FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paricalcitol Teva 1 microgramo cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 1 microgramo de paricalcitol

Excipiente con efecto conocido
Cada cápsula blanda contiene 1.42 mg de etanol

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula de 1 microgramo: cápsula blanda ovalada de color blanquecino a gris, tamaño 3, opaca, rellena de una solución transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Paricalcitol Teva está indicado en pacientes adultos y en pacientes pediátricos desde 10 a 16 años de edad en la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con insuficiencia renal crónica estadios 3 y 4.
Paricalcitol Teva está indicado en pacientes adultos en la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con enfermedad renal crónica estadio 5, en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Enfermedad renal crónica (ERC), estadíos 3 y 4

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

Dosis inicial

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

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

>500 pg/ml (56 pmol/l)	2 microgramos	4 microgramos
* No administrar con una frecuencia superior a la de días alternos		

Ajuste de dosis

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

Tabla 2. Ajuste de dosis

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

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

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

Los niveles séricos de calcio deben ser cuidadosamente monitorizados tras el inicio del tratamiento y durante los periodos de ajuste de dosis. Si se observan hipercalcemia o niveles elevados persistentes del balance calcio-fosfato superior a 55 mg^2/dl^2 (4,4 $mmol^2/l^2$), se debe reducir o retirar la dosis de quelantes de fósforo con contenido en calcio. Como alternativa, la dosis de Paricalcitol Teva se puede reducir o bien interrumpir temporalmente. Si se interrumpe, el tratamiento puede reiniciarse con la dosis menor, cuando los niveles séricos de calcio y del balance calcio-fosfato estén en el rango apropiado.

Enfermedad renal crónica (ERC), estadio 5

Paricalcitol Teva debe administrarse tres veces a la semana en días alternos.

Dosis inicial

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

Ajuste de dosis

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

Ajuste de dosis (microgramos) = nivel de PTHi más reciente (pg/ml)
60

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

ó

Ajuste de dosis (microgramos) = nivel de PTHi más reciente (pmol/l)
7

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

Si el calcio sérico es > 11,0 mg/dl (2,8 mmol/l) o el producto Ca x P es > 70 $mg^{2/}dl^2$ (5,6 $mmol^2/l^2$) o PTHi ≤ 150 pg/ml, la dosis debe disminuirse en 2 a 4 microgramos respecto a la calculada por el nivel de PTHi más reciente/60 (pg/ml) [PTHi/7 (pmol/l). Si se requieren más ajustes, la dosis de las cápsulas de paricalcitol debe reducirse o interrumpirse hasta que estos parámetros se normalicen.

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

Poblaciones especiales

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

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

Población pediátrica:
No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con Paricalcitol Teva cápsulas blandas en niños menores de 10 años.

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

Dosis inicial

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

Titulación de dosis

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

ERC estadio 5

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

Pacientes de edad avanzada:
En general, no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia observada en pacientes geriátricos (65-75 años) respecto a pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores

Forma de administración
Para administración oral. Paricalcitol Teva puede ser tomado con o sin alimentos

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Si se produce una hipercalcemia clínicamente relevante y el paciente está recibiendo quelantes de fósforo con contenido en calcio, la dosis de dichos quelantes debe reducirse o interrumpirse.
La hipercalcemia crónica puede estar asociada con la calcificación vascular generalizada y la calcificación de otros tejidos blandos.

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

La intoxicación digitálica está potenciada por una hipercalcemia de cualquier causa, por lo que se debe tener precaución cuando se receta digitáligos con paricalcitol de forma concomitante (ver sección 4.5).

En pacientes en pre-diálisis, paricalcitol, al igual que otros activadores de los receptores de la Vitamina D, puede incrementar la creatinina sérica (y por lo tanto disminuir la TFG estimada (eTFG) sin cambiar la verdadera tasa de filtración glomerular (TFG)

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe tener precaución si se co-administra paricalcitol con ketoconazol (ver sección 4.5).

Excipientes

Etanol
La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que ketoconazol es un inhibidor no específico de varias enzimas del citocromo P450. Los datos *in vivo* e *in vitro* disponibles sugieren que ketoconazol puede interaccionar con las enzimas responsables del metabolismo de paricalcitol y de otros análogos de Vitamina D. Se debe tener precaución cuando se administre paricalcitol con ketoconazol. Se ha realizado un estudio en individuos sanos basado en el efecto de dosis múltiples de ketoconazol, cuando se administran 200 mg, dos veces al día (BID) y durante 5 días, sobre la farmacocinética de las cápsulas de paricalcitol. La C_{max} de paricalcitol mínimamente se vió afectada, pero se demostró que con la coadministración de ketoconazol prácticamente se doblaba el $AUC_{0-\infty}$ de paricalcitol. El tiempo de vida media de paricalcitol fue de 17 horas en presencia de ketoconazol en comparación con las 9.8 horas de cuando el paricalcitol se administra solo (ver sección 4.4). Los resultados de este estudio indican que tras la administración oral o intravenosa de paricalcitol, no es probable que la amplificación máxima de la AUC_{INF} sea mayor al doble tras la interacción farmacológica con ketoconazol.

No se han realizado estudios de interacciones. La intoxicación digitálica está potenciada por una hipercalcemia de cualquier causa, por lo que se debe tener precaución cuando se receta digitáligos con paricalcitol concomitantemente.

No deben tomarse concomitantemente medicamentos que contengan fosfatos o vitamina D con paricalcitol debido a un mayor riesgo de hipercalcemia y elevación del producto Ca x P (ver sección 4.4).

Dosis elevadas de preparaciones con contenido en calcio o de diuréticos tiázidos pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia.

Las preparaciones con contenido en magnesio (por ejemplo, antiácidos) no deben de administrarse concomitantemente con preparaciones que contengan Vitamina D ya que puede darse una hipermagnesia.

Las preparaciones con contenido en aluminio (por ejemplo, antiácidos, quelantes de fósforo) no deben de administrarse de manera crónica con productos que contengan Vitamina D, ya que puede ocurrir un aumento de los niveles en sangre de aluminio y toxicidad de aluminio en los huesos.

Los medicamentos que alteran la absorción intestinal de vitaminas solubles, como la colesteramina, pueden interferir en la absorción de las cápsulas de paricalcitol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

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

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia

Se desconoce si paricalcitol se elimina en la leche humana. Estudios en animales han demostrado excreción de pequeña cantidades de paricalcitol o de sus metabolitos en la leche materna. La decisión de continuar/interrumpir la lactancia o de continuar/interrumpir la terapia con Paricalcitol Teva debe ser tomada teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con Paricalcitol Teva para la mujer.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Paricalcitol Teva sobre la capacidad para conducir o usar máquinas es insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

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

Listado tabulado de reacciones adversas

Todas las reacciones adversas asociadas con paricalcitol, se muestran en la tabla 3 clasificadas según el sistema MedDRA, término preferente y su frecuencia. Se utilizan los siguientes grupos de frecuencia: muy frecuente (≥1/10); frecuente (≥1/100 a <1/10); poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100); raro (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raro (<1/10.000); desconocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas para paricalcitol en ensayos clínicos y tras la experiencia post-comercialización

Clasificación de órganos del Sistema MeDRA	**Frecuencia***	**Reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Neumonía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida	Angioedema, Edema laríngeo
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipoparatiroidismo
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Hipercalcemia, hiperfosfatemia
	Poco frecuentes	Disminución del apetito, Hipocalcemia
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Mareo, disgeusia, cefalea

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Palpitaciones
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Malestar abdominal, Dolor abdominal superior, Estreñimiento, Diarrea, Sequedad de boca, Reflujo gastroesofágico, Náuseas, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes	Acné, Prurito, Erupción cutánea, Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Poco frecuentes	Espasmos musculares, Mialgia
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuentes	Sensibilidad de la mama
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Astenia, Malestar, Edema periférico, Dolor
Exploraciones complementarias	Frecuentes	Incremento de creatinina sanguínea† , Anomalía de enzimas hepáticas

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

† Esta reacción adversa se ha observado en estudios con pacinetes predializados (ver sección 4.4).

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

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

4.9. Sobredosis

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

El tratamiento de pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en la inmediata reducción de dosis o la interrupción de la terapia de paricalcitol e incluye una dieta baja en calcio, el retiro de los suplementos de calcio, movilización del paciente, la atención al desequilibrio de líquidos y electrolitos, la evaluación de anormalidades electrocardiográficas (crítico en pacientes que toman digitálicos), y la hemodiálisis o la diálisis peritoneal frente a un dializado calcio-libre, como garantía.

Los signos y síntomas de intoxicación por vitamina D asociados con hipercalcemia incluyen:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Iniciales: debilidad, dolor de cabeza, somnolencia, náuseas, vómito, sequedad de boca, estreñimiento, dolor muscular, dolor óseo y sabor metálico.

Tardíos: anorexia, pérdida de peso, conjuntivitis (calcificación), pancreatitis, fotofobia, rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido, BUN elevado, hipercolesterolemia, niveles elevados de AST y ALT , embarazo ectópico, calcificación, hipertensión, arritmias cardiacas, somnolencia, muerte y, raramente, psicosis manifiesta.

Los niveles séricos de calcio deben ser monitorizados con frecuencia hasta alcanzar la normocalcemia.

Paricalcitol no se elimina significativamente por diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes anti-paratiroideos; código ATC: H05BX02

Mecanismo de acción

Paricalcitol es una Vitamina D de origen sintético, biológicamente activa, análoga del calcitriol, que presenta modificaciones en la cadena lateral (D_2) y en el anillo A (19-nor). A diferencia del calcitrol, paricalcitol es un receptor selectivo de vitamina D (RVD). Paricalcitol activa selectivamente los RVD en las glándulas paratiroideas sin producir un incremento de los RVD intestinales y es menos activo sobre la resorción ósea. Paricalcitol también aumenta los receptores sensibles a calcio en las glándulas paratiroideas. Como resultado, paricalcitol reduce los niveles de hormona paratiroidea (PTH) inhibiendo la proliferación paratiroidea y disminuyendo la síntesis y secreción de PTH, con el mínimo impacto en los niveles de calcio y fósforo. Puede actuar directamente en las células óseas para mantener el volumen óseo y mejorar la superficie de mineralización.

Eficacia clínica

Enfermedad renal crónica, estadios 3-4

Estudios pivotales en adultos

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

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La seguridad y eficacia de paricalcitol cápsulas fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas de duración, en pacientes pediátricos de 10 a 16 años con ERC estadios 3 y 4. Un total de 18 pacientes recibieron paricalcitol cápsulas y 18 pacientes recibieron placebo durante la fase ciega del estudio. La edad media de los pacientes fue de 13,6 años, 69% eran varones, 86% caucásicos y 8% asiáticos. Setenta y dos por ciento (72%) de los pacientes tratados con paricalcitol y 89% de los pacientes con placebo completaron el período de tratamiento ciego de 12 semanas.

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

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

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

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

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

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

Enfermedad renal crónica, estadio 5

Estudio pivotal en adultos

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

Datos clínicos pediátricos con paricalcitol inyectable (IV)

La seguridad y eficacia de paricalcitol IV fueron examinados en un estudio de 12 semanas, aleatorio, doble ciego, controlado con placebo de 29 pacientes pediátricos, con edades entre 5 19 años, con enfermedad renal terminal sometidos a hemodiálisis. Los seis pacientes más jóvenes tratados con paricalcitol IV tenían entre 5-12 años de edad. La dosis inicial de paricalcitol IV fue de 0,04 microgramos / kg 3 veces por semana, para un nivel basal de iPTH menor a 500 pg / ml, o de 0,08 microgramos / kg 3 veces a la semana para un nivel basal de iPTH ≥ 500 pg / ml. La dosis de paricalcitol IV fue ajustada en incrementos de 0,04 microgramos / kg sobre la base de los niveles séricos de PTH, calcio, y Ca x P. El 67% de los pacientes tratados con paricalcitol IV y el 14% de los pacientes tratados con placebo completaron el estudio. El 60% de los sujetos del grupo de paricalcitol IV tuvo dos descensos consecutivos del 30% de los niveles basales de iPTH en comparación con el 21% de los pacientes en el grupo placebo. El 71% de los pacientes tratados con placebo abandonaron el tratamiento debido a la elevación excesiva de los niveles de iPTH. Ninguno de los sujetos del grupo de la paricalcitol IV del grupo placebo desarrolló hipercalcemia. No hay datos disponibles para los pacientes menores de 5 años.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La absorción de paricalcitol es buena. En individuos adultos sanos, después de la administración por vía oral de 0,24 microgramos/kg de paricalcitol, la biodisponibilidad absoluta media fue aproximadamente el 72%; la concentración plasmática máxima (C_{max}) fue de 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) a las 3 horas y el área bajo la curva de concentración-tiempo ($AUC0_{-\infty}$) fue 5,25 ng·h/ml (12,60 pmol·h/ml). La biodisponibilidad absoluta media de paricalcitol en pacientes sometidos a hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP) es del 79% y 86%, respectivamente, con un intervalo de confianza al 95% de unión máxima de 93% y 112%, respectivamente. Un estudio de interacción con alimentos en sujetos sanos ha mostrado que tanto la C_{max} como el $AUC_{0-\infty}$ permanecen inalterados cuando se administra paricalcitol con comida rica en grasa en comparación con la administración de paricalcitol en ayunas. Por tanto, paricalcitol cápsulas se puede tomar con o sin alimentos.

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

Distribución

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

Biotransformación

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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

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

Eliminación

El paricalcitol se elimina principalmente por excreción hepatobiliar.

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

Poblaciones especiales

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

Pediatría

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

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

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

Insuficiencia hepática
En un estudio realizado con paricalcitol intravenoso, se comparó el comportamiento de paricalcitol (0,24 mcg/kg) en pacientes con insuficiencia hepática leve (n=5) y moderada (n=5) (de acuerdo con el criterio Child-Pugh) y en sujetos con función hepática normal (n=10). La farmacocinética de paricalcitol libre fue

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

similar en el rango de función hepática evaluado en este estudio. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha estudiado la influencia de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de paricalcitol

Insuficiencia renal

La farmacocinética de paricalcitol se determinó tras la administración de una dosis única en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3 o con insuficiencia renal moderada (n=15, GFR=36,9 a 59,1 ml/min/1,73 m^2), estadio 4 o insuficiencia renal grave (n=14, GFR=13,1 a 29,4 ml/min/1,73 m^2) y estadio 5 o etapa terminal de la enfermedad renal [n=14 en hemodiálisis (HD) y n=8 en diálisis peritoneal (DP)]. De manera similar al $1,25(OH)_2D_3$ endógeno, la farmacocinética de paricalcitol tras la administración oral se modificó significativamente por el daño renal, tal como se muestra en la tabla 5. Los pacientes con ERC en estadios 3, 4 y 5 mostraron una CL/F disminuida y un incremento de la semivida en comparación con los resultados obtenidos con individuos sanos.

Tabla 5. Comparación de la Media ± SD de parámetros farmacocinéticos en los diferentes estadios de Insuficiencia Renal frente Individuos sanos

Parámetros farmacocinéticos	**Individuos sanos**	**ERC Estadio 3**	**ERC Estadio 4**	**ERC Estadio 5**	
				HD	**DP**
n	25	15	14	14	8
Dosis (microgramos/kg)	0.240	0.047	0.036	0.240	0.240
CL/F (L/h)	3.6 ± 1.0	1.8 ± 0.5	1.5 ± 0.4	1.8 ± 0.8	1.8 ± 0.8
$t_{½}$(h)	5.9 ± 2.8	16.8 ± 2.6	19.7 ± 7.2	13.9 ± 5.1	17.7 ± 9.6
f_u^* (%)	0.06 ± 0.01	0.06 ± 0.01	0.07 ± 0.02	0.09 ± 0.04	0.13 ± 0.08
* Determinado a una concentración de 15 nM de paricalcitol					

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

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

Paricalcitol no afectó a la fertilidad en ratas, y no hubo evidencia de actividad teratogénica en ratas o conejos. Dosis altas de otras preparaciones de vitamina D administradas durante el embarazo en animales, produjeron teratogénesis. Se ha demostrado que paricalcitol administrado a dosis tóxicas para la madre,

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

afecta a la viabilidad fetal y produce un aumento significativo de la mortalidad peri y postnatal de ratas recién nacidas.

Paricalcitol no mostró potencial genotóxico en una serie de ensayos de toxicidad genética *in vitro* e *in vivo*.

Estudios de carcinogénesis en roedores no indicaron ningún riesgo específico para el uso humano.

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de las cápsulas:

Triglicéridos de cadena media
Etanol anhidro
Butilhidroxitolueno (E321)

Componentes de la envoltura de la cápsula:

1 microgramo
Gelatina
Glicerol
Agua purificada
Dióxido de Titanio (E171)
Óxido de hierro negro (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años
Usar en 10 semanas, tras la apertura del frasco

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar por encima de 25ºC.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE cerrados con tapón de rosca de polipropileno y con desecante en su interior conteniendo 28 o 30 cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial para su conservación

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/ Anabel Segura, 11
Edificio Albatros B, 1ª planta,
Alcobendas, 28108 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Paricalcitol Teva 1 microgramo cápsulas blandas EFG: 76.707
Paricalcitol Teva 2 microgramos cápsulas blandas EFG: 76.708

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

Fecha de la primera autorización: Enero 2013
Renovación de la autorización: Noviembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Enero 2023

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios