

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Paricalcitol NORMON 1 microgramo cápsulas blandas EFG
Paricalcitol NORMON 2 microgramos cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene:

	Paricalcitol	Excipientes (Etanol)
Paricalcitol NORMON 1 microgramo	1 microgramo	0,7 mg
Paricalcitol NORMON 2 microgramos	2 microgramos	1,4 mg

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 blanco o casi blanco, rellena de una solución transparente.

Cápsula de 2 microgramos: cápsula blanda ovalada de color rojo, rellena de una solución transparente.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Paricalcitol NORMON está indicado en la prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con insuficiencia renal crónica (enfermedad renal crónica, estadíos 3 y 4) y fallo renal crónico (enfermedad renal crónica estadío 5), en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal.

4.2 Posología y forma de administración

Paricalcitol NORMON se puede tomar con o sin alimentos.

Enfermedad renal crónica (ERC), estadíos 3 y 4

Paricalcitol NORMON 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 (PTH).

Tabla 1. Dosis inicial

Niveles basales PTHi	Régimen diario	Régimen de tres dosis semanales*
=500 pg/mL (56 pmol/L)	1 microgramo	2 microgramos
>500 pg/mL (56 pmol/L)	2 microgramos	4 microgramos

* No administrar con una frecuencia superior a la de días alternos

Titulación de la 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 la titulación de la dosis.

Tabla 2. Titulación de la 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%	Mantener	Mantener
Disminuidos =30%, =60%	Disminuir ²	Disminuir ²
Disminuidos >60%	1 microgramo	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 monitorizarse cuidadosamente al inicio del tratamiento y durante los períodos de titulación de dosis. En caso de aparición de hipercalcemia o de niveles elevados persistentes del balance calcio-fósforo superior a 55 mg/dl² (4,4 mmol²/l²), se debe reducir o retirar la dosis administrada de quelantes de fósforo con contenido en calcio. Como alternativa, la dosis de paricalcitol NORMON 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, estadío 5

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

Dosis inicial

La dosis inicial de paricalcitol NORMON 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.

Titulación de dosis

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

$$\text{Dosis titulación (microgramos)} = \frac{\text{nivel de PTHi más reciente (pg/ml)}}{60}$$

o

$$\text{Dosis titulación (microgramos)} = \frac{\text{nivel de PTHi más reciente (pmol/l)}}{7}$$

Los niveles séricos de calcio y fósforo deben monitorizarse cuidadosamente al inicio del tratamiento, durante los períodos 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 mg²/dl² (5,6 mmol²/l²) 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 mas 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 de titulación más moderada.

Poblaciones especiales

Insuficiencia hepática:

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

No se dispone de datos de pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 5.2).

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y eficacia del tratamiento con paricalcitol cápsulas en pacientes pediátricos (ver sección 5.1).

Población geriátrica:

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.

4.3 Contraindicaciones

Paricalcitol no se debe administrar a pacientes con evidencia de toxicidad por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a paricalcitol o a alguno de los excipientes de este medicamento.

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. 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). Se debe tener precaución al coadministrar paricalcitol junto con ketoconazol (ver sección 4.5).

Advertencia sobre excipientes:

1 microgramo: Este medicamento contiene 0,31% de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 0,7 mg por dosis.

2 microgramos: Este medicamento contiene 0,45% de etanol (alcohol), esta pequeña cantidad se corresponde con 1,4 mg por dosis.

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 Cmax de paricalcitol se modificó mínimamente, pero el AUC₀₋₈ 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 interacción. La toxicidad de los compuestos digitalicos 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 junto con paricalcitol, debido a que se produce un aumento del riesgo de padecer hipercalcemia y de elevación del producto Ca x P.

Dosis altas de preparados que contienen calcio o diureticos tiazídicos pueden aumentar el riesgo de que se produzca hipercalcemia.

Los preparados que contienen magnesio (e.j. antiácidos) no deben tomarse junto con preparaciones de vitamina D, debido a que puede producirse hipermagnesemia.

Los preparados que contienen aluminio (e.j. antiácidos, quelantes de fósfato) no se deben administrar de forma crónica con medicamentos que contengan vitamina D, porque puede producirse un aumento de los niveles de aluminio en sangre y toxicidad ósea por aluminio.

Los medicamentos que alteran la absorción intestinal de las vitaminas liposolubles, tales como la colestiramina, pueden interferir con la absorción de paricalcitol.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 mostraron la excreción de pequeñas cantidades de paricalcitol o sus metabolitos en la leche materna. Se debe tomar una decisión respecto a continuar/interrumpir el tratamiento con paricalcitol teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento con paricalcitol para la madre.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios acerca de los efectos sobre la capacidad para conducir o usar máquinas, sin embargo es esperable que los efectos del paricalcitol sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas sean insignificantes.

4.8 Reacciones adversas

Enfermedad renal crónica, estadíos 3 y 4

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 con enfermedad renal crónica en estadíos 3 y 4. En la incidencia de hipercalcemia, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con paricalcitol y los pacientes tratados con

placebo, paricalcitol (2/106, 2%) vs. placebo (0/111, 0%). Tampoco se encontraron en relación con el balance calcio-fósforo elevado, paricalcitol (13/106, 12%) vs. placebo (7/111, 6%).

La reacción adversa notificada con mayor frecuencia en pacientes tratados con paricalcitol fue la erupción cutánea, observada en un 2% de los pacientes.

Todas las reacciones adversas, tanto clínicas como de laboratorio, definidas como al menos posiblemente relacionadas 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), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3. Reacciones adversas notificadas en ensayos clínicos con ERC en estadios 3 y 4

Clasificación de órganos del sistema MedRa	Término preferente	Frecuencia
Exploraciones complementarias	Alteraciones en la enzimas hepáticas	Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Mareo Disgeusia	Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Molestias estomacales Estreñimiento Sequedad de boca	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Erupción cutánea Prurito Urticaria	Frecuente Poco frecuente Poco frecuente
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Espasmos musculares	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Poco frecuente

Enfermedad renal crónica, estadio 5

La seguridad de las cápsulas de paricalcitol ha sido evaluada en un ensayo clínico multicéntrico de 12 semanas de duración, doble ciego y controlado frente a placebo que incluyó 88 pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 5. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con paricalcitol y los pacientes tratados con placebo en la incidencia de hipercalcemia de paricalcitol (1/61, 2%) frente a placebo (0/26, 0,0%), o del balance calcio-fósforo elevado de paricalcitol (6/61, 10%) frente a placebo (1/26,4%).

Todos los efectos adversos, tanto clínicas como de laboratorio, definidos como al menos posiblemente relacionados con paricalcitol, se muestran en la tabla 4 clasificados 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 (=1/1000 a =1/100); raro (=1/10000 a <1/1000); muy raro (<1/10000); desconocidos (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4. Reacciones adversas notificadas en el ensayo clínico pivotal de Fase III en enfermedad renal crónica estadio 5

Clasificación de órganos del sistema MedRa	Término preferente	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	Mareo	Frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Reflujo gastroesofágico	Frecuente Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Frecuente
Trastornos metabólicos y	Hipercalcemia	Frecuente

nutricionales	Hipocalcemia Disminución de apetito	Frecuente Frecuente
Trastornos del sistema reproductor y de mamas	Dolor de mamas	Frecuente

Se han recogido las siguientes reacciones adversas en ensayos clínicos realizados con paricalcitol solución inyectable y en post-marketing:

Sistema	Término preferente	Frecuente
Exploraciones complementarias	Aumento del tiempo de sangrado, aumento de la aspartato aminotransferasa, anomalías de laboratorio, disminución de peso	Poco frecuentes
	Incremento de la creatinina sanguínea*	Poco frecuentes
Trastornos cardíacos	Paro cardíaco, arritmia, aleteo auricular	Poco frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia, leucopenia, linfoadenopatía	Poco frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, disgeusia	Frecuentes
	Coma, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, sícope, mioclonía, hipoestesia, parestesia, mareo	Poco frecuentes
Trastornos oculares	Glaucoma, conjuntivitis	Poco frecuentes
Trastornos del oído y del laberinto	Trastornos del oído	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Edema pulmonar, asma, disnea, epistaxis, tos	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Hemorragia rectal, colitis, diarrea, gastritis, dispepsia, disfagia, dolor abdominal, estreñimiento, náuseas, vómitos, sequedad de boca, trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes
	Hemorragia gastrointestinal	Desconocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuentes
	Dermatitis bullosa, alopecia, hirsutismo, erupción, hiperhidrosis	Poco frecuentes
Trastornos musculosqueléticos 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, Hiperoxofatemia	Frecuentes
	Hiperpotasemia, hipocalcemia, anorexia	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Sepsis, neumonía, faringitis, infección vaginal, gripe	Poco frecuentes
Neoplasias benignas, malignas	Cáncer de mama	Poco frecuentes

y no especificadas (incluido quistes y pólipos)		
Trastornos vasculares	Hipertensión, hipotensión	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración.	Trastorno de la marcha., edema periférico, edema, dolor, dolor en el lugar de inyección, pirexia, dolor torácico, empeoramiento de la enfermedad, astenia, malestar general, sed	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad Edema laríngeo, angioedema, urticaria	Poco frecuentes Desconocido
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

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

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, hipercalciuria, 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 con 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 las anormalidades en el electrocardiograma (críticas en pacientes que reciben digitálicos), y llevar a cabo hemodialisis o diálisis peritoneal frente al dializado libre de calcio, según se requiera.

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

Tempranos: debilidad, dolor de cabeza, somnolencia, náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, mialgia, ostalgia y gusto metálico.

Tardíos: anorexia, pérdida de peso, conjuntivitis (calcificaciones), pancreatitis, fotofobia, rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido, BUN elevado, hipercolesterolemia, AST y ALT elevadas, calcificaciones ectópicas, hipertensión, arritmias cardíacas, somnolencia, muerte y raramente, psicosis manifiesta.

Los niveles de calcio sérico deben ser monitorizados con frecuencia hasta que se alcance la normocalcemia.

Paricalcitol no se elimina de forma significativa mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes anti-paratiroides; 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 (D2) y en el anillo A (19-nor). A diferencia de calcitriol, paricalcitol es un activador selectivo de los receptores de la Vitamina D (RVD). Paricalcitol aumenta selectivamente los RVD en las glándulas paratiroides sin producir un incremento de los RVD intestinales y es menos activa en la resorción ósea. Paricalcitol también aumenta los receptores sensibles a 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 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

Enfermedad renal crónica, estadios 3-4

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 frente al 13% de los pacientes tratados con placebo ($p<0,001$). En los pacientes tratados con paricalcitol 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 en comparación con los pacientes tratados con placebo. Un número significativamente mayor de pacientes tratados con paricalcitol frente a los tratados con placebo, experimentaron una disminución de las proteínas urinarias, determinadas con tiras semicuantitativas.

Enfermedad renal crónica, estadio 5

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 en pediatría con Paricalcitol inyectable

Se examinó la seguridad y eficacia de paricalcitol inyectable 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 hemodiálisis. 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 IV 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 (Cmax) fue de 0,630 ng/ml (1,512 pmol/ml) a las 3 horas y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC₀₋₈) 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 el intervalo de confianza al 95% de unión máxima de 93% y 112%, respectivamente. Un estudio de interacción con alimentos en sujetos sanos han mostrado que tanto la Cmax como el AUC₀₋₈ permanecen inalterados cuando se administra paricalcitol con comida rica en grasa en comparación con la administración de paricalcitol en ayunas.

Por tanto, paricalcitol NORMON cápsulas se puede tomar con o sin alimentos.

La Cmax y AUC₀₋₈ 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 alcanza 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, fue 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 aparente de distribución medio fue de 34 litros.

Metabolismo y Excreción

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 excreto 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 vivo* 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 24(R)-hidroxilación, así como 24,26- y 24,28-dihidroxilación y 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

Ancianos

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

Pediatria

No se ha estudiado la farmacocinética de paricalcitol en pacientes menores de 18 años.

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 m²), estadio 4 o insuficiencia renal grave (n=14, GFR=13,1 a 29,4 ml/min/1,73 m²) 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)2D3 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 versus 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
fu* (%)	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 las cápsulas de paricalcitol por vía oral, el perfil farmacocinético de paricalcitol en enfermedad renal crónica, fue comparable en los estadios de 3 a 5. Por tanto, no se requiere un ajuste de dosis diferente a los anteriormente recomendados (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 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. 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 ein 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

Butilhidroxitolueno

Componentes de la envoltura de la cápsula:

1 microgramo

Gelatina

Glicerol

Agua purificada

Dióxido de Titanio (E171)

2 microgramos

Gelatina

Glicerol

Agua purificada

Dióxido de Titanio (E171)

Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase con 28 cápsulas blandas. Envases tipo blister de PVDC/PVC-aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su conservación.

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**

Octubre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO