

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Calcifediol Normon 0,266 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 0,266 mg de calcifediol monohidrato.

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula blanda contiene aproximadamente 5 mg de etanol, 22 mg de sorbitol (E-420), 1 mg de colorante amarillo anaranjado S (E-110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula).

Cápsula blanda de gelatina de color naranja con forma oval, con unas dimensiones aproximadas de 15,9 x 8,8 mm conteniendo una solución oleosa clara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la deficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25(OH)D < 25 nmol/l) en adultos.

Prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos con riesgos identificados, tales como pacientes con síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica-enfermedad mineral ósea (ERC-EMO) u otros riesgos identificados.

Como adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de deficiencia de vitamina D.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados: una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes.

Como coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes.

En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En esos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana. Una vez que los niveles séricos de 25(OH)D se estabilicen dentro del rango deseado, se deberá interrumpir el tratamiento o reducir la frecuencia de administración.

Calcifediol 0,266 mg cápsulas blandas no es para uso diario.

La dosis, frecuencia y duración del tratamiento deberán ser determinadas por el prescriptor, teniendo en cuenta los niveles séricos de 25(OH)D, el tipo y condiciones del paciente y otras comorbilidades como la obesidad, el síndrome de malabsorción o el tratamiento con corticosteroides. Calcifediol 0,266 mg capsula blanda se recomienda cuando se prefiere una administración espaciada en el tiempo.

Deben vigilarse las concentraciones séricas de 25(OH)D, generalmente al cabo de 3 o 4 meses desde el inicio del tratamiento.

La potencia de este medicamento a veces se expresa en unidades internacionales. Estas unidades no son intercambiables con las unidades utilizadas para expresar la potencia de los medicamentos con colecalcifediol (vitamina D) (ver sección 4.4).

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de calcifediol en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de un control periódico del calcio y el fósforo séricos, y de la prevención de hipercalcemia (ver sección 4.4).

Pacientes de edad avanzada

No se han observado diferencias generales de seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los adultos jóvenes.

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Calcifediol 0,266 mg cápsulas blandas en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipercalcemia (calcemia > 2,6 mmol/L), hipercalciuria.
- Litiasis cálcica.
- Hipervitaminosis D.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Hipercalcemia e hiperfosfatemia: 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)D, 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)D y de calcio.
- 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. La transformación a calcitriol tiene lugar en el riñón por lo que, en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/min) 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-hidroxi-lasa va a activarse por la paratohormona. Como consecuencia, 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. En estos pacientes se deben administrar suplementos de vitamina D solo si los beneficios superan a los riesgos.
- Inmovilización prolongada: En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.
- Sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías conducen a una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D, así como al aumento del 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.
- Interferencias con pruebas analíticas: El calcifediol puede interferir con la determinación del colesterol (método de Zlatkis-Zak), dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula blanda.

Este medicamento contiene 31,302 mg de sorbitol en cada cápsula blanda, equivalente al 3,7% del contenido total de la cápsula blanda.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Las unidades internacionales (UI) no deben usarse para determinar la dosis de calcifediol ya que esto podría dar lugar a una sobredosis. En su lugar, se debe seguir la recomendación posológica de la sección 4.2.

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. Por esta razón, generalmente se

recomienda la monitorización de los niveles de 25-OH-D séricos cuando se administra calcifediol con antiepilépticos inductores del CYP3A4 para considerar la suplementación.

- **Glucósidos cardiacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardiacas.
- 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:** algunos estudios muestran una posible inhibición de la acción antianginosa, debido al 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).

No debe utilizarse calcifediol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo.

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.

Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto del calcifediol en la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Las frecuencias se asignan de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raros ($< 1/10.000$) y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los efectos adversos más significativos con la vitamina D, están asociados al aumento de los niveles de calcio cuando se produce una ingesta excesiva de vitamina D, es decir, asociados a

sobredosificación o a tratamientos prolongados. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas debidas al aumento de los niveles de calcio pueden aparecer de forma precoz o tardía (ver sección 4.9 sobredosis):

Sistema Inmune

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones de hipersensibilidad (como anafilaxia, angioedema, disnea, erupción cutánea, edema localizado/hinchazón local y eritema).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): hipercalcemia e hipercalciuria.

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

Síntomas:

La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalciuria, 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 3 mmol/L, 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)D superiores a 375 nmol/L 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 del tratamiento (con calcifediol) 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 debida a la hipercalcemia prolongada 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: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalfiferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₃ 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.

Efectos farmacodinámicos

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: la vitamina D 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.
- Glándulas paratiroides: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Calcifediol 0,266 mg cápsulas blandas se ha evaluado en un estudio aleatorio y doble ciego en mujeres posmenopáusicas con niveles séricos de 25(OH)D < 50 nmol/l. 303 sujetos fueron aleatorizados, de los cuales 298 constituyeron la población por intención de tratar. Las pacientes fueron tratadas con calcifediol 0,266 mg/mes (N=200) o colecalfediol (N=98) a una dosis de 625 microgramos/mes (25.000 UI). En el grupo de calcifediol, 98 pacientes

recibieron el tratamiento durante 4 meses; el resto de pacientes (N=102) y el grupo de colecalciferol recibieron el tratamiento durante 12 meses.

Después de 1 mes, el 13,5% de las pacientes tratadas con calcifediol alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) y después de 4 meses, este porcentaje aumentó a un 35%. Los niveles más altos de 25(OH)D con calcifediol monohidrato se alcanzaron después de 4 meses de tratamiento, indicando que no existe un efecto acumulativo.

La siguiente tabla muestra el aumento de las concentraciones de 25(OH)D (en ng/ml) desde el inicio del tratamiento, como valores medios (SD):

	Calcifediol 0, 266 mg	Colecalciferol 625 µg
Inicio	12,8 (3,9)	13,2 (3,7)
<i>Aumentos desde el inicio:</i>		
Mes 1	9,7 (6,7)	5,1 (3,5)
Mes 4	14,9 (8,1)	9,9 (5,7)
Mes 12	11,4 (7,4)	9,2 (6,1)

*los resultados se muestran como la media (SD).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El calcifediol se absorbe bien a nivel intestinal. Por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75 - 80%.

A través de la administración oral de calcifediol, la concentración sérica máxima de 25(OH)-colecalciferol se alcanza a las 4 horas aproximadamente.

Distribución

El calcifediol circula por la sangre unido a una α -globulina específica (DBP). Se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. El almacenamiento en el tejido adiposo es inferior al de vitamina D debido a su escasa solubilidad lipídica.

Metabolismo o Biotransformación

La formación de calcitriol a partir del calcifediol está catalizada por la enzima 1-alfa-hidroxilasa, CYP27B1, situada en el riñón y todos los tejidos que responden a la vitamina D. El CYP24A1, localizado en estos tejidos cataboliza tanto el calcifediol como el calcitriol hasta convertirlos en metabolitos inactivos.

Eliminación

El calcifediol tiene una vida media aproximada de 18 a 21 días y se excreta fundamentalmente en la bilis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos a exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

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

6.1. Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Etanol anhidro

Triglicéridos de cadena media

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Glicerol

Sorbitol líquido no cristizable (E-420)

Dióxido de titanio (E-171)

Colorante amarillo anaranjado S (E-110)

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 3, 5 o 10 cápsulas en blíster de Al+PVC-PVDC.

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

LABORATORIOS NORMON, S.A.

Ronda de Valdecarrizo, 6 – 28760 Tres Cantos – Madrid (ESPAÑA)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Mayo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Mayo 2023

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