

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución (25 gotas) contiene 0,1 mg (100 microgramos) de calcifediol (6.000 UI de Vit. D).  
1 gota contiene 4 microgramos de calcifediol (240 UI).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas orales en solución

Líquido transparente, incoloro o ligeramente amarillento, viscoso y libre de impurezas visibles.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Adultos:

- Deficiencia de vitamina D.
- Osteomalacia secundaria a enfermedad hepática.
- Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides orales o anticonvulsivantes.
- Osteodistrofia renal o hipocalcemia en insuficiencia renal

Niños:

- Deficiencia de vitamina D.
- Raquitismo carencial.

Raquitismos resistentes.

#### 4.2 Posología y forma de administración

La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol.

La dosis se determinará según el tipo de paciente y la indicación terapéutica; se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl.

En general, la determinación de 25(OH)D se considera la mejor forma para diagnosticar la deficiencia. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con **niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml.**

**En personas sanas, las concentraciones séricas suelen ser de 25 a 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol;** una vez estabilizado este valor se interrumpirá el tratamiento o se disminuirá la dosis, pudiendo también administrar dosis de mantenimiento si se considera necesario.

#### Posología

Las dosis recomendadas son:

#### Adultos

- Deficiencia de Vitamina D: de 1 a 3 gotas de Hidroferol gotas orales al día (entre 4 microgramos de calcifediol o 240 UI de vit. D y 12 microgramos o 720 UI).
- Osteomalacia hepática: de 5 a 12 gotas al día (entre 20 y 50 microgramos de calcifediol).
- Problemas óseos inducidos por **fármacos** anticonvulsivantes o por corticosteroides: de 2 a 6 o hasta 10 gotas de Hidroferol gotas orales al día (entre 8 y 40 microgramos de calcifediol).
- Osteodistrofia renal: la dosis usual en adultos es entre 12 y 25 gotas de Hidroferol gotas orales al día (entre 50 y 100 microgramos de calcifediol) o entre 25 y 50 gotas en días alternos (100- 200 microgramos de calcifediol). Si no se alcanzase una respuesta satisfactoria con la dosis inicial, puede ser incrementada a intervalos de 4 semanas.

Existen otros medicamentos con presentaciones con mayor dosis que pueden ser empleados como alternativa cuando se requieren dosis elevadas de calcifediol o cuando se prefiera una administración más espaciada.

### Población pediátrica

#### Niños

- Deficiencia de Vitamina D: 1 gota al día (4 microgramos o 240 UI).
- Raquitismo carencial: de 1 a 2 gotas al día (de 240 a 480 UI), aumentando la dosis si no se obtiene una respuesta adecuada.
- Raquitismo resistente: las dosis se administrarán progresivamente en función de los resultados y con vigilancia de la calcemia, calciuria y fosfatemia, pudiendo llegar a dosis de 65 gotas al día o en días alternos (260 microgramos), o incluso dosis mayores si fuese preciso.

### Forma de administración

Vía oral.

Agitar antes de usar.

Las gotas medidas con el cuentagotas se pueden echar a un vaso vacío y diluirse en algo de agua, leche o zumo.

### **4.3 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.
  - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina).
  - Litiasis cálcica.
- Hipervitaminosis D.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

- Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-calciferol y de calcio.
- Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares.
- Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo

plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos.

- **Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento.
- **Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxilasa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol.
- **Cálculos renales:** se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos.
- En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.
- Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn.
- Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio.
- El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación.
- **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:

Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico

#### *Pacientes de edad avanzada:*

Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

- **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático.
- **Glucósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas.
- Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como **la colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos: Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas.
- **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis.
- **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D.
- Algunos antibióticos, como **la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio.

- **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato.
- **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones.
- **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia.
- **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio.
- **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol.

#### Interacción con alimentos y bebidas

Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos.

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo

No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Como medida de precaución, se debe evitar el uso de Hidroferol gotas orales durante el embarazo, a menos que se considere necesario, si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### Lactancia

El calcifediol es excretado en la leche materna.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante.

Hidroferol gotas orales no debe utilizarse durante la lactancia.

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **4.8 Reacciones adversas**

Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ( = 1/1.000 a < 1/100 ) aunque a veces son moderadamente importantes.

Dado que calcifediol se encuentra normalmente en el organismo los únicos efectos adversos significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía:

#### Trastornos endocrinos:

Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia.

#### Trastornos del sistema nervioso:

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

#### Trastornos oculares:

En raras ocasiones ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), a dosis muy altas puede producirse fotofobia.

#### Trastornos cardíacos:

En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas.

#### Trastornos gastrointestinales:

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

#### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos.

#### Trastornos renales y urinarios:

Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria)

En caso de observarse la aparición de reacciones adversas, se debe notificar a los sistemas de farmacovigilancia y, si fuera necesario, suspender el tratamiento.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

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](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9 Sobredosis**

#### Síntomas :

La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonía (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas.

En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco.

Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos.

Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre.

#### Tratamiento :

El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en:

1. retirada de la vitamina D y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando.
2. seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida.

3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodiálisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio.

La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06

#### Mecanismo de acción

La vitamina D tiene dos formas principales: D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y D<sub>3</sub> (colecalfiferol). La vitamina D<sub>3</sub> se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D<sub>3</sub> debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroides (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos destinatarios (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroides) por unión a proteínas específicas del plasma.

La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles:

Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado.

Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos.

Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio.

En las glándulas paratiroides: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea.

### 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción: El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 80 %.

Distribución: El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25(OH)D reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (60 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados.

Eliminación: el calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis.

### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que da lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supralvalvular, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Tricaprilato de glicerilo  
Acetato de alfa-tocoferol

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

5 años.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio topacio con tapón cuentagotas incorporado conteniendo 10 ó 20 ml de solución.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial para su eliminación.

**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**

**FAES FARMA S.A.**  
Máximo Aguirre, 14  
48940 Leioa (Vizcaya)

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

55.315

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

Fecha de la primera autorización: 1/07/1981  
Fecha de la última renovación: 1/07/2011.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Marzo/2013