



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN Nº 7656

BUENOS AIRES, 02 DIC 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018310-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones P. L. RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 T.O. Decreto 177/93.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

S.

*7
8*



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **7 6 5 6**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

57



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

DISPOSICIÓN N°

7 6 5 6

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial PALIKALEX y nombre/s genérico/s PARICALCITOL, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por P. L. RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA, con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya

5

8



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7 6 5 6

inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7° - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-018310-09-1

DISPOSICIÓN N°: **7 6 5 6**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **7 6 5 6**

Nombre comercial: PALIKALEX

Nombre/s genérico/s: PARICALCITOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Granel: P. L. RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANÓNIMA, BOYACA 4119, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. Fraccionamiento y estuchado: Laboratorios Solkotal SA: MAGALLANES 1076/78 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA.

Nombre Comercial: PALIKALEX.

Clasificación ATC: A11CC.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCION Y EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO ASOCIADO CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA (ENFERMEDAD RENAL CRONICA).

Concentración/es: 5 MCG de PARICALCITOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

U



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

7 6 5 6

Genérico/s: PARICALCITOL 5 MCG.

Excipientes: PROPILENGLICOL 0.3 ML, ALCOHOL ETILICO 0.2 ML, AGUA PARA INYECTABLE 1 C.S.P. ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I

Presentación: estuches conteniendo 1, 5, 10 ampollas con 1 ml y 2 ml de solución. Estuches conteniendo 25 ampollas de 1ML de solución para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: estuches conteniendo 1, 5, 10 ampollas con 1 ml y 2 ml de solución. Estuches conteniendo 25 ampollas de 1ML de solución para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 12 meses

Forma de conservación: Conservar a 25°C. Rango permitido: 15.-30 °C. Proteger de la luz. No congelar.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N° 7 **6 5 6**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N° **7 6 5 6**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

7-6 5 6



PROYECTO DE PROSPECTO

PALIKALEX

PARICALCITOL 5 mcg /mL

Solución inyectable I.V.

Industria Argentina

Venta bajo receta

Fórmula cualicuantitativa

Ampolla de	1 mL	2 mL
Paricalcitol	5 mcg	10 mcg
Propilenglicol	0,3 mL	0,6 mL
Alcohol (etanol)	16% p/v	16% p/v
Agua para inyección c.s.p.	1 mL	2 mL

Acción terapéutica
Análogo sintético de la vitamina D.

Indicaciones
PALIKALEX inyectable está indicado para la prevención y el tratamiento de hiperparatiroidismo secundario asociado con insuficiencia renal crónica (enfermedad renal crónica).

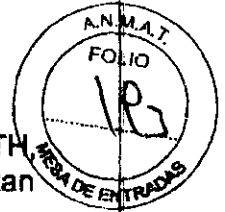
Acción farmacológica

Propiedades farmacodinámicas
El hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por una elevación de la hormona paratiroidea (PTH) asociada con niveles inadecuados de hormona con vitamina D activa.
La fuente de vitamina D en el organismo se obtiene a través de síntesis en la piel y de la ingesta dietaria. La vitamina D requiere dos hidroxilaciones en el hígado y en el riñón para enlazarse y activar el receptor de vitamina D (RVD). El activador de RVD endógeno, calcitriol 1.25-(OH)₂-D₃, es una hormona que se enlaza a los RVD que están presentes en la glándula paratiroidea, en el intestino, el riñón y el hueso, para mantener la función paratiroidea y la homeostasis del calcio y del fósforo, y a los RVD hallados en muchos tejidos, incluyendo próstata, endotelio y células inmunes. La activación de los RVD es esencial para la formación ósea adecuada y el mantenimiento óseo normal. En el riñón enfermo la actividad de la vitamina D se reduce, lo que resulta en un aumento de PTH, que subsecuentemente conduce a hiperparatiroidismo secundario y perturbaciones en la homeostasis del calcio y el fósforo. Los

P.L. RIVERO Y CIA. S.A.
Misun
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

Misun
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

P.L. RIVERO Y CIA S.A.
Misun
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
FARMACÓLOGO Y FARMACÉUTICO
MATRÍCULA 1474
CERREJÓN TÉCNICO



niveles reducidos de 1,25-(OH)₂-D₃, y los niveles elevados resultantes de PTH, los cuales a menudo preceden anomalías en calcio y fósforo en suero, afectan la tasa de recambio óseo y pueden resultar en osteodistrofia renal. En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) las reducciones en PTH se asociaron con un impacto favorable en la fosfatasa alcalina específica de huesos, recambio óseo y fibrosis ósea. Además de reducir la PTH y corregir el recambio óseo, la terapia con vitamina D activa puede prevenir o tratar otras consecuencias de la deficiencia de vitamina D.

Mecanismo de acción

El paricalcitol es un análogo sintético de la vitamina D, análogo de calcitriol con modificaciones en la cadena lateral (D₂) y el anillo A (19-nor). Los estudios preclínicos e in vitro han demostrado que las acciones biológicas de paricalcitol median a través del enlace de los RVD que resulta en la activación selectiva de las vías de respuesta a la vitamina D. Se ha demostrado que la vitamina D y paricalcitol reducen los niveles de hormona paratiroidea inhibiendo la síntesis de PTH y su secreción.

Se han observado niveles reducidos de 1,25-(OH)₂-D₃, en las etapas tempranas de la enfermedad renal crónica (ERC).

Farmacocinética

Dentro de las dos primeras horas después de administrar dosis que oscilaron entre 0,04 y 0,24 mcg/kg, las concentraciones de PALIKALEX disminuyeron rápidamente; a partir de entonces, las concentraciones de PALIKALEX declinaron en forma logarítmica lineal con una vida media promedio de 15 horas. No se observó acumulación alguna de PALIKALEX con dosis múltiples.

Distribución

PALIKALEX se une extensamente a las proteínas plasmáticas (>99%). En sujetos sanos, el volumen de distribución en estado estable es de aproximadamente 23,8 l. El volumen promedio de distribución aparente después de una dosis de 0,24 mcg/kg de PALIKALEX en pacientes con ERC Estadio 5 que requieren hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP) está entre 31 y 35 l.

Se ha estudiado la farmacocinética de PALIKALEX en pacientes con falla renal crónica (ERC) Estadio 5 que requieren hemodiálisis.

Eliminación

PALIKALEX se elimina principalmente mediante excreción hepatobiliar. En sujetos sanos, la vida media de eliminación promedio de PALIKALEX es de aproximadamente 5 a 7 horas para el rango de dosis estudiado de entre 0,04 y 0,16 mcg/kg.

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

Mision

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

Mision

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO. DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

Mision

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRÍCULA 2474
DIRECTOR TÉCNICO



Metabolismo

Se detectaron varios metabolitos tanto en orina como en heces, sin detectarse PALIKALEX en orina. Los datos in vitro sugieren que PALIKALEX se metaboliza mediante múltiples enzimas hepáticas y no hepáticas, incluyendo CYP24 mitocondrial, como así también CYP3A4 y UGT1A4. Los metabolitos identificados incluyen el producto de hidroxilación 24(R) presente a niveles bajos en plasma, como así también 24,26- y 24-28-dihidroxilación y glucuronidación directa. PALIKALEX no es un inhibidor de CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ó CYP3A en concentraciones de hasta 50 nM (21 ng/mL). Se observó una inducción menor a 2 veces para CYP2B6, CYP2C y CYP3A4 en concentraciones similares a PALIKALEX.

Tabla 1

Promedio \pm DE de los Parámetros Farmacocinéticos de PALIKALEX en sujetos con **ERC Estadio 5** después de una Dosis Única de 0,24 mcg/kg IV en Bolo

	Hemodiálisis (N = 14)	Diálisis peritoneal (N = 14)
C_{max} (ng/mL)	1,680 \pm 0,511	1,832 \pm 0,315
AUC ₀₋₂₄ (ng.h/mL)	14,51 \pm 4,12	16,01 \pm 5,98
β (1/h)	0,050 \pm 0,023	0,045 \pm 0,026
$t_{1/2}$ (h)*	13,9 \pm 7,3	15,4 \pm 10,5
CL (l/h)	1,49 \pm 0,60	1,54 \pm 0,45
Vd _d (l)	30,8 \pm 7,5	34,9 \pm 9,5

*: promedio armónico \pm pseudo desviación estándar

Poblaciones especiales

Pacientes geriátricos: No se ha investigado la farmacocinética de PALIKALEX en pacientes geriátricos mayores de 65 años.

Pacientes pediátricos: No se ha investigado la farmacocinética de PALIKALEX en pacientes menores de 18 años de edad.

Sexo: la farmacocinética de PALIKALEX fue independiente del sexo.

Daño hepático: se comparó la disposición de PALIKALEX (0,24 mcg/kg) en pacientes con deterioro hepático leve (n=5) y moderado (n=5) (tal como lo indica el método Child-Pugh) en sujetos con función hepática normal (n=10). La farmacocinética de PALIKALEX libre fue similar a lo largo del rango de la función hepática evaluada en este estudio.

No se requirió ajuste de dosis en pacientes con deterioro hepático leve a moderado. La influencia de deterioro hepático severo en la farmacocinética de PALIKALEX no se ha evaluado.

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.

Mision

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODEADA

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.

Mision

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.

Mision

PEDRO LEIS RIVERO SEGURA
DIRECTOR GENERAL



Deterioro renal: Se ha estudiado la farmacocinética de PALIKALEX en sujetos con ERC Estadio 5 que requieren hemodiálisis (HD) y diálisis peritoneal (DP). El procedimiento de hemodiálisis esencialmente no tiene efecto sobre la eliminación de PALIKALEX. Sin embargo, en comparación con sujetos sanos, los sujetos con ERC Estadio 5 mostraron una reducción del CL y aumento de la vida media.

Posología. Dosificación-Modo de administración

La vía habitual de administración de PALIKALEX solución inyectable es a través del acceso vascular para hemodiálisis. PALIKALEX se administra en forma de inyección intravenosa en bolo. Para los pacientes sin acceso para hemodiálisis, las inyecciones de PALIKALEX se deben administrar en forma de inyección intravenosa lenta, durante no menos de 30 segundos, para minimizar el dolor durante la administración.

Adultos

Dosis inicial: Existen dos métodos alternativos para determinar la dosis inicial de PALIKALEX. La máxima dosis tolerada administrada en estudios clínicos fue de 40 mcg.

Dosis inicial basada en el peso corporal: La dosis inicial recomendada de PALIKALEX es de 0,04 mcg/kg administrado en forma de bolo con una frecuencia que no supere el día por medio en cualquier momento durante la diálisis.

Dosis inicial basada en los niveles basales de iPTH: Se ha utilizado un ensayo de PTH de segunda generación (PTH intacto) para medir el PTH biológicamente activo en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC estadio 5).

La dosis inicial se calcula mediante la siguiente fórmula y se administra en forma de bolo intravenoso (IV) con una frecuencia que no supere el día por medio en cualquier momento durante la diálisis.

$$\text{Dosis inicial (microgramos)} = \text{nivel basal iPTH (pg/mL)/80}$$

Determinación de la dosis

El rango fijado generalmente aceptado para los niveles de PTH en pacientes con enfermedad renal en estadio terminal sometidos a diálisis es no más de 1,5 a 3 veces el límite superior no urémico del normal (150-300 pg/mL para iPTH).

Es necesaria la determinación individual de la dosis y el monitoreo estrecho para alcanzar los puntos finales fisiológicos adecuados.

Durante cualquier período en que se realice un ajuste en la dosis se deben monitorear con mayor frecuencia los niveles de calcio sérico (corregido por

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
ABOGADO Y ABOGADO EN JEFE
ESTRATEGIA 2024
CALLE 103 123456789

hipoalbuminemia) y fósforo. Si se observa un nivel corregido elevado de calcio en suero (Ca) (>11,2 mg/dL) o niveles de fósforo (P) elevados persistentes (>6,5 mg/dL), la dosis del medicamento debe ajustarse hasta que esos parámetros sean normales. Si se observa hipercalcemia o un producto Ca x P persistentemente elevado, mayor a 75, la dosis del medicamento se debe reducir o interrumpir hasta que esos parámetros se normalicen. Luego, la administración de PALIKALEX se debe reiniciar a dosis más bajas. Si a un paciente se le está administrando un quelante de fosfato a base de calcio podrá reducirse o suspenderse la dosis del quelante, o se podrá sustituir el citado agente por un quelante de fosfato no formulado a base de calcio. Puede ser necesario que se disminuya la dosis a medida que los niveles de PTH disminuyan en respuesta a la terapia. Por ello, el aumento en la dosis debe ser individualizado.

Si no se observa una respuesta satisfactoria, la dosis se puede incrementar en 2 a 4 mcg a intervalos de dos a cuatro veces por semana. Si en algún momento el nivel de iPTH disminuye a menos de 150 pg/mL, la dosis del medicamento se debe reducir.

La siguiente tabla es una aproximación sugerida para la determinación de la dosis:

Tabla 2 – Lineamientos de dosis sugeridas	
Nivel de iPTH	Dosis de Paricalcitol
El mismo o en aumento	Aumentar 2 a 4 mcg
Decreciente <30%	Aumentar 2 a 4 mcg
Decreciente en >30%, <60%	Mantener
Decreciente en >60%	Disminuir 2 a 4 mcg
<150 pg/mL	Disminuir 2 a 4 mcg
Uno y medio a tres veces el límite superior del rango normal (150 a 300 pg/mL)	Mantener

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para corroborar la ausencia de partículas o decoloración en forma previa a la administración toda vez que la solución y el envase lo permitan. Descartar toda la solución restante no utilizada.

Contraindicaciones

PALIKALEX IV no deberá administrarse a pacientes con antecedentes de intoxicación por vitamina D, hipercalcemia o hipersensibilidad a alguno de los componentes de este producto (véase Precauciones, Generales).

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

Misora
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

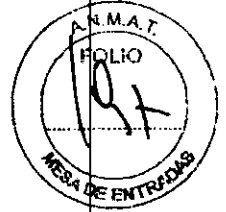
P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

Misora
VICTORIA RIVERO SEGURA
CO-DIRECTORA

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

Misora
PEDRO LUÍS RIVERO SEGURA
SACUBENCO Y FERRACIUTO
DIRECTOR GENERAL

7656



Advertencias

No se debe administrar en pacientes bajo tratamiento con Disulfiram. La sobredosis aguda con PALIKALEX puede provocar hipercalcemia y requiere atención médica de urgencia. Durante los ajustes posológicos, los niveles séricos de calcio y fósforo deberán controlarse estrechamente. Si el paciente presentara hipercalcemia clínicamente significativa, se deberá reducir o interrumpir la dosificación. La administración crónica de PALIKALEX puede provocar hipercalcemia, elevar el producto Ca x P y producir calcificación metastásica.

El tratamiento de pacientes con hipercalcemia clínicamente significativa consiste en la reducción o interrupción inmediata de la administración de

PALIKALEX e incluye una dieta hipocálcica, la suspensión de los suplementos cálcicos, movilización del paciente, tratamiento del desequilibrio hidroelectrolítico, evaluación de anomalías electrocardiográficas (de decisiva importancia en pacientes que reciben digitálicos) y hemodiálisis o diálisis peritoneal contra un dializado libre de calcio, según sea el caso. Los niveles séricos de calcio deberán controlarse con frecuencia hasta alcanzar la normocalcemia.

Con PALIKALEX no deberán coadministrarse compuestos que contengan fosfato o vitamina D.

La formulación de Paricalcitol contiene propilenglicol como excipiente en concentración al 30% v/v. Se han descrito casos aislados de depresión del sistema nervioso central, hemólisis y acidosis láctica como efectos tóxicos relacionados con la administración de propilenglicol a dosis elevadas. Aunque no son de esperar con la administración de Paricalcitol ya que el propilenglicol se elimina por hemodiálisis. Deberá tenerse en cuenta el riesgo de efectos tóxicos en casos de sobredosificación.

Este producto contiene un 20% v/v de etanol. La dosis es variable dependiendo de la gravedad de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento, pero cada dosis puede contener hasta 1.3 g de etanol, basándonos en la dosis máxima administrada en los ensayos clínicos. Etanol puede ser dañino para aquellos que sufran de enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia, daño o enfermedad cerebral, así como para mujeres embarazadas y niños, y puede modificar o aumentar el efecto de otros medicamentos.

Precauciones

Generales: La intoxicación digitálica es potenciada por la hipercalcemia de cualquier origen, de manera que se deberá observar precaución cuando se prescriban compuestos digitálicos concomitantemente con PALIKALEX. Si la supresión de HPT alcanza niveles anormales, podrán presentarse lesiones óseas adinámicas (enfermedad ósea de bajo recambio).

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

Misun
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

Misun
VICTORIA RIVERO SEGURA
CQ - INGENIERA TECNICA

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

Misun
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIQUERNO Y LABORADOR
MATERIA APLICADA
DIRECCION GENERAL



Pruebas de laboratorio: Durante el ajuste de la dosis y antes de que se establezca la dosis de PALIKALEX, se pueden requerir con mayor frecuencia tests de laboratorio. Una vez que se ha establecido la dosis, se debe medir al menos una vez por mes el calcio y el fósforo en suero. Cada tres meses se recomienda la medición de PTH en plasma o suero (ver Dosis y Administración). Se recomienda un ensayo ulterior o de segunda generación de PTH para la detección confiable de PTH biológicamente activo en pacientes con ERC Estadio 5.

Carcinogenicidad, Mutagenicidad, Daño a la fertilidad: PALIKALEX no reveló toxicidad genética in vitro con o sin activación metabólica en el ensayo de mutagenicidad microbiana (Test de Ames), ensayo de mutagenicidad en linfomas de ratones (L5178Y) o en un ensayo de aberración cromosómica en linfocitos humanos. Tampoco se observó evidencia de toxicidad genética en un ensayo in vivo en micronúcleos de ratones.

Embarazo: Embarazo Categoría C: No se han llevado a cabo estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. PALIKALEX deberá administrarse durante el embarazo únicamente si los beneficios potenciales justifican el riesgo para el feto.

Uso durante la Lactancia: No se conoce si PALIKALEX se excreta en la leche materna. Debido a que muchas drogas lo hacen, se recomienda precaución cuando se administre PALIKALEX a una mujer durante la lactancia. En pacientes que amamantan se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la administración de la droga teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre.

Uso en pediatría: La seguridad y eficacia de PALIKALEX en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Uso en geriatría: No se observaron diferencias globales respecto de la eficacia o seguridad entre los pacientes de 65 años o mayores y los pacientes más jóvenes.

Interacciones medicamentosas

No se espera que PALIKALEX inhiba el clearance de drogas metabolizadas por el citocromo P450 enzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 ó CYP3A ni que induzca el clearance de droga metabolizada por CYP2B6, CYP2C9, o CYP3A.

No se han realizado estudios específicos de interacción en la solución inyectable. La toxicidad por digitálicos se potencia por la hipercalcemia de cualquier causa, por lo que se debe tener precaución cuando se prescriban compuestos digitálicos junto con paricalcitol. Los medicamentos que contienen fosfato o análogos de la vitamina D no deben administrarse al mismo tiempo que el paricalcitol.

El propilenglicol neutraliza el efecto de la heparina. El paricalcitol que contiene propilenglicol no se debe dar al mismo tiempo que la administración de la heparina.

El Ketoconazol administrado en dosis múltiples de 200 mg dos veces por día durante 5 días modifica la farmacocinética del Paricalcitol administrado en cápsulas aumentando la vida media de 9,8 horas a 17 horas.

Reacciones adversas

Eventos adversos derivados de los Estudios Clínicos fases 2 y 3:

En cuatro estudios multicéntricos, doble-ciegos, controlados contra placebo, el 6,5% de 62 pacientes tratados con PALIKALEX (dosis titulada según tolerancia) y el 2% de 51 pacientes tratados con placebo durante uno a tres meses.

Los eventos adversos que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo tratado con PALIKALEX con una incidencia del 2% o mayor, sin importar su causalidad, se presentan en la siguiente tabla.

Incidencia de eventos adversos en los pacientes tratados en todos los estudios controlados versus placebo		
Eventos Adversos	PALIKALEX (n=62)%	Placebo (n=51)%
Global	71	78
Generales		
Escalofríos	5	2
Malestar	3	0
Fiebre	5	2
Gripe	5	4
Sepsis	5	2
Sistema Cardiovascular		
Palpitaciones	3	0
Sistema Digestivo		
Xerostomía	3	2
Hemorragia gastrointestinal	5	2
Náuseas	13	8
Vómitos	8	6
Trastornos Metabólicos y Nutricionales		
Edema	7	0
Sistema nervioso		
Vahídos	5	2
Sistema Respiratorio		
Neumonía	5	0

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

Mision
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

Mision
VICTORIA RIVERO SEGURA
CO-DIRECTORA TECNICA

Mision
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
QUIMICO Y FARMACÉUTICO
MATRICULADO
DIRECTOR TECNICO



Aquellos pacientes que informaron sobre el mismo término médico más de una vez fueron contados una sola vez para dicho término médico.

Los parámetros de seguridad (variaciones en los valores medios de Ca, P, Ca x P) en un estudio de seguridad abierto, de hasta 13 meses de duración, avalan la seguridad a largo plazo de PALIKALEX en esta población de pacientes.

Efectos Adversos Informados de Estudios Clínicos Fase 4

En un estudio Fase IV de Búsqueda de Dosis se informaron comúnmente: dolor de cabeza (2%) y perversión del gusto (2%).

Reacciones Adversas de la Experiencia de Post-comercialización

Raramente se han informado las siguientes reacciones adversas en la experiencia post-comercialización con PALIKALEX Inyectable. Las reacciones adversas se presentan por clase de sistema de órganos.

Trastornos del sistema inmune: reacción alérgica, urticaria, edema facial y oral.

Trastornos del sistema nervioso: distorsión del gusto (sabor metálico).

Trastornos de piel y tejido subcutáneo: rash, prurito.

Sobredosificación

La sobredosis de PALIKALEX puede derivar en hipercalcemia (véase Advertencias)

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología del

-Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247

-Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

Presentaciones

PALIKALEX 5 mcg/mL se presenta en ampollas monodosis con 1 y 2 mL

Volumen/Envase	Concentración	Contenido total.....Nombre
1 mL/Ampolla	5 mcg/mL	5 mcg.....Palikalex
2 mL/Ampolla	5 mcg/mL	10 mcg.....Palikalex

*Ver la conexión
hotel: Roby*

Envases con 1, 5, 10 y 25 ampollas de 1 mL ó 2 mL. (Éste último de uso hospitalario).

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a 25°C. Rango permitido entre 15 y 30°C. Proteger de la luz. No congelar

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.
[Signature]
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.
[Signature]
VICTORIA RIVERO SEGURA
CO - DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO Y CIA S.A.
[Signature]
PEDRO LIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRÍCULA 8474
DIRECTOR TÉCNICO

7656



Mantener fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Laboratorios
P. L. Rivero y Cía. S.A.
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG
Consultas, sugerencias
0800-222-7291
depclient@rivero.com.ar
Web site: www.rivero.com.ar

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico

Fecha de última revisión:

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.
[Signature]
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

P. L. RIVERO Y CIA. S. A.
[Signature]
VICTORIA RIVERO SEGURA
CO. DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO Y CIA S.A.
[Signature]
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRICULA N° 1111
DIRECTOR TÉCNICO

7 6 5 6



PROYECTO DE RÓTULO PARA LA AMPOLLA DE 2 mL

PALIKALEX

PARICALCITOL 10 mcg/2 mL

Solución inyectable I.V.

Industria Argentina

Venta bajo receta

Contenido: Ampolla con 2 mL de solución

**Presentaciones: estuches conteniendo 1, 5, 10 ampollas de 2 mL de solución.
Estuches conteniendo 25 ampollas de 2 mL de solución para Uso Hospitalario
Exclusivo.**

Fórmula cualicuantitativa

Cada ampolla de 2 mL contiene::

Paricalcitol	10 mcg
Propilenglicol	0,6 mL
Alcohol (etanol)	16% p/v
Agua para inyección c.s.p.	2 mL

Posología. Ver prospecto adjunto

Laboratorios

**P. L. Rivero y Cía. S.A.
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG**

**Consultas, sugerencias
0800-222-7291**

**depcient@rivero.com.ar
Web site: www.rivero.com.ar**

**Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura
Bioquímico y Farmacéutico**

**Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°**

Catálogo

Lote

Vence

Condiciones de conservación

Conservar a 25°C. Rango permitido: 15-30°C. Proteger de la luz. No congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños

Troquel

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
AFUDERADA

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.

VICTORIA RIVERO SEGURA
CO-DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO Y CIA S.A.

PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
DESARROLLO TECNOLÓGICO

7 6 5 6



PROYECTO DE RÓTULO PARA LA AMPOLLA DE 1 mL

PALIKALEX

PARICALCITOL 5 mcg/mL

Solución inyectable I.V.

Industria Argentina

Venta bajo receta

Contenido: Ampolla con 1 mL de solución

Presentaciones: estuches conteniendo 1, 5, 10 ampollas de 1 mL de solución.
Estuches conteniendo 25 ampollas de 1 mL de solución para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fórmula cualicuantitativa

Cada ampolla de 1 mL contiene::

Paricalcitol	5 mcg
Propilenglicol	0,3 mL
Alcohol (etanol)	16% p/v
Agua para inyección c.s.p.	1 mL

Posología. Ver prospecto adjunto

Laboratorios

P. L. Rivero y Cia. S.A.

Av. Boyacá 419 - Buenos Aires - C 1406 BHG

Consultas, sugerencias

0800-222-7291

depcient@rivero.com.ar

Web site: www.rivero.com.ar

Director técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura

Bioquímico y Farmacéutico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°

Catálogo

Lote

Vence

Condiciones de conservación

Conservar a 25°C. Rango permitido: 15-30°C. Proteger de la luz. No congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños

Troquel

/home/cesarina/Documentos/A PRODUCTOS/En trámite/PALIKALEX (Paricalcitol)/Requisitorias/Del 29-06-10/Proyecto de rótulo-1 mL-NO SE MANDÓ.doc

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.

Victoria Rivero Segura
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.

Victoria Rivero Segura
VICTORIA RIVERO SEGURA
CO. DIRECTORA TÉCNICA

P. L. RIVERO Y CIA. S.A.

Pedro Luis Rivero Segura
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUÍMICO Y FARMACÉUTICO
MATRÍCULA 8474
DIRECTOR TÉCNICO



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-018310-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **7656**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por P. L. RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA, se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: PALIKALEX

Nombre/s genérico/s: PARICALCITOL

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: Granel: P. L. RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANÓNIMA, BOYACA 4119, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. Fraccionamiento y estuchado: Laboratorios Solkotal SA: MAGALLANES 1076/78 CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE ENDOVENOSA.

Nombre Comercial: PALIKALEX.



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

Clasificación ATC: A11CC.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO ASOCIADO CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA (ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA).

Concentración/es: 5 MCG de PARICALCITOL.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: PARICALCITOL 5 MCG.

Excipientes: PROPILENGLICOL 0.3 ML, ALCOHOL ETILICO 0.2 ML, AGUA PARA INYECTABLE 1 C.S.P. ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INTRAVENOSA

Envase/s Primario/s: AMPOLLA DE VIDRIO INCOLORO DE TIPO I

Presentación: estuches conteniendo 1, 5, 10 ampollas con 1 ml y 2 ml de solución. Estuches conteniendo 25 ampollas de 1ML de solución para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: estuches conteniendo 1, 5, 10 ampollas con 1 ml y 2 ml de solución. Estuches conteniendo 25 ampollas de 1ML de solución para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 12 meses

Forma de conservación: Conservar a 25°C. Rango permitido: 15.-30 °C. Proteger de la luz. No congelar.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

U!

↖



2010 "AÑO DEL BICENTENARIO DE LA REVOLUCIÓN DE MAYO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

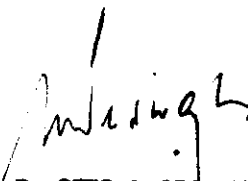
Se extiende a P. L. RIVERO Y CIA. SOCIEDAD ANONIMA el Certificado N°

55933, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de
02 DIC 2010 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir

de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

7 6 5 6


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.