

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroferol 0,266 mg solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene 0,266 mg (266 microgramos) de Calcifediol (15.960 UI de vitamina D).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

En adultos:

- Deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones:

osteodistrofia renal y problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides.

4.2. Posología y forma de administración

ESTE MEDICAMENTO NO ES PARA USO DIARIO

Posología

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, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides; se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl.

La determinación de 25(OH)D se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de Vitamina D. 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 sujetos normales, las concentraciones séricas oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol

- Osteodistrofia renal: se recomienda la toma de una ampolla bebible (0,266 mg de calcifediol) cada 5-6 días.
- Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: se recomienda la toma de una ampolla bebible de 0,266 mg de calcifediol al mes.

En general, las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso.

Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30 – 60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta.

Población pediátrica

Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis.

Forma de administración

Vía oral.

Agitar antes de usar.

El contenido de la ampolla se puede tomar sólo o diluido en 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 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 cloramfenicol**, 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).

No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg solución oral 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.

Hidroferol solución oral 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 ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes.

Los efectos adversos más 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 del sistema inmunológico:

No conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): reacciones de hipersensibilidad tales como angioedema o edema de la laringe.

Trastornos endocrinos:

Pancreatitis

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

Trastornos del sistema nervioso:

Debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad.

Trastornos oculares:

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

Trastornos cardiacos:

Arritmias cardiacas.

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales, anorexia.

Trastornos hepatobiliares:

Incremento de transaminasas (SGOT y SGPT).

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos.

Trastornos renales y urinarios:

Nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido.

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

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 cardiacas.

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 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 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: 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.

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 de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravalvular, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Triglicéridos de cadena media.
Acetato de alfa-tocoferol.

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

3 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 10 ampollas de vidrio topacio de 1,5 ml con sistema de apertura O.P.C. y cilindro de polietileno para facilitar la apertura de las mismas.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

53.683

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

Fecha de la primera autorización 21/01/1977

Fecha de la última renovación: 01/07/2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2019