

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Calcitriol Kern Pharma 1 microgramo/ml solución inyectable EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 1 ml contiene 1 microgramo de calcitriol.

Excipientes con efecto conocido:

Cada ampolla de 1 ml contiene 3,87 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarilla.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Calcitriol Kern Pharma (solución inyectable) está indicado para el tratamiento de la hipocalcemia en pacientes sometidos a diálisis renal crónica.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis óptima de Calcitriol Kern Pharma (solución inyectable de calcitriol) deberá ser cuidadosamente determinada para cada paciente.

- *Adultos*

La eficacia del tratamiento de calcitriol se basa en la presunción de que cada paciente recibe una adecuada y apropiada ingesta de calcio. La dosis diaria recomendada de calcio en los adultos es de aproximadamente 800 mg. Para asegurar que cada paciente reciba una ingesta diaria adecuada de calcio, el facultativo prescribirá un suplemento de calcio o instruirá a tomar medidas dietéticas adecuadas.

La dosis inicial recomendada de calcitriol intravenoso, dependiendo de la gravedad de la hipocalcemia y/o el hiperparatiroidismo secundario, es de 1 microgramo (0,02 microgramos/kg) hasta 2 microgramos, administrada tres veces por semana, aproximadamente en días alternos. **No se recomienda utilizar dosis iniciales mayores de 4 microgramos tres veces por semana.**

Si no se observara una respuesta satisfactoria en los parámetros bioquímicos y manifestaciones clínicas de la enfermedad, la dosis podrá aumentarse de 0,5 a 1 microgramo a intervalos de dos a cuatro semanas. **No se recomienda la utilización de aumentos de dosis superiores a 2 microgramos ni dosis superiores a 8 microgramos, tres veces por semana.** Durante este periodo de valoración, se deberán determinar por lo menos dos veces por semana los niveles de fósforo y de calcio en suero, y si se observara hipercalcemia, o se encontrara que el producto calcio-fósforo es mayor de 70, se interrumpirá inmediatamente la administración de calcitriol hasta que estos parámetros sean normales.

Al reiniciar el tratamiento la dosis de calcitriol debe ser inferior. Puede ser necesario una reducción de la dosis porque los niveles de la hormona paratiroidea (PTH) disminuyen como respuesta al tratamiento. El incremento de estas dosis debe ser individualizado y en proporción con los niveles séricos de PTH, calcio y fósforo.

A continuación se incluyen unas pautas **orientativas** para las dosis de valoración:

Niveles de Hormona paratiroidea	Dosis de Calcitriol
Iguales o mayores	Aumentar
Disminución < 30 %	Aumentar
Disminución entre 30 % y 60 %	Mantener
Disminución > 60 %	Disminuir
Entre 1,5 y 3 veces el valor normal	Mantener

Forma de administración

Vía intravenosa.

Calcitriol Kern Pharma debe administrarse con una jeringuilla de tuberculina de plástico de 1 ml como una dosis intravenosa en bolo a través del catéter al final de la hemodiálisis.

En general los fármacos para administración parenteral deben inspeccionarse antes de la administración por si hubiera partículas extrañas o coloración. Desechar la cantidad no utilizada de la ampolla. (Ver sección 6.6).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de calcitriol en niños menores de 12 años.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con hipercalcemia o con evidencia de toxicidad por vitamina D.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Determinaciones de laboratorio:

La dosificación excesiva de calcitriol produce hipercalcemia y en algunos casos hipercalcemia; por lo tanto al iniciar el tratamiento durante el ajuste de la dosis, se deberá determinar el calcio y el fósforo sérico un mínimo de dos veces por semana. Si hubiera hipercalcemia, se debe interrumpir inmediatamente la administración de calcitriol. En el tratamiento continuado se debe determinar periódicamente el calcio, fósforo, magnesio y fosfatasa alcalina séricos y el fósforo y calcio en orina de 24 horas.

Información para el paciente

El paciente y sus familiares deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de las recomendaciones de la dieta y la suplementación de calcio.

General

Puede desarrollarse enfermedad ósea adinámica si los niveles de hormona paratiroidea (PTH) se reducen **por debajo de los niveles normales. En ausencia de biopsia**, los niveles de hormona paratiroidea pueden utilizarse para indicar la tasa de recambio óseo. Si los niveles de PTH descienden por debajo del rango recomendado (1,5 a 3 veces el límite superior normal) en los pacientes tratados con calcitriol, debe reducirse la dosis o interrumpir el tratamiento. La interrupción del tratamiento puede provocar un efecto

rebote, por tanto, se recomienda un ajuste disminuyendo la dosis hasta encontrar la dosis adecuada de mantenimiento.

Los pacientes inmovilizados tienen incrementado el riesgo de hipercalcemia.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad del uso de calcitriol en niños menores de 12 años.

Uso en trasplantados

El ritmo de pérdida ósea puede ser excesivo, superior al 5% por año durante el periodo inmediatamente posterior al trasplante. No se han establecido recomendaciones para tratar la pérdida ósea post-trasplante con calcitriol.

Uso en pacientes con osteoporosis menopáusica secundaria por disminución de estrógenos

No se ha establecido la eficacia para esta población de pacientes.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla de 1 ml, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- Antiácidos que contengan magnesio: No se deben administrar simultáneamente con calcitriol, ya que pueden dar lugar a una hipermagnesemia.
- Calcitriol debe ser administrado con precaución en pacientes bajo tratamiento digitálico, debido a que en estos pacientes la hipercalcemia puede provocar arritmias cardíacas.
- Diuréticos tiazídicos: La administración conjunta de un diurético tiazídico con suplementos de vitamina D como calcitriol podría dar lugar a hipercalcemia, por reducción de la excreción de calcio en la orina. Por lo tanto, se requiere precaución en estos casos.
- En pacientes que toman barbitúricos o anticonvulsivantes, los efectos de la vitamina D pueden estar reducidos. Los corticosteroides pueden contrarrestar los efectos de los análogos de la vitamina D.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de estudios apropiados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Excesivas dosis de vitamina D están contraindicadas durante el embarazo porque causan hipercalcemia en la madre y en el recién nacido.

Calcitriol Kern Pharma se podría utilizar en el embarazo sólo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Calcitriol Kern Pharma se podría utilizar durante el periodo de lactancia sólo si el posible beneficio justifica el riesgo potencial para el recién nacido.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Calcitriol Kern Pharma sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

En la fase de ajuste de la dosis es en muchos casos inevitable la hipercalcemia dado que el aumento de la concentración sérica de calcio es el objetivo en el tratamiento con calcitriol. Los signos y síntomas precoces y tardíos asociados a la hipercalcemia son similares a los observados con la ingesta excesiva de vitamina D (ver sección 4.9). Raramente se ha observado un leve dolor en el punto de inyección.

Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que se puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía.

Las reacciones adversas que podrían producirse son:

Trastornos del sistema inmunológico:

Se han descrito casos raros de reacciones de hipersensibilidad como anafilaxia e inflamación en el lugar de la inyección.

Puede haber manifestaciones como hinchazón de labios, urticaria en todo el cuerpo.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hipercalcemia.

Hipercalciuria.

Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia.

Trastornos del sistema nervioso:

Si se ha producido hipercalcemia pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea.

Trastornos oculares:

Puede producirse fotofobia como síntoma tardío de hipercalcemia.

Trastornos cardíacos:

En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas.

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento o diarrea, trastornos del gusto, con un sabor metálico; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia.

Trastornos hepatobiliares:

Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

En caso de hipercalcemia, al inicio puede aparecer dolor óseo y muscular.

Trastornos renales y urinarios:

Manifestaciones de hipercalcemia son: anomalías en la micción (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria).

Aumento de la creatinina sérica.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización.

Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La administración de calcitriol en cantidades requeridas por los pacientes, puede provocar hipercalcemia, hipercalcemia e hiperfosfatemia. La ingesta elevada de calcio y fosfato y la administración concomitante con calcitriol, puede dar lugar a los mismos efectos.

Tratamiento de la hipercalcemia e intoxicación en pacientes en hemodiálisis:

El tratamiento general de la hipercalcemia (superior a 1 mg/dl por encima del límite superior del rango normal) consiste en la inmediata interrupción del tratamiento con calcitriol, dieta con bajo contenido en calcio y la interrupción de los suplementos de calcio. Diariamente se deberán determinar los niveles de calcio sérico hasta alcanzar la normocalcemia.

La hipercalcemia se revierte normalmente en dos a siete días. Cuando los niveles de calcio sérico han vuelto a los límites normales, se podrá administrar nuevamente calcitriol a una dosis de 0,5 microgramos menor que el tratamiento anterior.

Después de cada cambio de dosificación, los niveles de calcio sérico deben determinarse un mínimo de dos veces por semana.

Los niveles de calcio sérico persistentes o marcadamente elevados pueden ser corregidos con diálisis con un dializado libre de calcio.

Tratamiento de la intoxicación accidental con la solución inyectable de calcitriol:

El tratamiento de la intoxicación accidental aguda de calcitriol debe consistir en medidas generales de soporte. Se deben efectuar determinaciones electrolíticas séricas (especialmente calcio), velocidad de excreción urinaria de calcio y una evaluación de las anomalías electrocardiográficas debidas a la hipercalcemia. Esta monitorización es de vital importancia en pacientes tratados con digitálicos. La interrupción de la administración de los suplementos de calcio y una dieta con bajo contenido en calcio también están indicados en los casos de intoxicación accidental. Teniendo en cuenta que la duración de la acción farmacológica del calcitriol es relativamente corta, probablemente no serán necesarias medidas adicionales. Sin embargo, si persistieran niveles séricos de calcio elevados, hay una variedad de alternativas terapéuticas que podrían ser consideradas, dependiendo del estado subyacente del paciente.

El tratamiento descrito en la bibliografía incluye: diuresis salina forzada, hemodiálisis con un dializado de calcio y el uso de fármacos como bifosfonatos, mitramicina, calcitonina, glucocorticoides y nitrato de galio.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo Farmacoterapéutico: A11CC04 – Calcitriol

Calcitriol es la forma activa de la vitamina D₃ (colecalfiferol). El aporte natural y endógeno de vitamina D en el hombre depende principalmente de la luz ultravioleta para convertir 7 dihidrocolesterol a vitamina D₃ en la piel. La vitamina D₃ debe ser metabólicamente activada en el hígado y en el riñón, antes de actuar sobre los tejidos efectores. La transformación inicial es catalizada por un enzima, la vitamina D₃-25-hidroxisilasa presente en el hígado y el producto de esta reacción es 25(OH) D₃ (calcifediol). Este último se hidroxila en las mitocondrias del tejido renal y esta reacción es activada por la 25-hidroxivitamina D₃-1-

alfa-hidroxilasa renal para producir $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ (calcitriol), la forma activa de la vitamina D_3 . En los pacientes urémicos puede existir una resistencia a la vitamina D debido a un fallo en el riñón por lo que no pueden transformarse los precursores en la forma activa, calcitriol.

Los lugares de acción conocidos del calcitriol son el intestino, huesos, riñón y glándula paratiroidea. Calcitriol es la forma más activa de la vitamina D_3 en la estimulación del transporte del calcio intestinal. En ratas altamente urémicas, el calcitriol ha demostrado estimular la absorción intestinal de calcio. En el hueso, el calcitriol junto con la hormona paratiroidea estimula la resorción del calcio, y en el riñón incrementa la reabsorción tubular del calcio. Los estudios in vitro e in vivo han demostrado que el calcitriol suprime directamente la secreción y síntesis de la PTH.

Cuando se administra calcitriol por inyección en bolo está rápidamente disponible en el torrente sanguíneo. Los metabolitos de la vitamina D son transportados por la sangre, ligados a proteínas plasmáticas específicas. La actividad farmacológica de una dosis administrada de calcitriol es de 3 a 5 días. Se han identificado dos vías metabólicas de calcitriol, conversión a $1,24,25\text{-(OH)}_3\text{D}_3$ y a ácido calcitroico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se ha demostrado ampliamente que independientemente de la vía de administración, los efectos metabólicos del calcitriol alcanzan un máximo y continúan después hasta que los niveles plasmáticos de la hormona vuelven a niveles normales. Los estudios cinéticos de calcitriol que pudieran ser de utilidad demostrando que la hormona administrada alcanza el torrente sanguíneo y es eliminada de la misma forma que el compuesto sintetizado por el organismo serían de poco valor en la determinación de la dosis terapéutica óptima. La dosis óptima de calcitriol a administrar debe ser determinada individualmente en cada caso teniendo en cuenta el tipo, la gravedad y duración de la alteración de los niveles de calcio. El tiempo hasta la concentración máxima se consiguió a los 5 minutos tras la administración intravenosa de calcitriol 2 microgramos en 5 pacientes en hemodiálisis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se dispone de información relevante.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polisorbato 20
Cloruro sódico
Ascorbato sódico
Hidrogenofosfato de disodio anhidro
Fosfato monobásico monohidrato de sodio
Edetato de disodio
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

El calcitriol se absorbe en recipientes y tubos de cloruro de polivinilo (PVC). Este hecho da lugar a una reducción significativa del principio activo que debe administrarse al paciente, dependiendo del tiempo de contacto del calcitriol con el PVC antes de la administración de la solución al paciente.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.
No congelar.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

25 ampollas de vidrio topacio tipo I con 1 ml de solución conteniendo 1 microgramo de calcitriol.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Como toda solución inyectable, calcitriol debe ser inspeccionado visualmente antes de su administración por si hubiera partículas en suspensión. Aunque el calcitriol es un compuesto incoloro y cristalino el ascorbato sódico que se añade como antioxidante en calcitriol es blanco o amarillento y cuando se combina con oxígeno puede ser de color amarillo.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Kern Pharma, S.L.
Venus, 72 - Pol. Ind. Colón II
08228 Terrassa - Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº Reg.: 68.934

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Primera autorización: Junio 2007
Última renovación: Junio 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

01/2015.