

Biocalcitol® Paricalcitol

Solución inyectable

Vía de administración: IV

Industria Argentina
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN

Cada ampolla contiene:

Paricalcitol	5 mcg
Propilenglicol	300 mg
Alcohol	200 mg
Agua para inyectables c.s.p.	1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antiparatiroideo. Análogo sintético de la vitamina D y del calcitriol.

Código ATC: H05BX02.

INDICACIONES

Biocalcitol® está indicado para la prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

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). Paricalcitol aumenta selectivamente 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 aumenta 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.

Datos clínicos en pediatría

Se evaluó la seguridad y eficacia de paricalcitol, en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, 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 pacientes de menor edad tratados con paricalcitol tenían entre 5 y 12 años. La dosis inicial de paricalcitol en sujetos con niveles basales de hormona paratiroidea intacta (PTH-i) menores a 500 pg/ml fue de 0,04 mcg/kg, 3 veces a la semana. Mientras que en sujetos con niveles basales de PTH-i = 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 PTH-i, calcio, y el producto calcio x fósforo (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 PTH-i, 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 PTH-i. Ninguno de los sujetos del grupo de tratamiento o control desarrolló hipercalcemia. No hay datos disponibles para pacientes menores de 5 años.

Farmacocinética

Distribución

Se ha estudiado la farmacocinética de paricalcitol en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que requerían hemodiálisis. Paricalcitol se administró como inyección intravenosa en bolo. 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 lineal logarítmica con una vida media de unas 15 horas. No se ha observado acumulación de paricalcitol con dosis múltiples.

Eliminación

En voluntarios sanos, se llevó a cabo un estudio con una única inyección intravenosa en bolo de 0,16 mcg/kg de 3H-paricalcitol (n=4), y la radioactividad plasmática se atribuyó a la sustancia inalterada. Paricalcitol se eliminó primariamente por excreción hepatobiliar, ya que un 74% de la dosis radioactiva se recuperó en las heces y sólo un 16% se encontró en orina.

Metabolismo

Se detectaron varios metabolitos desconocidos tanto en orina como en heces, y no se detectó 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. 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE PARICALCITOL EN PACIENTES IRC (DOSIS 0,24 MCG/KG)		
Parámetro	N	Valores (Media ± SD)
Concentración plasmática máxima (C _{max}) 5 minutos después del bolo	6	1850 ± 664 (pg/ml)
Área bajo la curva de 0 a infinito (ABC(0-inf))	5	27382 ± 8230 (pg x h/ml)
Clearance (Cl)	5	0,72 ± 0,24 (l/h)
Volumen de distribución (V _d)	5	6 ± 2 (l)

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.

Datos preclínicos de 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, atrofia tímica en perros, y valores alterados del tiempo de tromboplastina parcial activada (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 post-natal 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.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Biocalcitol® inyectable se administra a través de un acceso de hemodiálisis.

La dosis se adaptará al criterio médico y al cuadro clínico del paciente. Como posología media de orientación, se aconseja:

Adultos

La dosis inicial se debe calcular en base a los niveles basales de la hormona paratiroidea (PHT).

La dosis inicial de paricalcitol se basa en la siguiente fórmula:

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

Biocalcitol® se administra por vía intravenosa (IV) en bolo, con una frecuencia máxima de días alternos, en cualquier momento durante la diálisis.

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

Titulación de dosis

Los niveles aceptados actualmente para el rango de PTH en pacientes con insuficiencia renal terminal sometidos a diálisis no es más de 1,5 a 3 veces el límite superior normal no-urémico, 15,9 a 31,8 pmol/l (150-300 pg/ml), para PTH intacta. Para alcanzar los niveles adecuados de las variables fisiológicas es necesaria una monitorización y titulación individualizada 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. Entonces, se debe reiniciar otra vez la administración de paricalcitol 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 aproximación a la titulación de la dosis:

GUÍA SUGERIDA DE DOSIS (AJUSTE DE DOSIS EN INTERVALOS DE 2 A 4 SEMANAS)	
Nivel de PTHi en relación con el nivel basal	Ajuste de dosis de paricalcitol
Iguals o mayores	Aumentar 2 a 4 microgramos
Disminución < 30%	
Disminución entre el 30% y el 60%	
Disminución > 60%	Disminuir 2 a 4 microgramos
PTHi < 15,9 pmol/l (150 pg/mL)	
1,5 a 3 veces el límite superior del rango normal (150 – 300 pg/ml)	Mantener

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a paricalcitol o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Toxicidad por vitamina D. Hipercalcemia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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 una monitorización y una titulación de la dosis individualizada, 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 con contenido en calcio, la dosis del quelante de fósforo con contenido en calcio debe ser reducida o interrumpida. La toxicidad por digitálicos se potencia por hipercalcemia de cualquier causa, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriban compuestos digitálicos junto con paricalcitol. Debe utilizarse con precaución si se administra paricalcitol junto con ketoconazol. Esta especialidad farmacéutica contiene 20% p/v de etanol (alcohol). Basado en la presencia de alcohol etílico/etanol como excipiente, se deberán tener precauciones en cuanto a personas con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, embarazadas y niños. No administrar en pacientes bajo tratamiento con disulfiram. Cada dosis puede contener hasta 1,6 g de etanol. Esto puede ser perjudicial para casos que sufran alcoholismo. Debe ser tenido en cuenta en embarazadas o mujeres en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo tales como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia. La hipercalcemia crónica puede causar calcificación vascular generalizada y calcificación en otros tejidos blandos.

Interacciones medicamentosas

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 farmacéu

ticas con fosfatos o relacionados 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 del fósforo) no se deben administrar de manera crónica con especialidades farmacéuticas que contengan 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 que contengan vitamina D, porque puede producirse hipermagneemia.

Se sabe que ketoconazol es un inhibidor no selectivo de algunas enzimas del citocromo P-450. 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 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 el ABC se duplicó aproximadamente en presencia de ketoconazol. La vida media de paricalcitol fue de 17 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 mínima amplificación del ABC de paricalcitol en la interacción con ketoconazol no se prevé superior al doble.

La toxicidad por digitálicos se potencia con la hipercalcemia de cualquier causa, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriban digitálicos junto con paricalcitol.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de paricalcitol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Paricalcitol no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

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 de conducir vehículos y operar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos de **Biocalcitol**[®] sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Durante el tratamiento con **Biocalcitol**[®], su capacidad para conducir seguro o utilizar máquinas pesadas puede verse afectada. **Biocalcitol**[®] puede producirle mareos, debilidad y/o somnolencia.

REACCIONES ADVERSAS

Aproximadamente 600 pacientes fueron tratados con paricalcitol en ensayos clínicos en 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, ocurriendo en el 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. Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$); muy raras ($\leq 1/10000$), desconocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema sanguíneo y linfático

Poco frecuentes: anemia, leucopenia, linfadenopatías.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: dolor de cabeza, disgeusia.

Poco frecuentes: coma, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, síncope, mioclonía, hipoestesia, parestesia, mareo.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: glaucoma, conjuntivitis.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: hemorragia rectal, colitis, diarrea, gastritis, dispepsia, distagia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, sequedad de boca, trastornos gastrointestinales.

Desconocida: hemorragia gastrointestinal.

Trastornos cardiovasculares

Poco frecuentes: paro cardíaco, arritmia, aleteo auricular, hipertensión e hipotensión arterial.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: trastornos auditivos

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: edema pulmonar, asma, disnea, epistaxis, tos.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Frecuentes: prurito.

Poco frecuentes: dermatitis bullosa, alopecia, hirsutismo, erupción, hiperhidrosis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Poco frecuentes: artralgia, rigidez articular, dolor de espalda, fasciculaciones musculares, mialgia.

Trastornos endócrinos

Frecuentes: hipoparatiroidismo.

Poco frecuentes: hiperparatiroidismo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Frecuentes: hipercalcemia, hiperfosfatemia.

Poco frecuentes: hiperpotasemia, hipocalcemia, anorexia.

Infecciones

Poco frecuentes: sepsis, neumonía, faringitis, infección vaginal, gripe.

Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido quistes y pólipos)

Poco frecuentes: cáncer de mama.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: trastorno de la marcha, edema periférico, edema, dolor, dolor en el lugar de inyección, piroxia, dolor torácico, empeoramiento de la enfermedad, astenia, malestar general, sed.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: hipersensibilidad.

Desconocidos: edema laríngeo, angioedema, urticaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Poco frecuentes: dolor de mama, disfunción eréctil.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: confusión, delirio, despersonalización, agitación, insomnio, nerviosismo.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: aumento del tiempo de sangrado, aumento de la aspartato aminotransferasa, disminución del peso.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis.

La sobredosis de paricalcitol puede conducir a hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia y exceso de supresión de la hormona paratiroidea.

En caso de sobredosis, los signos y síntomas de hipercalcemia (niveles de calcio séricos) deben ser monitorizados e informados al 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, retirada de los suplementos de calcio, movilización del paciente, atención a los desequilibrios de líquidos y electrolitos, valoración de las anomalías electrocardiográficas (crónica en pacientes que reciben digitálicos) y hemodiálisis o diálisis peritoneal con un dializado libre de calcio, según sea aconsejable. Cuando los niveles de calcio vuelven a sus niveles normales, sólo se debe reiniciar el tratamiento con paricalcitol a dosis bajas. Si persisten los niveles elevados de calcio en sangre, existe un variado grupo de alternativas terapéuticas que se pueden considerar. 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 un Centro de Toxicología, en especial:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:

0800-444-8694

(011) 4962-6666/2247

Centro Nacional de Intoxicaciones:

Hospital A. Posadas:

0-800-333-0160

(011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1, 5, 25 y 50 ampollas de 1 ml, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivo.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente entre 15 °C y 30 °C. No conservar en heladera.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o si observara cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o al laboratorio Bioprofarma Bagó S.A., al teléfono (011) 4016-6200; o vía correo electrónico a farmacovigilancia@bioprofarma.com

Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Gregorio Aráoz de Lamadrid N° 1383/85 y Melchor Gaspar de Jovellanos N° 886, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57771.

Prospecto Aprobado por ANMAT Disp. N° 6920/15.

Código: 620PR

Fecha de última revisión: Junio 2018



Bioprofarma Bagó S.A.

Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina

Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com