



1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

PARICALCITOL

2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL E INTRAVENOSA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes contra la hormona paratiroidea.

Código ATC: H05BX.02

3.1. Farmacodinamia

El paricalcitol es un análogo sintético del calcitriol (forma metabólicamente activa de la vitamina D) con modificaciones estructurales en su molécula que le confieren selectividad por los receptores de vitamina D (RVD) de la glándula paratiroides y mínima o nula actividad sobre los RVD intestinales y de otros tejidos. Paricalcitol también aumenta los receptores sensibles al calcio en las glándulas paratiroides

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) avanzada, en quienes la deficiente activación renal de la vitamina D conduce a hiperparatiroidismo secundario, la administración de paricalcitol resulta en una disminución de la síntesis y secreción de hormona paratiroidea (HPT), con escasa modificación de los niveles séricos de calcio y fósforo, pudiendo actuar directamente en las células óseas para mantener el volumen óseo y mejorar la superficie de mineralización.

3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral, el paricalcitol se absorbe en el tracto gastrointestinal en un 72-86%. Los alimentos no afectan su biodisponibilidad.

Se une casi completamente a proteínas plasmáticas (>99.8%). En pacientes con ERC estadios 3 y 4 exhibe un volumen de distribución promedio de 45 L y en pacientes con ERC estadio 5, en hemodiálisis o diálisis peritoneal, el valor se ubica entre 31 y 35 L. En animales de experimentación se excreta en la leche materna y atraviesa la barrera placentaria, pero se desconoce si ocurre lo mismo en humanos.

Es extensamente metabolizado (98%) por enzimas hepáticas y extra-hepáticas que incluyen: CYP24 mitocondrial, CYP3A4 y UGT1A4, dando lugar a productos inactivos que se excretan en un 63-70% por las heces (junto a un 2% de fármaco inalterado) y en un 19% en la orina.

Presenta valores de vida media de eliminación de 17 horas en pacientes con ERC estadio 3, de 20 horas en pacientes con ERC estadio 4, de 13.9 horas en pacientes con ERC estadio 5 en hemodiálisis y de 15.4 horas en pacientes con ERC estadio 5 en diálisis peritoneal.





En pacientes con disfunción hepática leve a moderada la farmacocinética del paricalcitol no se altera. No se ha estudiado en presencia de insuficiencia hepática severa, ni en pacientes de edad avanzada (> 65 años).

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los estudios de carcinogenicidad realizado en ratones expuestos por 2 años a dosis subcutáneas de paricalcitol que generaban niveles sanguíneos equivalentes a 2-15 veces los producidos por la dosis máxima usada en humanos (DMH), revelaron una incidencia elevada de leiomiomas y leiomiomas uterinos; en ratas sometidas, también por 2 años, a niveles de paricalcitol equivalentes a 1-7 veces los producidos por la DMH se observaron feocromocitomas, los cuales -se cree- pudieron resultar de una alteración de la homeostasis del calcio inducida por el paricalcitol.

En las pruebas de genotoxicidad realizadas con paricalcitol (ensayo in vivo de micronúcleos de ratón y ensayos in vitro de mutación bacteriana de Ames, de aberración cromosómica en linfocitos humanos y de mutagénesis en células de linfoma de ratón) los resultados fueron negativos.

Los estudios de reproducción en conejos y ratas con dosis de paricalcitol equivalentes a 0.5 y 2 veces, respectivamente, la DMH mostraron disminución de la viabilidad fetal; y con dosis equivalentes a 13 veces la DMH se registró un aumento de la mortalidad postnatal en ratas. Sin embargo, no hubo evidencias de teratogenicidad, ni alteraciones o trastornos de la fertilidad.

4. INDICACIONES

Tratamiento del Hiperparatiroidismo Secundario asociado a la Enfermedad Renal Crónica (ERC) Estadios 3 a 5.

Prevención y tratamiento del Hiperparatiroidismo Secundario, asociado a la Enfermedad Renal Crónica Estadio 5D en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Vía oral:

Hiperparatiroidismo secundario asociado a ERC estadios 3 y 4

Adultos: Dosis inicial en función del nivel basal de HPT (en pg/ml), conforme al siguiente esquema:

Nivel basal de HPT	Dosis 1 vez al día	Dosis 3 veces a la semana (días alternos)
≤ 500 pg/ml	1 mcg	2 mcg
> 500 pg/ml	2 mcg	4 mcg





Ajuste de dosis (titulación) a intervalos de 2 a 4 semanas según el nivel de HPT (pg/ml) en comparación al nivel basal, conforme al siguiente esquema:

Nivel de HPT en comparación al nivel basal	Ajuste de dosis	
	a intervalos de 2 a 4 semanas	
	Dosis 1 vez al día	Dosis 3 veces a la semana
Igual o mayor	Aumentar 1 mcg	Aumentar 2 mcg
Disminución < 30%	Aumentar 1 mcg	Aumentar 2 mcg
Disminución \geq 30% y \leq 60%	Mantener dosis	Mantener dosis
Disminución > 60%	Mantener dosis	Mantener dosis
HPT < 60 pg/ml	Disminuir 1 mcg	Disminuir 2 mcg

Para minimizar el riesgo de hipercalcemia, los pacientes deben ser tratados sólo después de haber ajustado sus niveles séricos de calcio a 9.5 mg/dL o menos. Igualmente, para reducir la posibilidad de hiperfosfatemia, previo a la dosis inicial, se debe ajustar el fósforo sérico a 5.5 mg/dL o menos.

Los niveles séricos de calcio y fósforo deben ser cuidadosamente vigilados tras iniciar el tratamiento y durante la fase de titulación. Si se observa hipercalcemia o un valor elevado del producto Ca x P se debe reducir el paricalcitol o suspenderlo de manera temporal hasta que dichos parámetros se normalicen

Si la PTHi disminuye < 30% de su nivel basal, el calcio sérico es < o igual a 10,3 mg/dL y el fósforo sérico es < o igual a 5,5 mg/dL, la dosis de paricalcitol deberá incrementarse.

Si la PTHi disminuye entre 30 - 60 % de su nivel basal, el calcio y fósforo es < o igual a 10,3 mg/dL y < o igual a 5,5 mg/dL, respectivamente, la dosis de paricalcitol no debe modificarse.

Si el calcio sérico está entre 10,4 y 11,0 mg/dL la dosis de paricalcitol debe reducirse independientemente del nivel de PTHi. La dosis de paricalcitol deberá suspenderse temporalmente si el calcio sérico es > 11 mg/dL.

Si el fósforo sérico es > 5,5 mg/dL deben sugerirse consejos dietéticos e incrementar la dosis de quelante de fósforo. Si la elevación persiste la dosis de paricalcitol deberá disminuirse.

Si el paciente recibe 1 mcg 1 vez al día y requiere reducir la dosis, se puede disminuir a 1 mcg 3 veces a la semana. De ser necesaria una reducción mayor, se debe suspender la administración del paricalcitol hasta la restitución del nivel de HPT y reiniciar con el régimen de baja frecuencia.





Hiperparatiroidismo secundario asociado a ERC estadio 5

Se administra 3 veces a la semana a intervalos interdosis no menores de 48 horas.

Dosis inicial (en mcg) calculada a partir del nivel basal de HPT (en pg/mL) dividido entre 80:

$$\text{Dosis inicial (mcg)} = \text{Nivel basal de HPT (pg/mL)} / 80$$

Para minimizar el riesgo de hipercalcemia, los pacientes deben ser tratados sólo después de haber ajustado sus niveles séricos de calcio a 9.5 mg/dL o menos. Igualmente, para reducir la posibilidad de hiperfosfatemia, previo a la dosis inicial, se debe ajustar el fósforo sérico a 5.5 mg/dL o menos.

Ajuste de dosis (titulación) calculado en forma individualizada a partir de los niveles plasmáticos de HPT, calcio y fósforo, según la siguiente fórmula:

$$\text{Dosis de titulación (mcg)} = \text{Nivel más reciente de HPT (pg/mL)} / 80$$

Los niveles séricos de calcio y fósforo deben ser cuidadosamente vigilados tras iniciar el tratamiento y durante la fase de titulación.

Si la PTHi disminuye < 30% de su nivel basal, el calcio sérico es < o igual a 10,3 mg/dL y el fósforo sérico es < o igual a 5,5 mg/dL la dosis de paricalcitol deberá incrementarse.

Si la PTHi disminuye entre 30 - 60 % de su nivel basal, el calcio y fósforo es < o igual a 10,3 mg/dL y < o igual a 5,5 mg/dL, respectivamente, la dosis de paricalcitol no debe modificarse.

Si el calcio sérico está entre 10,4 y 11,0 mg/dL la dosis de paricalcitol debe reducirse independientemente del nivel de PTHi. La dosis de paricalcitol deberá suspenderse temporalmente si el calcio sérico es > 11 mg/dL hasta que los parámetros se normalicen, y a continuación, reiniciar con una dosis más baja.

En la medida en que los niveles de HPT se aproximen al rango deseado (150-300 pg/mL), podrían resultar necesarios ajustes individualizados con dosis de paricalcitol más bajas, para lograr un nivel de HPT más estable.

En situaciones en las que los niveles de HPT, calcio y fósforo no puedan determinarse frecuentemente (más de 1 vez por semana), se sugieren dosis iniciales y ajustes subsecuentes, calculados a partir de una relación HPT/100 o HPT/120.

Vía intravenosa

Hiperparatiroidismo secundario asociado a ERC estadio 5D en hemodiálisis o diálisis peritoneal

Dosis inicial: 0.04-0.10 mcg/kg (máximo: 0.24 mcg/kg). Alternativamente, dosis calculada a partir del nivel basal de HPT (en pg/mL) dividido entre 80, según la siguiente fórmula:





$$\text{Dosis inicial (mcg)} = \text{Nivel basal de HPT (pg/ml)} / 80$$

Nivel de HPT posterior a la dosis inicial	Ajuste de dosis a intervalos de 2 a 4 semanas
Igual o mayor	Aumentar 2 a 4 mcg
Disminución < 30%	
Disminución $\geq 30\%$ y $\leq 60\%$	Mantener dosis
Disminución > 60%	Disminuir 2 o en un 25%
HPT < 150 pg/ml	

Administrar, en ambos casos, a intervalos interdosis no menores de 48 horas durante cualquier momento de la diálisis.

Para minimizar el riesgo de hipercalcemia, los pacientes deben ser tratados sólo después de haber ajustado sus niveles séricos de calcio a 9.5 mg/dL o menos. Igualmente, para reducir la posibilidad de hiperfosfatemia, previo a la dosis inicial se debe ajustar el fósforo sérico a 5.5 mg/dL o menos.

Ajuste de dosis (titulación) a intervalos de 2 a 4 semanas según el nivel de HPT (pg/mL) obtenido tras la dosis inicial, conforme al siguiente esquema:

Tras iniciar el tratamiento y durante la fase de titulación se deben realizar niveles séricos de calcio y fósforo 2 veces por semana y de HPT cada 2 a 4 semanas. Una vez estabilizada la dosis de mantenimiento, los niveles séricos de calcio y fósforo serán determinados 1 vez al mes y los de HPT cada 3 meses.

En caso de disminución de los niveles de PTHi por debajo de dos veces el límite superior normal del ensayo, el uso de paricalcitol será reducido u omitido.

Durante la fase de mantenimiento del tratamiento con paricalcitol, si el fósforo sérico es >5,5 mg/dL, deben sugerirse consejos dietéticos e incrementar las dosis de quelantes de fósforo. Si la elevación persiste, la dosis de paricalcitol deberá disminuirse.

Durante la fase de mantenimiento del tratamiento con paricalcitol, si el calcio sérico se encuentra entre 10,4 y 11,0 mg/dL, la dosis de paricalcitol debe reducirse, independientemente del nivel de PTHi. La dosis de paricalcitol deberá suspenderse temporalmente si el calcio sérico es >11 mg/dL, hasta que los parámetros se normalicen y, a continuación, reiniciar con una dosis menor.

En los casos en los que no se pueda realizar frecuentemente el seguimiento de los niveles séricos de calcio, fósforo y PTHi, deben utilizarse dosis basadas en el cálculo de PTHi (pg / mL) / 100 o PTHi (pg / mL) / 120 para minimizar los riesgos de hipercalcemia.





5.2. Dosis máxima diaria:

40 mcg/día

5.3. Dosis en pacientes especiales

Insuficiencia renal: No aplicable.

Insuficiencia hepática: En pacientes con insuficiencia leve a moderada no se requieren ajustes de dosificación. No se ha estudiado en presencia de insuficiencia hepática severa.

Ancianos: No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosificación.

5.4. Modo de empleo o forma de administración:

Vía oral

Cápsulas blandas: Administrar por vía oral con agua, con o sin las comidas.

Vía intravenosa

Solución inyectable: Administrar mediante inyección (bolo) a través de una vía de acceso vascular de hemodiálisis. No inyectar directamente en la vena.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($>1/10$)
- Frecuentes ($>1/100$, $<1/10$)
- Poco frecuentes ($>1/1000$, $<1/100$)
- Raras ($>1/10.000$, $<1/1.000$)
- Muy raras ($<1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante el uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: Anemia, leucopenia, prolongación del tiempo de sangrado, linfadenopatía.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: Disgeusia.

Poco frecuentes: Náusea, vómitos, xerostomía, disfagia, dispepsia, gastritis, dolor abdominal, constipación, diarrea, colitis, hemorragia rectal.

Frecuencia no conocida: Hemorragia gastrointestinal.

Trastornos hepato-biliares

Poco frecuentes: Aumentos de la aspartato aminotransferasa.





Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: Hipercalcemia, hiperfosfatemia, anorexia.

Poco frecuentes: Hiperpotasemia, hipocalcemia, pérdida de peso.

Trastornos endocrinos

Frecuentes: Hipoparatiroidismo.

Poco frecuentes: Hiperparatiroidismo.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: Hipertensión arterial, hipotensión, arritmias, aleteo auricular, paro cardíaco.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Mareos, nerviosismo, agitación, confusión, insomnio, delirio, parestesia, hipoestesia: síncope: mioclonía, accidente isquémico transitorio, accidente cerebrovascular, coma.

Trastornos respiratorios

Poco frecuentes: Tos, disnea, faringitis, sibilancias, asma, infección del tracto respiratorio superior, neumonía, edema pulmonar, epistaxis.

Trastornos musculoesqueléticos

Poco frecuentes: Mialgia, espasmos musculares, artralgia, rigidez articular.

Trastornos del oído y laberinto

Poco frecuentes: Malestar en los oídos.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Conjuntivitis, glaucoma.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: Infección vaginal, disfunción eréctil, mastalgia, cáncer de mama.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito.

Poco frecuentes: Erupción, alopecia, hirsutismo, sudoración, ardor, dermatitis bullosa.





Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Urticaria, angioedema, edema laríngeo.

Trastornos generales

Poco frecuentes: malestar general, sepsis, astenia, trastorno de la marcha, edema periférico, dolor en el sitio de inyección, pirexia, escalofríos, dolor torácico, empeoramiento de la enfermedad, sed.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Los fármacos inhibidores de la isoenzima CYP3A4 (antimicóticos azoles, antibióticos macrólidos, bloqueantes de los canales de calcio y antivirales inhibidores de la proteasa del VIH, entre otros) podrían disminuir el metabolismo del paricalcitol y, como resultado, aumentar sus niveles séricos y la posibilidad de reacciones adversas.

La hipercalcemia asociada al uso de paricalcitol, podría potenciar la toxicidad de los digitálicos.

El uso concomitante de medicamentos que contienen calcio o de diuréticos tiazídicos con el paricalcitol, puede incrementar el riesgo de hipercalcemia.

El uso crónico de productos que contienen aluminio (como antiácidos y quelantes de fosfatos) juntamente con el paricalcitol, puede aumentar los niveles de aluminio en sangre y conducir a toxicidad ósea por aluminio.

La co-administración de paricalcitol y medicamentos a base de fosfatos o constituidos por vitamina D o sus derivados, incrementa el riesgo de hipercalcemia y elevación del producto calcio-fósforo (Ca x P).

El uso combinado de productos que contienen magnesio (como antiácidos) y medicamentos con vitamina D puede dar lugar a hipermagnesemia.

Los medicamentos que alteran la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles (como la colestiramina) pueden interferir con la absorción de paricalcitol y comprometer su eficacia terapéutica.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La exposición crónica o aguda a dosis elevadas de paricalcitol puede dar lugar a





supresión excesiva de HPT, hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia, aumento del producto Ca x P, calcificación metastásica y enfermedad ósea adinámica.

Los pacientes deben ser informados de la posibilidad de hipercalcemia asociada al tratamiento y de los síntomas más comunes de la condición (como: cefalea, cansancio, confusión, inapetencia, disgeusia, náusea, vómitos, constipación, aumento de la frecuencia urinaria, dolor óseo o muscular, sed y pérdida de peso, entre otros) al objeto de reportar al médico si éstos llegaren a presentarse.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de evitar el uso de productos no prescritos que contengan vitamina D, calcio, fosfatos, aluminio o magnesio (como polivitamínicos o antiácidos) durante el tratamiento, debido a la posibilidad de complicaciones (ver "INTERACCIONES").

8.2. Embarazo

Aunque no se evidenció teratogenicidad en los ensayos experimentales con el paricalcitol, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas. Por lo tanto, su uso durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad en las que el balance riesgo/beneficio, a criterio médico, sea favorable. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance riesgo-beneficio sea favorable.

8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si el paricalcitol se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al paricalcitol o a los excipientes del producto.
Hipercalcemia.
Evidencia de toxicidad por vitamina D.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han reportado casos de sobredosificación de paricalcitol, Sin embargo, cabe esperar la ocurrencia de hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia y excesiva supresión de HPT.

10.2. Tratamiento

El manejo de la sobredosis de paricalcitol debe dirigirse al control de la sintomatología y estabilización del paciente. En casos de hipercalcemia, clínicamente significativa, el





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

tratamiento consiste en la inmediata reducción de la dosis o interrupción del paricalcitol e incluye una dieta baja en calcio, suspensión de todo suplemento de calcio, movilización del paciente, vigilancia del balance hidro-electrolítico (con particular atención en los niveles de calcio), evaluación electrocardiográfica y hemodiálisis o diálisis peritoneal con un dializado libre de calcio, según necesidad.

Una vez obtenida la restitución del calcio a sus niveles normales, se debe continuar el tratamiento con dosis reducidas. Si la condición persiste, se recomienda considerar el uso de fosfatos, corticoesteroides y medidas para inducir diuresis.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETAS

11.1 VIA DE ADMINISTRACION: ORAL

INDICACIONES Y POSOLOGIA: a juicio del facultativo

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

No exceda la dosis prescrita.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES: Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

11.2 USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: a juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto, leer prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

