

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Hidroferol Choque 3 mg solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla contiene 3 mg de Calcifediol (180.000 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

Deficiencia de vitamina D, en aquellos trastornos en los que se requiera la administración de dosis muy elevadas.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

Adultos:

En general, la determinación de 25(OH)D (25-hidroxicolecalciferol) (calcifediol) se considera la mejor forma para evaluar el estado de la vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia cuando los niveles están entre 20 y 24 ng/ml.

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 a administrar es una dosis única de 1 ampolla (3 mg ó 180.000 UI de vitamina D).

Bajo la supervisión del médico, tras un intervalo de tiempo adecuado (normalmente de 2 o más meses) se puede administrar una nueva dosis hasta alcanzar una concentración media de 25 ng/ml de 25 (OH)D. El intervalo de administración se establecerá individualmente para cada paciente según el grado de deficiencia inicial, el trastorno a tratar y la respuesta en cuanto a niveles séricos de 25(OH)-colecalciferol alcanzados tras la primera dosis, controlando en todo momento los parámetros (ver también la sección 4.4).

La concentración sérica de 25-OH-colecalciferol que se alcanza tras la administración de una dosis específica de vitamina D puede variar de unos pacientes a otros y está influenciada por la concentración sérica inicial de 25-OH-colecalciferol y el peso del paciente, entre otros factores. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol.

Población pediátrica

Este medicamento no está indicado en niños menores de 12 años. Existen autorizados otros medicamentos de la marca Hidroferol con mucha menor concentración de dosis.

4.2.2 Forma de administración

Vía oral.

Agitar la ampolla 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 6.1
- Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hiper calciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina).
- Litiasis cálcica.
- Hipervitaminosis D.
- Embarazo y lactancia.
- Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y un riesgo aumentado de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas.

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 deben 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, se deben realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-calciferol y de calcio. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. Superado este valor se disminuirá la dosis o bien se interrumpirá el tratamiento hasta obtener normocalcemia.
- En caso de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias.
- Insuficiencia biliar: Se puede producir una reducción en la absorción de calcifediol, al no producirse sales biliares.
- Insuficiencia renal: Se requiere mucha precaución. La administración de dosis altas de vitamina D en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañada 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 de los efectos farmacológicos.
- 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.
- En pacientes propensos a padecer cálculos renales la eventual administración de vitamina D requiere 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 en general la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.

- El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia de prevenir la sobredosificación, no sobrepasando la posología indicada, teniendo en cuenta las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio.
- **Interferencias con pruebas analíticas:** 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.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- **Glucósidos cardiacos:** El calcifediol puede producir hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardiacas.
- **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, por antagonismo de sus acciones.
- **Vitamina D y análogos:** 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.
- **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (ej.: 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.
- **Antiácidos conteniendo aluminio:** Posible aumento de toxicidad por aluminio, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, por probable aumento en la absorción de aluminio.
- **Tocofersolan:** Posible incremento de la absorción de vitaminas liposolubles como la D, por inhibición de la P-glucoproteína mediada por el flujo de salida de transporte, por el tocofersolan. Se debe evitar la administración conjunta.
- **Colestiramina, colestipol u orlistat:** reducción de la absorción del calcifediol.
- **Parafina y aceite mineral:** Posible reducción de la absorción del calcifediol.
- **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.
- **Corticosteroides:** disminuyen 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

4.6.1 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).

Hidroferol Choque está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

4.6.2 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 Choque está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

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

Dado que calcifediol se encuentra normalmente en el organismo los efectos adversos 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.

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

Trastornos endocrinos:

Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Hipercalcemia.

Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, que puede estar caracterizada por disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Trastornos del sistema nervioso:

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

Trastornos cardiacos:

En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardiacas.

Trastornos gastrointestinales:

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

Trastornos hepatobiliares:

Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT).

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)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido.

En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) puede producirse

Trastornos oculares: fotofobia.

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 y/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 del tratamiento con vitamina D (en este caso 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

5.1.1 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.

5.1.2 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: 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

5.2.1 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 %.

5.2.2 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.

5.2.4 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

5 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 1 ampolla de vidrio topacio de 1,5 ml con sistema de apertura O.P.C. y cilindro de polietileno para facilitar la apertura de la misma.

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

53.684.

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

Fecha de la primera autorización: 29/10/1976
Fecha de la última renovación: 01/07/2011.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2015.