

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ditralia 25 000 UI películas bucodispersables

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada película contiene 625 microgramos de colecalciferol (vitamina D3), equivalente a 25 000 UI.

Excipiente con efecto conocido: amarillo anaranjado (E110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Película bucodispersable

Película rectangular, flexible y opaca de color naranja claro (15 mm x 30 mm).

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento inicial de la deficiencia de vitamina D clínicamente relevante (niveles séricos <25 nmol/l o <10 ng/ml) en adultos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El médico debe determinar individualmente la dosis dependiendo de la cantidad de vitamina D que se necesite.

Tratamiento inicial de la deficiencia de vitamina D clínicamente relevante (niveles séricos < 25 nmol/l o < 10 ng/ml):

25 000 UI a la semana durante el primer mes.

Después del primer mes, se debe considerar la posibilidad de aplicar una dosis de mantenimiento más baja, en función de los niveles séricos deseables de 25-hidroxicolecalciferol (25(OH)D), la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente al tratamiento.

Como alternativa, se pueden seguir las recomendaciones nacionales de posología para la prevención y el tratamiento de la deficiencia de vitamina D.

Insuficiencia renal

Ditralia no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3).

Insuficiencia hepática

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

El uso de Ditralia en niños y adolescentes menores de 18 años no está aprobado. Las películas bucodispersables con una concentración de 25 000 UI no están recomendadas en población pediátrica porque los estudios sobre el uso seguro de dosis altas en estos pacientes son muy limitados. Sin embargo,

también se comercializan productos con una concentración inferior a 25 000 UI.

Forma de administración

Ditralia películas bucodispersables se administra por vía oral, con o sin alimentos.

La película bucodispersable debe colocarse en la boca, sobre la lengua, y dejar que se disuelva antes de tragar. Debe tomarse inmediatamente después de sacarla del sobre.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipercalcemia o hipercalcemia.
- Nefrolitiasis.
- Insuficiencia renal grave.
- Hipervitaminosis D.
- Nefrocalcinosis.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Seguimiento

Durante el tratamiento inicial con Ditralia, se deberán controlar los niveles séricos de calcio y monitorizar la función renal mediante determinaciones de la creatinina sérica. La monitorización es especialmente importante en pacientes de edad avanzada bajo tratamiento simultáneo con glucósidos cardíacos o diuréticos (ver sección 4.5) y en caso de hiperfosfatemia, así como en pacientes con tendencia elevada a la formación de cálculos o en pacientes inmovilizados. En caso de hipercalcemia o hipercalcemia (superior a 300 mg (7,5 mmol)/24 horas), se deberá interrumpir el tratamiento (ver sección 4.3). En caso de insuficiencia renal, debe reducirse la dosis o suspender el tratamiento.

Insuficiencia renal

Colecalciferol debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, debiendo controlarse su efecto sobre el metabolismo del calcio y del fosfato. Debe tenerse en cuenta el riesgo de calcificación de tejidos blandos. En pacientes con insuficiencia renal grave, la vitamina D en forma de colecalciferol está contraindicada (ver sección 4.3).

Pseudohipoparatiroidismo

No debe administrarse colecalciferol en caso de pseudohipoparatiroidismo (la necesidad de vitamina D puede verse reducida por la sensibilidad a veces normal a la vitamina D, con un riesgo de sobredosis a largo plazo). En esos casos, se dispone de derivados de la vitamina D más manejables.

Sarcoidosis

Colecalciferol debe prescribirse con precaución a los pacientes que padecen sarcoidosis debido al riesgo de que aumente el metabolismo de la vitamina D a su forma activa. En estos pacientes deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y en orina.

Uso concomitante con otros productos que contengan vitamina D

La cantidad de vitamina D de colecalciferol debe tenerse en cuenta al prescribir otros medicamentos que contengan vitamina D. La toma de dosis adicionales de vitamina D deberá realizarse bajo estrecha supervisión médica.

Información adicional

Este medicamento contiene Amarillo anaranjado (E110), que puede causar reacciones alérgicas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Calcio

Los medicamentos que actúan a través de la inhibición de la resorción ósea disminuyen las cantidades de calcio derivadas del hueso. Para evitarlo, así como de forma concomitante al tratamiento con medicamentos que favorecen el desarrollo óseo, es necesario tomar vitamina D y garantizar niveles adecuados de calcio.

El uso concomitante con productos que contienen calcio administrados en dosis elevadas puede aumentar el riesgo de hipercalcemia y no deben tomarse sin supervisión médica.

Diuréticos tiazídicos

Los diuréticos tiazídicos reducen la excreción urinaria de calcio. Es necesario controlar regularmente el nivel de calcio sérico debido al aumento del riesgo de hipercalcemia.

Anticonvulsivos

Los anticonvulsivos, como la fenitoína y los barbitúricos, pueden reducir el efecto de la vitamina D.

Corticoesteroides sistémicos

Los corticoesteroides sistémicos pueden aumentar el metabolismo y la eliminación de la vitamina D. Durante su uso concomitante, puede ser necesario aumentar la dosis de vitamina D.

Digitalis y otros glucósidos cardíacos

En casos de tratamiento con medicamentos que contengan digitalis u otros glucósidos cardíacos, la administración de vitamina D puede aumentar el riesgo de toxicidad por digitalis (arritmia). Una supervisión médica estrecha es necesaria y, en caso de necesidad, monitorización de ECG y calcio.

Resinas de intercambio iónico y laxantes

El tratamiento simultáneo con resinas de intercambio iónico como colestiramina o laxantes como aceite de parafina puede reducir la absorción gastrointestinal de vitamina D.

Orlistat

El tratamiento con orlistat puede potencialmente reducir la absorción de colecalciferol debido a que éste es liposoluble. Debe haber un intervalo de 2 horas (antes y después) entre la administración de la vitamina D y la administración de orlistat.

Agentes citotóxicos actinomicínicos y agentes antifúngicos imidazólicos

Los agentes citotóxicos actinomicínicos y los agentes antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la vitamina D inhibiendo la conversión de 25-hidroxivitamina D a 1,25-dihidroxivitamina D mediante la enzima renal 25-hidroxivitamina D-1-hidroxilasa.

El ketoconazol puede inhibir tanto las enzimas sintéticas como las catabólicas de la vitamina D. Se han observado reducciones en las concentraciones de vitamina D endógena en suero tras administrar de 300 mg/día a 1200 mg/día de ketoconazol durante una semana en personas sanas. Sin embargo, no se han realizado estudios de interacción farmacológica *in vivo* de ketoconazol con vitamina D.

Productos que contienen magnesio

No se deben tomar productos que contengan magnesio (como los antiácidos) durante el tratamiento con vitamina D por el riesgo de hipermagnesemia.

Productos que contienen fósforo

El uso concomitante de los productos que contengan fósforo, utilizados en dosis altas, puede incrementar el riesgo de hiperfosfatemia.

Rifampicina

La rifampicina puede reducir la efectividad del colecalciferol debido a la inducción de enzimas hepáticas.

Isoniazida

La isoniazida puede reducir la eficacia del colecalciferol debido a la inhibición de la activación metabólica del colecalciferol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Durante el embarazo y la lactancia no deben utilizarse dosis altas de este producto, sino dosis más bajas. Durante el embarazo y la lactancia es necesaria una administración adecuada de vitamina D.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de colecalciferol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción a dosis elevadas (ver sección 5.3).

El déficit de vitamina D es perjudicial para la madre y el niño.

Sin embargo, debe evitarse una sobredosis de vitamina D durante el embarazo, ya que una hipercalcemia prolongada puede causar retraso físico y mental, estenosis aórtica supravulvar y retinopatía en el niño.

Cuando hay una deficiencia de vitamina D, la dosis recomendada depende de las directrices nacionales, sin embargo, la dosis máxima recomendada durante el embarazo es de 4.000 UI/día de vitamina D3. Ditraila no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

La vitamina D y sus metabolitos se excretan en la leche materna. No deben administrarse dosis elevadas de vitamina D durante la lactancia. Si el tratamiento con vitamina D está clínicamente indicado durante la lactancia, debe tenerse en cuenta cuando se administra al niño vitamina D de forma adicional.

Fertilidad

No existen datos acerca de los efectos de la vitamina D3 sobre la fertilidad. No se prevé que unos niveles endógenos normales de vitamina D tengan efectos negativos sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): Reacciones de hipersensibilidad, como angioedema o edema de la laringe.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: Hipercalcemia e hipercalciuria.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuencia no conocida: Estreñimiento, flatulencia, náuseas, dolor abdominal, diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: Prurito, erupción cutánea y urticaria.

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.

4.9. Sobredosis

La sobredosis aguda o crónica de colecalciferol puede provocar hipercalcemia, un aumento de las concentraciones de calcio en suero y en orina. Los síntomas de hipercalcemia no son muy específicos e incluyen náuseas, vómitos, diarrea en fases iniciales y estreñimiento en fases más avanzadas, anorexia, fatiga, cefalea, dolor muscular y articular, debilidad muscular, polidipsia, poliuria, formación de cálculos renales, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, calcificación de tejidos blandos, cambios en los parámetros de ECG, arritmias y pancreatitis. En casos raros y aislados se ha comunicado que la hipercalcemia es mortal.

Tratamiento en caso de sobredosis

La hipercalcemia provocada por sobredosis de vitamina D puede tardar varias semanas en normalizarse. El tratamiento recomendado para la hipercalcemia consiste en dejar de administrar vitamina D. También puede valorarse una dieta baja o libre de calcio.

Debe plantearse la rehidratación y el tratamiento con diuréticos como la furosemida para garantizar una diuresis adecuada. También puede prescribirse tratamiento adicional con calcitonina o corticoesteroides. La hemodiálisis (líquido de diálisis sin calcio) está indicada en caso de oliguria.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vitamina D y análogos, colecalciferol
Código ATC: A11CC05

El colecalciferol (vitamina D₃) se forma en la piel al exponerse a la luz ultravioleta y se convierte en su forma biológicamente activa, el 1,25-dihidroxicolecalciferol, en dos pasos de hidroxilación, primero en el hígado (posición 25) y luego en el tejido renal (posición 1). Junto con la parathormona y la calcitonina, el 1,25-dihidroxicolecalciferol tiene un impacto considerable en la regulación del metabolismo del calcio y del fosfato. En la deficiencia de vitamina D el esqueleto no se calcifica lo suficiente (lo que da lugar al raquitismo) o se produce una descalcificación de los huesos (lo que da lugar a la osteomalacia).

Según la producción, la regulación fisiológica y el mecanismo de acción, la vitamina D₃ debe considerarse como precursora de una hormona esteroidea. Además de la producción fisiológica en la piel, el colecalciferol puede suministrarse a través de la dieta o en forma de medicamento.

Los receptores de la vitamina D están presentes en otros tejidos además del sistema esquelético, por lo que la vitamina D está implicada en varios procesos fisiológicos diferentes. En cuanto a sus efectos biológicos celulares, hay datos de estudios sobre la acción autocrina/paracrina del crecimiento y el control de diferenciación en células hematopoyéticas e inmunitarias, células cutáneas, esqueléticas y musculares lisas, así como en las células del cerebro, el hígado y determinados órganos endocrinos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La vitamina D es liposoluble y se absorbe con facilidad en el intestino delgado en presencia de ácidos

biliares con la ayuda de micelas y pasa a la sangre a través de la circulación linfática (biodisponibilidad sistémica de aproximadamente el 80 %). La bilis es necesaria para la absorción de vitaminas liposolubles, que podrían reducirse en pacientes con enfermedades hepáticas, biliares o gastrointestinales asociadas a síndromes de malabsorción.

La ingesta de alimentos aumenta potencialmente la absorción de la vitamina D.

Distribución y biotransformación

El colecalfiferol y sus metabolitos circulan en la sangre unidos a una globulina específica. El colecalfiferol se transforma en el hígado mediante hidroxilación en 25-hidroxicolecalfiferol. Luego se transforma en los riñones en 1,25-dihidroxicolecalfiferol. El 1,25 -dihidroxicolecalfiferol es el metabolito activo responsable de aumentar la absorción del calcio. La vitamina D que no es metabolizada se almacena en los tejidos adiposos y musculares.

Tras la administración de una dosis oral única de colecalfiferol, las concentraciones plasmáticas máximas de la forma principal de almacenamiento se alcanzan después de aproximadamente 7 días. 25(OH)D3 se elimina lentamente con una semivida aparente en suero de aproximadamente 50 días.

Eliminación

La vitamina D se excreta principalmente en la bilis y en las heces, con un pequeño porcentaje en la orina.

Poblaciones especiales

No se han comunicado modificaciones clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos de la vitamina D en poblaciones especiales de pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los efectos en estudios no clínicos de toxicidad de dosis únicas y repetidas se han observado solo con exposiciones a dosis altas de colecalfiferol. Se ha observado teratogenicidad en estudios en animales a dosis mucho más altas que las correspondientes al rango terapéutico en humanos. Los niveles endógenos normales de colecalfiferol no tienen actividad mutagénica potencial (negativo en la prueba de Ames) ni actividad carcinogénica. No existe información adicional relevante para la evaluación de la seguridad además de la que se recoge en otras partes de la ficha técnica (ver sección 4.6 y 4.9).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Aceite de oliva refinado
Agua purificada
Maltodextrina
Hidroxipropilbetadex
Copovidona
Manitol (E421)
Glicerol (E422)
Polisorbato 80 (E433)
Monolinoleato de glicerol
Dióxido de titanio (E171)
Sucralosa (E955)
Aroma de naranja*
Ácido ascórbico (E300)
todo-*rac*- α -tocoferol (E307)

Amarillo anaranjado (E110).

*contiene:

Aroma: aceite esencial de naranja, aceite de naranja sin terpenos, aceite de limón sin terpenos, aceite de mandarina sin terpenos, hexanoato de etilo, 2-metilbutirato de etilo, butirato de etilo, acetaldehído

Aditivos: butilhidroxianisol (E320), ácido cítrico (E330)

Agentes de carga: maltodextrina, goma arábiga (E414)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 °C. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Cada película bucodispersable está envasada en un sobre laminado de PET / Aluminio / PE.

Formatos de envase de 2, 4, 30 o 50 películas bucodispersables para cada concentración.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

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

IBSA Farmaceutici Italia S.r.l

Via Martiri di Cefalonia 2

26900 Lodi, Italia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.921

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

Noviembre 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2024

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>.