Valeur de  $p$  comparant les proportions entre les groupes de traitement basée sur un test exact de Fisher 2 x 2.  
 \*\* et \*\*\* : Seuils de signification statistique (bilatéraux) de 0,01 et de 0,001, respectivement.

Une autre analyse des taux d'iPTH a montré que l'obtention de réductions consécutives de 50 % du taux d'iPTH par rapport à la valeur initiale est survenue dans un temps significativement plus court chez tous les patients traités par le paricalcitol (87 jours) que chez ceux traités par le calcitriol (108 jours) ( $p = 0,025$ , analyse de la survie par la méthode de Kaplan-Meier). Ces résultats semblent indiquer que pour des traitements jusqu'à 32 semaines, le paricalcitol réduit les taux d'iPTH plus rapidement que le calcitriol.

<b>Tableau 12</b> <b>Résultats de l'étude n° 6 chez des patients atteints d'insuffisance rénale au stade ultime (IRSU) sous hémodialyse</b>					
<b>Paramètre</b>	<b>Paricalcitol (n = 98)</b>		<b>Calcitriol (n = 99)</b>		<b>Valeur de <math>p^{\dagger}</math></b>
	<b>Nombre</b>	<b>%</b>	<b>Nombre</b>	<b>%</b>	
Hypercalcémie lors de deux épreuves de laboratoire consécutives et (ou) produit Ca x P élevé (> 6,1) lors de quatre épreuves de laboratoire consécutives	31	32 %	32	32 %	1,000
Au moins une réduction de 50 % du taux d'iPTH	83	84,7 %	75	75,8 %	0,152
Réduction de 50 % du taux d'iPTH lors d'au moins quatre épreuves de laboratoire consécutives	56	57,1 %	52	52,5 %	0,568
Réduction de 50 % du taux d'iPTH lors de l'épreuve de laboratoire finale	60	61,2 %	51	51,5 %	0,197

$\dagger$  : Valeur de  $p$  comparant les proportions entre les groupes de traitement basée sur un test exact de Fisher 2 par 2.

Le paricalcitol a réduit les taux d'iPTH dans à peu près la même mesure que le calcitriol chez des patients atteints d'IRSU sous hémodialyse sans entraîner de différence cliniquement significative quant à l'effet sur le bilan calcique et (ou) le produit Ca x P. De plus, la valeur cible d'iPTH, soit une réduction de 50 % du taux d'iPTH, a été atteinte six semaines plus tôt dans le groupe recevant le paricalcitol. Finalement, le taux d'iPTH a diminué davantage (évalué en %) entre la 11<sup>e</sup> et la 14<sup>e</sup> semaine dans le groupe recevant le paricalcitol, et la différence a été statistiquement significative.

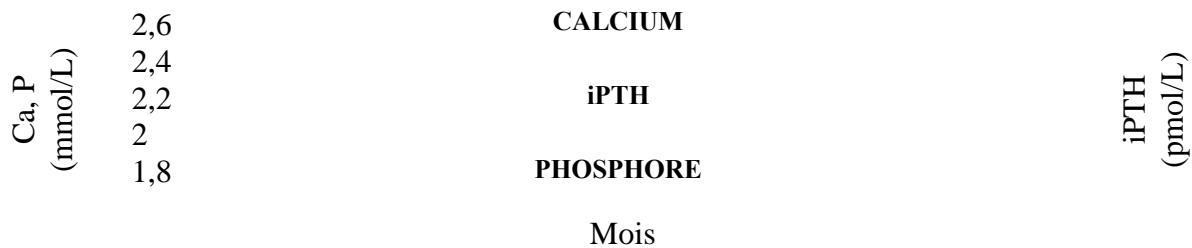
Lors d'une étude multicentrique de phase IV à double insu et à répartition aléatoire ayant duré 12 semaines (étude n° 7), le paricalcitol a été administré à une dose de départ fixée à 0,04 mcg/kg ou établie selon l'équation : taux initial d'iPTH/8 (taux de PTH intacte exprimé en pmol/L), trois fois par semaine, à des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse. La dose a été augmentée par palier de 2 mcg toutes les deux semaines jusqu'à ce que le taux d'iPTH soit réduit de 30 % à 60 % par rapport à la valeur initiale, ou jusqu'à ce que le taux d'iPTH soit réduit en deçà de 10,6 pmol/L, ou jusqu'à ce que le produit Ca x P soit supérieur à 6,1 lors de deux épreuves consécutives, ou encore jusqu'à ce que la calcémie dépasse 2,88 mmol/L à n'importe quel moment. Il s'agit d'un taux 11 % plus élevé que la valeur recommandée comme limite supérieure d'une normocalcémie par le groupe K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative). La participation des patients à l'étude prenait fin si leur taux d'iPTH était réduit d'au moins 30 % par rapport à la valeur initiale lors de quatre mesures consécutives, ou s'ils présentaient un seul épisode d'hypercalcémie ou encore s'ils avaient reçu le traitement pendant 12 semaines.

Aucun cas d'hypercalcémie n'a été signalé chez les patients des deux groupes de traitement. Les deux schémas posologiques se sont révélés sûrs et efficaces. Les résultats sont présentés au tableau 13.

<b>Paramètre</b>	<b>iPTH/8<sup>†</sup></b> <b>(n = 64)</b>	<b>0,04 mcg/kg</b> <b>(n = 61)</b>
Épisode(s) d'hypercalcémie	0	0
Nombre médian de jours jusqu'aux quatre premières mesures consécutives montrant une réduction d'au moins 30 % du taux d'iPTH	31 <sup>a</sup>	45
Nombre médian d'ajustements posologiques jusqu'aux quatre premières mesures consécutives montrant une réduction d'au moins 30 % du taux d'iPTH	2	3
Nombre de mesures montrant un produit Ca x P > 6,1	5 (7,8 %)	2 (3,3 %)

<sup>a</sup> : Résultat statistiquement significatif ( $p = 0,0306$ ).  
<sup>†</sup> : Dose établie selon l'équation : iPTH/8 (établie à partir du taux de PTH intacte exprimé en pmol/L).

Une étude ouverte de longue durée sur l'innocuité, menée chez 164 patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (dose moyenne de 7,5 mcg, trois fois par semaine), a démontré que les valeurs moyennes de la calcémie, de la phosphatémie et du produit Ca x P sérique sont demeurées dans les limites cliniquement appropriées lorsque le taux d'iPTH a été abaissé (réduction moyenne de 43,4 pmol/L après 13 mois), comme l'illustre la figure 1<sup>6</sup>.



**Figure 1**  
**Graphique des taux moyens d'iPTH, de calcium et de phosphore ± erreur type par mois**  
**(tous les patients traités; n = 164)**

#### Études de biodisponibilité comparatives :

Aucune étude de bioéquivalence n'a été réalisée.

#### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Deux études primaires de pharmacodynamie<sup>7,8</sup> ont démontré chez cinq des six rats néphrectomisés que le paricalcitol [19-nor-1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>] présente des avantages par rapport au calcitriol [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] lorsqu'il est administré à des doses permettant d'obtenir une réduction équivalente ou supérieure du taux de PTH sérique. Aucune élévation du taux de calcium sérique ionisé ni de la phosphatémie n'a été observée avec le paricalcitol. De plus, le paricalcitol a réduit les taux de calcitriol sérique endogène, le nombre de récepteurs intestinaux de la vitamine D et la croissance des glandes parathyroïdes.

En outre, le paricalcitol a entraîné une réduction similaire de la synthèse d'ARN messager codant la pré-pro-PTH par rapport aux témoins urémiques.

L'activité pharmacologique principale du paricalcitol a également été démontrée lors de l'évaluation de la toxicité de doses répétées. Des réductions marquées du taux d'iPTH sérique ont été notées pour la plupart des doses chez toutes les espèces lors des études sur la toxicité à

court et à long terme du paricalcitol. La réponse a généralement été reliée à la dose, les taux de PTH sérique étant presque nuls aux doses les plus fortes.

D'après la conclusion tirée de l'étude de pharmacodynamie secondaire, le paricalcitol est environ sept fois moins puissant que le calcitriol pour induire la mobilisation osseuse chez ce modèle animal. Ces résultats corroborent ceux d'autres chercheurs<sup>9</sup> qui, en utilisant le même modèle animal mais une autre méthode de comparaison statistique, en avaient conclu que la puissance des deux analogues de la vitamine D différait par un facteur d'environ 10.

D'après les données cumulatives recueillies lors d'études de toxicité chez des rongeurs et des chiens et lors d'études ayant permis d'évaluer des marges d'exposition de 8 à 10 fois plus élevées que la plage thérapeutique chez les chiens, l'absence d'effet du paricalcitol sur la fonction des organes vitaux a été bien documentée.

## **TOXICOLOGIE**

### Étude de toxicité d'une dose unique

La toxicité aiguë du paricalcitol administré par voie intraveineuse a été évaluée chez des souris Crl:CD-1<sup>®</sup> (ICR) BR et des rats Crl:CD<sup>®</sup> BR des deux sexes. Aucun effet indésirable n'a été décelé chez des souris et des rats traités par des doses de paricalcitol de 24 et de 16 mcg/kg, respectivement.

### Toxicité à long terme

Les études sur la toxicité de doses répétées de paricalcitol sont énumérées dans le tableau ci-dessous (tableau 14). Pour simuler le schéma thérapeutique employé dans la pratique clinique, des doses ont été administrées par voie intraveineuse trois fois par semaine, à des intervalles de deux ou trois jours, durant toutes ces études. L'évaluation toxicologique du paricalcitol devait permettre de distinguer les effets directement ou indirectement liés à son action pharmacologique (suppression de la sécrétion de PTH et élévation de la calcémie) des autres effets de l'analogue de la vitamine D.

**Tableau 14**  
**Résumé des études de toxicité à long terme**

<b>Espèce / souche</b>	<b>Méthode d'administration</b>	<b>Dose/durée/ nombre d'animaux utilisés</b>	<b>Résultats clés</b>
Souris / Crl:CD®-1 (ICR) BR	Injection sous-cutanée	0, 0,1, 0,5, 3,0 ou 10,0 mcg/kg/dose/ 3 mois/ 155 mâles 155 femelles	Des cas de néphrocalcinose ont été observés surtout chez des mâles, plus particulièrement chez ceux qui ont reçu 3,0 ou 10,0 mcg/kg/dose. Par conséquent, une posologie de 3,0 mcg/kg/dose, et probablement celle de 10,0 mcg/kg/dose, ont été considérées comme tolérées lors de cette étude. Ces deux posologies n'ont pas causé de dysfonctionnements physiologiques significatifs et pourraient vraisemblablement ne pas menacer la survie à long terme.
Rat / Crl:CD® (SD) BR	Injection sous-cutanée	0, 0,1, 0,5 ou 3,0 mcg/kg/dose/ 13 semaines/ 50 mâles 50 femelles	Une réduction du gain pondéral de même que des changements tissulaires liés à l'activité pharmacologique de l'analogue de la vitamine D <sub>2</sub> ont été observés à la dose la plus forte, 3,0 mcg/kg, les effets étant plus intenses chez les mâles que chez les femelles. La dose intermédiaire de 0,5 mcg/kg a été tolérée sans entraîner de dysfonctionnements physiologiques significatifs apparents et pourrait vraisemblablement ne pas menacer la survie à long terme.
Rat / Crl:CD® (SD) BR	Bolus intraveineux	0, 0,3, 3,0 ou 20,0 mcg/kg/dose/ environ 4 semaines/ 50 mâles 50 femelles	Des effets pharmacologiques indésirables de l'analogue, des cas d'hypercalcémie et une minéralisation tissulaire ont été observés aux posologies de 3,0 et de 20,0 mcg/kg/dose. Tous ces effets, sauf la minéralisation tissulaire, se sont résorbés pendant la période de récupération de deux semaines. La dose maximale sans effet toxique de l'analogue de la vitamine D <sub>2</sub> chez les rats a été de 3,0 mcg/kg/dose.
Rat / Crl:CD® (SD) BR	Bolus intraveineux	0, 0,1, 0,5 ou 3,0 mcg/kg/dose/ environ 13 semaines/ 75 mâles 75 femelles	Des signes de toxicité, dont une minéralisation importante des tissus mous et une hyperostose, ont été observés chez certains rats traités par le calcitriol, mais pas chez les rats traités par la même dose de 19-nor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamine D <sub>2</sub> ni chez les rats témoins. La dose maximale sans effet toxique de l'analogue de la vitamine D <sub>2</sub> chez les rats a été de 3,0 mcg/kg/dose.

**Tableau 14**  
**Résumé des études de toxicité à long terme**

<b>Espèce / souche</b>	<b>Méthode d'administration</b>	<b>Dose/durée/ nombre d'animaux utilisés</b>	<b>Résultats clés</b>
Rat / Crl:CD® (SD) BR	Bolus intraveineux	0, 0,1, 0,5 ou 3,0 mcg/kg/dose/ 6 mois/ 100 mâles 100 femelles	Les effets des doses faible et intermédiaire (0,1 et 0,5 mcg/kg/dose) ont été liés à l'activité pharmacologique de la vitamine D <sub>2</sub> et (ou) n'ont pas été considérés comme étant significatifs sur le plan toxicologique. Par conséquent, la dose maximale sans effet toxique de l'analogue de la vitamine D <sub>2</sub> chez les rats a été de 0,5 mcg/kg/dose lorsqu'elle a été administrée par voie intraveineuse, trois fois par semaine, pendant six mois.
Chiens / beagles de pure race	Bolus intraveineux	0, 0,1, 0,3, 0,6 ou 1,0 mcg/kg/dose/ environ 4 semaines/ 19 mâles 19 femelles	Les effets indésirables ont été négligeables à la dose la plus faible, mais une régénération et une dilatation minimales des tubules rénaux ont été observées chez un seul chien ayant reçu la dose faible. Par conséquent, la dose sans effet toxique a été estimée à 0,1 mcg/kg/dose.
Chiens / beagles de pure race	Bolus intraveineux	0, 0,02, 0,1 ou 0,3 mcg/kg/dose/ 3 mois/ 20 mâles 20 femelles	Les changements décelés chez les chiens ayant reçu 0,02 mcg/kg/dose de l'analogue de la vitamine D <sub>2</sub> se sont limités à un abaissement modéré du taux de PTH chez les femelles et à la présence d'hypercalcémie et d'hypercalciurie chez un seul mâle. Le traitement a été interrompu chez les chiens recevant le calcitriol et les chiens recevant la forte dose de l'analogue de la vitamine D <sub>2</sub> après un mois et deux mois, respectivement. À la lumière de ces données, l'analogue de la vitamine D <sub>2</sub> a été jugé non toxique lorsqu'il a été administré à raison de 0,02 mcg/kg/dose, trois fois par semaine, pendant trois mois. L'analogue de la vitamine D <sub>2</sub> s'est révélé moins toxique que le calcitriol à une posologie de 0,30 mcg/kg/dose.
Chiens / beagles de pure race	Bolus intraveineux	0, 0,02, 0,06 ou 0,2 mcg/kg/dose/ 6 mois/ 20 mâles 20 femelles	La quasi-totalité des effets liés au médicament a été attribuée directement ou indirectement à une activité calcémique exagérée de l'analogue de la vitamine D <sub>2</sub> . La dose intermédiaire de 0,06 mcg/kg a été considérée comme étant la dose maximale sans effet toxique lors de cette étude.
Chiens / beagles de pure race	Bolus intraveineux	0, 0,02, 0,06 ou 0,2 mcg/kg/dose/ 1 an/ 20 mâles 20 femelles	La dose de 0,02 mcg/kg n'a pas entraîné d'effets évidents ni statistiquement significatifs dans les conditions où cette étude a été réalisée.

Les effets observés au cours des études sur la toxicité de doses répétées chez les rongeurs et les chiens se classent en deux catégories générales : ceux qui sont liés à l'activité calcémique du

paricalcitol et ceux qui ne le sont pas.

Les effets ayant un lien incertain avec l'hypercalcémie sont notamment la leucocytopénie, l'atrophie thymique chez les chiens de même que la modification du temps de céphaline activée (prolongation chez les chiens, réduction chez les rats). À l'exception de la leucocytopénie, des effets similaires ont été notés chez des rats et des chiens traités par le calcitriol. Lors des études cliniques sur le paricalcitol, la leucocytopénie n'a pas été observée.

#### Toxicité pour la reproduction

Le paricalcitol a réduit légèrement la viabilité fœtale (5 %) lorsqu'il a été administré quotidiennement à des lapins à une dose 0,5 fois supérieure à celle de 0,24 mcg/kg recommandée chez les êtres humains (fondée sur la surface corporelle et exprimée en mg/m<sup>2</sup>) et à des rates à une dose deux fois supérieure à celle de 0,24 mcg/kg recommandée chez les êtres humains (d'après les concentrations plasmatiques auxquelles les sujets ont été exposés). À la plus forte dose évaluée (20 mcg/kg, trois fois par semaine chez les rates, 13 fois la dose de 0,24 mcg/kg recommandée chez les êtres humains en fonction de la surface corporelle), la mortalité néonatale des rats a augmenté de façon significative aux doses ayant induit des effets toxiques (hypercalcémie) chez les mères. Aucun autre effet sur le développement de la progéniture n'a été décelé. Le paricalcitol n'a pas été tératogène aux doses évaluées.

#### Mutagénicité et carcinogénicité

Consulter la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** de la monographie.

En raison des limites des modèles animaux (absence d'insuffisance rénale), il a été impossible d'administrer de fortes doses de paricalcitol au cours des études sur la toxicité de doses répétées, sur la toxicité pour la reproduction et sur la carcinogénicité. Les doses de paricalcitol utilisées et (ou) les expositions générales obtenues ont été légèrement supérieures par rapport aux doses thérapeutiques et aux expositions générales correspondantes.

## RÉFÉRENCES

1. Goldenberg MM, Paricalcitol, a new agent for the management of secondary hyperparathyroidism in patients undergoing chronic renal dialysis, *Clin Therap* 1999; 21:432-41.
2. Drüeke TB, McCarron DA, Paricalcitol as compared with calcitriol in patients undergoing hemodialysis. An Editorial, *N Eng J Med* 2003;349(5):496-9.
3. Llach F, Paricalcitol: An updated review and guidelines for use, *Dialysis & Transplant* 2001;30:654-64.
4. Sprague SM, Lerma E, McCormick D, Abraham M, Battle D, Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialysis patients: Comparison of paricalcitol with calcitriol, *Am J Kidney Dis* 2001;38(5, suppl.5):S51-6.
5. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, Taccetta C, Battle D, Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism, *Kidney International* 2003;63:1483-90.
6. Lindberg J, Martin KJ, Gonzalez EA, Acchiardo SR, Valdin JR, Soltanek C, A long-term multicenter study of the efficacy and safety of paricalcitol in end-stage renal disease, *Clin Nephrol* 2001;56:315-23.
7. Slatopolsky E, Finch JL, Ritter C *et al.*, A new analog of calcitriol, 19 nor-1 $\alpha$ , 25-(OH) $_2$ D $_2$ , suppresses parathyroid hormone secretion in uremic rats in the absence of hypercalcemia, *Am J Kidney Dis* 1995;26(5):852-60.
8. Takahashi F, Finch JL, Denda M *et al.*, A new analog of 1,25-(OH) $_2$ D $_2$ , 19-nor-1,25-(OH) $_2$ D $_2$  suppresses serum PTH and parathyroid gland growth in uremic rats without elevation of intestinal vitamin D receptor content, *Am J Kidney Dis* 1997;30(1):105-22.
9. Finch JL, Brown AJ, Slatopolsky E, Differential effects of 1 $\alpha$ , 25-dihydroxyvitamin D $_3$  and 19-nor-1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D $_2$ , on calcium and phosphorous resorption in bone, *J Am Soc Nephrol* 1999;10(5):980-91.
10. Brown AJ, Vitamin D analogues, *Am J Kidney Dis* 1998;32(2, suppl. 2):S25-39.

## **PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DU PATIENT**

### **ZEMPLAR\* Paricalcitol injectable, USP**

Ce document constitue la troisième et dernière partie de la monographie du produit publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de ZEMPLAR\* et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce document n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ZEMPLAR\*. Pour toute question à propos de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

#### **Les raisons d'utiliser ce médicament et comment agit ce médicament :**

ZEMPLAR\* est un analogue synthétique de la vitamine D. Chez les personnes en bonne santé, la forme active de la vitamine D est fabriquée naturellement par les reins. Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, la forme active de la vitamine D est produite en moins grande quantité, ce qui peut entraîner une réduction des taux de calcium et une élévation des taux de parathormone dans le sang.

ZEMPLAR\* est utilisé pour remplacer la forme active naturelle de la vitamine D fabriquée par l'organisme.

ZEMPLAR\* est employé chez les patients sous hémodialyse pour prévenir et traiter l'hyperparathyroïdie secondaire (taux élevés de parathormone [hormone parathyroïdienne] pouvant causer des troubles osseux) liée à l'insuffisance rénale chronique (insuffisance rénale de longue durée).

#### **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Vous ne devez pas utiliser ZEMPLAR\* :

- Si vous êtes allergique à la vitamine D ou si vous présentez des signes d'intoxication à la vitamine D. Une dose trop forte de vitamine D peut provoquer les symptômes suivants : confusion, envie de dormir, faiblesse, douleurs musculaires, douleurs osseuses, constipation, nausées, vomissements, douleurs à l'estomac, démangeaisons, besoin de boire et d'uriner plus fréquents.
- Si vous souffrez d'hypercalcémie (taux élevés de calcium dans le sang).

- Si vous êtes allergique à l'un des ingrédients du produit.

#### **L'ingrédient médicamenteux est :**

L'ingrédient actif est le paricalcitol. Chaque mL de ZEMPLAR\* contient 5 microgrammes de paricalcitol.

#### **Les ingrédients non médicinaux importants sont :**

ZEMPLAR\* contient également de l'alcool (20 % v/v), du propylèneglycol et de l'eau pour préparation injectable.

#### **Les formes posologiques sont :**

ZEMPLAR\* est offert comme suit en ampoules ou en flacons à cape :

- 5 ampoules contenant chacune 1 mL ou 2 mL.
- 25 flacons à cape contenant chacun 1 mL ou 2 mL.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

Ce produit contient 20 % d'éthanol. La dose de ZEMPLAR\* que vous recevez peut contenir jusqu'à 1,3 gramme d'alcool. Cette quantité peut être dangereuse chez les personnes qui souffrent d'une maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, d'une lésion ou maladie cérébrale de même que chez les femmes enceintes et les enfants. L'alcool pourrait modifier ou accroître l'effet d'autres médicaments.

#### **Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser ZEMPLAR\* si :**

- Vous êtes enceinte ou si vous allaitez. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Vous êtes allergique à ZEMPLAR\*, à n'importe lequel de ses ingrédients ou à l'un des produits utilisés pour fabriquer le contenant.
- Vous prenez (ou avez récemment pris) tout autre médicament.

N'oubliez pas de mentionner tous les médicaments que vous achetez vous-même sans ordonnance, en vente libre, comme les produits à base de plantes médicinales, les produits naturels et les suppléments de vitamines et de minéraux.

### **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Les médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec ZEMPLAR\* comprennent :

- Les produits contenant des phosphates ou de la vitamine D.
- Les produits contenant de l'aluminium ou du magnésium,

comme les antiacides (médicaments contre les maux d'estomac) ou les chélateurs des phosphates (médicaments utilisés pour retirer les phosphates du sang).

- Les produits dérivés de la digitale, comme la digoxine et la digotoxine (médicaments utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques), les diurétiques thiazidiques (médicaments qui font uriner) et les médicaments qui contiennent beaucoup de calcium.

## **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

### **Dose habituelle :**

La dose de ZEMPLAR\* diffère d'un patient à l'autre. Votre médecin décidera de la dose qui vous convient. ZEMPLAR\* sera injecté dans l'une de vos veines par le cathéter servant à l'hémodialyse. ZEMPLAR\* ne doit pas être administré plus d'une fois tous les deux jours pendant la dialyse.

Il faut jeter tout produit inutilisé.

### **Surdosage :**

Si vous recevez ZEMPLAR\* en trop grande quantité, les taux de calcium dans votre sang peuvent devenir très élevés et représenter un danger. Pour prévenir le surdosage, votre sang devra être analysé souvent, par exemple deux fois par semaine, au début de votre traitement, pour que votre médecin puisse trouver la dose de ZEMPLAR\* qui vous convient.

Les symptômes suivants peuvent se manifester peu de temps après l'injection d'une dose excessive de ZEMPLAR\* : faiblesse, maux de tête, envie de dormir ou mal de cœur, vomissements, bouche sèche, constipation, douleur musculaire, douleur osseuse et goût métallique.

Les symptômes suivants peuvent se manifester plus tard : perte d'appétit, envie de dormir, perte de poids, douleur aux yeux, nez qui coule, démangeaisons, sensation de chaleur et de fièvre, baisse de libido, dépôts de calcium et douleurs abdominales intenses (en cas d'inflammation du pancréas).

Les résultats des analyses de sang et d'urine peuvent indiquer un taux de cholestérol et un taux d'azote uréique sanguin (BUN) élevés, de même que des taux accrus d'enzymes hépatiques (fabriquées par le foie). ZEMPLAR\* peut aussi modifier la pression artérielle et entraîner des irrégularités du rythme cardiaque. Dans de rares cas, ZEMPLAR\* peut causer des changements sur le plan mental comme de la confusion, de la somnolence, de l'insomnie ou de la nervosité.

**Si vous éprouvez l'un de ces effets secondaires, dites-le**

**immédiatement à votre médecin.**

## **EFFETS SECONDAIRES : MESURES À PRENDRE**

Effets secondaires les plus fréquents : *Ces effets peuvent toucher entre 1 et 10 personnes sur 100.* Taux élevés de calcium et de phosphates dans le sang, dérèglement des glandes parathyroïdes, démangeaisons et altération du goût.

Effets secondaires peu fréquents : *Ces effets touchent moins de 1 personne sur 100.*

**Cœur, sang et circulation :** Troubles sanguins; gonflement des ganglions lymphatiques; augmentation du temps de coagulation; pression artérielle anormale; rythme cardiaque irrégulier; crise cardiaque; accident vasculaire cérébral; évanouissement; gonflement des tissus et rétention des liquides.

**Appareil digestif :** Perte d'appétit; perte de poids; constipation; bouche sèche; sensation de soif; diarrhée; malaise; vomissements; saignement rectal; difficultés à avaler; indigestion. Les résultats des analyses sanguines peuvent montrer une élévation des taux d'enzymes hépatiques.

**Système nerveux :** Démarche instable; confusion; troubles du sommeil; anxiété; étourdissements; troubles comportementaux; tremblements; secousses musculaires; engourdissement; affection de l'œil (glaucome).

**Appareil respiratoire :** Difficultés à respirer; toux; saignements de nez; liquide sur les poumons; infection des voies respiratoires; asthme; maux de gorge.

**Peau :** Éruption cutanée; altération de la croissance des cheveux; transpiration.

**Muscles et os :** Fatigue; douleur articulaire; douleur musculaire; secousses musculaires.

**Appareil reproducteur :** Cancer du sein; douleur aux seins; impuissance, inflammation vaginale.

**Autres :** Réaction allergique; douleurs et courbatures; fatigue; fièvre; douleur au point d'injection; infections; symptômes ressemblant à la grippe; enflure du visage et de la bouche.

**Si vous ressentez des symptômes inhabituels ou inattendus, quels qu'ils soient, pendant votre traitement par ZEMPLAR\*, dites-le immédiatement à votre médecin.**

## **EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Organisme entier <ul style="list-style-type: none"> <li>• douleur au dos</li> <li>• fièvre</li> <li>• maux de tête</li> </ul>	√	√	
	Cœur, sang et circulation <ul style="list-style-type: none"> <li>• crise cardiaque</li> <li>• haute pression</li> <li>• rythme cardiaque irrégulier</li> <li>• accident vasculaire cérébral</li> </ul>		√	√
	Appareil digestif <ul style="list-style-type: none"> <li>• maux d'estomac</li> <li>• nausées</li> <li>• saignement rectal</li> <li>• vomissements</li> </ul>		√	
	Système nerveux <ul style="list-style-type: none"> <li>• confusion</li> <li>• étourdissements</li> <li>• altération de la pensée</li> </ul>		√	√
	Appareil respiratoire <ul style="list-style-type: none"> <li>• asthme</li> <li>• toux accrue</li> <li>• essoufflement</li> </ul>	√	√	

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous ressentez des effets inattendus pendant votre traitement par*

**ZEMPLAR\***, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ZEMPLAR\* injectable à une température de 15 à 25 °C. Protéger de la lumière, du gel et de la chaleur excessive.

## CONSEILS GÉNÉRAUX AU SUJET DES MÉDICAMENTS D'ORDONNANCE

Veuillez vous adresser à votre médecin ou à un autre professionnel de la santé si vous avez des questions sur ce médicament ou sur votre maladie. Si vous avez des inquiétudes concernant ce médicament, parlez-en à votre médecin. Votre médecin ou votre pharmacien peuvent vous fournir d'autres renseignements qui ont été rédigés à l'intention des professionnels de la santé. N'utilisez pas ce médicament pour traiter une autre maladie que celle pour laquelle il a été prescrit. N'en donnez pas à d'autres personnes.

## DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements sur les effets inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Par téléphone sans frais : (866) 234-2345

Par télécopieur sans frais : (866) 678-6789

Par courriel : [cadrmpp@hc-sc.gc.ca](mailto:cadrmpp@hc-sc.gc.ca)

Par la poste, à l'adresse suivante :  
**Centre national des effets indésirables**  
**Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés**  
**Direction des produits de santé commercialisés**  
**Pré Tunney, indice de l'adresse : 0701C**  
**Ottawa (ON) K1A 0K9**

**REMARQUE.** — Avant de communiquer avec Santé Canada, vous devriez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour de plus amples renseignements sur ce produit, veuillez consulter le site Web à l'adresse [www.abbott.ca](http://www.abbott.ca) ou

communiquer avec les Laboratoires Abbott, Limitée, au  
1 800 567-2226.

Ce document a été préparé par les Laboratoires Abbott, Limitée.

Dernière révision : août 2005.