

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benferol 400 UI cápsulas blandas

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene colecalciferol 400 UI (equivalente a 0,01 mg de vitamina D3).

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Cápsula blanda, ovalada, transparente, con “0.4” impreso en tinta blanca. Contiene un líquido oleoso, ligeramente amarillo. Tamaño de la cápsula: 10,5 mm x 7 mm.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Profilaxis y tratamiento de la deficiencia de vitamina D en niños y adolescentes con riesgo identificado.

Profilaxis de la deficiencia de vitamina D en adultos, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia con riesgo identificado.

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

#### 4.2. Posología y forma de administración

##### Posología

- Población pediátrica
  - Prevención de la deficiencia entre 10 y 18 años: 800 UI/día (2 cápsulas).
  - Podrían ser necesarias dosis de hasta 1200 UI/día (3 cápsulas) para evitar la deficiencia en algunos niños.
  - Tratamiento de la deficiencia entre 10 y 18 años: 2000 UI/día (5 cápsulas) durante 6 semanas, seguido de un tratamiento de mantenimiento de 400-1200 UI/día (1-3 cápsulas)
- Pacientes embarazadas o en periodo de lactancia
  - Prevención de la deficiencia: 400 UI/día (1 cápsula)
  - Podrían ser necesarias dosis de hasta 2000 UI/día (5 cápsulas) para evitar la deficiencia en algunas mujeres (ver más adelante).
  - Podrían ser necesarias incluso dosis más elevadas en mujeres en periodo de lactancia que hayan decidido no dar al recién nacido un suplemento de vitamina D<sub>3</sub>.
- Adultos
  - Prevención de la deficiencia de vitamina D: 800 UI/día (2 cápsulas).
    - Podrían ser necesarias dosis mayores en determinadas situaciones, ver más adelante.
  - Como adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis: 800 UI/día (2 cápsulas)

- Poblaciones de alto riesgo de deficiencia en vitamina D<sub>3</sub>, estas poblaciones podrían requerir dosis mayores y monitorización de la 25(OH) D sérica:
  - Pacientes institucionalizados u hospitalizados
  - Personas de piel oscura
  - Personas con exposición limitada al sol debido al uso de prendas protectoras o al uso continuado de cremas de protección solar
  - Personas obesas
  - Pacientes en evaluación por sospecha de osteoporosis
  - Pacientes en tratamiento concomitante con algunos medicamentos (por ejemplo; antiepilépticos o glucocorticoides)
  - Pacientes con síndromes de malabsorción, incluyendo enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad celiaca
  - Pacientes tratados recientemente por deficiencia de vitamina D<sub>3</sub> que requieran tratamiento de mantenimiento.

#### Forma de administración

Vía oral. Las cápsulas se deben tragar enteras con agua.

Se debe advertir a los pacientes para que tomen este medicamento preferentemente con las comidas

#### **4.3. Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipercalcemia y/o hipercalciuria.
- Nefrolitiasis y/o nefrocalcinosis
- Insuficiencia renal grave
- Hipervitaminosis D
- Pseudohipoparatiroidismo, puesto que puede disminuir la necesidad de vitamina D debido a las fases de sensibilidad normal a la vitamina D, implicando el riesgo de una sobredosis prolongada. Están disponibles derivados de la vitamina D que son más fáciles de controlar.

#### **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La vitamina D<sub>3</sub> debe ser administrada con precaución en pacientes con insuficiencia renal y se debe monitorizar su efecto sobre los niveles de calcio y fosfato. Se debe tener en cuenta el riesgo de calcificación de los tejidos blandos

Es necesario tener precaución con los pacientes en tratamiento por enfermedades cardiovasculares (ver sección 4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción, en especial la información sobre glucósidos cardiotónicos/digital).

Este medicamento debe prescribirse con precaución en pacientes con sarcoidosis, debido a un posible aumento del metabolismo de la forma activa de la vitamina D<sub>3</sub>. En estos pacientes deben monitorizarse los niveles de calcio en suero y orina.

En caso de tratamiento con otros productos que contengan vitamina D<sub>3</sub> o ingesta de alimentos enriquecidos con vitamina D<sub>3</sub> (incluida leche enriquecida) o dependiendo del grado de exposición solar, se permite un margen de tolerancia en la dosis total de vitamina D<sub>3</sub>.

No hay evidencia clara sobre la relación entre suplementación con vitamina D<sub>3</sub> y aparición de cálculos renales, aunque dicha relación es plausible, especialmente en caso de que la suplementación sea simultánea. La necesidad de suplementación adicional con calcio debe ser considerada de forma individual en cada paciente. La suplementación con calcio debe efectuarse bajo estrecha supervisión médica.

Se ha comunicado un aumento del riesgo de fracturas en personas de edad avanzada asociado a la administración oral de dosis altas de vitamina D<sub>3</sub> (500.000 U.I. en una toma única anual), siendo dicho riesgo mayor durante los 3 primeros meses posteriores a la toma única.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

El uso concomitante de antiepilépticos (como fenitoína) o de barbitúricos o, posiblemente, de otros medicamentos inductores de enzimas hepáticas, puede reducir el efecto de la vitamina D<sub>3</sub> mediante su inactivación metabólica.

Se recomienda la monitorización de la concentración de calcio plasmático en caso de tratamiento con diuréticos tiazídicos, ya que éstos pueden reducir la eliminación de calcio en orina.

El uso concomitante de glucocorticoides puede disminuir el efecto de la vitamina D<sub>3</sub>.

La administración de vitamina D<sub>3</sub> puede aumentar el riesgo de toxicidad digitalica (arritmia), en caso de tratamiento con medicamentos que contengan digitalis u otros glucósidos cardiotónicos. En estos casos es necesaria una supervisión médica estricta, así como la monitorización de las concentraciones de calcio sérico y, si fuera necesario, controles electrocardiográficos.

La absorción gastrointestinal de vitamina D<sub>3</sub> puede verse reducida por el tratamiento simultáneo con resinas intercambiadoras de iones, tales como colestiramina, hidrocloreuro de colestipol, orlistat o algunos laxantes como el aceite de parafina.

El agente citotóxico actinomicina y los antifúngicos imidazólicos interfieren con la actividad de la vitamina D<sub>3</sub> inhibiendo la conversión de 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub> a 1,25-dihidroxivitamina D<sub>3</sub> mediante el enzima renal 25-hidroxivitamina D<sub>3</sub>-1-hidroxilasa.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

Hay muy pocos datos sobre los efectos del colecalciferol en mujeres embarazadas. Se ha demostrado toxicidad reproductiva en estudios con animales (ver sección 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad). La ingesta diaria recomendada en mujeres embarazadas es de 400 UI, sin embargo, en caso de mujeres con deficiencia de vitamina D<sub>3</sub>, se puede requerir una dosis mayor (hasta 2.000 UI/día – 10 gotas de la presentación de gotas en solución oral). Las mujeres embarazadas deben 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.

##### Lactancia

La vitamina D<sub>3</sub> y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Si es necesario, se puede prescribir vitamina D<sub>3</sub> en mujeres en período de lactancia. Esta suplementación no sustituye a la administración de vitamina D<sub>3</sub> en el neonato.

## Fertilidad

No se dispone de datos sobre el tratamiento con vitamina D<sub>3</sub> y sus efectos sobre la fertilidad.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se dispone de datos sobre el efecto de este medicamento en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, su efecto en este sentido, es improbable.

### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas se enumeran a continuación, clasificadas por clase de órgano y frecuencia. Las frecuencias se definen como: poco frecuentes (>1/1000,<1/100) o raras (>1/10000,<1/1000).

#### *Trastornos del metabolismo y la nutrición*

Poco frecuentes: Hipercalcemia e hiper calciuria

#### *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo*

Raras: Prurito, erupción y urticaria.

#### 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](http://www.notificaram.es).

### **4.9. Sobredosis**

#### Síntomas en caso de sobredosis

Ergocalciferol (vitamina D<sub>2</sub>) y colecalciferol (vitamina D<sub>3</sub>) tienen un índice terapéutico relativamente bajo. El umbral de la intoxicación de vitamina D se encuentra entre 40.000 y 100.000 UI al día, tomados durante 1 y 2 meses, en adultos con función paratiroidea normal. Los niños de corta edad y los recién nacidos pueden reaccionar sensiblemente a concentraciones mucho más bajas. Por lo tanto, se advierte de los riesgos de tomar vitamina D sin control médico.

La sobredosis produce un aumento de los niveles de fósforo urinario y sérico, así como del síndrome de hipercalcemia y, en consecuencia, de los depósitos de calcio en los tejidos y, sobre todo, en los riñones (nefrolitiasis, nefrocalcinosis) y vasos.

El tratamiento con el medicamento debe interrumpirse cuando la calcemia supere 10,6 mg/dl (2,65 mmol/l) o si la calciuria supera los 300 mg/24 horas en adultos o 4-6 mg/kg/día en niños.

La sobredosis crónica puede dar lugar a calcificación vascular y orgánica como consecuencia de la hipercalcemia.

Los síntomas de intoxicación se caracterizan por náuseas, vómitos, diarrea en una fase inicial, posteriormente estreñimiento, pérdida de apetito, cansancio, cefalea, dolor muscular, dolor en las articulaciones, debilidad muscular, somnolencia persistente, azotemia, polidipsia y poliuria y, en la fase final deshidratación. Los resultados bioquímicos habituales incluyen hipercalcemia, hiper calciuria, así como un aumento de las concentraciones séricas de 25-hidroxi-colecalciferol.

#### Tratamiento en el caso de sobredosis

Puede ser necesaria una diuresis forzada así como la administración de glucocorticoides o calcitonina en caso de sobredosis prolongada de vitamina D.

Una sobredosificación requiere medidas para tratar la hipercalcemia, que con frecuencia y bajo determinadas circunstancias pone en peligro la vida del paciente.

La primera medida es interrumpir el tratamiento con vitamina D; normalmente, se necesitan varias semanas para normalizar la hipercalcemia causada por una intoxicación de vitamina D.

En función del grado de hipercalcemia, las medidas incluyen: una dieta baja en calcio o sin calcio, la ingesta de abundante líquido, el aumento de la excreción urinaria mediante la administración del medicamento furosemida, así como la administración de glucocorticoides o calcitonina.

Si la función renal es normal, los niveles de calcio pueden reducirse de manera fiable tomando infusiones de solución isotónica de cloruro sódico (3–6 litros en 24 horas) además de la furosemida y, en algunas circunstancias, edetato de sodio a una dosis de 15 mg/kg de peso corporal/hora y acompañado de la monitorización continua del ECG y los niveles de calcio. Por el contrario, en caso de oligoanuria, es necesaria la hemodiálisis (diálisis sin calcio).

No existe ningún antídoto especial.

Se recomienda recordar a los pacientes en tratamiento prolongado con dosis superiores de vitamina D los síntomas de una posible sobredosis (náuseas, vómitos, diarrea en una fase inicial, posteriormente estreñimiento, anorexia, cansancio, cefalea, dolor muscular, dolor en las articulaciones, debilidad muscular, somnolencia persistente, azotemia, polidipsia y poliuria).

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

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

La vitamina D<sub>3</sub>, en su forma biológicamente activa, estimula la absorción intestinal de calcio, la incorporación de calcio en el osteoide y la liberación de calcio del tejido óseo. En el intestino delgado, promueve la captación de calcio, tanto rápida como diferida.

Además, estimula el transporte activo y pasivo de fosfato. A nivel renal, inhibe la excreción de calcio y fosfato al favorecer la reabsorción tubular. La forma biológicamente activa de la vitamina D<sub>3</sub> inhibe directamente la producción de hormona paratiroidea (PTH) en la glándulas paratiroides. La secreción de PTH es inhibida, además, debido al aumento en la absorción de calcio que la forma biológicamente activa de la vitamina D<sub>3</sub> provoca en el intestino delgado.

### **5.2. Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de la vitamina D<sub>3</sub> es bien conocida.

#### Absorción

La vitamina D<sub>3</sub> se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal en la presencia de sales biliares, por lo que su administración con las principales comidas puede facilitar su absorción.

#### Distribución

Inicialmente, la vitamina D<sub>3</sub> se hidroxilada en el hígado dando lugar a 25-hidroxi-colecalciferol. Posteriormente es hidroxilada de nuevo en los riñones dando lugar al metabolito activo, 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol).

#### Eliminación

Los metabolitos circulan en el torrente sanguíneo unidos a una globulina plasmática específica,  $\alpha$  – globina. La vitamina D<sub>3</sub> y sus metabolitos se excretan principalmente en la bilis y en las heces

### Características en grupos específicos de sujetos o pacientes

Se ha comunicado una disminución de un 57% en la tasa de aclaramiento metabólico en pacientes con deterioro de la función renal, en comparación con voluntarios sanos.

Puede producirse una reducción de la absorción y un aumento de la eliminación de la vitamina D<sub>3</sub> en pacientes con síndrome de malabsorción.

Para las personas obesas es más difícil poder mantener los niveles de vitamina D<sub>3</sub> con la exposición solar y, en consecuencia, pueden necesitar mayores dosis orales de vitamina D<sub>3</sub> para compensar el déficit.

### **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios pre-clínicos llevados a cabo en varias especies animales revelaron que los efectos tóxicos en animales tienen lugar a dosis mucho más altas que las requeridas para uso terapéutico en humanos.

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas, los acontecimientos adversos más frecuentes fueron aumento de la calciuria y disminución de la fosfaturia y de la proteinuria.

Se ha observado hipercalcemia a dosis altas. En estados de hipercalcemia prolongada, se han dado casos de alteraciones histológicas (calcificación); principalmente en riñones, corazón, aorta, testículos, timo y mucosa intestinal.

Se ha demostrado el efecto teratogénico del colecalciferol a dosis altas en animales.

Sin embargo, no se observó ningún efecto teratogénico cuando se les administraron dosis de colecalciferol dentro del rango terapéutico en humanos.

El colecalciferol no ha demostrado potencial mutagénico ni carcinogénico

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1. Lista de excipientes**

todo-rac- $\alpha$ -tocoferol (E307)

Triglicéridos de cadena media

Glicerol

Gelatina

Tinta de impresión de color blanco Opacode®

- Goma laca (E904)
- Dióxido de titanio (E171)

Simeticona

### **6.2. Incompatibilidades**

No procede

### **6.3. Periodo de validez**

30 meses

### **6.4. Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior 25° C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

### **6.5. Naturaleza y contenido del envase**

28 cápsulas en blíster de PVDC/aluminio, acondicionadas en un envase de cartón.

#### **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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**

Consilient Health Limited,  
5<sup>th</sup> Floor, Beaux Lane House,  
Mercer Street Lower,  
Dublín 2,  
Irlanda

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

Enero 2019

#### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2016