

Syletyv

Accord Farmacêutica Ltda

Solução injetável

5 mcg/mL

Syletyv

(paricalcitol)

I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de:

- 5,0 mcg/mL: embalagens com 1, 5, 10, 20 e 100 (embalagem hospitalar)ampolas de 1mL
- 5,0 mcg/mL: embalagens com 1, 5, 10, 20 e 100 (embalagem hospitalar)ampolas de 2 mL

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Syletyv (paricalcitol):

Cada mL de solução injetável contém:

paricalcitol..... 5mcg

Excipientes: álcool etílico, propilenoglicol e água para injeção.

II. INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Syletyv (paricalcitol) é destinado ao tratamento e prevenção do hiperparatireoidismo secundário, associado à insuficiência renal crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Estudos em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) estágio 5 mostraram que paricalcitol suprime sem diferenças significantes na incidência de hipercalcemia ou hiperfosfatemia quando comparado com o placebo. No entanto, os níveis séricos de fósforo, cálcio e o produto CaXP podem aumentar quando paricalcitol é administrado.

Em três estudos placebo-controlado1, Fase III, de 12 semanas, em pacientes com insuficiência renal crônica em diálise, paricalcitol foi introduzido a 0,04 mcg/kg, três vezes por semana. A dose foi aumentada em 0,04 mcg/kg, a cada duas semanas até que os níveis de hormônio paratireóide intacto (PTHi) diminuíssem pelo menos 30% sobre o valor basal, ou até que o quinto aumento levasse a uma dose de 0,24 mcg/kg, ou que o PTHi caísse para menos que 100 pg/mL, ou ainda, o produto Ca x P fosse maior que 75, num período de duas semanas, ou o cálcio sérico ultrapasse 11,5 mg/dL, em qualquer momento.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/2009

Os pacientes tratados com paricalcitol alcançaram uma redução média de PTHi de 30% em seis semanas. Nesses estudos, não houve diferença significativa na incidência de hipercalcemia ou de hiperfosfatemia entre pacientes tratados com paricalcitol e placebo. Os resultados destes estudos estão resumidos abaixo (Tabela 1):

Tabela 1
Resultados dos estudos¹:

	Grupo (número de pacientes)	Valor basal médio (faixa)	Média (EP) de alteração do valor basal ao resultado final
PTHi (pg/mL)	Paricalcitol (n=40)	783 (291-2076)	-379 (43.7)
	Placebo (n=34)	745 (320-1671)	-69,6 (44.8)
Fosfatase alcalina (U/L)	Paricalcitol (n=40)	150 (40-600)	-41.5 (10.6)
	Placebo (n=34)	169 (56-911)	+2.6 (10.1)
Cálcio (mg/dL)	Paricalcitol (n=40)	9.3 (7.2-10.4)	+0.47 (0.1)
	Placebo (n=34)	9.1 (7.8-10.7)	+0.02 (0.1)
Fósforo (mg/dL)	Paricalcitol (n=40)	5.8 (3.7-10.2)	+0.47 (0.3)
	Placebo (n=34)	6.0 (2.8-8.8)	-0.47 (0.3)
Produto Cálcio X Fósforo	Paricalcitol (n=40)	54 (32-106)	+7.9 (2.2)
	Placebo (n=34)	54 (26-77)	-3.9 (2.3)

Em um estudo de 12 semanas², fase IV, duplo cego, randomizado, multicêntrico, paricalcitol, foi administrado em uma dose inicial de 0,04 mcg/kg ou de PTHi basal/80, três vezes por semana, para pacientes com insuficiência renal crônica (IRC estágio 5) em diálise. A dose foi aumentada em 2 mcg a cada 2 semanas até que os níveis de PTHi fossem reduzido sem 30% a 60% em relação aos níveis basais ou que o PTHi reduzisse para valores inferiores a 100 pg/dL, ou o produto Ca x P aumentasse para acima de 75 por duas mensurações consecutivas, ou o cálcio sérico se elevasse para níveis superiores a 11,5 mg/dL em qualquer momento. Os pacientes completariam o estudo se atingissem redução do PTH \geq 30% em relação aos níveis basais em quatro mensurações consecutivas, ou se apresentassem um único episódio de hipercalcemia, ou completassem 12 semanas de tratamento. Não foram observados episódios de hipercalcemia em ambos os grupos de tratamento. Ambos os métodos de determinação dados e se mostraram seguros e efetivos. Os resultados estão apresentados abaixo (Tabela 2):

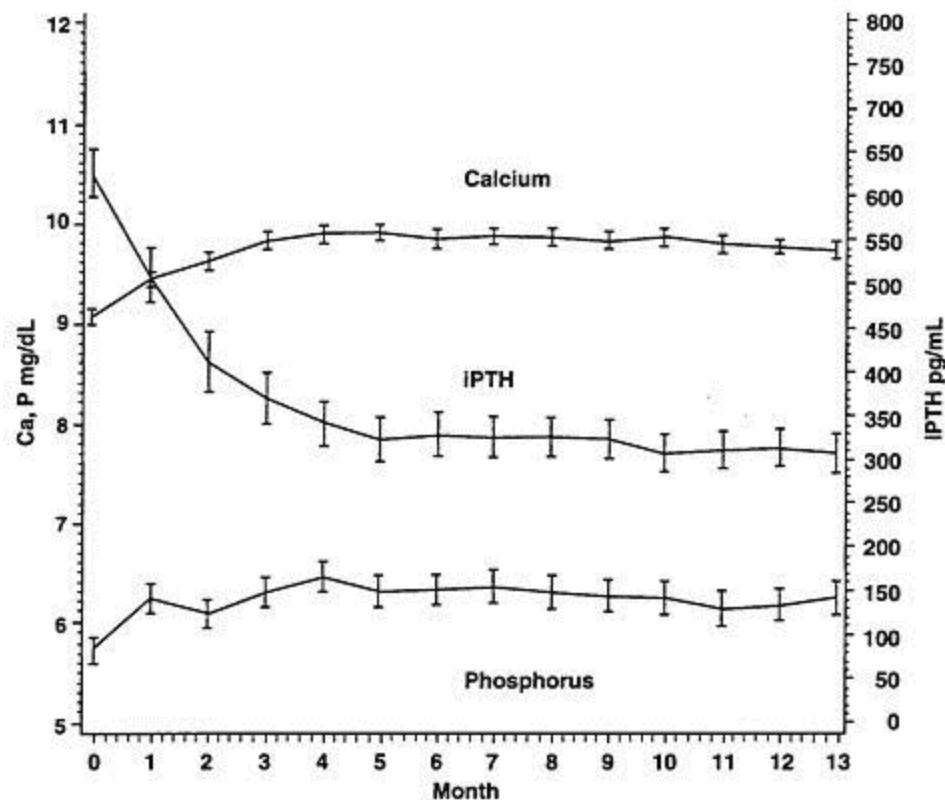
Tabela 2
Resultados do estudo²:

Parâmetro	PTH/80 (n=64)	0,04 mcg/kg (n=61)
Incidência de hipercalcemia	0	0
Mediana de dias para a primeira de 4 reduções do PTHi \geq 30%	31 ^a	45
Mediana do número de ajustes de dose	2	3
Incidências de Ca x P > 75	5 (7.8%)	2 (3.3%)

^aEstatisticamente significativo (p=0.0306)

^bPara a primeira redução de 4 \geq 30% do PTHi.

Um estudo de segurança aberto de longo prazo em 164 pacientes com insuficiência renal crônica estágio 5 (dose média de 7,5 mcg três vezes por semana) demonstrou que os níveis séricos médios de Ca, P e do produto Ca x P ficaram com faixas clinicamente apropriadas com a redução do PTH (redução média de 319 pg/mL no 13º mês).³



Referências Bibliográficas:

- Martin KJ, González EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1- α -25-Dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) Safely and Effectively Reduces the Levels of Intact Parathyroid Hormone in Patients on Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1998; 9:1427-1432.
- Martin KJ, González E, Lindberg JS, et al. Paricalcitol Dosing According to Body Weight or Severity of Hyperparathyroidism: a Double-Blind, Multicenter, Randomized Study. *Am J Kid Dis.* 2001 38(5):S57-63.
- Lindberg J, Martin KJ, González EA, Acchiardo SR, et al. A long-term, multicenter study of the efficacy of paricalcitol in end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 2001;56(4):315-323.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Descrição

O paricalcitol, princípio ativo de Syletyv (paricalcitol), é um análogo sintético do calcitriol, a forma metabolicamente ativa da vitamina D com modificações na cadeia lateral (D2) e A (19-nor) do anel. O paricalcitol é um pó branco e cristalino quimicamente denominado como 19-nor-1 α ,3 β ,25-triídróxi-9,10 secoergosta-5(Z),7(E),22(E)-trieno ($C_{27}H_{44}O_3$).

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/2009

Propriedades Farmacodinâmica

O hiperparatireoidismo secundário é caracterizado por uma elevação do hormônio paratireoidiano (PTH) associada a níveis inadequados de vitamina D ativa. A fonte de vitamina D no organismo é a síntese pela pele como Vitamina D₃ e a dieta com Vitamina D₂ ou D₃. Ambas as vitaminas D₂ e D₃ necessitam de duas hidroxilações seqüenciais no fígado e nos rins para se ligar e ativar o receptor de vitamina D (VDR). O ativador endógeno do VDR, calcitriol, é um hormônio que se liga aos VDRs presentes na glândula paratireóide, intestino, rins e ossos para manter o funcionamento da paratireóide e homeostase de cálcio e fósforo e aos VDRs que se encontram em muitos outros tecidos, incluindo próstata, endotélio e células imunes. A ativação do VDR é essencial para a formação e manutenção óssea adequadas. Em rins deficientes, a ativação da vitamina D é diminuída, resultando no aumento de PTH e, consequentemente, levando ao hiperparatireoidismo secundário e a distúrbios na homeostase do cálcio e fósforo. A diminuição nos níveis de calcitriol e o aumento nos níveis de PTH precedem anormalidades de cálcio e fósforo séricos e afetam a taxa de *turnover* ósseo, o que pode resultar em osteodistrofia renal. Em pacientes com insuficiência renal crônica, reduções no PTH estão associadas a um impacto favorável na fosfatase alcalina óssea-específica, *turnover* ósseo e fibrose óssea. Além de reduzir os níveis de PTH e corrigir o *turnover* ósseo, a terapia com vitamina D ativa pode prevenir outras consequências da deficiência de vitamina D.

Mecanismo de ação

Estudos pré-clínicos e *in vitro* demonstraram que as ações biológicas do paricalcitol são mediadas pela ligação com o VDR, que resulta na ativação seletiva da via de resposta da Vitamina D. Vitamina D e paricalcitol demonstraram reduzir os níveis do hormônio paratireoidiano através da inibição da síntese e secreção de PTH. Níveis reduzidos de 1,25 (OH)₂D₃ foram observados nos estágios iniciais da insuficiência renal crônica.

O tempo estimado para início da ação terapêutica do paricalcitol é dependente dos níveis de PTH basal e resposta individual de cada paciente.

No entanto, 3 estudos clínicos Fase III, duplo-cego, placebo-controlado, pacientes tratados com paricalcitol, com dose baseada no peso corporal, atingiram uma redução média de PTHi de 30% em 6 semanas. Adicionalmente, em um estudo Fase 4, duplo-cego, duração de 12 semanas, com dose baseada tanto nos níveis de PTHi basal quanto no peso corporal, o tempo médio para a primeira entre quatro reduções ≥ 30% de PTHi foi de 31 dias para a dose baseada no PTHi e 45 dias para a dose baseada no peso corporal.

Farmacocinética

Duas horas após a administração de doses que variam de 0,04 a 0,24 mcg/kg, as concentrações de paricalcitol diminuíram rapidamente; depois disso, as concentrações de paricalcitol declinaram log-linearmente, com meia-vida média de cerca de 15 horas. Nenhum acúmulo de paricalcitol foi observado após doses múltiplas.

Distribuição: paricalcitol é extensamente ligado a proteínas do plasma (>99%). Em voluntários sadios, o volume de distribuição no estado de equilíbrio (*steady state*) é de aproximadamente 23,8 L. Após uma dose de 0,24 mcg/kg de paricalcitol em pacientes com insuficiência renal crônica estágio 5 com necessidade de hemodiálise e diálise peritoneal, a média do volume aparente de distribuição é de aproximadamente 31 a 35 L. A farmacocinética de paricalcitol foi investigada em pacientes com

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/2009

insuficiência renal crônica (IRC), com necessidade de hemodiálise. O paricalcitol é administrado como injeção *in bolus* intravenosa.

Metabolismo: muitos metabólitos foram detectados na urina e fezes. O paricalcitol não foi detectado na urina. Dados *in vitro* sugerem que paricalcitol é metabolizado por várias enzimas hepáticas e não hepáticas, incluindo CYP24 mitocondrial, assim como CYP3A4 e UGT1A4. Os metabólitos identificados incluem o produto da 24(R)-hidroxilação (presente em baixos níveis no plasma), assim como 24-, 26- e 24, 28-diidroxilação e glicuronidação direta. O paricalcitol não é um inibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A em concentrações de até 50 nM (21ng/mL). Notou-se menos de duas induções com CYP2B6, CYP2C9 e CYP3A4 em concentrações semelhantes de paricalcitol.

Eliminação: paricalcitol é eliminado principalmente por excreção hepato-biliar. Aproximadamente 63% da radioatividade foi eliminada nas fezes e 19% foi recuperada na urina em voluntários sadios. Nesses voluntários, a média de eliminação da meia-vida de paricalcitol é cerca de 5 a 7 horas na faixa da dose estudada de 0,04 a 0,16 mcg/kg.

TABELA 3

Parâmetros Farmacocinéticos em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) estágio 5 (dose única de 0,24 mcg/kg *in bolus* intravenosa)

	IRC estágio 5-HD (n=14)	IRC estágio 5-PD (n=8)
C_{máx} (ng/mL)	1,680 ± 0,511	1,832 ± 0,315
AUC_(0-∞) (ng.h/mL)	14,51 ± 4,12	16,01 ± 5,98
β (1/h)	0,050 ± 0,023	0,045 ± 0,026
t_{1/2} (h)^a	13,9 ± 7,3	15,4 ± 10,5
CL (L/h)	1,49 ± 0,60	1,54 ± 0,95
Vd_β (L)	30,8 ± 7,5	34,9 ± 9,5

HD: hemodiálise

PD: diálise peritoneal

a: média harmônica

±: pseudo desvio padrão

Populações especiais

Idosos: a farmacocinética de paricalcitol não foi estudada em pacientes idosos com idade superior a 65 anos.

Crianças: a farmacocinética de paricalcitol não foi estudada em pacientes com idade inferior a 18 anos.

Sexo: a farmacocinética de paricalcitol é independente do sexo.

Interações Medicamentosas

Um estudo *in vitro* indicou que paricalcitol não é um inibidor da CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 OU CYP3A em concentrações acima de 50nM (21 ng/mL) (aproximadamente 20 vezes maior do que o obtido após a maior dose testada). Em culturas primárias frescas de hepatócitos, a indução observada em concentrações de paricalcitol maiores que 50nM foi menor quer duas induções para CYP2B6, CYP2C9 OU CYP3A, onde os controles positivos resultaram em indução de seis a nove vezes. Portanto, não é esperado que paricalcitol iniba ou induza a eliminação de drogas metabolizadas por estas enzimas.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/2009

Interações de injeção de paricalcitol não foram estudadas.

O efeito de múltiplas doses de cetoconazol administradas como 200 mg duas vezes ao dia por cinco dias na farmacocinética de paricalcitol cápsulas foi estudada em indivíduos sadios. A C_{max} de paricalcitol foi minimamente afetada, porém a $AUC_{0-\infty}$ aproximadamente dobrou na presença de cetoconazol. A meia-vida média do paricalcitol foi de 17,0 horas na presença de cetoconazol comparado com 9,8 horas quando paricalcitol é administrado isoladamente.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Syletyv (paricalcitol) não deve ser administrado a pacientes com evidência de toxicidade por vitamina D, hipercalcemia ou hipersensibilidade a algum componente deste produto.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Superdosagem aguda de paricalcitol pode produzir hipercalcemia e levar à necessidade de cuidados de emergência. Durante o ajuste de dose, os níveis séricos de cálcio e fósforo devem ser cuidadosamente monitorados (ex., duas vezes por semana). Se hipercalcemia clinicamente significante se desenvolver, a dose deverá ser reduzida ou interrompida. A administração crônica de paricalcitol pode expor os pacientes ao risco de hipercalcemia, à elevação do produto Ca x P e à calcificação metastática.

A hipercalcemia crônica pode levar a calcificação vascular generalizada e outras calcificações em tecidos moles.

O tratamento de pacientes com hipercalcemia clinicamente significativa consiste em redução imediata da dose ou sua interrupção e inclui uma dieta pobre em cálcio, suspensão de suplementos com cálcio, mobilização do paciente, atenção aos desequilíbrios de fluidos e eletrólitos, avaliação das anormalidades eletrocardiográficas (crítico em pacientes recebendo digitálicos), e hemodiálise ou diálise peritoneal com um dialisato sem cálcio, se justificado. Os níveis séricos de cálcio devem ser monitorados até que se estabeleça a normocalcemia.

Fosfatos ou compostos relacionados à vitamina D não devem ser ingeridos concomitantemente ao paricalcitol.

A toxicidade por digitálicos é potencializada pela hipercalcemia de qualquer causa; desse modo, cautela deve ser tomada quando compostos digitálicos são prescritos concomitantemente a paricalcitol.

Lesões ósseas a dinâmicas podem se desenvolver se os níveis de PTH forem suprimidos em níveis anormais.

Cuidados e advertências para populações especiais:

Uso na Gravidez: o paricalcitol demonstrou produzir diminuições mínimas na viabilidade fetal (5%) quando metade da dose humana de 0,24 mcg/kg (baseada na superfície corporal, mcg/m²) foi administrada diariamente em coelhos e quando 2 vezes a dose humana de 0,24 mcg/kg (baseada nos níveis plasmáticos de exposição) foi administrada em ratos. Na maior dose investigada (20 mcg/kg, três vezes por semana em ratos, 13 vezes a dose humana de 0,24 mcg/kg baseada na superfície corporal), houve um aumento significativo na mortalidade dos ratos recém-nascidos nas doses que foram maternalmente tóxicas (hipercalcemia). Nenhum outro efeito no desenvolvimento dos filhotes foi observado. O paricalcitol não foi teratogênico nas doses investigadas.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. O paricalcitol deve ser administrado durante a gravidez apenas se os benefícios justificarem o risco potencial ao feto.

Categoria de risco: C

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/2009

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Uso durante período de amamentação: estudos em ratos demonstraram que paricalcitol está presente no leite. Não se sabe se o paricalcitol é excretado no leite humano. A decisão de descontinuar a amamentação ou descontinuar o medicamento deve ser tomada levando-se em consideração a importância do medicamento para a mãe.

Uso Pediátrico: a segurança e a eficácia de paricalcitol em pacientes menores de 18 anos não foram estabelecidas. Há pouca experiência de uso do medicamento nesta população.

Uso em idosos: de 40 pacientes recebendo paricalcitol em um estudo fase 3, placebo controlado, de insuficiência renal crônica, 10 pacientes tinham idade superior a 65 anos. Nesses estudos, não houve grandes diferenças de eficácia e segurança entre pacientes com idade superior a 65 anos e pacientes mais jovens.

Insuficiência hepática: a disposição do paricalcitol (0,24 mcg/kg) foi comparada em pacientes com insuficiência hepática leve (n=5) e moderada (n=5) (avaliados segundo critérios de Child-Pugh) e voluntários com função hepática normal (n=10). A farmacocinética de paricalcitol não ligado foi similar nos grupos avaliados neste estudo. Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve a moderada. A influência da insuficiência hepática grave na farmacocinética do paricalcitol não foi avaliada.

Insuficiência renal: a farmacocinética de paricalcitol foi estudada em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC) estágio 5 que necessitavam de hemodiálise e/ou diálise peritoneal. O procedimento de hemodiálise não interfere na eliminação de paricalcitol. No entanto, em comparação a voluntários saudáveis, pacientes com IRC demonstraram uma diminuição na depuração e aumento na meia-vida.

Testes laboratoriais

Durante o ajuste de dose e antes que a dose de paricalcitol seja estabelecida, testes laboratoriais devem ser realizados com mais freqüência. Uma vez que a dosagem tenha sido estabelecida, cálcio e fósforo séricos devem ser medidos, no mínimo mensalmente. Recomenda-se que a medição de PTH sérico ou plasmático seja realizada a cada três meses.

Carcinogênese

Em um estudo de carcinogênese de 104 semanas em camundongos CD-1, foi observado um aumento na incidência de leiomiossarcoma e leiomioma uterino a doses subcutâneas de 1, 3, 10 mcg/kg (2 a 15 vezes a AUC da dose humana de 14 mcg, equivalente a 0,24 mcg/kg baseado na AUC). A taxa de incidência de leiomioma uterino foi显著mente diferente comparando-se ao grupo controle a uma dose máxima de 10 mcg/kg.

Em um estudo de carcinogênese de 104 semanas em ratos, foi observado um aumento na incidência de feocromocitoma adrenal benigno a doses subcutâneas de 0,15; 0,5; 1,5 mcg/kg (< 1 a 7 vezes a dose humana de 14 mcg, equivalente a 0,24 mcg/kg baseado na AUC). O aumento na incidência do feocromocitoma em ratos pode estar relacionado à alteração da homeostase do cálcio causada pelo paricalcitol.

Mutagênese

O paricalcitol não apresentou toxicidade genética *in vitro*, com ou sem ativação metabólica, no ensaio de mutagênese microbiana (teste de Ames), no ensaio de mutagênese em linfoma de camundongo (L5178Y) ou no ensaio de aberrações cromossômicas em linfócito humano. Também não houve evidência de toxicidade genética em um ensaio *in vivo* com micronúcleos de camundongos.

Prejuízo à Fertilidade

O paricalcitol não teve efeito sobre a fertilidade (em machos ou fêmeas) em ratos nas doses intravenosas de até 20 mcg/kg/dose [equivalente a 13 vezes a maior dose humana recomendada (0,24 mcg/kg), com base na área de superfície corporal, mcg/m²].

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Estudos específicos de interação medicamentosa e seu potencial de significância não foram conduzidos com paricalcitol injetável.

Um estudo de interação fármaco-fármaco de múltiplas doses com cetoconazol e paricalcitol cápsulas demonstraram que cetoconazol praticamente dobrou a AUC_(0-∞) de paricalcitol (veja em Características farmacológicas). Como o paricalcitol é parcialmente metabolizado por CYP3A e sabe-se que o cetoconazol é um forte inibidor do citocromo P450 3A, deve-se ter cautela ao administrar paricalcitol com cetoconazol ou outro forte inibidor de P450 3A.

Prescrições baseadas em fosfatos ou produtos contendo vitamina D não devem ser utilizados concomitantemente a paricalcitol devido ao aumento do risco de hipercalcemia e elevação do produto Ca x P.

A coadministração de altas doses de preparações contendo cálcio ou diuréticos tiazídicos e paricalcitol podem aumentar o risco de hipercalcemia.

Preparações contendo magnésio (ex. antiácidos) não devem ser utilizadas em combinação com preparações de vitamina D, pois pode ocorrer hipermagnesemia.

Preparações contendo alumínio (ex antiácidos, aglutinantes de fosfato) não devem ser administrados cronicamente com produtos medicinais contendo vitamina D, pois pode ocorrer aumento dos níveis de alumínio no sangue e toxicidade de alumínio nos ossos.

Não se espera que o paricalcitol iniba a depuração de fármacos metabolizados pelo citocromo P450, enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP3A; e tão pouco induza a depuração de fármacos metabolizados por CYP2B6, CYP2C9 ou CYP3A.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Syletyv (paricalcitol) deve ser armazenado em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

Prazo de validade:

Para apresentação em ampolas: se armazenado nas condições indicadas, o medicamento se manterá próprio para consumo pelo prazo de validade de 24 meses, a partir da data de fabricação impressa na embalagem externa do produto.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Observação: produtos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração quanto a material particulado e descoloração, sempre que a solução e o recipiente permitirem. Soluções que não estejam límpidas e incolores não devem ser usadas. Descartar as porções não utilizadas.

Depois de aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Características físicas e organolépticas:

Syletyv (paricalcitol) apresenta-se como solução aquosa estéril, límpida e incolor.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A via de administração usual de Syletyv (paricalcitol) é pelo acesso para hemodiálise. Para pacientes sem acesso para hemodiálise, Syletyv (paricalcitol) deve ser administrado por via intravenosa, com injeção lenta, com pelo menos 30 segundos de duração, para minimizar a dor.

Posologia

Há dois métodos para determinação da dose inicial de Syletyv (paricalcitol). A dose máxima administrada com segurança nos estudos clínicos foi de 40 microgramas.

Dose inicial baseada na massa corpórea

A dose inicial recomendada de Syletyv (paricalcitol) é de 0,04mcg/kg a 0,1 mcg/kg (2,8 - 7 mcg), administrada como dose *in bolus*, não mais freqüentemente do que em dias alternados, a qualquer momento durante a diálise.

Dose inicial baseada nos níveis de PTHi

Ensaios de segunda geração para PTH [PTH intacto (PTHi)] foram utilizados para dosagem de PTH biologicamente ativo em pacientes com insuficiência renal crônica (IRC estágio 5).

A dose inicial é calculada pela fórmula abaixo e administrada por via intravenosa como dose *in bolus*, não mais freqüentemente do que em dias alternados a qualquer momento durante a diálise:

$$\text{Dose inicial (microgramas)} = \frac{\text{nível basal de iPTH (pg/mL)}}{80}$$

Ajuste da dose

A faixa terapêutica atualmente aceita para os níveis de PTHi em pacientes com IRC no estágio final sob hemodiálise é de não mais do que 1,5 a 3 vezes o limite superior normal não-urêmico (150-300 pg/mL para PTHi). Acompanhamento próximo e doses tituladas individuais são necessários para alcançar parâmetros fisiológicos apropriados.

Durante qualquer período de ajuste de dose, o cálcio (corrigido para hipoalbuminemia) e fósforo séricos devem ser monitorados mais freqüentemente. Se um nível elevado de cálcio, aumento persistente de fósforo ou aumento persistente do produto Ca x P maior que 75 forem observados, a dose deve ser ajustada ou interrompida até que estes parâmetros sejam normalizados.

. Portanto, Syletyv (paricalcitol) deve ser reiniciado a uma menor dose. Se o paciente está utilizando quelante de fosfato a base de cálcio, a dose deve ser diminuída ou interrompida, ou o paciente deve trocar para um quelante de fosfato não cálcico.

As doses poderão ser diminuídas quando os níveis de PTH começarem a diminuir em resposta à terapia. Assim a dosagem incremental deve ser individualizada.

Se uma resposta satisfatória não for observada, a dose poderá ser elevada em 2 a 4 mcg, a intervalos de duas a quatro semanas. Se, em qualquer momento, o nível de PTHi diminuir para menos de 150 pg/mL, a dosagem de Syletyv (paricalcitol) deve ser diminuída.

A Tabela 4 a seguir é uma abordagem sugerida para a titulação de dose:

Tabela 4

Diretrizes de doses sugeridas

Nível de PTHi	Dose de Syletyv (paricalcitol)
O mesmo ou em elevação	Aumentar em 2 ou 4 mcg
Em diminuição de menor do que 30%	Aumentar em 2 ou 4 mcg
Em diminuição de maior do que 30% e menor do que 60%	Manter
Em diminuição de maior do que 60%	Diminuir em 2 ou 4 mcg
Menor do que 150 pg/mL	Diminuir em 2 ou 4 mcg
Uma e meia a três vezes o limite superior normal (150 a 300 pg/mL)	Manter

9. REAÇÕES ADVERSAS

- **Reações adversas em estudos clínicos placebo ou ativo controlado Fase II a Fase IV:**

Duzentos e noventa pacientes foram tratados com paricalcitol em estudos clínicos placebo ou ativo controlado Fase II-IV. O evento adverso mais comum associado com a terapia de paricalcitol foi a hipercalcemia ocorrendo em 4,1% dos pacientes. Hipercalcemia é dependente dos níveis de supressão intensa do PTH e pode ser minimizado pela titulação da dose adequada.

As reações adversas e suas freqüências pelo menos, possivelmente relacionadas ao paricalcitol são apresentadas a seguir:

Os seguintes agrupamentos por freqüência foram utilizados: reação muito comum ($\geq 1/10$), reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$), reação incomum ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$), reação rara ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), reação muito rara ($< 1/10000$) e de freqüência desconhecida (não foi possível estimar através dos dados disponíveis).

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$):

Alterações do metabolismo e nutrição: hipercalcemia.

Alterações do sistema nervoso: disgeusia, cefaléia.

Alterações gastrintestinais: hemorragia gastrintestinal, diarréia, constipação.

Alterações gerais e condições do local da administração: febre, calafrios, dor no local da injeção.

Reação incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$):

Infecções e infestações: pneumonia, gripe, infecção do trato respiratório superior, nasofaringite.

Neoplasias benignas e malignas (incluindo cistos e pólipos): câncer de mama.

Alterações do sistema linfático e hematológico: anemia.

Alterações endócrinas: hipoparatireoidismo.

Alterações do metabolismo e nutrição: hipocalcemia, hiperfosfatemia, diminuição do apetite.

Alterações psiquiátricas: delírio, estado confusional, agitação, insônia, nervosismo, inquietação.

Alterações do sistema nervoso: acidente vascular cerebral, sícope, mioclonia, vertigem, hipoestesia, parestesia.

Alterações visuais: conjuntivite.

Alterações cardíacas: parada cardíaca, flutter atrial, palpitação.

Alterações vasculares: hipotensão, hipertensão.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: edema pulmonar, dispneia, ortopneia, tosse.

Alterações gastrintestinais: isquemia intestinal, hemorragia retal, vômito, desconforto abdominal, boca seca.

Alterações de pele e tecido subcutâneas: alopecia, rash com prurido, prurido, sensação de queimação da pele, bolhas.

Alterações musculoesqueléticas, tecido conectivo e ósseo: artralgia, rigidez articular, mialgia, contrações musculares.

Alterações no sistema reprodutivo: disfunção erétil, dor nas mamas.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/2009

Alterações gerais e condições do local da administração: alterações na marcha, inchaço, astenia, mal estar, fadiga, condições agravadas.

Investigações: aumento da aspartato aminotransferase, teste laboratorial anormal, perda de peso.

Palpitação, hemorragia gastrointestinal, e calafrios são eventos adversos que foram observados em uma freqüência maior que o placebo.

• Reações adversas em estudos clínicos fase IV, outros estudos clínicos ou pós-comercialização:

Infecções e infestações: sépsis, infecção vaginal.

Alterações do sistema linfático e hematológico: linfoadenopatia.

Alterações do sistema imunológico: hipersensibilidade, angioedema, edema de laringe.

Alterações endócrinas: hiperparatiroidismo.

Alterações do metabolismo e nutrição: hipercalemia

Alterações do sistema nervoso: indiferença (sem resposta) ao estímulo.

Alterações visuais: glaucoma, hiperemia ocular.

Alterações do ouvido e labirinto: desconforto no ouvido.

Alterações cardíacas: arritmia.

Alterações respiratórias, torácicas e do mediastino: chiado.

Alterações gastrointestinais: disfagia, gastrite, náusea.

Alterações de pele e tecido subcutâneo: hirsutismo, suores noturnos, rash, urticária.

Alterações gerais e condições do local da administração: desconforto no peito, dor no peito, edema, sensação anormal, extravasamento no local da injeção, edema periférico, dor, sede.

Investigações: tempo de sangramento prolongado, freqüência cardíaca irregular.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer efeitos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem de paricalcitol pode produzir hipercalcemia, hipercalciúria, hiperfosfatemia e supressão elevada de PTH.

Syletyv (paricalcitol) não é significamente removido por diálise. O tratamento de pacientes com hipercalcemia clinicamente significante consiste em imediata redução de dose ou interrupção da terapia com paricalcitol e inclui dieta com baixa ingestão de cálcio, descontinuação de suplementos de cálcio, mobilização do paciente, atenção aos desequilíbrios de fluidos e eletrólitos, avaliação de anormalidades eletrocardiográficas (crítico em pacientes recebendo digitálicos) e hemodiálise ou

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE – RDC 47/2009

diálise peritoneal com um dialisato sem cálcio, se justificado. Os níveis de sérico de cálcio devem ser monitorados até que se estabeleça a normocalcemia.

Quando os níveis plasmáticos de cálcio retornam ao limite da normalidade, a terapia com Syletyv (paricalcitol) pode ser reiniciada com baixas doses. Se os níveis séricos de cálcio continuarem persistentes e acentuados, uma variedade de alternativas terapêuticas deve ser considerada. Isto inclui o uso de drogas tais como fosfatos e corticosteróides bem como medidas para induzir a diurese.

A solução de Syletyv (paricalcitol) contém 30% v/v de propilenoglicol como excipiente. Casos isolados de depressão do Sistema Nervoso Central, hemólise e acidose lática foram reportados como efeitos tóxicos associados à administração de propilenoglicol em altas doses. Embora não sejam esperados com a administração de paricalcitol, já que ocorre eliminação do propilenoglicol durante o processo de diálise, devem-se considerar estes efeitos em situações de superdose.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS nº 1.5537.0035

Farm. Resp.: Dr. Thiago Giovannetti M. Ricardo – CRF-SP nº 67.256

Fabricado por: **Intas Pharmaceuticals Ltd.**

Matoda 382 210 – Distr. Ahmedabad - Índia

Importado por: **Accord Farmacêutica Ltda.**

Av. Guido Caloi, 1985 – G.01 – Santo Amaro – São Paulo/SP

CNPJ: 64.171.697/0001-46

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**USO RESTRITO Á HOSPIITAIS**

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 04/07/2014.

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente)

0800 723 9777

www.accordfarma.com.br



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/09/2014	---	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	11/09/2014	---	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	--	--	VP E VPS	Solução injetável 5mcg/mL X 1mL Solução injetável 5mcg/mL X 2mL