

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paricalcitol NORMON 2 microgramos/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mililitro de solución inyectable contiene 2 microgramos de paricalcitol.
Cada ampolla de 1ml contiene 2 microgramos de paricalcitol.

Excipientes con efecto conocido

Cada ampolla de 1 ml contiene 100 mg de etanol y 400 mg de propilenglicol (E-1520)

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución acuosa, transparente e incolora y libre de partículas visibles.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Paricalcitol está indicado en la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis.

4.2. Posología y forma de administración

Paricalcitol NORMON solución inyectable se administra a través de un acceso de hemodiálisis.

Adultos

1) *La dosis inicial se debe calcular en base a los niveles basales de la hormona paratiroidea (PTH)*

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

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

ó

$$= \frac{\text{nivel basal de PTH intacta en pg/ml}}{80}$$

y administrado 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 µg.

2) *Titulación de dosis*

Los niveles aceptados actualmente para el rango de PTH en sujetos 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 $\text{Ca} \times \text{P}$ corregido, elevado de forma persistente, mayor de $5,2 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ($65 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$), 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
Iguales o mayores	Aumentar 2 a 4 microgramos
Disminución < 30%	
Disminución = 30% y = 60%	Mantener
Disminución > 60%	Disminuir 2 a 4 microgramos
PTHi < 15,9 pmol/l (150 pg/mL)	

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

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica (0-18 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Paricalcitol NORMON en niños. No se dispone de datos en niños menores de 5 años. Los datos actualmente disponibles en pacientes pediátricos se incluyen en la *sección 5.1*.

Población geriátrica (> 65 años)

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

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a paricalcitol o a alguno de los excipientes.
Toxicidad por Vitamina D.
Hipercalcemia.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 (ver sección 4.5).

Debe utilizarse con precaución si se administra paricalcitol junto con ketoconazol (ver sección 4.5).

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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 12,7% de etanol que equivale a una cantidad de 100 mg por ampolla. La cantidad en ampolla de este medicamento es equivalente a menos de 2,5 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene 400 mg de propilenglicol en cada ampolla, equivalente a 400 mg/ml.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

No se debe tomar paricalcitol junto con especialidades farmacéuticas con fosfatos o relacionados con la Vitamina D, ya que hay un mayor riesgo de hipercalcemia y elevación del producto CaxP.

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

Las preparaciones que contienen aluminio (por ejemplo, antiácidos, quelantes de fósforo) no se deben administrar de manera crónica con especialidades farmacéuticas de vitamina D, ya que pueden aumentar los niveles de aluminio en sangre y la toxicidad ósea por aluminio.

Los preparados que contienen magnesio (por ejemplo antiácidos) no deben administrarse de forma conjunta con preparados de vitamina D, porque puede darse hipermagnesemia.

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 interaccionar con enzimas responsables del metabolismo de paricalcitol y otros análogos de vitamina D. Se debe tener precaución al administrar paricalcitol con ketoconazol (ver sección 4.4). Se ha estudiado en sujetos sanos, el efecto de dosis múltiples de 200 mg de ketoconazol administrado dos veces al día, durante 5 días, sobre la farmacocinética de las cápsulas de paricalcitol. La C_{max} de paricalcitol fue afectada en grado mínimo, pero la AUC₀₋₈ se duplicó aproximadamente en presencia de ketoconazol. La semivida media de paricalcitol fue de 17,0 horas en presencia de ketoconazol comparado con 9,8 horas cuando paricalcitol se administró solo. Los resultados de este estudio indican que tras la administración oral de paricalcitol la máxima amplificación del AUC₈ 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 (ver sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (ver sección 4.4).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de paricalcitol en mujeres embarazadas. Estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (véase *sección 5.3*). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Paricalcitol NORMON 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.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. 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, dándose en el 4,7 % de los pacientes. La hipercalcemia es dependiente del nivel de sobreesupresión de la PTH y se puede disminuir con una titulación adecuada de la dosis.

Los acontecimientos adversos posiblemente relacionados con paricalcitol, tanto clínicos como de laboratorio, se clasifican según el sistema MedDRA por órganos y sistemas, término preferente y frecuencia.

Se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raras ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$, desconocidas (no pueden ser estimadas a partir de los datos disponibles).

Sistema	Término Preferente	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Aumento del tiempo de sangrado, aumento de la aspartato aminotransferasa, anomalías de laboratorio, disminución de peso	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, arritmia, aleteo auricular	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucopenia, linfadenopatía	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, disgeusia	Frecuentes
	Coma, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, síncope, mioclonía, hipoestesia, parestesia, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del	Trastornos del oído	Poco frecuentes

laberinto		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema pulmonar, asma, disnea, epistaxis, tos	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, colitis, diarrea, gastritis, dispepsia, disfagia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, sequedad de boca, trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes
	Hemorragia gastrointestinal	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuentes
	Dermatitis bullosa, alopecia, hirsutismo, erupción, hiperhidrosis	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, rigidez articular, dolor de espalda, fasciculaciones musculares, mialgia	Poco frecuentes
Trastornos endocrinos	Hipoparatiroidismo	Frecuentes
	Hiperparatiroidismo	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipercalcemia, hiperfosfatemia	Frecuentes
	Hiperpotasemia, hipocalcemia, anorexia	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Sepsis, neumonía, faringitis, infección vaginal, gripe, infecciones	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluido quistes y pólipos)	Cáncer de mama	Poco frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión, hipotensión	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Trastorno de la marcha., edema periférico, dolor, dolor en el lugar de inyección, pirexia, dolor torácico, empeoramiento de la enfermedad, astenia, malestar general, sed	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
	Edema laríngeo, angioedema, urticaria	Desconocidos
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Dolor de mama, disfunción eréctil	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Confusión, delirio, despersonalización, agitación, insomnio, nerviosismo	Poco frecuentes

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar las 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 : www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

La sobredosis de paricalcitol puede conducir a hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia y exceso de supresión de la hormona paratiroidea (ver sección 4.4).

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 (crítica 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, solo 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 NORMON solución inyectable contiene 38,6% 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 NORMON 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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agente antiparatiroideo, Código ATC: H05BX02

Mecanismo de acción

Paricalcitol es una Vitamina D biológicamente activa, análoga del calcitriol, de origen sintético, con modificaciones en la cadena lateral (D2) y en el anillo A (19-nor) permitiendo una activación selectiva 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 sujetos de menor edad tratados con paricalcitol tenían entre 5 y 12 años. La dosis inicial de paricalcitol en sujetos con niveles basales de iPTH menores de 500 pg/ml fue de 0,04 mcg/kg, 3 veces a la semana.

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

5.2. Propiedades farmacocinéticas

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 microgramos/kg, las concentraciones de paricalcitol disminuyeron rápidamente; después de esto, las concentraciones de paricalcitol descendieron de forma lineal logarítmica con una semivida 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 microgramos/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 µg/kg)		
Parámetro	N	Valores (Media ± SD)
C _{max} (5 minutos después del bolo)	6	1.850 ± 644 (pg/ml)
AUC ₀₋₈	5	27.382 ± 8.230 (pg•hr/ml)
CL	5	0,72 ± 0,24 (l/hr)
V _{ss}	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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

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

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

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Etanol (12,7 % v/v)
Propilenglicol (E-1520) (38,6 % v/v)
Agua para preparaciones inyectables.

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Propilenglicol interacciona con heparina y neutraliza sus efectos. Paricalcitol NORMON solución inyectable contiene propilenglicol como excipiente y debe administrarse a través de un puerto diferente al de la heparina.

6.3. Periodo de validez

2 años.
Tras la apertura, utilizar inmediatamente.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada ampolla de vidrio tipo I contiene 1ml de solución inyectable.

Las presentaciones de Paricalcitol NORMON son: Envase conteniendo 5 ampollas de 1ml de solución inyectable.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para ver el contenido de partículas y decoloración antes de su administración. La solución es transparente e incolora.

De un solo uso. Se debe desechar la cantidad que no se utilice.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realiza de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Normon, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Julio 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO