

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	ROCALTROL® 0,25 µg (Calcitriol)
Forma farmacéutica:	Cápsula blanda
Fortaleza:	0,25 µg
Presentación:	Estuche por tres blísteres de PVC/AL con 10 cápsulas blandas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	F. HOFFMANN – LA ROCHE S.A., Basilea, Suiza.
Fabricante, país:	1. CATALENT GERMANY EBERBACH GMBH, Alemania. Producto terminado. 2. F. HOFFMANN – LA ROCHE S.A., Kaiseraugst, Suiza. Empacador primario y secundario.
Número de Registro Sanitario:	M-14-058-A12
Fecha de Inscripción:	5 de mayo de 2014
Composición:	
Cada cápsula blanda contiene:	
Calcitriol	0,25 µg *
* Se adiciona un 5 % de exceso.	
Hidroxianisol butilado	16, 0 mcg
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 25 °C. Protéjase de la luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas.

Osteoporosis posmenopáusica instaurada.

Osteodistrofia renal en pacientes con insuficiencia renal crónica, en particular los sometidos a hemodiálisis.

Hipoparatiroidismo posquirúrgico.

Hipoparatiroidismo idiopático.

Pseudohipoparatiroidismo.

Raquitismo dependiente de la vitamina D.

Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.

Contraindicaciones.

Rocaltrol está contraindicado en todas las enfermedades asociadas a hipercalcemia y en pacientes con hipersensibilidad conocida al calcitriol (o a otros fármacos del mismo grupo) o a cualquiera de los excipientes.

Rocaltrol está contraindicado en presencia de toxicidad por vitamina D.

Precauciones.

Existe una estrecha relación entre el tratamiento con calcitriol y la aparición de hipercalcemia. Un aumento brusco del aporte de calcio debido a cambios en la alimentación (por ejemplo: un mayor consumo de productos lácteos) o a la ingestión incontrolada de preparados de calcio pueden desencadenar una hipercalcemia. Debe advertirse a los pacientes y a sus familias que es imperativo cumplir estrictamente la dieta prescrita, y se les debe enseñar a reconocer los síntomas de hipercalcemia. Tan pronto como la concentración sérica de calcio se eleve 1 mg/100 ml (250 $\mu\text{mol/l}$) por encima de los valores normales (entre 9 – 11/100 ml, equivalentes a 2.250 – 2.750 $\mu\text{mol/l}$) o la concentración sérica de creatinina alcance un valor > 120 $\mu\text{mol/l}$, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con Rocaltrol hasta que se normalice la calcemia.

Los pacientes inmovilizados, por ejemplo los que han sido sometidos a una intervención quirúrgica, tienen un riesgo especialmente alto de hipercalcemia.

El calcitriol aumenta las concentraciones séricas de fosfatos inorgánicos. Aunque este efecto es favorable en pacientes hipofosfatémicos, hay que proceder con precaución en los pacientes con insuficiencia renal debido al peligro de calcificaciones ectópicas. En estos casos se debe mantener la concentración plasmática de fosfatos en niveles normales (2 – 5 mg/100 ml, equivalentes a 0,65 – 1,62 mmol/l) mediante la administración oral de los quelantes de fosfatos adecuados y una dieta pobre en fosfatos.

El producto de la calcemia por la fosfatemia ($\text{Ca} \times \text{P}$) no debe superar los 70 mg^2/dl^2 .

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Los pacientes con raquitismo resistente a la vitamina D (hipofosfatemia familiar) que estén recibiendo Rocaltrol deben seguir con su tratamiento de fosfatos por vía oral. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que Rocaltrol puede estimular la absorción intestinal de fosfatos, ya que este efecto puede modificar las necesidades de suplementos de fosfatos.

Dado que el calcitriol es el más eficaz de los metabolitos de la vitamina D disponibles, durante el tratamiento con Rocaltrol no debe prescribirse ningún otro preparado de vitamina D para evitar la aparición de una hipervitaminosis D.

Si se cambia el tratamiento de un paciente de ergocalciferol (vitamina D₂) a calcitriol, la concentración sanguínea de ergocalciferol puede tardar varios meses en regresar al nivel inicial.

Los pacientes con función renal normal que estén tomando Rocaltrol deben evitar la deshidratación. Debe mantenerse un aporte suficiente de líquidos.

Efectos indeseables.

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas enumeradas a continuación reflejan la experiencia adquirida tanto en los estudios de investigación como tras la comercialización de Rocaltrol.

Hipercalcemia ha sido la reacción adversa notificada con mayor frecuencia.

Las reacciones adversas enumeradas en la tabla 1 se presentan por clases de sistemas y órganos y por categorías de frecuencia, definidas de la siguiente forma: muy frecuente: $\geq 1/10$; frecuente: entre $\geq 1/100$ y $< 1/10$; poco frecuente: entre $\geq 1/1.000$ y $< 1/100$; rara: entre $\geq 1/10.000$ y $< 1/1.000$; muy rara: $< 1/10.000$; no conocida: no estimable a partir de los datos disponibles. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 1 Resumen de las reacciones adversas en los pacientes tratados con Rocaltrol (calcitriol)

Por órganos y sistemas	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente	No conocida
Trastornos del sistema inmunitario				Hipersensibilidad, urticaria
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercalcemia		Apetito disminuido	Polidipsia, deshidratación
Trastornos psíquicos				Apatía
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea		Pérdida de fuerza muscular, alteración sensitiva
Trastornos gastrointestinales		Dolor abdominal, náuseas	Vómitos	Estreñimiento, dolor epigástrico
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Erupción cutánea		Eritema, prurito
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				Retraso en el crecimiento
Trastornos renales y urinarios		Infección del tracto urinario		Poliuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Calcinosis, pirexia, sed
Exploraciones complementarias			Aumento de la creatinina sérica	Peso disminuido

Dado que el calcitriol tiene actividad vitamínica D, pueden producirse efectos adversos similares a los observados cuando se toman dosis excesivas de vitamina D, es decir, síndrome de hipercalcemia o intoxicación por calcio (según la intensidad y la duración de la hipercalcemia). Entre los síntomas agudos ocasionales se hallan apetito disminuido, cefalea, náuseas, vómitos, dolor abdominal o epigástrico y estreñimiento.

Estudios farmacocinéticos han mostrado que, dada la corta semivida de eliminación biológica del calcitriol, la calcemia sérica elevada se normaliza a los pocos días de suspender el tratamiento, es decir, mucho más rápidamente que en el caso de los tratamientos con preparados de vitamina D₃.

Efectos crónicos puede ser pérdida de fuerza muscular, peso disminuido, alteración sensitiva, pirexia, sed, polidipsia, poliuria, deshidratación, apatía, retraso en el crecimiento e infecciones urinarias.

Si coinciden hipercalcemia e hiperfosfatemia >6 mg/100 ml o $>1,9$ mmol/l, puede producirse calcinosis, detectable radiográficamente.

En pacientes predispuestos se pueden presentar reacciones alérgicas como erupción cutánea, eritema, prurito y urticaria.

Alteraciones analíticas

En pacientes con normofunción renal, la hipercalcemia crónica puede estar asociada con creatinina elevada en sangre.

Experiencia tras la comercialización

La cifra de efectos adversos comunicados con el uso clínico de Rocaltrol a lo largo de 15 años en todas las indicaciones es muy baja, y la incidencia de cada uno de estos efectos, incluida la hipercalcemia, es del 0,001% o menor.

Posología y modo de administración.

Debe determinarse cuidadosamente la dosis diaria óptima de Rocaltrol para cada paciente basándose en la concentración sérica de calcio. El tratamiento con Rocaltrol debe iniciarse siempre con la dosis más baja posible, y ésta sólo debe aumentarse manteniendo una estrecha vigilancia de la calcemia (*v. Vigilancia del paciente*).

Un requisito para una eficacia óptima de Rocaltrol es que el aporte de calcio sea suficiente, pero no excesivo (en adultos 800 mg diarios, aproximadamente) al comenzar el tratamiento. Pueden ser necesarios suplementos de calcio.

Dado que la absorción intestinal de calcio mejora con Rocaltrol, en algunos pacientes puede mantenerse un aporte de calcio más reducido. En los pacientes propensos a la hipercalcemia puede bastar con una dosis baja de calcio o incluso no ser necesario ningún tipo de aporte suplementario.

El aporte diario total de calcio (es decir, procedente de la alimentación y, en su caso, de fármacos) debe ser de unos 800 mg, en promedio, y no superar los 1.000 mg.

Vigilancia del paciente

Durante la fase de estabilización del tratamiento con Rocaltrol debe vigilarse la concentración sérica de calcio al menos dos veces por semana. Una vez determinada la dosis óptima de Rocaltrol, debe vigilarse la concentración sérica de calcio una vez al mes (o según se especifica más abajo para indicaciones concretas). Las muestras para determinar la calcemia deben obtenerse sin torniquete.

Tan pronto como la concentración sérica de calcio se eleve 1 mg/100 ml (250 μ mol/l) por encima de los valores normales (entre 9 y 11 mg/100 ml, equivalente a $2.250 - 2.750$ μ mol/l) o la concentración sérica de creatinina aumente a > 120 μ mol/l, debe suspenderse de inmediato el tratamiento con Rocaltrol hasta que se normalice la calcemia.

Durante los periodos de hipercalcemia es preciso determinar a diario las concentraciones séricas de calcio y fosfatos. Cuando las cifras se hayan normalizado, se podrá reanudar el tratamiento con Rocaltrol con una dosis diaria inferior en $0,25$ μ g a la precedente. Debe calcularse la ingestión diaria aproximada de calcio con la alimentación y, en caso necesario, ajustar el aporte.

Pautas posológicas especiales

- Osteoporosis posmenopáusica:

La dosis recomendada de Rocaltrol es de $0,25$ μ g dos veces al día.

Deben determinarse las concentraciones séricas de calcio y de creatinina al cabo de 1 mes, 3 meses y 6 meses, y posteriormente a intervalos de 6 meses.

- **Osteodistrofia renal (pacientes en diálisis):**

La dosis diaria inicial es de 0,25 µg. En pacientes normocalcémicos o con hipocalcemia leve son suficientes dosis de 0,25 µg en días alternos. Si no se observa una respuesta satisfactoria de las variables bioquímicas y las manifestaciones clínicas de la enfermedad en un plazo de 2 a 4 semanas, se puede elevar la dosis diaria en 0,25 µg en intervalos de dos a cuatro semanas. Durante este periodo debe determinarse la concentración sérica de calcio al menos dos veces por semana. La mayoría de los pacientes responden a una dosis de entre 0,5 µg y 1,0 µg diarios.

El tratamiento oral intermitente (pulsos) con Rocaltrol en dosis inicial de 0,1 µg/kg/semana, dividida en dos o tres tomas iguales por la noche, fue eficaz incluso en los pacientes resistentes al tratamiento continuo. No debe superarse la dosis acumulada máxima total de 12 µg por semana.

- **Hipoparatiroidismo, raquitismo:**

La dosis inicial recomendada de Rocaltrol es de 0,25 µg/d administrados por la mañana. Si no se observa una respuesta satisfactoria de las variables bioquímicas y las manifestaciones clínicas de la enfermedad, se puede aumentar la dosis en intervalos de dos a cuatro semanas. Durante este periodo debe determinarse la concentración sérica de calcio al menos dos veces por semana. En caso de hipercalcemia, debe suspenderse inmediatamente el tratamiento con Rocaltrol hasta que se normalice la calcemia. Debe prestarse también especial atención a la reducción del aporte de calcio con los alimentos.

Ocasionalmente se detecta malabsorción en pacientes con hipoparatiroidismo; en estos casos pueden ser necesarias dosis más altas de Rocaltrol.

Si el médico decide prescribir Rocaltrol a una mujer embarazada y con hipoparatiroidismo, puede ser necesario elevar la dosis durante la segunda mitad de la gestación y reducirla después del parto o durante la lactancia.

- **Pacientes ancianos:**

No se necesitan modificaciones específicas de la dosis en pacientes ancianos. Deben respetarse las recomendaciones generales para la vigilancia de las concentraciones séricas de calcio y creatinina.

- **Pacientes pediátricos:**

La seguridad y eficacia de las cápsulas de calcitriol en niños no han sido suficientemente investigadas para permitir recomendaciones de dosis.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción.

Deben observarse estrictamente las instrucciones dietéticas, sobre todo en lo que se refiere a los suplementos de calcio, y debe evitarse el aporte incontrolado de otros preparados que contengan calcio.

El tratamiento simultáneo con un diurético tiazídico aumenta el riesgo de hipercalcemia. La dosis de calcitriol debe determinarse con cuidado en los pacientes tratados con digitálicos, ya que en ellos la hipercalcemia puede desencadenar arritmias cardíacas (v. Advertencias y precauciones [2.4]).

Existe una relación de antagonismo funcional entre los análogos de la vitamina D, que promueven la absorción de calcio, y los corticoides, que la inhiben.

Los medicamentos que contienen magnesio (por ejemplo, los antiácidos) pueden causar

hipermagnesemia, por lo que no deben administrarse a los pacientes sometidos a diálisis renal crónica que estén recibiendo Rocaltrol.

Dado que Rocaltrol influye también en el transporte intestinal, renal y óseo de los fosfatos, es preciso ajustar la dosis de quelantes de fosfatos en función de la fosfatemia sérica (valores normales: 2 – 5 mg/100 ml, equivalentes a 0,65 – 1,62 mmol/l).

Los pacientes con raquitismo resistente a la vitamina D (hipofosfatemia familiar) deben proseguir su tratamiento con fosfatos por vía oral. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el calcitriol puede estimular la absorción intestinal de fosfatos y este efecto puede modificar las necesidades de suplementos de fosfatos.

Los secuestradores de ácido biliar incluyendo la colestiramina y el sevelamer pueden reducir la absorción intestinal de vitaminas liposolubles y, por consiguiente, puede alterar la absorción intestinal del calcitriol.

Uso en embarazo y lactancia.

Embarazo

Dosis orales casi letales de vitamina D han causado estenosis aórtica supravalvular en fetos de conejas gestantes. No hay datos indicativos de que la vitamina D sea teratógena en el ser humano, ni siquiera a dosis muy altas. No obstante, Rocaltrol sólo se debe utilizar durante el embarazo cuando los beneficios esperados justifiquen el riesgo para el feto.

Lactancia

Se estima que el calcitriol exógeno se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de hipercalcemia en la madre y de reacciones adversas al Rocaltrol en el lactante, se puede mantener la lactancia materna durante el tratamiento con Rocaltrol siempre y cuando se vigilen las concentraciones séricas de calcio en la madre y el niño.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinaria.

De acuerdo con el perfil farmacodinámico de reacciones adversas notificadas, se considera que este producto es seguro o es improbable que afecte de forma adversa a la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

Sobredosis

Tratamiento de la hipercalcemia asintomática: Dado que el calcitriol es un derivado de la vitamina D, los síntomas de la sobredosis son los mismos que los de la sobredosis de vitamina D. La ingestión de dosis altas de calcio y fosfatos junto con Rocaltrol puede ocasionar síntomas similares. El producto de la calcemia por la fosfatemia ($Ca \times P$) no debe superar los 70 mg^2/dl^2 . Una concentración alta de calcio en el dializado puede contribuir a la aparición de hipercalcemia.

Síntomas agudos de la intoxicación por vitamina D: anorexia, cefalea, vómitos, estreñimiento.

Síntomas crónicos: distrofia (debilidad, pérdida de peso), trastornos sensitivos, posiblemente fiebre con sed, poliuria, deshidratación, apatía, interrupción del crecimiento e infecciones urinarias. Aparece hipercalcemia, con calcificación metastásica de la corteza renal, el miocardio, los pulmones y el páncreas.

Ante una sobredosis accidental deben considerarse las medidas terapéuticas siguientes:

lavado gástrico inmediato o inducción del vómito para impedir una mayor absorción; administración de parafina líquida para favorecer la eliminación por las heces. Es aconsejable determinar repetidamente la concentración sérica de calcio. Si persiste la hipercalcemia, se pueden administrar fosfatos y corticosteroides e instaurar medidas para inducir una diuresis suficiente.

Propiedades farmacodinámicas.

Mecanismo de acción

El calcitriol es la más activa de las formas conocidas de vitamina D₃ para estimular el transporte intestinal del calcio.

Los efectos biológicos del calcitriol están mediados por el receptor de la vitamina D, un receptor hormonal nuclear expresado en la mayoría de los tipos de células y que funciona como factor de transcripción activado por el ligando que se une a sitios específicos del ADN para modificar la expresión de genes diana.

Se sabe que el calcitriol ejerce su acción en dos lugares: el intestino y el hueso.

En la mucosa intestinal humana parece existir una proteína de fijación al receptor del calcitriol. De acuerdo con otros datos, el calcitriol podría actuar también en el riñón y las glándulas paratiroides. El calcitriol es la más activa de las formas conocidas de vitamina D₃ para estimular el transporte intestinal del calcio. En ratas con hiperuremia aguda se ha constatado que el calcitriol estimula la absorción intestinal del calcio.

Los riñones de los pacientes hiperurémicos son incapaces de sintetizar en cantidad suficiente el calcitriol, hormona activa formada a partir de la vitamina D precursora. La hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario resultantes son una de las principales causas de la osteopatía metabólica asociada a la insuficiencia renal. No obstante, podrían contribuir a ella también otras sustancias osteotóxicas que se acumulan en la insuficiencia renal, como el aluminio.

El efecto beneficioso del Rocaltrol en la osteodistrofia renal parece deberse a la corrección de la hipocalcemia y el hiperparatiroidismo secundario. No está claro si Rocaltrol tiene otros efectos beneficiosos independientes.

Ensayos clínicos / Eficacia

El calcitriol es uno de los principales metabolitos activos de la vitamina D₃. Normalmente se forma en el riñón a partir de su precursor, el 25-hidroxicoalciferol (25-HCC). La producción fisiológica diaria oscila habitualmente entre 0,5 y 1,0 µg; durante los periodos de mayor actividad osteogénica (por ejemplo: crecimiento o embarazo) es algo mayor. El calcitriol fomenta la absorción intestinal de calcio y regula la mineralización ósea. El efecto farmacológico de una dosis única de calcitriol se mantiene de 3 a 5 días.

El papel clave del calcitriol en la regulación de la homeostasia del calcio, que incluye el efecto estimulante de la actividad osteoblástica en los huesos, ofrece un firme fundamento farmacológico de sus efectos terapéuticos en la osteoporosis.

En los pacientes con una acusada insuficiencia renal, la síntesis de calcitriol endógeno está disminuida o incluso completamente abolida. Esta deficiencia desempeña un papel fundamental en la aparición de osteodistrofia renal.

En los pacientes con osteodistrofia renal, la administración oral de Rocaltrol normaliza la absorción intestinal de calcio reducida, la hipocalcemia y las concentraciones séricas elevadas de fosfatasa alcalina y de hormona paratiroidea. Alivia el dolor óseo y muscular y corrige las alteraciones histológicas que se observan en la osteítis fibrosa y otros trastornos de la mineralización.

En los pacientes con hipoparatiroidismo posquirúrgico, hipoparatiroidismo idiopático o pseudohipoparatiroidismo, Rocaltrol mejora la hipocalcemia y alivia sus manifestaciones clínicas.

En los pacientes con raquitismo dependiente de la vitamina D, las concentraciones séricas de calcitriol son bajas o nulas. Dada la insuficiente producción endógena de calcitriol en el riñón, se considera Rocaltrol como un tratamiento sustitutivo.

En los pacientes con raquitismo resistente a la vitamina D e hipofosfatemia, en los que las concentraciones plasmáticas de calcitriol están disminuidas, el tratamiento con Rocaltrol reduce la eliminación tubular de fosfatos y, combinado con un tratamiento simultáneo con fosfatos, normaliza el desarrollo óseo.

También en los pacientes con otras formas de raquitismo, como el asociado a hepatitis neonatal, atresia biliar, cistinosis o carencia alimentaria de calcio y vitamina D, ha dado buenos resultados el tratamiento con Rocaltrol.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación).

Tras una dosis oral única de 0,25 – 1,0 µg de Rocaltrol, se registran las concentraciones en plasma máximas al cabo de 2 – 6 horas.

Distribución

Durante su transporte en la sangre, el calcitriol y otros metabolitos de la vitamina D circulan unidos a proteínas plasmáticas específicas.

Metabolismo

Una isoenzima específica del citocromo P450, CYP24A1, hidroxila y oxida el calcitriol en los riñones y el hígado.

Se han identificado varios metabolitos del calcitriol, cada uno con grados diferentes de actividad propia de la vitamina D.

Eliminación

La semivida de eliminación del calcitriol en el plasma oscila entre 5 a 8 horas.

La cinética de eliminación y absorción del calcitriol es lineal dentro de un amplio intervalo de dosis de hasta 165 µg de dosis oral única.

El efecto farmacológico de una dosis única de calcitriol se mantiene como mínimo 4 días. El calcitriol se excreta con la bilis y puede someterse a circulación enterohepática.

Farmacocinética en poblaciones especiales

En pacientes con síndrome nefrótico o sometidos a hemodiálisis, las concentraciones séricas de calcitriol son más bajas y el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima es más prolongado.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto.

Guárdese fuera de la vista y del alcance de los niños.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducos

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura doméstica. Utilice los sistemas de recogida disponibles localmente.

Fecha de aprobación/revisión del texto: 31 de mayo de 2015.