

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Pleopar 1 microgramo cápsulas blandas EFG

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 1 microgramo de paricalcitol

**Excipientes con efecto conocido:** cada cápsula blanda contiene 1,42 microgramos de etanol anhidro.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsula de 1 microgramo: blandas, ovaladas, de color gris, tamaño 2.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Pleopar 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 enfermedad renal crónica, estadios 3 y 4.

Pleopar está indicado en pacientes adultos en la prevención y tratamiento de hiperparatiroidismo secundario asociado con enfermedad renal crónica estadio 5, en pacientes sometidos a hemodiálisis o a diálisis peritoneal.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Posología

##### **Enfermedad renal crónica (ERC), estadios 3 y 4**

Pleopar 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)

<b>Tabla 1. Dosis inicial</b>		
<b>Niveles basales PTHi</b>	<b>Régimen diario</b>	<b>Régimen de tres dosis semanales*</b>
≤ 500pg/mL (56 pmol/l)	1 microgramo	2 microgramos
> 500pg/mL (56 pmol/l)	2 microgramo	4 microgramos
*No administrar con una frecuencia superior a la de días alternos		

## Titulación 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.

<b>Tabla 2. Ajuste de dosis</b>		
Niveles de PTHi comparados con niveles basales	Ajuste de dosis en intervalos de 2 a 4 semanas	
	Régimen diario	Régimen de tres dosis semanales <sup>1</sup>
Iguales o aumentados	Incrementar 1 microgramo	Incrementar
Disminuidos < 30%		2 microgramos
Disminuidos $\geq 30\%$ , $\leq 60\%$	Mantener	Mantener
Disminuidos > 60 %	Disminuir <sup>2</sup>	Disminuir <sup>2</sup>
PTHi < 60 pg/ml (7 pmol/l)	1 microgramo	2 microgramo

<sup>1</sup>Para ser administrada con una frecuencia no superior a la de días alternos

<sup>2</sup>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 monitorizarse cuidadosamente al inicio del tratamiento y durante los periodos de titulación de dosis. En caso de aparición de hipercalcemia o niveles elevados persistentes del balance calcio-fosfato superior a 55 mg<sub>2</sub>/dl<sub>2</sub> (4,4 mmol<sub>2</sub>/l<sub>2</sub>), se debe reducir o retirar la dosis administrada de quelantes de fósforo con contenido en calcio. Como alternativa, la dosis de Paricalcitol Vir se puede reducir o bien interrumpir temporalmente. Si se interrumpe, el tratamiento debe reiniciarse con la dosis menor, cuando los niveles séricos de calcio y del balance calcio-fósforo estén en el rango apropiado.

## Enfermedad renal crónica, estadio 5

Pleopar debe administrarse tres veces a la semana en días alternos.

### Dosis inicial

La dosis inicial de Paricalcitol Vir en microgramos se debe calcular en función de los niveles basales de hormona paratiroidea intacta (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 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

ó

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

Los niveles séricos de calcio y fósforo deben monitorizarse cuidadosamente al inicio del tratamiento, durante los periodos de titulación 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<sub>2</sub>/dl<sub>2</sub> (5,6 mmol<sub>2</sub>/l<sub>2</sub>) o PTHi  $\leq$  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 ECR en estadios 3 y 4 y hiperparatiroidismo secundario. Basándose en la literatura publicada, la dosis inicial y el ajuste de dosis para pacientes trasplantados con ERC en estadios 3 y 4 y hiperparatiroidismo secundario es la misma que se usa en los pacientes no trasplantados con ERC en estadios 3 y 4 y 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 de Pleopar cápsulas blandas en niños menores de 10 años (ver sección 5.1)

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*

Las dosis posteriores deben calcularse de manera individualizada en función de los niveles plasmáticos de 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 Pleopar 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 la obtenida en pacientes más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad en algunos individuos mayores

## Forma de administración

Pleopar puede administrarse con o sin alimentos

### **4.3. Contraindicaciones**

Pleopar 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 causar 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 toxicidad de los compuestos digitálicos se potencia con cualquier tipo de hipercalcemia, por lo que hay que tener especial precaución al prescribir de forma concomitante digitálicos y paricalcitol (ver sección 4.5).

En pacientes pre-dializados, paricalcitol, al igual que otros activadores de los receptores de la Vitamina D, puede incrementar la creatinina sérica (y por lo tanto disminuir el índice de filtración glomerular estimado (eGFR) sin modificar el índice de filtración glomerular real.

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

#### *Advertencia sobre excipientes:*

Este medicamento contiene 0,55% de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 1,42 mg por cápsula.

### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

**Ketoconazol:** 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 junto con ketoconazol. Se ha estudiado el efecto que tiene la administración de dosis múltiples de 200 mg de ketoconazol, administradas dos veces al día durante 5 días en sujetos sanos, sobre la farmacocinética de las cápsulas de paricalcitol. La  $C_{max}$  de paricalcitol se modificó mínimamente, pero el  $AUC_{0-\infty}$  fue aproximadamente el doble en presencia de ketoconazol. La semivida de paricalcitol fue de 17 horas en presencia de ketoconazol en comparación a las 9,8 horas resultantes de la administración de paricalcitol en monoterapia (ver sección 4.4, Precauciones). Los resultados de este estudio indican que después de una administración oral o intravenosa de paricalcitol, no es probable que la amplificación máxima de la  $AUC_{INF}$  de paricalcitol producida por una interacción con ketoconazol sea mayor del doble.

No se han realizado estudios específicos de interacciones. La toxicidad de los compuestos digitálicos está potenciada por cualquier tipo de hipercalcemia, por lo que se debe tener un especial cuidado al prescribir de forma concomitante digitálicos y paricalcitol.

No se debe tomar paricalcitol con 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 altas de preparaciones con contenido en calcio o de diuréticos tiazídicos pueden aumentar el riesgo de que se produzca hipercalcemia.

Los preparados que contienen magnesio (p.ej., antiácidos) no deben administrarse concomitantemente con preparaciones que contengan Vitamina D debido a que puede producirse una hipermagnesemia.

Las preparaciones que contienen aluminio (p.ej., antiácidos, quelantes de fosfato) no deben 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 ósea por aluminio.

Los medicamentos que alteran la absorción intestinal de vitaminas liposolubles, como la colestiramina, 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.

##### Lactancia

Se desconoce si paricalcitol se elimina en la leche humana. Estudios en animales han demostrado excreción de pequeñas 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 debe ser tomada teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia con este medicamento para la madre.

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de paricalcitol sobre la capacidad para conducir y utilizar 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 estadios 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 estadio 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 estadios 3 y 4 y estadio 5, la incidencia de hipercalcemia fue 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 este medicamento se muestran en la Tabla 3 clasificadas según el sistema MeDRA, término preferente y su frecuencia. Se utilizan los siguientes grupos de frecuencia: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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

<b>Clasificación de órganos del Sistema MeDRA</b>	<b>Frecuencia*</b>	<b>Reacción adversa</b>
Infecciones e infestaciones	Poco frecuentes	Neumonía
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes	Hipersensibilidad
	Frecuencia no conocida	Angioedema, edema laríngeo
Trastornos endocrinos	Poco frecuentes	Hipoparatoridismo
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
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 del producto calcio fosfato
	Poco 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 pacientes 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 cápsulas puede producir hipercalcemia, hipercalcúria, hiperfosfatemia, y una supresión excesiva de la hormona paratiroidea. El consumo elevado de calcio y fosfato junto con paricalcitol cápsulas puede producir anomalías similares.

El tratamiento de pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en reducir la dosis o interrumpir el tratamiento de paricalcitol de forma inmediata, instaurar una dieta pobre en calcio, suprimir la administración de suplementos de calcio, movilizar al paciente, prestar atención a los desequilibrios de electrolitos y fluidos, valorar de las anomalías en el electrocardiograma (críticas en pacientes que reciben digitálicos), y llevar a cabo hemodialis o diálisis peritoneal frente al dializado libre de calcio, según se requiera.

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

Tempranos: 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, calcificaciones ectópicas, hipertensión, arritmias cardíacas, 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<sub>2</sub>) y en el anillo A (19-nor). A diferencia del calcitriol, paricalcitol es un activador selectivo de los receptores de la 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. La corrección de niveles anormales de PTH, con normalización de la homeostasis de calcio y fósforo, puede prevenir o tratar la osteodistrofia metabólica asociada con la enfermedad renal crónica.

#### **Eficacia clínica y seguridad**

##### **Enfermedad renal crónica, estadios 3-4**

##### **Estudios pivotaes 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 alcanzó 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

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. La 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 18 microgramos tres veces por semana, la dosis máxima administrada fue 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  $\geq 30\%$  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.

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

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

Durante la fase ciega, la diferencia entre los grupos en el cambio medio desde la basal de PTHi en 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**

Estudios pivotaes en adultos

La variable principal de eficacia del estudio consistente en, al menos dos reducciones consecutivas  $\geq 30\%$  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 clínico pediátricos con paricalcitol inyectable**

Se examinó la seguridad y eficacia de paricalcitol en un ensayo controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado de 12 semanas de duración en 29 pacientes pediátricos de 5 a 19 años con insuficiencia renal terminal y sometidos a hemodialisis. Los seis pacientes más jóvenes incluidos en el estudio tenían unas edades comprendidas entre los 5 y 12 años.. Las dosis iniciales de paricalcitol inyectable fueron 0,04 microgramos/kg tres veces por semana, con niveles basales de PTHi inferiores a 500 picogramos/ml, o bien 0,08 microgramos/kg 3 veces por semana con niveles basales de PTHi iguales o mayores de 500 picogramos/ml, respectivamente. La dosis de paricalcitol inyectable se ajustó en incrementos de 0,04 microgramos/kg en base a los niveles séricos de PTHi, calcio y producto Ca x P. El 67 % de los pacientes tratados con paricalcitol y el 14 % de los pacientes tratados con placebo completaron el ensayo. El 60 % de los pacientes del grupo tratado con paricalcitol inyectable tuvieron 2 descensos consecutivos del 30 % en los niveles basales de PTHi comparado con el 21 % de los pacientes en el grupo placebo. El 71 % de los pacientes del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido a que presentaron elevaciones excesivas en los niveles séricos de PTHi. Ninguno de los pacientes incluidos en los grupos de paricalcitol inyectable y placebo desarrollaron hipercalcemia. No hay datos disponibles para pacientes menores de 5 años

## **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

### **Absorción**

La absorción de paricalcitol es buena. En individuos 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 ( $AUC_{0-\infty}$ ) 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 sanos, el volumen medio aparente de distribución fue de 34 litros.

## Biotransformación

Tras la administración oral de una dosis de 0,48 microgramos/kg de  $^3H$ -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

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.

### *Población pediátrica*

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  $C_{max}$  fue de  $0,12 \pm 0,06$  ng/ml y el  $AUC_{0-\infty}$  fue de  $2,63 \pm 0,76$  ng·h/ml. En los pacientes pediátricos con ERC en estadio 4, la  $C_{max}$  fue de  $0,14 \pm 0,05$  ng/ml y el  $AUC_{0-\infty}$  fue de  $3,12 \pm 0,91$  ng·h/ml. El  $t_{1/2}$  de paricalcitol en pacientes pediátricos con ERC en estadios 3 y 4 fue de  $13,3 \pm 4,3$  horas y  $15,2 \pm 4,4$  horas, respectivamente.

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

*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 farmacocinético 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 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<sup>2</sup>), estadio 4 o insuficiencia renal grave (n=14, GFR=13,1 a 29,4 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 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 enfermedad renal crónica 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
$t_{1/2}$ (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 estadíos 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, 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 (BHT) (E321)

#### Componentes de la envoltura de la cápsula:

Gelatina  
Glicerol anhidro  
Dióxido de Titanio (E171)  
Óxido de hierro negro (E172)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

2 años

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

Pleopar está disponible en cajas, conteniendo blisters PVC/PE/PVDC-aluminio con 28 cápsulas blandas.

### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su conservación

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Industria Química y Farmacéutica VIR, S.A.  
C/Laguna 66-70. Polígono Industrial Urtinsa II.  
28923 Alcorcón (Madrid)  
España

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Septiembre 2019

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**