

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA (22/ 09/ 2008)

PARICALCITOL

Datos del solicitante

Dra. Ana María Serrano Iniesta solicita la inclusión de PARICALCITOL inyectable para su indicación de prevención y tratamiento de hiperparatiroidismo secundario en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis.

Datos del medicamento

DCI: PARICALCITOL

Grupo terapéutico: A11CC: VITAMINA D Y ANÁLOGOS

Forma farmacéutica: Ampollas

Vía de administración: Intravenosa

Presentaciones comerciales:

Forma ftca	Presentación	Dosificación	Nombre comercial	Laboratorio	PVP (IVA incl)
Ampollas	5 ampollas	2 mcg/ml	ZEMPLAR®	ABBOTT LABORATORIES	54.48 €

Farmacología

Acción farmacológica:

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.

Farmacocinética:

- **Distribución:** la farmacocinética se ha estudiado en pacientes con fallo renal crónico (FRC) en hemodiálisis. A las 2h de la administración de una dosis entre 0,04-0,24 mcg/kg, las concentraciones de paricalcitol disminuyen rápidamente; por lo tanto, las concentraciones de paricalcitol descienden logaritmicamente con una semivida de unas 15h. No se ha observado acumulación de paricalcitol con dosis múltiples.

- **Metabolismo:** se ha detectado muchos metabolitos no identificados tanto en orina como en heces, y no se detectó paricalcitol en orina. 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.

- **Eliminación:** en voluntarios sanos, se llevó a cabo un estudio con 0,16 mcg/kg de ³H-paricalcitol (n=4). 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.

- **Parámetros farmacocinéticos** medios en pacientes FRC (dosis 0,24 mcg/kg):

- C_{max}: 1850 +- 664 (pg/mL);
- AUC: 27382 +- 8230 (pgXh/mL);
- Cl: 0,72+-0,24(L/hr); V_{ss}: 6+-2l.

- **Insuficiencia hepática:** la concentración libre de paricalcitol 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. No hay experiencia en pacientes con daño hepático grave.

Indicaciones clínicas:

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

Posología:

Se administra a través de un acceso de hemodiálisis.

Adultos

1) **La dosis inicial** se debe calcular en base a los niveles basales de PTH con las siguientes fórmulas:

$$Di \text{ (mcg)} = (\text{nivel basal de PTH pmol/l}) / 8$$

$$Di \text{ (mcg)} = (\text{nivel basal de PTH pg/ml}) / 80$$

Se realizará 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.

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 Ca x 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.

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 .

Advertencias y precauciones

Puede existir una elevación de los niveles de calcio 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. Esta especialidad farmacéutica contiene 20% v/v de etanol (alcohol). Cada dosis puede contener hasta 1,3g de etanol. Esto puede ser perjudicial para casos que sufran alcoholismo.

Debe ser tenido en cuenta en embarazadas o mujeres en periodo de lactancia, niños y grupos de alto riesgo tales como pacientes con enfermedad hepática o epilepsia.

Interacción con otros medicamentos

Debe utilizarse con precaución si se administra paricalcitol junto con ketoconazol.

La toxicidad por digitálicos se potencia con la hipercalcemia, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriban digitálicos junto con paricalcitol.No se debe tomar con

especialidades farmacéuticas con fosfatos o relacionados con la Vitamina D, ya que hay un mayor riesgo de hipercalcemia y elevación del producto CaxP.

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.

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

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

Reacciones Adversas

- Frecuentes:
 - . Hipercalcemia, hiperfosfatemia.
 - . Prurito.
 - . Alteración del gusto
 - . Dolor de cabeza
- Poco frecuentes:
 - . Anemia, leucopenia, linfadenopatía y aumento del tiempo de sangrado.
 - . Reacción alérgica, erupción, cutánea.
 - . Edema, edema periférico, aumento de SGOT y pérdida de peso.
 - . Confusión, delirio, mareos, alteraciones de la marcha, agitación, hipoestesia, insomnio, mioclonía, nerviosismo, parestesia y estupor
 - . Conjuntivitis, trastornos del oído y glaucoma.

- . Hipotensión, arritmia, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, parocardiaco, hipertensión y síncope.
 - . Asma, aumento de tos, disnea, epistaxis, edema pulmonar, faringitis y neumonía.
 - . Anorexia, colitis, estreñimiento, diarrea, sequedad de boca, disfagia, trastornos gastrointestinales, gastritis, náuseas, hemorragia rectal, sed, náuseas, vómitos y dispepsia.
 - . Alopecia, hirsutismo, erupción cutánea, sudor y erupción vesículo-bullosa
 - . Artralgia, mialgia y tics
 - . Impotencia, carcinoma de mama, dolor de pecho y vaginitis.
 - . Dolor en el lugar de inyección, dolor, astenia, dolor de espalda, dolor torácico, fiebre, síndrome gripal, infección, malestar y sepsis.
- Reacciones adversas después de la comercialización
 - . Trastornos en el sistema inmunológico e hipersensibilidad:
 - . Rara vez se ha referido angioedema, edema laríngeo y urticaria.

Evaluación de la eficacia y seguridad.

ESTUDIOS COM PARATIVOS FRENTE A CALCITRIOL

Cinco ensayos pequeños frente a placebo (de los que 3 se han publicado conjuntamente)², permiten concluir que paricalcitol es eficaz para reducir la PTH intacta (iPTH) en más de un 30% de sus valores basales, en cerca de 2 de cada 3 pacientes con insuficiencia renal sometidos a hemodiálisis. Al final del tratamiento (12 semanas), la PTH basal media se redujo un 48% en el grupo con tratamiento activo (de 783 a 403 pg/mL), y se había incrementado un 10% en el grupo placebo ($p < 0,001$). Paricalcitol también redujo la fosfatasa alcalina (de 148 a 101 U/L). Otros 2 ensayos (uno de ellos en población pediátrica) obtuvieron resultados similares³.

El paricalcitol ha demostrado mejorar los parámetros óseos inducidos por hiperparatiroidismo secundario HPS en el animal experimental^{4,5}. La vitamina D tiene múltiples efectos vasculares y, en exceso, ha sido considerada como una toxina vascular al promover la calcificación de la placa y aterosclerosis o la calcificación de la media, tanto en animales como en humanos⁶. En la población general, no obstante, también se ha relacionado con efectos beneficiosos sobre la elasticidad arterial y la supervivencia. En pacientes en diálisis, tanto el calcitriol como el alfa-calcidol también se han

relacionado con un efecto beneficioso sobre la supervivencia ^{7, 8}, aunque se desconozca el mecanismo íntimo de tal asociación.

Se ha publicado un ensayo clínico randomizado doble ciego que compara el paricalcitol con el tratamiento estándar (calcitriol)⁹. En él, 266 pacientes en hemodiálisis durante más de 6 semanas (3 sesiones semanales), con PTH > 300 pg/mL (250 si habían recibido tratamiento previo con vitamina D), Ca < 11,5 mg/dL, y producto Ca x P < 70, fueron randomizados a recibir paricalcitol (dosis inicial 0,04 µg/Kg) o calcitriol (0,01 µg/Kg) durante 12 a 32 semanas. Las dosis fueron ajustadas según la respuesta de PTH, calcemia y producto Ca x P, hasta una dosis máxima de 0,24 µg/Kg de paricalcitol o 0,06 µg/Kg de calcitriol. La dosis de mantenimiento era aquella que lograra una reducción del 50% en los niveles de PTH (objetivo primario). Paricalcitol y calcitriol lograron resultados similares en el objetivo primario, pero el efecto del paricalcitol se manifestó más rápidamente y la PTH media bajó hasta mantenerse dentro del rango diana (100 a 300 pg/mL), lo que no se vio con calcitriol.

Sin embargo, los autores no nos informan de qué porcentaje de sujetos en cada grupo alcanzaron el rango deseado. No se observaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la incidencia global de hipercalcemia (Ca >11,5 mg/mL) ni de Ca x P >75. Si se encontró una diferencia significativa en la incidencia de alteraciones sostenidas de estos parámetros.

Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. N Eng J Med 2003;349:446-56

Es un estudio¹⁰ que analiza la supervivencia a los 36 meses en 29.021 pacientes tratados con paricalcitol y la compara con la de 38.378 tratados con calcitriol. Las cohortes estaban desbalanceadas entre los dos grupos por lo que hacen un análisis de Cox ajustando por dichas variables. El editorial concluye que los datos sobre una posible mayor supervivencia con paricalcitol son sugerentes, pero totalmente insuficientes para afirmar una superioridad del paricalcitol¹¹

Por otra parte, la mayor supervivencia también ocurría en los convertidos de calcitriol a paricalcitol en comparación a los pacientes con la conversión inversa. Pero se trata de un estudio retrospectivo, no controlado, en el que la asignación de los pacientes a un tratamiento u otro no es aleatorio. Todos estos datos subrayan la necesidad de realizar estudios prospectivos para analizar su efecto sobre la mortalidad general y cardiovascular en particular.

Se han descrito importantes efectos diferenciales del paricalcitol y calcitriol in vitro sobre la célula muscular lisa vascular¹², reproducidos en el animal experimental.

Evaluación económica

En cuanto a los costes directos, paricalcitol es unas 3 veces más caro que el calcitriol. Esta diferencia se reduce si se aplica una equivalencia de dosis de 3:1, en vez de la más habitual de 4:1, tal como plantean

algunos autores⁹. No se han encontrado estudios fármaco económicos que comparen ambos tratamientos en profundidad.

PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE COMERCIAL	COSTE/UNIDAD
PARICALCITOL	ZEMPLAR®	10.85 €
CALCITRIOL	CALCIJEX®	7,87 €

Conclusiones

Paricalcitol es eficaz para reducir las cifras de PTH y de fosfatasa alcalina en sujetos con hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal avanzada sometidos a hemodiálisis. Un ensayo comparativo frente a calcitriol no encuentra diferencias significativas entre ambos en este sentido, si bien el efecto del paricalcitol sería más rápido.

La incidencia de hipercalcemia y de elevaciones del producto Ca x P ha sido baja en los ensayos clínicos. Frente a calcitriol no hubo diferencias en el número global de estas alteraciones, si bien los episodios sostenidos, tal vez más relevantes que los hallazgos aislados, fueron menores con paricalcitol. Por otra parte, tampoco se deben despreciar los efectos diferenciales del paricalcitol y calcitriol in vitro sobre la célula muscular lisa vascular.

Bibliografía

1. Paricalcitol. Micromedex Drugdex. 3rd quarter 2008.
2. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, et al. 19-nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (paracalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodiálisis. J Am Soc Nephrol 1998;9:1427-32.
3. Llach F, Keshav G, Goldblat MV, et al. Suppression of parathyroid hormone secretion in hemodialys patients by a novel vitamin D analogue: 19-nor-1,25-dihydroxivitamin D2. Am J Kidney Dis 1998;32 (s2):s48-s54.
4. Slatopolsky E, Cozzolino M, Lu Y, Finch J, Dusso A, Staniforth M, Wein Y, Webster J: Efficacy of 19-Nor-1,25-(OH)2D2in the prevention and treatment of hyperparathyroid bone diseasein experimental uremia. Kidney Int 63 (6): 2020-2027,2003.
5. Hirata M, Katsumata K, Endo K, Fukushima N, Ohkawa H, Fukagawa M: En subtotally nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of

- cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D₃. *Nephrol Dial Transplant* 18 (9): 1770-6, 2003.
6. Goldsmith D, Ritz E, Covic A: Vascular calcification: a stiff challenge for the nephrologist: does preventing bone disease cause arterial disease? *Kidney Int* 66 (4): 1315-1333, 2004
 7. Marco MP, Craver L, Betriu A, Belart M, Fibla J, Fernández E: Higher impact of mineral metabolism on cardiovascular mortality in a European hemodialysis population. *Kidney Int (Supl. 85)*: S111-114, 2003.
 8. Shoji T, Nishizawa Y: Vitamin D and survival of hemodialysis patients. *Clin Calcium* 14 (9): 64-68, 2004.
 9. Sprague SM, Llach F, Amdahl M, et al. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:1483-90.
 10. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Eng J Med* 2003;349:446-56.
 11. Drüeke TB, McCarron DA. Paricalcitol as compared with calcitriol in patients undergoing hemodialysis (editorial). *N Eng J Med* 2003;349:496-99.
 12. Cardus A, Gallego C, Muray S, Marco MP, Parisi E, Aldea M, Fernández E: Differential effect of vitamin D analogues on the proliferation of vascular smooth muscle cells. *Nefrologia (Supl. 2)*: 117-121, 2003.