

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Rayaldee 30 microgramos cápsulas blandas de liberación prolongada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 30 microgramos de calcifediol como calcifediol monohidrato.

Principio activo: calcifediol.

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula contiene 18 mg de sorbitol (E420) y 3,944 mg de etanol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda de liberación prolongada.

Cápsulas blandas azules y ovaladas, de 11,7 mm por 6,4 mm, marcadas con una “O” en tinta blanca.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Rayaldee está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en adultos con enfermedad renal crónica (ERC), estadio 3 o 4, e insuficiencia o deficiencia de vitamina D.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial de Rayaldee es de 30 microgramos, administrados por vía oral una vez al día, antes de acostarse, al menos 2 horas después de cualquier comida.

Antes de iniciar el tratamiento, el calcio sérico debe estar por debajo de 2,45 mmol/l y el fósforo sérico debe estar por debajo de 1,78 mmol/l (ver sección 4.4).

Después de aproximadamente 3 meses, si la hormona paratiroidea intacta (PTH_i) se mantiene por encima del intervalo terapéutico deseado, individualizada según el paciente, la dosis debe aumentarse a 60 microgramos por vía oral antes de acostarse, al menos 2 horas después de cualquier comida. Antes de la titulación a la dosis más alta, el calcio sérico debe estar por debajo de 2,45 mmol/l, el fósforo sérico debe estar por debajo de 1,78 mmol/l y la 25-hidroxi vitamina D sérica debe estar por debajo de 162 nmol/l.

La dosis de mantenimiento de Rayaldee debe ir dirigida a niveles en suero de 25-hidroxi vitamina D entre 75 y 250 nmol/L, niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi) dentro del intervalo terapéutico deseado, calcio sérico dentro del intervalo normal y fósforo sérico inferior a 1,78 mmol/l. Los niveles de calcio sérico, fósforo sérico, 25-hidroxi vitamina D sérica y PTHi deben monitorizarse durante un mínimo de 3 meses después de iniciar el tratamiento o de ajustar la dosis y, posteriormente, entre como mínimo cada 6 y 12 meses.

La dosis debe suspenderse si la PTHi es anormalmente baja de forma persistente, para reducir el riesgo de enfermedad ósea adinámica (ver sección 4.4), o bien si el calcio sérico está constantemente por encima del intervalo normal para reducir los riesgos asociados con la hipercalcemia (ver sección 4.4) o si la 25-hidroxi vitamina D sérica está constantemente por encima de 250 nmol/l. Se debe reiniciar el tratamiento con una dosis reducida después de que se hayan normalizado estos valores de laboratorio.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Rayaldee en niños y adolescentes menores de 18 años.
No se dispone de datos.

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Del número total de sujetos de los estudios clínicos controlados con placebo de fase 3 con Rayaldee, el 63 % tenía ≥ 65 años de edad y el 22 % tenía ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias en general en la seguridad o eficacia de Rayaldee entre sujetos de más de 65 años de edad y sujetos más jóvenes.

Insuficiencia renal

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Rayaldee en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos

Forma de administración

Rayaldee es para uso por vía oral.

Las cápsulas deben tragarse enteras.

Las cápsulas de liberación prolongada se deben tomar una vez al día, antes de acostarse, al menos 2 horas después de cualquier comida.

4.3. Contraindicaciones

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipercalcemia e hiperfosfatemia

Durante el tratamiento con Rayaldee puede producirse hipercalcemia (ver sección 4.2). La hipercalcemia aguda puede aumentar el riesgo de arritmias cardíacas y convulsiones. La hipercalcemia crónica puede provocar una calcificación vascular y la calcificación de otros tejidos blandos. La hipercalcemia grave puede requerir atención de emergencia.

La hipercalcemia puede exacerbarse con la administración concomitante de altas dosis de preparados que contienen calcio, diuréticos tiazídicos u otros compuestos con vitamina D. En estas situaciones clínicas, se puede precisar un control más frecuente del calcio sérico y ajustes en la dosis de Rayaldee. Los pacientes con antecedentes de hipercalcemia antes de iniciar el tratamiento con Rayaldee deben controlarse con mayor frecuencia debido a una posible hipercalcemia durante el tratamiento. En pacientes con ERC, la ingesta alta de calcio simultáneamente con los compuestos de vitamina D puede provocar hipercalciuria. Se debe informar a los pacientes acerca de los síntomas del calcio sérico elevado. El aumento de la ingesta de fosfato de forma simultánea con compuestos de vitamina D puede provocar hiperfosfatemia. Los pacientes con antecedentes de hiperfosfatemia antes de iniciar el tratamiento con Rayaldee deben controlarse con mayor frecuencia debido a una posible hiperfosfatemia durante el tratamiento.

Toxicidad digitálica

La hipercalcemia por cualquier causa, incluida la hipercalcemia asociada con el uso de Rayaldee, aumenta el riesgo de toxicidad digitálica (ver sección 4.5). Los pacientes que usan Rayaldee simultáneamente con compuestos digitálicos deben controlarse para detectar aumentos en el calcio sérico, así como signos y síntomas de toxicidad digitálica. La frecuencia del control debe aumentarse al iniciar el tratamiento o al ajustar la dosis de Rayaldee (ver sección 4.5).

Enfermedad ósea adinámica

Se puede desarrollar una enfermedad ósea adinámica con un consecuente aumento del riesgo de fracturas si se suprimen en exceso los niveles de PTH intacta durante largos períodos de tiempo. Deben controlarse los niveles de PTH intacta y de ser necesario debe ajustarse la dosis de Rayaldee (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Las recomendaciones de dosificación son para pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis. No se han observado diferencias en la eficacia entre pacientes con enfermedad renal crónica estadio 3 o aquellos con la enfermedad en estadio 4 en los análisis de subgrupos. Los resultados de seguridad fueron similares en estos subgrupos. No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Rayaldee en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

Uso en ancianos

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada. Del número total de sujetos de los estudios clínicos controlados con placebo de fase 3 de Rayaldee, el 63 % tenía ≥ 65 años de edad y el 22 % tenía ≥ 75 años de edad. No se observaron diferencias en general en la seguridad o eficacia de Rayaldee entre sujetos de más de 65 años de edad y sujetos más jóvenes.

Insuficiencia hepática

No se dispone de datos.

Abuso y dependencia del medicamento

No procede.

Pruebas de laboratorio

No se dispone de datos.

Anomalías de laboratorio

No se dispone de datos.

Advertencia sobre los excipientes:

Este medicamento contiene 18 mg de sorbitol (E420) por cápsula, lo que corresponde a 0,1 mg/mg.

Este medicamento contiene 3,9 mg de etanol (alcohol), lo que corresponde a menos de 100 mg por dosis. La cantidad de alcohol en una cápsula de este medicamento es equivalente a menos de 1 ml de cerveza o 1 ml de vino.

La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por cápsula; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios sobre interacción con medicamentos.

Inhibidores de CYP3A1: Los inhibidores de citocromo P450, como ketoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina o voriconazol, pueden inhibir las enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina D (CYP24A1 y CYP27B1) y pueden alterar los niveles en suero del calcifediol. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de Rayaldee y monitorizar estrechamente las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D sérica, la PTHi y el calcio sérico si un paciente inicia o suspende el tratamiento con un inhibidor potente de CYP3A4.

Tiazidas: Las tiazidas disminuyen la excreción de calcio en la orina y pueden aumentar el riesgo de hipercalcemia. La administración concomitante de tiazidas con Rayaldee podría causar hipercalcemia. En esta situación, los pacientes pueden requerir un control más frecuente del calcio sérico (ver sección 4.4).

Digitálicos: Puede producirse hipercalcemia durante el tratamiento con Rayaldee, lo que aumenta el riesgo de toxicidad por digitálicos (riesgo de arritmias). Los pacientes que reciben glucósidos cardíacos deben monitorizarse (ECG, niveles de calcio sérico, ver sección 4.4).

Colestiramina: Se ha informado que la colestiramina reduce la absorción intestinal de vitaminas liposolubles y puede perjudicar la absorción del calcifediol, el principio activo de Rayaldee. Podría ser necesario ajustar la dosis de Rayaldee y monitorizar estrechamente las concentraciones séricas de

25-hidroxi vitamina D, la PTHi y el calcio sérico si el paciente inicia o discontinúa el tratamiento con colestiramina.

Otros agentes: El fenobarbital u otros anticonvulsivos u otros compuestos que estimulan la hidroxilación microsomal reducen la semivida del calcifediol, el principio activo de Rayaldee. Es posible que sea necesario ajustar la dosis de Rayaldee y monitorizar estrechamente las concentraciones de 25-hidroxi vitamina D sérica, la PTHi y el calcio sérico si un paciente inicia o suspende el tratamiento con fenobarbital u otros anticonvulsivos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, sobre el uso de calcifediol en mujeres embarazadas. Rayaldee no debe usarse durante el embarazo, a menos que la condición clínica de la mujer requiera tratamiento con calcifediol y los posibles beneficios para la madre superen los riesgos potenciales para el feto. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). No existen indicios de que la vitamina D sea teratogénica en humanos a dosis terapéuticas. El nivel recomendado de ingesta diaria de vitamina D durante el embarazo y la lactancia sigue las directrices nacionales y es de alrededor de 600 U.I. (corr. 15 microgramos de colecalciferol) y no debe superar 4000 U.I. (100 microgramos de colecalciferol). Se debe evitar una sobredosis de vitamina D durante el embarazo, ya que una hipercalcemia prolongada puede provocar retraso físico y mental, estenosis aórtica supravalvular y retinopatía en el niño.

Lactancia

No hay suficiente información sobre la excreción de calcifediol/metabolitos en la leche materna humana. Esto debe considerarse cuando se da vitamina D adicional al lactante.

Para decidir si se debe interrumpir la lactancia o bien suspender el tratamiento con Rayaldee, se debe tener en cuenta el beneficio que supone la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Se desconoce si el calcifediol tiene efecto sobre la fertilidad humana.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad actual de Rayaldee se basa en un total de 435 pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que no están en diálisis, sufren de hiperparatiroidismo secundario (HPTS) y recibieron Rayaldee durante un máximo de 52 semanas.

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos (RAs) notificadas en los ensayos fueron fósforo en sangre elevado, hipercalcemia y trastornos gastrointestinales.

Tabla de reacciones adversas

Clasificación de órganos del sistema	Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Fósforo en sangre elevado Hipercalcemia	Apetito disminuido
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Náuseas Diarrea	Molestia abdominal Boca seca Vómitos
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Astenia
Trastornos del sistema nervioso		Mareo Cefalea

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

No procede.

Es importante notificar 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

No se han notificado casos de sobredosis.

Sin embargo, la sobredosis de calcifediol puede dar lugar a hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia y sobre supresión de la PTH (ver sección 4.4).

En caso de sobredosis, deben controlarse los signos y síntomas de hipercalcemia (niveles de calcio sérico) e informar a un médico. Se debe iniciar el tratamiento según corresponda.

Los síntomas frecuentes de la sobredosis de vitamina D pueden incluir estreñimiento, disminución del apetito, deshidratación, fatiga, irritabilidad, debilidad muscular o vómitos.

El tratamiento de la sobredosis accidental aguda de Rayaldee debe consistir en medidas generales de apoyo. Si la sobredosis se descubre en poco tiempo, debe inducirse la emesis o realizarse un lavado gástrico para evitar una mayor absorción. Deben obtenerse mediciones seriadas de calcio sérico y evaluar cualquier anomalía electrocardiográfica debida a hipercalcemia. Debe interrumpirse la administración de suplementos de calcio. Se recomienda una atención médica estándar si se presentan niveles de calcio sérico persistentes y marcadamente elevados.

El calcifediol no se elimina por completo mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes paratiroideos, código ATC: H05BX05

Calcifediol (25-hidroxi vitamina D₃) es una prohormona de la forma activa de la vitamina D₃, calcitriol (1,25-dihidroxi vitamina D₃). RAYALDEE es una formulación de calcifediol de liberación prolongada que se administra por vía oral y que aumenta gradualmente la 25-hidroxi vitamina D sérica. Este aumento resulta en aumentos progresivos de los niveles séricos de la 1,25-dihidroxi vitamina D, lo que permite reducciones eficaces y sostenidas de los niveles elevados de PTH en sangre. A diferencia de la vitamina D nutricional, el calcifediol no requiere de metabolismo en el hígado. El calcitriol circulante se deriva del calcifediol tras la conversión por el citocromo P450 27B1 (CYP27B1), incluso en los riñones. El calcitriol circulante se une al receptor de vitamina D en los tejidos diana y activa las vías sensibles a la vitamina D, lo que conduce a una reducción de la síntesis de la hormona paratiroidea dentro de las glándulas paratiroideas y a un aumento de la absorción del calcio y el fósforo en el tracto intestinal. Dentro del riñón, la conversión de calcifediol en calcitriol está estrechamente regulada por elementos del eje mineral óseo, incluyendo la PTH sérica, el FGF-23 (factor de crecimiento fibroblástico 23), el calcio y el fosfato.

Los datos de los estudios de dosis repetidas con RAYALDEE muestran que el incremento gradual de la 25-hidroxi vitamina D sérica, reduce la PTHi circulante por supresión de la producción de PTHi dentro de la glándula paratiroidea. El aumento de las concentraciones séricas de calcifediol también incrementa gradualmente el calcitriol total en suero (la forma más activa de vitamina D).

Eficacia clínica y seguridad

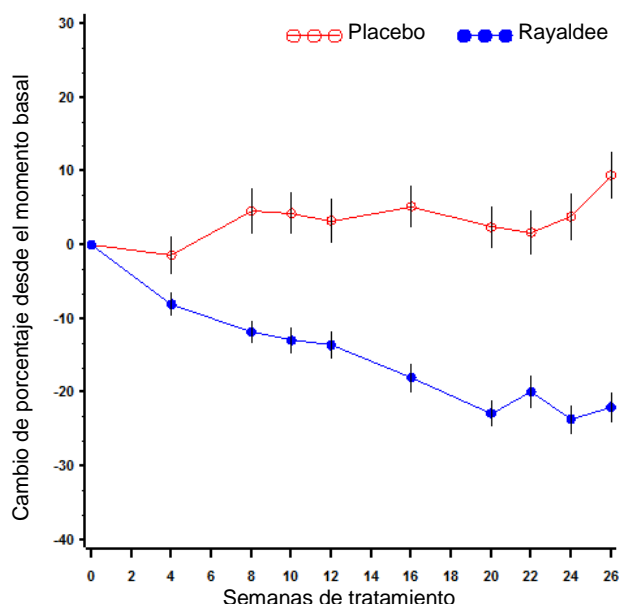
Se evaluaron la eficacia y la seguridad de Rayaldee en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, controlados por placebo, doble ciego idénticos en pacientes con hiperparatiroidismo secundario, enfermedad renal crónica estadio 3 o 4 y niveles séricos de 25-hidroxi vitamina D entre 25 y 75 nmol/l. Los pacientes se estratificaron por el estadio de su enfermedad renal crónica y se asignaron aleatoriamente en una relación de 2:1 para recibir Rayaldee o placebo a la hora de acostarse, durante 26 semanas. La dosis de Rayaldee fue de 30 microgramos una vez al día durante las primeras 12 semanas y 30 ó 60 microgramos una vez al día durante las últimas 14 semanas. La dosis se aumentó a 60 microgramos al inicio de la semana 13 si el nivel plasmático de la PTHi era superior a 7,4 pmol/l, el nivel de 25-hidroxi vitamina D sérica era inferior a 162 nmol/l y el nivel de calcio sérico era inferior a 2,4 mmol/l.

Se aleatorizaron un total de 213 pacientes en un ensayo (72 recibieron placebo y 141 recibieron Rayaldee) y se aleatorizaron 216 pacientes en el segundo ensayo (72 recibieron placebo y 144 recibieron Rayaldee). La edad promedio de los sujetos fue 66 años (entre 25 y 85). El 50 % eran hombres de los cuales el 65 % eran blancos, el 32 %, afroamericanos o negros y el 3 %, otros. En el período basal, los pacientes presentaban hiperparatiroidismo secundario (HPTS) y enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3 (52 %) o estadio 4 (48 %) sin macroalbuminuria. Las causas más frecuentes de la enfermedad renal crónica fueron diabetes e hipertensión y la tasa media estimada de filtración glomerular (GFR) fue de 31 ml/min./1,73 m². La media de la PTHi en el período basal fue de 13,7 pmol/l para los pacientes en estadio 3 (n = 222) y de 17,6 pmol/l para los pacientes en estadio 4 (n = 207). El calcio sérico medio fue de 2,3 mmol/l, el fósforo sérico medio fue de 1,2 mmol/L y la 25-hidroxi vitamina D media en suero fue de 50 nmol/l. De los 429 pacientes aleatorizados, un total de 354 sujetos (83 %) completaron estos estudios de 26 semanas, compuestos por 182 sujetos (82 %) con ERC estadio 3 y 172 sujetos (83 %) con ERC estadio 4 y 298 (69 %) se inscribieron en el ensayo de extensión posterior.

El análisis principal comparó la proporción de individuos que experimentaron como mínimo una reducción del 30 % en la PTH intacta plasmática desde el período basal hasta el final del ensayo (promedio de las semanas 20, 22, 24 y 26). Una proporción mayor de pacientes aleatorizados a Rayaldee experimentaron una reducción de al menos el 30 % en la PTHi plasmática desde el período basal comparado con placebo en ambos ensayos [33 % frente al 8 % en el primer ensayo ($P < 0,001$) y 34 % frente al 7 % en el segundo ensayo ($P < 0,001$)].

En la **figura 1** se muestra una descripción del cambio de porcentaje medio (SE) en la PTHi plasmática desde el período basal en todas las visitas del estudio en los dos ensayos combinados. Los niveles de 25-hidroxi vitamina D sérica aumentaron al menos a 75 nmol/l en el 80 % y el 83 % de los pacientes tratados con Rayaldee frente al 3 % y el 7 % de los pacientes tratados con placebo ($P < 0,001$) en los dos estudios, respectivamente. Los niveles promedio del estado estacionario de 25-hidroxi vitamina D séricos fueron de 125 y 140 nmol/l para los sujetos que recibían 30 microgramos al día y 167 y 172 nmol/l para los sujetos que recibían 60 microgramos al día, en el primer y el segundo estudio, respectivamente.

Figura 1. Cambio de porcentaje medio (\pm SE) con respecto al valor basal en la PTH intacta plasmática en las poblaciones por protocolo (datos agrupados de dos estudios de fase 3)



La población por protocolo (PP) comprendía a todos los pacientes con al menos 2 valores de PTHi de los valores calculados en el período basal y valores de EAP (período de evaluación de eficacia) y que no presentaran una desviación importante del protocolo durante el período de tratamiento del estudio. La población PP comprendía el 83 % de sujetos asignados aleatoriamente.

Aumento en calcio sérico

Los pacientes aleatorizados a Rayaldee experimentaron un aumento medio (SE) mayor del calcio sérico ($P < 0,001$) que los pacientes aleatorizados a placebo [es decir, 0,05 (0,05) mmol/l con Rayaldee frente a 0,025 (0,0075) mmol/l con placebo desde el período basal hasta el final del ensayo]. Seis sujetos (2 %) en el grupo de tratamiento de Rayaldee y ningún sujeto (0 %) en el grupo del placebo requirieron reducciones de dosis para la hipercalcemia definida en el protocolo (dos valores consecutivos de calcio sérico superiores a 2,57 mmol/l). Un total del 4,2 % de los sujetos tratados con Rayaldee y del 2,1 % de los

sujetos tratados con placebo experimentaron al menos una elevación del calcio sérico por encima del límite superior normal (2,62 mmol/l).

Aumento en fósforo sérico

Los pacientes aleatorizados a Rayaldee experimentaron un aumento medio (SE) mayor del fósforo sérico que los pacientes aleatorizados a placebo [es decir, 0,065 (0,001) mmol/l con Rayaldee frente a 0,032 (0,013) mmol/l con placebo desde el período basal hasta el final del ensayo]. Un sujeto (0,4 %) en el grupo de tratamiento de Rayaldee cumplía con la hiperfosfatemia definida en el protocolo (dos valores consecutivos de fósforo sérico > 1,78 mmol/l que se consideraron relacionados con el fármaco del estudio) en comparación con ningún sujeto en el grupo placebo. Un total del 45 % de los sujetos tratados con Rayaldee y del 44 % de los sujetos tratados con placebo experimentaron al menos una elevación del fósforo sérico por encima del límite superior normal (1,45 mmol/l).

Población pediátrica

No se dispone de datos

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El calcifediol se absorbe fácilmente en el intestino. Su biodisponibilidad en la formulación de Rayaldee es de aproximadamente el 25 % y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan después de aproximadamente 11 a 32 horas, dependiendo de si la administración se realiza con comida rica en grasa y calorías o en ayunas.

No se realizó un estudio sobre el efecto de los alimentos a dosis de 30 microgramos y 60 microgramos de Rayaldee. Sin embargo, un estudio sobre el efecto de los alimentos a una dosis supraterapéutica de 450 microgramos en sujetos sanos mostró un aumento de aproximadamente 5 veces la concentración máxima de calcifediol sérico (C_{max}) y un aumento de 3,5 veces en AUC_{0-t} cuando se administró Rayaldee con una comida de alto contenido graso y calórico en comparación con el ayuno.

El nivel en el estado estacionario de 25-hidroxi vitamina D sérica se alcanza después de unos 3 meses (ver sección 5.1).

Distribución

El calcifediol está altamente unido a las proteínas plasmáticas (>98 %). El volumen de distribución medio aparente es 8,8 l en sujetos sanos tras una dosis única por vía oral de Rayaldee y 30,1 l en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 o 4 tras dosis repetidas.

Biotransformación

La producción de calcitriol a partir del calcifediol se cataliza con el enzima 1-alfa-hidroxilasa, CYP27B1, que se encuentra en el riñón y en todos los tejidos reactivos a la vitamina D. CYP24A1, que se encuentra en estos tejidos, cataboliza el calcifediol y el calcitriol a metabolitos inactivos.

Eliminación

La semivida de eliminación media de calcifediol es de aproximadamente 11 días en individuos sanos tras una dosis única de Rayaldee y de aproximadamente 25 días en pacientes con enfermedad renal crónica en estadios 3 o 4 tras dosis repetidas una vez al día. La excreción de calcifediol se produce principalmente a través de la vía biliar fecal.

Linealidad/no linealidad

La exposición a calcifediol aumenta proporcionalmente en el intervalo de la dosis de 30 a 90 microgramos tras la administración diaria y repetida de Rayaldee, antes de acostarse, en sujetos con hiperparatiroidismo secundario, enfermedad renal crónica e insuficiencia de vitamina D.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

La eficacia de RAYALDEE en el control de la PTHi elevada se basa en la formulación de liberación prolongada que produce una liberación mantenida de calcifediol que ha demostrado minimizar la elevación de CYP24A1.

Un estudio farmacológico de dosis única evaluó el efecto de la velocidad de administración de calcifediol en la disminución de la PTHi. En este estudio se administró calcifediol de manera rápida, mediante un bolo i.v. o gradual, mediante la formulación de liberación prolongada, a sujetos con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3 o 4, hiperparatiroidismo secundario, y deficiencia de vitamina D. Los hallazgos indicaron que la velocidad de administración es un factor determinante en la producción de calcitriol y que la administración gradual permite el tratamiento más eficaz tanto del hiperparatiroidismo secundario como de la deficiencia de vitamina D subyacente.

Así mismo, se comparó una dosis única de 900 microgramos de calcifediol de liberación prolongada con una dosis única elevada de calcifediol 798 microgramos de liberación inmediata en adultos sanos. La formulación de liberación prolongada produjo un aumento gradual de las concentraciones de calcifediol con subsiguientes aumentos de 1,25-dihidroxi vitamina D y únicamente aumentos modestos del metabolito inactivo de 24,25-dihidroxi vitamina D. La formulación de liberación inmediata por vía oral produjo un aumento rápido de las concentraciones de calcifediol con una $T_{m\acute{a}x}$ 3 veces superior y un tiempo hasta $T_{m\acute{a}x}$ más corto que la formulación de liberación prolongada. La formulación de liberación inmediata produjo un pico agudo de concentraciones de 1,25-dihidroxi vitamina D con grandes incrementos resultantes del metabolito inactivo de 24,25-dihidroxi vitamina D.

Edad, sexo y raza

Según un análisis farmacocinético de la población, la edad, el sexo y la raza no tuvieron un impacto significativo en las concentraciones del estado estacionario de calcifediol tras la administración de Rayaldee.

Insuficiencia renal

Según el análisis farmacocinético de la población, no hubo una diferencia significativa en las concentraciones del estado estacionario de calcifediol tras la administración repetida de Rayaldee en pacientes con enfermedad renal crónica en estadio 3 o 4.

Insuficiencia hepática

No se ha investigado la farmacocinética de Royaldee en pacientes con insuficiencia hepática.

Población de edad avanzada

No se dispone de datos.

Población pediátrica

No se dispone de datos.

Otras poblaciones especiales

No se dispone de datos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos en estudios no clínicos de toxicidad de dosis repetidas se observaron solo en exposiciones consideradas suficientemente por encima de la exposición humana máxima, lo que indica que dicha toxicidad solamente es probable que ocurra en una sobredosis crónica en la que se podría producir una hipercalcemia.

No se observaron cambios neoplásicos atribuibles al calcifediol en dosis subcutáneas de 3, 10 y 33 microgramos/kg/día en un estudio de 26 semanas con ratones transgénicos rasH2.

No hay datos disponibles del calcifediol en relación con la fertilidad. No se observaron efectos en estudios de fertilidad reproductiva con colecalciferol. No se espera que los niveles endógenos normales de vitamina D tengan efectos adversos sobre la fertilidad.

El metabolito activo del calcifediol, el calcitriol, mostró ser teratogénico en conejos cuando se administra en dosis correspondientes a más de 9 veces la dosis humana recomendada de calcitriol. El calcitriol no fue teratogénico en ratas.

Los niveles endógenos normales de colecalciferol, un precursor del calcifediol, no tienen actividad mutagénica ni carcinogénica potencial.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

Parafina dura
Parafina líquida
Hipromelosa
Glicerol monoestearato
Lauril macroglicéridos
Etanol anhidro
Butilhidroxitolueno

La cubierta de la cápsula contiene:

Almidón de maíz modificado (hidroxipropil almidón)

Carragenano

Fosfato disódico anhidro

Sorbitol líquido parcialmente deshidratado (E420)

Azul brillante FCF (E133)

Dióxido de titanio

Agua purificada.

Se usa aceite de triglicéridos de cadena media (coco fraccionado) como lubricante durante la fabricación y puede haber presentes trazas en la formulación final.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

18 meses

Una vez abierto, Rayaldee puede almacenarse hasta 60 días.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25° C.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco redondo de polietileno de alta densidad (HD-PE) de color blanco con cierre de plástico de presión y giro y revestimiento interior termosellable y rosca.

Los tamaños de envase son de 30 o 90 cápsulas o multienvase de 90 cápsulas (3 envases de 30 cápsulas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France

100–101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8

92042 París La Défense Cedex

Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

85519

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

Diciembre 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

26/10/2021 La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>