

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Calcitriol Raymos® (calcitriol)
<b>Forma farmacéutica:</b>	cápsula blanda
<b>Fortaleza:</b>	0,25 mcg
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 blísteres de PVC ámbar/AL con 15 cápsulas blandas cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	LABORATORIOS ROWE, S.R.L., SANTO DOMINGO, REPÚBLICA DOMINICANA.
<b>Fabricante, país:</b>	1-BROBEL S.R.L., BUENOS AIRES, ARGENTINA. Fabricante del granel 2-CATALEN ARGENTINA S.A.I.C., BUENOS AIRES, ARGENTINA Acondicionador primario 3-RAYMOS S.A.C.I., BUENOS AIRES ARGENTINA. Acondicionador secundario
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	037-16D02
<b>Fecha de Inscripción:</b>	23 de junio de 2016
<b>Composición:</b>	
Cada cápsula blanda contiene:	
calcitriol	0,25 mcg
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la humedad.

### Indicaciones terapéuticas:

Osteodistrofia de origen renal en pacientes con insuficiencia renal crónica y en particular bajo tratamiento con hemodiálisis.

Hipoparatiroidismo postquirúrgico e idiopático.

Pseudohipoparatiroidismo.

Raquitismo dependiente de la vitamina D.

Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D.

Osteoporosis.

**Contraindicaciones:**

CALCITRIOL Raymos no debe utilizarse en pacientes con hipercalcemia. Por ser el calcitriol uno de los metabolitos activos principales de la vitamina D3, no deberán utilizarse vitamina D o sus derivados, durante este tratamiento, para prevenir efectos de suma e hipercalcemia. También está contraindicado en pacientes con conocida hipersensibilidad al calcitriol y a cualquiera de sus excipientes.

**Precauciones:**

Ver Advertencias.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

La asociación de hipercalcemia e hiperfosfatemia (>6 mg por 100 ml) puede provocar calcificaciones de las partes blandas, visibles en la imagen radioscópica. En pacientes con función renal normal, la hipercalcemia crónica podrá acompañarse de un aumento de la creatinina sérica. Esta situación es habitualmente reversible, pero convendrá prestar mucha atención a los factores que determinan hipercalcemia.

La terapia con CALCITRIOL Raymos se iniciará siempre con la dosis más baja posible, no incrementándose esta sin antes controlar el calcio en suero, se calculará la ingestión diaria de calcio alimentario, ajustándose cuando ello esté indicado.

Los pacientes con función renal normal que ingieran CALCITRIOL Raymos procurarán evitar la deshidratación.

Se mantendrá siempre un suministro adecuado de líquido.

La inocuidad en el embarazo no ha sido aún establecida.

Hay evidencia de que CALCITRIOL Raymos se excreta en la leche materna; por lo tanto, la mujer no debe amamantar mientras recibe esta medicación.

Hasta el presente no se dispone de datos suficientes sobre su empleo en niños menores de tres años o sometidos a diálisis.

En ambos casos deberán evaluarse, individualmente, los posibles riesgos y beneficios.

**Efectos indeseables:**

CALCITRIOL Raymos no provoca efectos secundarios si la posología se administra según las necesidades individuales.

Las reacciones que ocasionalmente podrían presentarse son semejantes a las que produce la hipervitaminosis D: síndrome hipercalcémico o intoxicación por calcio. Debido a la corta vida media de CALCITRIOL Raymos, en estos casos se evidencia la normalización de calcio sérico al cabo de algunos días, luego de suspender o reducir las dosis (más rápidamente que en otros tratamientos con vitamina D3 o sus derivados).

**Posología y método de administración:**

Función de su calcemia.

Osteodistrofia renal (pacientes dializados):

La posología diaria inicial es de 0,25 mcg. Una dosis de 0,25 mcg cada 2 días es suficiente en pacientes con calcemia normal o con discreta hipocalcemia. Si los parámetros clínicos y bioquímicos no evolucionan favorablemente en 2 o 4 semanas, se aumentará la dosis diaria en 0,25 mcg a intervalos de 2 a 4 semanas. Durante este período determinar, por lo menos dos veces por semana, el nivel sérico de calcio. La mayoría de los pacientes toleran bien dosis de 0,5-1,0 mcg por día. Se recomienda una posología más elevada en casos de administración simultánea con barbitúricos o anti convulsionantes.

Para que la eficacia de CALCITRIOL Raymos sea óptima es necesario que el paciente reciba un aporte cálcico suficiente (en adultos aproximadamente 800-1000 mg diarios). Para la mejor absorción de calcio a nivel de su tracto digestivo, algunos pacientes tratados con CALCITRIOL Raymos necesitarán solamente una menor ingestión de calcio. Los pacientes propensos a la hipercalcemia requerirán dosis muy bajas o aún ningún aporte de calcio.

**Hipoparatiroidismo y raquitismo:**

La dosis recomendada en la fase inicial es de 0,25 mcg por día, administrados por la mañana. Si no se observa una respuesta satisfactoria con respecto a los parámetros bioquímicos y las manifestaciones clínicas de la afección se elevarán la dosis con intervalos de 2 a 4 semanas.

Durante el período de titulación posológica se determinarán los niveles séricos de calcio por lo menos dos veces por semana.

La mala absorción es un fenómeno registrado ocasionalmente entre pacientes con hipoparatiroidismo. De ahí que puedan requerirse dosis de CALCITRIOL Raymos más elevadas.

**Osteoporosis posmenopáusica:**

La dosis recomendada de CALCITRIOL Raymos es de 0,25 mcg dos veces por día. Si no se observa respuesta satisfactoria en las manifestaciones clínicas de la enfermedad, la dosis puede ser incrementada a intervalos mensuales hasta un máximo de 0,5 mcg dos veces por día. Durante este período de ajuste de la dosis deben ser controlados los niveles séricos de calcio, por lo menos dos veces por semana.

Si se advierte hipercalcemia, la droga debe ser inmediatamente discontinuada hasta que se restablezca la normocalcemia. Habitualmente es más conveniente ajustar la dosis en relación con la ingesta de calcio acostumbrada del paciente. Dado que la administración de CALCITRIOL Raymos mejora la absorción de calcio en pacientes con osteoporosis la prescripción de suplementos de calcio es raramente necesaria.

En general, cuando la posología óptima se estabiliza es suficiente un control mensual de la calcemia. Si la tasa sérica de calcio sobrepasa 1 mg por 100 ml del valor normal (9-11 mg%) se debe reducir sensiblemente la dosis de CALCITRIOL Raymos o interrumpir el tratamiento hasta obtener una calcemia normal estable. La suspensión de la administración complementaria de calcio puede favorecer igualmente la normalización rápida de la tasa sérica de calcio. Se observará también la reducción del suministro de calcio alimentario. Durante este período, determinar diariamente la calcemia y la fosfatemia.

Cuando los valores se normalizan, el tratamiento con CALCITRIOL Raymos puede ser retomado con una posología diaria inferior en 0,25 mcg a la precedente.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

La colestiramina puede reducir la absorción intestinal de vitaminas liposolubles y por lo tanto, impedir la absorción de CALCITRIOL Raymos.

Las medicaciones que contienen magnesio (por ejemplo, antiácidos) pueden causar hipermagnesemia y por lo tanto no deben ser administrados durante el tratamiento con CALCITRIOL Raymos en pacientes sometidos a diálisis renal crónica.

Dado que CALCITRIOL Raymos también tiene acción sobre el transporte de fosfatos en el intestino, riñones y huesos, la dosificación de agentes ligantes de fosfatos debe ser ajustada según las concentraciones séricas de fosfatos (niveles normales: 2-5 mg/100 ml o 0,6-1,6 mmol/l). Los pacientes con raquitismo resistente a la vitamina D (hipofosfatemia familiar) deberán continuar su terapia oral con fosfatos. Sin embargo, la posible estimulación de la absorción intestinal de fosfatos por parte de CALCITRIOL Raymos debería ser tenida en

cuenta, ya que este efecto puede modificar los requerimientos de suplementos de calcio, así como la ingesta no prescrita de preparados que contengan calcio debe ser evitada.

Dado que calcitriol es uno de los metabolitos activos más importantes de la vitamina D, las dosis farmacológicas de vitamina D y sus derivados deberían evitarse durante la terapia con CALCITRIOL Raymos para impedir posibles efectos aditivos e hipercalcemia.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

#### **Embarazo**

Con dosis casi letales de vitamina D se ha producido estenosis aórtica supra-avalvular en fetos de conejas preñadas. No existen datos indicativos de que la vitamina D sea teratógena para el ser humano, ni siquiera en dosis muy altas. No obstante, Rocaltrol sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si los beneficios esperados superan a los posibles riesgos para el feto.

#### **Lactancia**

Debe suponerse que el calcitriol exógeno pasa a la leche materna. Teniendo en cuenta la posibilidad de hipercalcemia en la madre y de efectos adversos en el lactante, la lactancia materna durante el tratamiento con Rocaltrol exige la vigilancia de las concentraciones séricas de calcio en la madre y el niño.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

No procede.

### **Sobredosis:**

Tratamiento de la hipercalcemia asintomática: Ver Posología, casos generales.

Los síntomas agudos son: anorexia, cefalea, vómitos, constipación.

Los síntomas crónicos son: distrofia, trastornos sensoriales, posible fiebre con sed, poliuria, deshidratación, apatía, interrupción del crecimiento e infecciones del tracto urinario.

Sobredosificación accidental: efectuar inmediato lavado gástrico o inducción del vómito para prevenir la absorción adicional. Administrar vaselina para promover la excreción fecal. Se recomienda repetir las determinaciones séricas de calcio. Si los niveles elevados persisten, pueden administrarse en forma cuidadosa fosfatos y corticosteroides, así como instituir las medidas tendientes a lograr una diuresis adecuada.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

La absorción de calcitriol por vía oral es rápida y alcanza su concentración máxima en sangre entre 3 y 6 horas después de su ingesta.

En síndrome nefrótico, se alcanza a las 4 horas y en pacientes con hemodiálisis, entre 8 a 12 horas después de su ingestión.

El calcitriol es un esteroide sintetizado químicamente; el metabolito 1,25- dihidroxi de la vitamina D<sub>3</sub>. Otros nombres para el calcitriol son: 1 α, 25 - dihidroxicolecalciferol, 1,25- dihidroxi - vitamina D<sub>3</sub>, 1,25- (OH) 2D<sub>3</sub> y 1,25- diOHC . El calcitriol es un compuesto cristalino incoloro que se produce naturalmente en los seres humanos.

El calcitriol (1,25-dihidroxicolecalciferol) es la forma más biológicamente activa de la vitamina D, con respecto tanto a su acción sobre la absorción de calcio en el intestino, como a la estimulación de la movilización de calcio del hueso. 1,25-dihidroxitiamina D<sub>3</sub> y 24,25-dihidroxi-vitamina D<sub>3</sub> tiene poco o ningún efecto directo sobre la secreción de la hormona paratiroidea y la calcitonina en el hombre. Una sola dosis de calcitriol es aproximadamente 13 veces más eficaz que D<sub>3</sub> en la estimulación de la absorción intestinal de calcio y de 5 a 6 veces más eficaz en la elevación del calcio sérico.

Hay al menos 3 reguladores primarios de la homeostasis del calcio: las hormonas PTH, calcitonina y el esteroide 1,25-dihidroxicolecalciferol. De una manera integrada, estos agentes regulan el calcio sérico a través de acciones independientes e interdependientes del metabolismo del calcio y el fósforo a nivel intestinal, renal y esquelético. El riñón parece jugar un papel central en este sistema. Produce el calcitriol que actúa sobre los órganos distales y al mismo tiempo es el órgano objetivo de la PTH, calcitonina y posiblemente calcitriol. La hormona paratiroidea aumenta el calcio sérico, actuando para aumentar la velocidad de disolución del mineral de los huesos, reducir el aclaramiento renal de calcio y aumentar la absorción de calcio intestinal. La acción principal del calcitriol es aumentar la eficiencia de la absorción de calcio intestinal. Sin embargo, se sospecha que el efecto directo del calcitriol en el riñón es mejorar la reabsorción tubular de calcio, pero este efecto puede traer como consecuencia la elevación del calcio sérico. El colecalciferol (vitamina D) debe someterse a 2 procesos metabólicos para pasar a la forma biológicamente activa del fármaco. El metabolismo del primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado, en el cual el colecalciferol se hidroxila en la posición C25. Poco se sabe respecto a los detalles bioquímicos de la conversión. El segundo proceso se produce en el riñón, donde se forma 1,25-dihidroxi-colecalciferol. La enzima 25-hidroxi-colecalciferol 1-hidroxilasa, que se encuentra en las mitocondrias de la corteza del riñón, es la responsable de la conversión final. Otros metabolitos de colecalciferol existen, pero su función no se conoce. Después de la producción por el riñón, la 1,25-dihidroxi-colecalciferol es llevado al tejido objetivo (intestino, hueso y posiblemente, riñón y glándula paratiroidea) por la unión específica a las proteínas plasmáticas.

En el tejido objetivo, la 1,25-dihidroxi-colecalciferol se asocia con una proteína de unión del citosol. Esta unión a proteínas aparentemente funciona para transferir el esteroide de la membrana exterior del núcleo al núcleo.

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### Absorción

La absorción de calcitriol por vía oral es rápida y alcanza su concentración máxima en sangre entre 3 y 6 horas después de su ingesta.

En síndrome nefrótico, se alcanza a las 4 horas y en pacientes con hemodiálisis, entre 8 a 12 horas después de su ingestión.

#### Metabolismo

El principal metabolito, 1-alfa-25R (OH) 2-26,23S-lactona D<sub>3</sub>, implica hidroxilación por etapas de carbono-26 y carbono-23 y la ciclación.

Existe una evidencia definitiva de la actividad de 24-hidroxilasa en las mitocondrias de los riñones, que produce ácido calcitroico.

El principal metabolito circulante en humanos es de 1 alfa, 25R (OH) D<sub>3</sub> 2-26-23S-lactona.

Los metabolitos que se han encontrado incluyen 1 alfa, 25, (OH) 2-24-oxo-D<sub>3</sub>; 1 alfa, 23,25 (OH) 3-24-oxo-D<sub>3</sub>; 1 alfa, 25S, 26 (OH) 3D<sub>3</sub>; 1 alfa, 24R, 25 (OH) 3D<sub>3</sub>; 1 alfa, 25 (OH) 2-23-oxo-D<sub>3</sub>; 1 alfa, 25R, 26 (OH) 3-23-oxo-D<sub>3</sub>; 1 alfa, (OH) 24,25,26,27 tetranor COOH-D<sub>3</sub> [96].

La degradación metabólica del calcitriol disminuye en pacientes con falla renal y la síntesis y degradación del calcitriol se suprime por factores inhibitorios en plasma urémico.

#### Distribución

Durante su transporte a través del fluido sanguíneo, el calcitriol y otros metabolitos de la vitamina D circulan unidos a las proteínas plasmáticas.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del**

#### Excreción

La vía de eliminación es renal. La vida media de eliminación es de 5 a 8 horas.

En pacientes con insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, la vida media de eliminación, aumenta hasta dos veces.

**producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 23 de junio de 2016.