

PARITOL® PARICALCITOL 5 mcg/ml

Solución inyectable Vía de administración intravenosa

COMPOSICIÓN

Cada ml de **PARITOL®** Solución inyectable contiene: Paricalcitol 5 mcg. Excipientes: Propilenglicol, Etanol y Agua para inyección c.s.p.
Cada ampolla de 1 ml contiene 5 microgramos de Paricalcitol.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Homeostasis del calcio.
Código ATC: H05BX02.

INDICACIONES

PARITOL® está indicado para la prevención y el tratamiento del Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica (enfermedad renal crónica).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Paricalcitol es una Vitamina D biológicamente activa, análoga del calcitriol, de origen sintético, con modificaciones en la cadena lateral (D₂) y en el anillo A (19-nor). A diferencia de calcitriol, Paricalcitol es un activador selectivo de los receptores de la Vitamina D (RVD). Los estudios preclínicos e *in vitro* han demostrado que las acciones biológicas de Paricalcitol median a través del enlace de los RVD que resulta en la activación selectiva de las vías de respuesta a la vitamina D. Paricalcitol lleva al aumento selectivo de los RVD en las glándulas paratiroides sin que haya incremento de RVD en el intestino y es menos activa en la resorción ósea. Paricalcitol también lleva al aumento de los receptores sensibles al calcio en las glándulas paratiroides. Como resultado, Paricalcitol reduce los niveles de Hormona Paratiroidea (PTH) inhibiendo la proliferación paratiroidea y disminuyendo la síntesis y secreción de PTH, con impacto mínimo en los niveles de calcio y fósforo, pudiendo actuar directamente en las células óseas para mantener el volumen óseo y mejorar la superficie de mineralización. La corrección de niveles anormales de PTH, con normalización de la homeostasis de calcio y fósforo, puede prevenir o tratar la osteopatía metabólica asociada con la Insuficiencia Renal Crónica.

Población pediátrica

Datos clínicos en pediatría: Se evaluó la seguridad y eficacia de Paricalcitol, en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, durante 12 semanas en 29 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 5 y 19 años, con enfermedad renal en fase terminal y sometidos a hemodiálisis. Los 6 sujetos de menor edad tratados con Paricalcitol tenían entre 5 y 12 años. La dosis inicial de Paricalcitol en sujetos con niveles basales de iPTH menores de 500 pg/ml fue de 0,04 mcg/kg, 3 veces a la semana.

Mientras que en sujetos con niveles basales de iPTH ≥ 500 pg/ml fue de 0,08 mcg/kg, 3 veces a la semana. El ajuste de la dosis de Paricalcitol se realizó según los niveles séricos basales de iPTH, calcio, y el producto Ca x P, en incrementos de 0,04 mcg/kg. El 67% de los pacientes tratados con Paricalcitol y el 14% de los pacientes tratados con placebo finalizaron el ensayo. El 60% de los pacientes del grupo que recibió tratamiento con Paricalcitol tuvo dos descensos consecutivos de un 30% en los niveles basales de iPTH, en comparación con un descenso del 21% en los pacientes del grupo control. El 71% de los pacientes tratados con placebo abandonaron el estudio debido a un excesivo aumento de los niveles de iPTH. Ninguno de los sujetos del grupo de tratamiento o control desarrolló hipercalcemia. No hay datos disponibles para pacientes menores de 5 años.

FARMACOCINÉTICA

Se ha estudiado la farmacocinética de Paricalcitol en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica que requerían hemodiálisis. Paricalcitol se administró como inyección intravenosa en bolo.

Distribución

A las dos horas de la administración de dosis entre 0,04 y 0,24 mcg/kg, las concentraciones de Paricalcitol disminuyeron rápidamente; después de esto, las concentraciones de Paricalcitol descendieron de forma logarítmica lineal con una semivida de unas 15 horas. No se ha observado acumulación de Paricalcitol con dosis múltiples.

La unión a proteínas plasmáticas de Paricalcitol *in vitro* fue extensa (>99,9%) e insaturable sobre un rango de concentración de 1 a 100 ng/ml.

Tabla 1: Parámetros farmacocinéticos de Paricalcitol en pacientes con IRC (dosis 0,24 mcg/kg)

Parámetro	N	Valores (Media ± SD)
C _{max} (5 minutos después del bolo)	6	1850 ± 664 (pg/ml)
AUC _{0-∞}	5	27382 ± 8230 (pg.h/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (l/h)
V _{ss}	5	6 ± 2 (l)

Metabolismo o biotransformación

Se detectaron varios metabolitos desconocidos tanto en orina como en heces, sin detectarse Paricalcitol en orina. Estos metabolitos no se han caracterizado ni identificado. Juntos, estos metabolitos contribuyen al 51% de la radioactividad urinaria y al 59% de la radioactividad fecal.

Eliminación

En voluntarios sanos, se llevó a cabo un estudio con una única inyección intravenosa en bolo de 0,16 microgramos/kg de H-paricalcitol (n=4), y la radioactividad plasmática se atribuyó a la sustancia inalterada. Paricalcitol se elimina principalmente por excreción hepatobiliar, ya que un 74% de la dosis radioactiva se recuperó en las heces y sólo un 16% se encontró en orina.

Poblaciones especiales

Sexo, raza y edad: No se han observado diferencias farmacocinéticas relacionadas con el sexo o la edad en los pacientes adultos estudiados. No se han identificado diferencias farmacocinéticas debidas a la raza.

Insuficiencia hepática

La concentración de Paricalcitol libre en pacientes con daño hepático leve a moderado es similar a la de voluntarios sanos, y no se necesitan ajustes de dosis en esta población de pacientes. No hay experiencia en pacientes con daño hepático grave.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Dosis inicial

Existen dos métodos alternativos para determinar la dosis inicial de **PARITOL®**.

Dosis inicial basada en el peso corporal: La dosis inicial recomendada de **PARITOL®** es de 0,04 mcg/kg a 0,1mcg/kg (2,8 - 7 mcg) administrado en forma de bolo con una frecuencia que no supere el día por medio en cualquier momento durante la diálisis.

Dosis inicial basada en los niveles basales de iPTH: La dosis inicial se calcula mediante la siguiente fórmula y se administra en forma de bolo intravenoso (IV) con una frecuencia que no supere el día por medio en cualquier momento durante la diálisis.

$$\text{Dosis inicial (microgramos)} = \frac{\text{nivel basal de PTH intacta en pmol/l}}{8} \\ \text{ó} \\ \text{= nivel basal de PTH intacta en pg/ml} \\ 80$$

La dosis máxima administrada de forma segura en los estudios clínicos fue de 40 mcg.

Determinación de la dosis

Los niveles aceptados actualmente para el rango de PTH en sujetos con Insuficiencia Renal terminal sometidos a diálisis es no más de 1,5 a 3 veces el límite superior no-urémico normal, 15,9 a 31,8 pmol/l (150 - 300 pg/ml), para PTH intacta. Para alcanzar los niveles finales fisiológicos adecuados es necesario realizar un monitoreo y la determinación individual de la dosis. Si se observan hipercalcemia o un producto Ca x P corregido, elevado de forma persistente, mayor de 5,2 mmol²/l² (65 mg²/dl²), se debe reducir o interrumpir la dosis hasta que estos parámetros se normalicen. Luego, se debe reiniciar otra vez la administración de **PARITOL®** a dosis más bajas. Puede ser necesaria una reducción de la dosis cuando los niveles de PTH disminuyen como respuesta a la terapia.

Se sugiere la siguiente tabla como una aproximación a la determinación de la dosis:

Tabla 2: Lineamientos de dosis sugeridas (ajuste de dosis en intervalos de 2 a 4 semanas)

Nivel de PTHi en relación con el nivel basal	Ajuste de dosis de PARITOL®
Iguales o mayores	Aumentar 2 a 4 microgramos
Disminución < 30%	
Disminución ≥ 30% y ≤ 60%	Mantener
Disminución > 60%	Disminuir 2 a 4 microgramos
PTHi < 15,9 pmol/l (150 pg/ml)	

Una vez que se ha estabilizado la dosis, el calcio y el fósforo séricos se deben determinar al menos una vez al mes. Se recomienda que se mida la PTH intacta en suero cada tres meses. Durante el ajuste de la dosis con Paricalcitol se pueden requerir más frecuentemente pruebas de laboratorio.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática

Las concentraciones de **PARITOL®** libre en pacientes con daño hepático leve a moderado son similares a las observadas en individuos sanos y el ajuste de la dosis no es necesario en esta población. No hay experiencia en pacientes con daño hepático grave.

Población pediátrica (0 - 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **PARITOL®** en niños. No se dispone de datos en niños menores de 5 años. Los datos actuales disponibles en pacientes pediátricos están descritos en **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**.

Población geriátrica (> 65 años)

Hay una experiencia limitada en pacientes de 65 años o más que recibieron **PARITOL®** en estudios fase III. En estos estudios, no se observaron diferencias generales en la eficacia o seguridad entre los pacientes de 65 años o más, y los pacientes más jóvenes.

Modo de administración

La vía habitual de administración de **PARITOL®** solución inyectable es a través del acceso vascular para hemodiálisis; para los pacientes sin acceso para hemodiálisis, las inyecciones de **PARITOL®** se deben administrar en forma de inyección intravenosa lenta, durante no menos de 30 segundos, para minimizar el dolor durante la administración.

Como otros medicamentos parenterales se debe inspeccionar visualmente para corroborar la presencia de partículas visibles o coloración antes de su administración, toda vez que la solución y el envase lo permitan.

De un solo uso. Descartar la cantidad no utilizada.

CONTRAINDICACIONES

No deberá administrarse a pacientes con antecedentes de intoxicación por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a Paricalcitol o alguno de los componentes de este producto (ver **ADVERTENCIAS**).

Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros. Propilenglicol interacciona con heparina y neutraliza sus efectos. Paricalcitol solución inyectable contiene Propilenglicol como excipiente y debe administrarse a través de un sitio de administración diferente al de la heparina.

ADVERTENCIAS

Una supresión excesiva de la Hormona Paratiroidea puede resultar en una elevación de los niveles de calcio séricos y llevar a una enfermedad metabólica ósea. Se debe hacer monitoreo y determinación individual de la dosis, con el fin de alcanzar los niveles fisiológicos.

Si se produce una hipercalcemia clínicamente significativa y el paciente está bajo tratamiento con quelantes de fósforo basados en calcio, la dosis de este quelante debe ser reducida o interrumpida.

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

Esta especialidad farmacéutica contiene 20% v/v de Etanol (alcohol). Cada dosis puede contener hasta 1,3 g de Etanol. Esto es perjudicial en pacientes que sufran alcoholismo. También debe tenerse en cuenta en embarazadas o mujeres en período de lactancia, niños y grupos de alto riesgo tales como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con Paricalcitol inyectable. Sin embargo, se ha llevado a cabo un estudio de toxicidad entre ketoconazol y Paricalcitol en cápsulas.

- No se debe tomar Paricalcitol junto con especialidades farmacéuticas con fosfatos o relacionadas con la Vitamina D, ya que hay un mayor riesgo de hipercalcemia y elevación del producto Ca x P.

- Elevadas dosis de preparados que contienen calcio o diuréticos tiazídicos pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

- Las preparaciones que contienen aluminio (por ejemplo, antiácidos, quelantes de fósforo) no se deben administrar de

manera crónica con especialidades farmacéuticas de vitamina D, ya que pueden aumentar los niveles de aluminio en sangre y la toxicidad ósea por aluminio.

- Los preparados que contienen magnesio (por ejemplo antiácidos) no deben administrarse de forma conjunta con preparados de vitamina D, porque puede generar hipermagnesemia.
- Se sabe que Ketoconazol es un inhibidor no selectivo de algunas enzimas del citocromo P450. Los datos *in vivo* e *in vitro* disponibles sugieren que Ketoconazol puede interactuar con enzimas responsables del metabolismo de Paricalcitol y otros análogos de vitamina D. Se debe tener precaución al administrar Paricalcitol concomitantemente con ketoconazol. Se ha estudiado, en sujetos sanos, el efecto de dosis múltiples de 200 mg de ketoconazol administrado dos veces al día, durante 5 días, sobre la farmacocinética de las cápsulas de Paricalcitol. La C_{max} de Paricalcitol fue afectada en grado mínimo, pero la AUC_{0-∞} se duplicó aproximadamente en presencia de ketoconazol. La semivida media de Paricalcitol fue de 17,0 horas en presencia de ketoconazol comparado con 9,8 horas cuando Paricalcitol se administró solo. Los resultados de este estudio indican que tras la administración oral de Paricalcitol la máxima amplificación del AUC_{0-∞} de Paricalcitol en la interacción con ketoconazol no se prevé superior al doble.
- La toxicidad por digitálicos se potencia con hipercalcemia de cualquier causa, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriban digitálicos concomitantemente con Paricalcitol.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de Paricalcitol en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver ***Datos preclínicos sobre seguridad***). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Paricalcitol deberá administrarse durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

Lactancia

Estudios en animales han mostrado excreción de Paricalcitol o sus metabolitos en la leche materna, en pequeñas cantidades. La decisión de continuar o no la lactancia o el tratamiento con Paricalcitol debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia sobre el niño y el beneficio de Paricalcitol sobre la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Empleo en pediatría (0 - 18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Paricalcitol en niños. No se dispone de datos en niños menores de 5 años. Los datos actuales disponibles en pacientes pediátricos están descritos en **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**.

Empleo en ancianos (> 65 años)

Hay una experiencia limitada con pacientes de 65 o más años que recibieron Paricalcitol en estudios fase III. En estos estudios, no se observaron diferencias generales en la eficacia o seguridad entre los pacientes de 65 o más años y los pacientes más jóvenes.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

Paricalcitol no afectó a la fertilidad en ratas, y no hubo evidencia de actividad teratogénica en ratas o conejos. Las dosis altas de otras preparaciones con vitamina D administradas durante el embarazo en animales, conducen a una teratogénesis. Paricalcitol demostró afectar a la viabilidad fetal, así como promovió un aumento significativo de la mortalidad peri y postnatal de ratas recién nacidas a dosis tóxicas para la madre.

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

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

REACCIONES ADVERSAS

Aproximadamente 600 pacientes fueron tratados con Paricalcitol en ensayos clínicos fases II/III/IV. Globalmente, el 6% de pacientes tratados con Paricalcitol notificaron reacciones adversas.

La reacción adversa más frecuente asociada con la terapia con Paricalcitol fue hipercalcemia, dándose en 4,7% de los pacientes. La hipercalcemia es dependiente del nivel de sobresupresión de la PTH y se puede disminuir con una titulación adecuada de la dosis.

Los acontecimientos adversos posiblemente relacionados con Paricalcitol, tanto clínicos como de laboratorio, se clasifican según el sistema MedDRA por órganos y sistemas, término preferente y frecuencia. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente (≥ 1/10), frecuente (≥ 1/100, < 1/10), poco frecuente (≥ 1/1000, < 1/100), raro (≥ 1/10000, < 1/1000), muy raro (< 1/10000) y desconocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Término preferente	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Aumento del tiempo de sangrado, aumento de la aspartato aminotransferasa, anomalías de laboratorio, disminución de peso	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, arritmia, aleteo auricular	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucopenia, linfadenopatía	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, disgeusia	Frecuentes
	Coma, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, síncope, mioclonía, hipoestesia, parestesia, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Trastornos del oído	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema pulmonar, asma, disnea, epistaxis, tos	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, colitis, diarrea, gastritis, dispepsia, disfagia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, sequedad de boca, trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes
	Hemorragia gastrointestinal	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuentes
	Dermatitis bullosa, alopecia, hirsutismo, erupción, hiperhidrosis	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, rigidez articular, dolor de espalda, fasciculaciones musculares, mialgia	Poco frecuentes
Trastornos endócrinos	Hipoparatiroidismo	Frecuentes
	Hiperparatiroidismo	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalcemia, hiperfosfatemia	Frecuentes
	Hiperpotasemia, hipocalcemia, anorexia	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Sepsis, neumonía, faringitis, infección vaginal, gripe	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluidos quistes y pólipos)	Cáncer de mama	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión, hipotensión	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastorno de la marcha, edema periférico, edema, dolor, dolor en el lugar de inyección, pirexia, dolor torácico, empeoramiento de la enfermedad, astenia, malestar general, sed	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
	Edema laríngeo, angioedema, urticaria	Desconocidos
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama, disfunción eréctil	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Confusión, delirio, despersonalización, agitación, insomnio, nerviosismo	Poco frecuentes

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis.

La sobredosis de Paricalcitol puede conducir a hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia y sobresupresión de la Hormona Paratiroidea (ver ***ADVERTENCIAS***).

En caso de sobredosis, los signos y síntomas de hipercalcemia deben ser monitoreados y reportados por el médico. El tratamiento debe iniciarse según corresponda.

Paricalcitol no se elimina significativamente por diálisis. El tratamiento de los pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en la inmediata reducción de la dosis o la interrupción de la terapia de Paricalcitol e incluye una dieta baja en calcio, retiro de los suplementos de calcio, movilización del paciente, atención a los desequilibrios hidroelectrolíticos, evaluación de las anomalías electrocardiográficas (crítica en pacientes que reciben digitálicos) y hemodiálisis o diálisis peritoneal con un dializado libre de calcio, según sea aconsejable.

Cuando los niveles séricos de calcio se encuentren nuevamente dentro de los límites normales, podrá reanudarse el tratamiento con Paricalcitol a dosis bajas. Si los niveles séricos de calcio persisten elevados, existe un variado grupo de alternativas terapéuticas que pueden ser consideradas. Esto incluye el uso de medicamentos como fosfatos y corticosteroides, así como medidas para inducir la diuresis.

Paricalcitol solución inyectable contiene 30% v/v de Propilenglicol como excipiente. Se han notificado casos aislados de depresión del sistema nervioso central, hemólisis y acidosis láctica como efectos tóxicos asociados a la administración de Propilenglicol en dosis altas. Aunque no son efectos esperados con la administración de Paricalcitol ya que el Propilenglicol se elimina durante el proceso de diálisis, se debe tener en cuenta el riesgo de efectos tóxicos en caso de sobredosificación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez Tel.:

Hospital A. Posadas Tel.:

Hospital Fernández Tel.:

(011) 4962-6666/2247

(011) 4654-6648/ 4658-7777

(011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

PARITOL®/PARICALCITOL 5 mcg/ml: Envases conteniendo 1, 2, 5 o 10 ampollas de 1 ml de solución inyectable, y envases conteniendo 25 ampollas de 1 ml de solución inyectable para uso hospitalario exclusivo.

CONSERVACIÓN

Conservar en su envase original a temperatura entre 15° a 25°C. Después de abrir, usar inmediatamente.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 57.975
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A., Av. Eva Perón 5824, C.A.B.A., Argentina.
Elaborado en: IBC S.A., Chivilcoy N° 304 y Bogotá N° 3912/25, C.A.B.A. y Gral. Martín Rodríguez N° 4085, Ituzaingó, Prov. de Bs. As., Argentina
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

Paraguay: Representado por: KHAIRI S.A., Asunción, Paraguay. Farm. Mirtha Torres. R.P. N° 3057
En caso de sobredosis, concurrir al Hospital más cercano o al Centro Nacional de Toxicología en Emergencias Médicas, sito en Av. Gral. Santos y Teodoro Mongelos. Tel.: 220 418, Asunción, Paraguay.

Paraguay / Rep. Dominicana: Conservar a temperatura ambiente menor a 30°C.