

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 monohidrato.
1 gota contiene 4 microgramos de calcifediol.

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

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

Prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes 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.

Niños menores de 12 años y adolescentes:

Tratamiento de la deficiencia de vitamina D (niveles séricos de 25(OH)D < 25 nmol/L).
Tratamiento del raquitismo.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Las dosis recomendadas son:

Adultos

El tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados: de 1 a 3 gotas orales al día (entre 4 mcg y 12 mcg de calcifediol).

Como coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis: de 1 a 3 gotas orales al día (entre 4 y 12 mcg de calcifediol).

En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. 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.

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 colecalciferol (vitamina D3) (ver sección 4.4).

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 en el tiempo.

Pacientes con insuficiencia renal

El uso de Hidroferol 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 (menores de 18 años)

Tratamiento de la deficiencia de vitamina D:

- Niños menores de 11 años: 1 gota al día (4 mcg de calcifediol)
- Niños de 12 a 18 años: 2 gotas al día (8 mcg de calcifediol).

Raquitismo carencial: de 1 a 2 gotas al día (de 4 a 8 mcg de calcifediol), 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 6.1.
- 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, el fósforo y la fosfatasa alcalina, así como el 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 un control periódico de calcio y fósforo plasmáticos, y de la prevención de 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-hidroxilasa se activa 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, aumenta 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 estas patologías conducen a una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D, así como el 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 el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico.

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 monohidrato 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

Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales no se debe utilizar durante el embarazo, sólo en caso de déficit de vitamina D.

Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución no está recomendado durante el embarazo en pacientes sin un déficit de vitamina D ya que la ingesta diaria no deberá superar las 600 UI de vitamina D. Estudios en animales han puesto de manifiesto toxicidad reproductiva de las dosis altas de vitamina D (ver sección 5.3). Sin embargo, no existen indicios de que la vitamina D a dosis terapéuticas sea teratogénica en el ser humano.

Las mujeres embarazadas con déficit de vitamina D deberían seguir el consejo de su médico, ya que los requerimientos pueden variar en función de la gravedad de su enfermedad y de su respuesta al tratamiento. Las sobredosis de vitamina D deben evitarse durante el embarazo, ya que la hipercalcemia prolongada puede provocar retraso del desarrollo físico y mental, estenosis aórtica supraválvular y retinopatía en el niño.

Lactancia

Durante la lactancia se puede utilizar vitamina D. El calcifediol pasa a la leche materna. Este hecho se deberá tener en cuenta cuando se administre vitamina D adicional al niño.

Fertilidad

No existen datos del efecto de calcifediol sobre la fertilidad. Sin embargo, no se espera que los niveles endógenos normales de 25(OH)D tengan ningún efecto adverso sobre 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 relacionados 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 hipercalcemia

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 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 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 derivada de la administración prolongada de calcifediol monohidrato persiste durante aproximadamente 4 semanas tras la suspensión del tratamiento. Los signos y síntomas de la hipercalcemia suelen ser reversibles. Sin embargo, la calcificación en diferentes órganos debido a la hipercalcemia prolongada puede causar insuficiencia renal o cardíaca graves y la 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, en menor medida, también 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 dando lugar a 25-hidroxicolecalciferol, calcifediol o calcidiol; mientras que el segundo proceso tiene lugar principalmente en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 1 α -hidroxilasa. La conversión a 1,25-dihidroxicolecalciferol está regulada, entre otros, por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato. Existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el calcitriol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso y glándula paratiroides, entre otros) por unión a proteínas específicas del plasma.

Efectos farmacodinámicos

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

- Intestino: el calcitriol 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

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

A través de la administración oral de calcifediol monohidrato, 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 monohidrato 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 monohidrato 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 de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supra valvular, 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

Frasco de vidrio topacio con tapón pilfer-proof conteniendo 10 o 20 ml de solución y un gotero, que solo se utiliza para dosificar.

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.
Autonomia Etorbidea, 10
48940 Leioa (Bizkaia)
España

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

Noviembre 2023