



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

Comisión Provincial de Medicamentos

## PROTOCOLO DE USO PARA PARICALCITOL

### PRESENTACIÓN

Cápsulas de 2 ugr

Inyectable de 5 ugr

### CATEGORÍA

Agente antiparatiroideo análogo sintético de vit D.

Código ATC: H05BX02.

Incluido en Formulario Terapéutico Provincial como VE

### INDICACIONES

#### Vía de Excepción

El tratamiento de hiperparatiroidismo secundario asociado a insuficiencia renal crónica incluye el uso de análogos de la vitamina D para suprimir la secreción de hormona paratiroidea. La elección de un agente farmacológico en particular debe estar influenciada por los valores de calcio y fósforo.

Como agente de primera línea debe utilizarse el calcitriol y reservar el uso de paricalcitol para aquellos pacientes que presentan un valor de PTHi > a 300 pg/ml con episodios a repetición de hipercalcemia, hiperfosfatemia y/o un producto Ca x P permanentemente elevado y que han agotado estrategias terapéuticas previas (calcitriol, quelantes del fósforo y/o del calcio a dosis plenas)

La utilización de paricalcitol tiene un coste muy superior respecto de la terapia con calcitriol.

#### Adultos:

Usos terapéuticos aprobados por la ANMAT:

- Prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con insuficiencia renal crónica estadios 3 y 4.
- Prevención y el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario asociado con insuficiencia renal crónica estadio 5 en pacientes sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis.

Usos terapéuticos aprobados por AEMPS y FDA: - Prevención y tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis.

#### Niños:

No se ha investigado la farmacocinética en pacientes menores de 18 años de edad.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Paricalcitol es una Vitamina D biológicamente activa, análoga del calcitriol, pero de origen sintético, con modificaciones en la cadena lateral y en el anillo A permitiendo una activación selectiva de los receptores de la Vitamina D (RVD).

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. Reduce los niveles de hormona paratiroidea (PTH) inhibiendo la proliferación paratiroidea y disminuyendo la síntesis y secreción de PTH, con impacto

## Comisión Provincial de Medicamentos

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.

### FARMACOCINÉTICA

#### 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 ( $AUC_{0-8}$ ) fue 5,25 ngh/ml (12,60 pmolh/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 ha mostrado que tanto la  $C_{max}$  como el  $AUC_{0-8}$  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  $AUC_{0-8}$  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 alcanzó a los 7 días, tanto en el régimen de una dosis diaria como en el de tres dosis semanales.

#### Distribución

Se une ampliamente a proteínas plasmáticas (>99%).

#### Biotransformación

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.

#### Vida media

La vida media de eliminación en sujetos dializados es de 14 a 15 horas.

En voluntarios sanos, la vida media de eliminación de paricalcitol es de 5 a 7 horas.

#### Eliminación

En voluntarios sanos, la eliminación es hepatobiliar (74% de la dosis se recupera en heces) y renal (16%). No existe acumulación tras dosis repetidas.

La hemodiálisis no afecta significativamente a la eliminación de paricalcitol.

#### Pacientes de edad avanzada

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

#### Insuficiencia renal

Los pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3, 4 y 5 mostraron una CL disminuida y un incremento de la vida media en comparación con los resultados obtenidos con individuos sanos.

#### Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. No se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

### EMBARAZO

Dado que los estudios sobre la reproducción de animales no siempre predicen la respuesta humana, deberá utilizarse este fármaco durante el embarazo si los beneficios para la madre superan el riesgo para



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

## Comisión Provincial de Medicamentos

el feto.

- Categoría FDA: C.

### LACTANCIA

Se desconoce si paricalcitol se excreta en la leche humana.

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

### CONTRAINDICACIONES

- Hipercalcemia.
- Hipersensibilidad al paricalcitol o a cualquiera de los componentes del producto.
- Toxicidad a vitamina D

### PRECAUCIONES

- 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.
- No se deben tomar medicamentos que contengan fosfatos o vitamina D de forma concomitante con paricalcitol debido a un mayor riesgo de hipercalcemia y elevación del producto  $Ca \times P$ .
- La toxicidad de los compuestos digitálicos se potencia con cualquier tipo de hipercalcemia, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriben de forma concomitante digitálicos y paricalcitol
- En pacientes en prediálisis, paricalcitol, al igual que otros activadores del receptor de la vitamina D, puede aumentar la creatinina sérica (y por lo tanto disminuir la TFG estimada [TFGe]) sin modificar la tasa de filtración glomerular real (TFG).
- Se debe tener precaución si se coadministra paricalcitol con ketoconazol.

### EFECTOS ADVERSOS

#### Efectos cardiovasculares:

- hipertensión, hipotensión, dolor torácico, palpitaciones (1-10%).
- edema, aleteo auricular, paro cardíaco, arritmias (<1%).

#### Efectos dermatológicos:

- rash, prurito, acné (1-10%).
- alopecia, dermatitis bullosa, hirsutismo, hiperhidrosis (<1%).

#### Efectos endócrino-metabólicos:

- hipercalcemia, hipoglicemia, hiperfosfatemia, hipoparatiroidismo, (1-10%).
- hipocalcemia, disminución del apetito, hiperpotasemia, hiperparatiroidismo (<1%).

#### Efectos gastrointestinales:

- náuseas (>10%).



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

### Comisión Provincial de Medicamentos

- molestias abdominales, vómitos, constipación, diarrea, dolor orofaríngeo, (1-10%).
- sequedad bucal, dispepsia, colitis, disfagia, gastritis, hemorragia rectal, isquemia intestinal, peritonitis, hemorragia gastrointestinal (<1%).

#### Efectos neurológicos/psiquiátricos:

- disgeusia, cefaleas, mareos (1-10%).
- inquietud, nerviosismo, insomnio, agitación delirio, estado confusional, accidentes cerebrovasculares, síncope, mioclonías, hipoestesis, parestesias, coma (<1%).

#### Efectos oftalmológicos:

- xerostomía (1-10%); glaucoma. conjuntivitis (<1%).

#### Efectos respiratorios:

- neumonía, nasofaringitis, infección respiratoria alta, tos, disnea, edema pulmonar, ortopnea, asma, epistaxis (<1%).

#### Efectos urogenitales:

- mastalgia (1-10%).
- disfunción eréctil, infección vaginal (<1%).

#### Efectos hematológicos:

- anemia, leucopenia, linfadenopatía (<1%).

#### Efectos musculo esquelético:

- artralgias, rigidez articular, mialgias, dolor de espalda, espasmo muscular (<1%).

#### Otros:

- escalofríos, fiebre, dolor en el sitio de inyección (1-10%).
- astenia, malestar, fatiga, sed, trastornos de la marcha, estado gripal, cáncer de mama, sepsis, hipersensibilidad, aumento del tiempo de sangrado, aumento de la aspartato amino transferasa, aumento de cretinemia, (<1%).

## DOSIS

### Adultos

#### Por vía EV:

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:

Dosis inicial (microgramos) = nivel basal de PTH intacta en pmol/l

8

ó = 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 40µg.

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



**Comisión Provincial de Medicamentos**

a 31,8 pmol/l (150 - 300 pg/ml), para PTH intacta. Para alcanzar los niveles adecuados de las variables fisiológicas es necesaria una monitorización y titulación individualizada de la dosis. Si se observan hipercalcemia o un producto Ca x P corregido, elevado de forma persistente, mayor de 5,2 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> (65 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup>), 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)

<b>Guía sugerida de dosis (ajuste de dosis en intervalos de 2 a 4 semanas)</b>	
<b>Nivel de PTHi en relación con el nivel basal</b>	<b>Ajuste de dosis de paricalcitol</b>
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.

Por VO:

Puede ser tomado con o sin alimentos.

Estadío 3 ó 4.

- Terapia diaria

<b>Terapia diaria</b>	
<b>Inicial</b>	
<b>Nivel basal de PTHi</b>	<b>Dosis</b>
500 pg/mL o <	1 mcg
> 500 pg/mL	2 mcg
<b>Titulación (ajuste de dosis en intervalos de 2 a 4 semanas)</b>	
<b>Nivel de PTHi en relación con el nivel basal</b>	<b>Ajuste de dosis de paricalcitol</b>
Igual, aumento o disminución en menos del 30%	Aumentar dosis diaria en 1 mcg
Disminución en 30% a 60%	Mantener dosis diaria
Disminución > 60% o nivel de PTHi < 60 pg/mL	Disminuir dosis diaria en 1 mcg



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

### Comisión Provincial de Medicamentos

- 3 veces/semana

No administrar con una frecuencia menor a 2 días.

Terapia 3 veces/semana	
Inicial	
Nivel basal de PTHi	Dosis
500 pg/mL o <	2 mcg
> 500 pg/mL	4 mcg
Titulación (ajuste de dosis en intervalos de 2 a 4 semanas)	
Nivel de PTHi en relación con el nivel basal	Ajuste de dosis de paricalcitol
Igual, aumento o disminución en menos del 30%	Aumentar en 2 mcg
Disminución en 30% a 60%	Mantener dosis diaria
Disminución > 60% o nivel de PTHi < 60 pg/mL	Disminuir dosis en 2 mcg

Estadio 5:

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 (hasta una dosis máxima inicial de 32 microgramos)

$$\text{Dosis inicial} = \frac{\text{nivel basal de PTH intacta en pg/ml}}{60}$$

Titulación de dosis:

Administrar esta dosis 3 veces/semana, No administrar con una frecuencia menor a 2 días

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:

$$\text{Ajuste de dosis (microgramos)} = \frac{\text{nivel de PTHi más reciente (pg/mL)}}{60}$$

o

$$\frac{\text{nivel de PTHi más reciente (pmol/L)}}{7}$$

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.



PROVINCIA DE SANTA FE  
Ministerio de Salud

### Comisión Provincial de Medicamentos

Si el calcio sérico es  $> 11,0$  mg/dL (2,8 mmol/L) o el producto Ca x P es  $> 70$  mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup> (5,6 mmol<sup>2</sup>/L<sup>2</sup>) 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

#### Pacientes con 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.

#### Pacientes geriátricos:

Pacientes de edad avanzada ( $> 65$  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.

### Niños

Los datos en pacientes pediátricos son limitados y no se dispone de datos en niños menores de 5 años.

### INTERACCIONES

Fármaco	Severidad	Resumen
Atazanavir	moderada	Aumenta concentraciones séricas de paricalcitol
Colestiramina	moderada	Puede disminuir concentración sistémica de paricalcitol
Claritromicina	moderada	Aumenta concentraciones séricas de paricalcitol
Digitálicos		Aumenta toxicidad de digitálicos
Diruréticos tiazídicos		Aumenta riesgo de hipercalcemia
Indinavir	moderada	Aumenta concentraciones séricas de paricalcitol
Ketoconazol	moderada	Aumenta concentraciones séricas de paricalcitol
Nefazodona	moderada	Aumenta concentraciones séricas de paricalcitol
Nelfinavir	moderada	Aumenta concentraciones séricas de paricalcitol
Preparados que contengan aluminio		Aumenta riesgo de toxicidad por aluminio
Preparados que contengan calcio		Aumenta riesgo de hipercalcemia
Preparados que contengan fosfatos		Aumenta riesgo de hipercalcemia y de elevación del producto Ca x P
Preparados que contengan magnesio		Aumenta riesgo de hipermagnesemia
Ritonavir	moderada	Aumenta concentraciones séricas de paricalcitol
Saquinavir	moderada	Aumenta concentraciones séricas de paricalcitol
Vitamina D		Aumenta riesgo de hipercalcemia y de elevación del producto Ca x P
Voriconazol	moderada	Aumenta concentraciones séricas de paricalcitol