

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Calcifediol Faes 0,266 mg cápsulas blandas EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol

Excipientes con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 22 mg de sorbitol (E-420) y 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Cápsula blanda de gelatina de color naranja que contiene un líquido claro, de baja viscosidad y libre de partículas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

Prevención de la deficiencia de vitamina D en adultos con riesgos identificados, tales como pacientes con síndrome de malabsorción, enfermedad renal crónica – enfermedad mineral ósea (ERC-EMO) u otros riesgos identificados.

Osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D o con riesgo de deficiencia de vitamina D:

- Como adyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis
- Como coadyuvante para la prevención específica de la osteoporosis/osteopenia inducida por el tratamiento con medicamentos que contienen corticoides.

4.2. Posología y forma de administración

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 por el prescriptor teniendo en cuenta los niveles plasmáticos de 25(OH)D, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Calcifediol Faes 0,266 mg cápsulas blandas está recomendado cuando se prefiere una administración espaciada en el tiempo.

El tratamiento de la deficiencia de vitamina D y la prevención de la deficiencia de vitamina D en pacientes con riesgos identificados: una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes.

Como coadyuvante en el tratamiento específico de la osteoporosis o para la prevención específica de la osteoporosis inducida por el tratamiento con medicamentos corticosteroides: una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes.

En algunos pacientes pueden ser necesarias dosis más altas tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia. En esos casos, la dosis máxima administrada no debe exceder de una cápsula por semana. Una vez que los niveles séricos de 25(OH)D se estabilicen dentro del rango deseado, se deberá interrumpir el tratamiento o reducir la frecuencia de administración.

Deben vigilarse las concentraciones séricas de 25(OH)D, generalmente al cabo de 3 ó 4 meses desde el inicio del tratamiento.

Calcifediol Faes 0,266 mg cápsulas blandas no es para uso diario.

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 colecalcifediol (vitamina D) (ver sección 4.4).

Población pediátrica

No se ha establecido la eficacia y la seguridad de Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas en la población pediátrica. No se recomienda el uso de este producto en niños.

Forma de administración

Vía oral.

La cápsula se puede tomar con 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) o hipercalciuria.
- Litiasis cálcica.
- Hipervitaminosis D.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- 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, además del 25(OH)D, los siguientes parámetros: el calcio sérico, 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)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 controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y 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/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 hormona paratiroidea, 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 la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.
 - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: debe emplearse con precaución, dado que en estas situaciones 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

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula.

Este medicamento contiene 22 mg de sorbitol en cada cápsula. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

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 monitorizar las concentraciones plasmáticas de 25-OH-D cuando se administra calcifediol con antiepilépticos inductores de CYP3A4, para valorar si es necesaria una 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:** Hay estudios en los que se ha registrado una inhibición potencial 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 se han realizado 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 Calcifediol Faes 0,266 mg cápsulas blandas 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 niño.

Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

Embarazo

No se han realizado 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 Calcifediol Faes 0,266 mg cápsulas blandas 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.

Este medicamento no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto del calcifediol en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Calcifediol Faes 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 una 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 endocrinos:

Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

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

Trastornos del sistema nervioso:

En caso de hipercalcemia moderada pueden aparecer los siguientes síntomas: 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 cardíacos:

En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas.

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, 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 estadios iniciales de hipercalcemia, 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.

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 o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la sobredosis 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 acidosis moderada pueden dar lugar a arritmias cardíacas.

En las situaciones más graves, en las que los niveles séricos de calcio superan 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 sobredosis 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 líquido, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar esteroides 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 farmacoterapéutico: Vitamina D y análogos. 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.

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: la vitamina D 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.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y seguridad de Calcifediol Faes 0,266 mg cápsulas blandas se ha evaluado en un estudio aleatorio y doble ciego en mujeres posmenopáusicas con deficiencia de vitamina D (niveles de 25(OH)D < 50 nmol/l). 303 sujetos fueron aleatorizados, de los cuales 298 constituyeron la población por intención de tratar. Las pacientes fueron tratadas con calcifediol 0,266 mg/mes o colecalfiferol a la dosis recomendada en guías terapéutica (25.000 UI/mes). Después de 1 mes, el 13,5% de las pacientes tratadas con calcifediol alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) y el 59,1% alcanzó niveles superiores a 20 ng/ml (50 nmol/l). Después de 4 meses, el 35% de las pacientes tratadas con calcifediol alcanzaron niveles de 25(OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) y el 81% alcanzó niveles superiores a 20 ng/ml (50 nmol/l). El aumento medio (SD) de las concentraciones de 25(OH)D con respecto a los niveles de referencia fue de 9,7 (6,7) ng/ml (24,3 (16,8) nmol/l) al cabo de un mes y de 14,9 (8,1) ng/ml (37,3 (20,3) nmol/l) al cabo de cuatro meses de tratamiento. Los niveles más altos de 25(OH)D se alcanzaron después de 4 meses de tratamiento con calcifediol y permanecieron estables a largo plazo, 12 meses, lo que indica que no existe un efecto acumulativo.

El calcifediol es seguro y bien tolerado.

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 75-80 %.

Distribución

El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 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

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 mujeres embarazadas 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

Etanol anhidro
Triglicéridos de cadena media
Gelatina
Glicerol
Sorbitol (70%) (E-420)
Dióxido de titanio (E-171)
Colorante amarillo anaranjado (E-110)

6.2. Incompatibilidades

No procede

6.3. Periodo de validez

4 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

No refrigerar

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al.

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 (Bizkaia)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82268

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

Mayo 2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2021