

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Hidroferol 0,266 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține calcifediol 0,266 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține etanol 4,98 mg, sorbitol (E 420) 22 mg și galben amurg (E 110) 0,958 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

Capsulă de gelatină moale, de culoare portocalie, ce conține o soluție limpede, fără particule, vâscoasă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul deficitului de vitamina D (valori de 25(OH)D <50 nmol/l) la adulți.

Prevenirea deficitului de vitamina D la adulți cu riscuri identificate, cum sunt pacienții cu sindrom de malabsorbție, tulburări de mineralizare și osoase asociate bolii cronice de rinichi (TMO-BCR) sau alte riscuri identificate.

Osteoporoza la pacienți cu deficit de vitamina D sau cu risc de deficit de vitamina D:

- Ca adjuvant în tratamentul specific pentru osteoporoză.
- Ca adjuvant în prevenirea specifică a osteoporozei/osteopeniei indusă de tratamentul cu medicamente care conțin corticosteroizi.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Aportul alimentar de vitamina D și expunerea la soare variază în rândul pacienților și trebuie luate în considerare la calcularea dozei adecvate de medicamente ce conțin analogi de vitamina D, cum este calcifediolul.

Doza, frecvența administrării dozelor și durata tratamentului vor fi stabilite de către medicul prescriptor ținând cont de concentrațiile plasmatice de 25(OH)D, tipul și afecțiunea pacientului și în funcție de alte comorbidități, precum obezitate, sindrom de malabsorbție, tratamentul cu corticosteroizi. Hidroferol se recomandă atunci când este indicată administrarea la intervale de timp mai mari.

Tratamentul deficitului de vitamina D și prevenirea deficitului de vitamina D la pacienții cu riscuri identificate: o capsulă (0,266 mg de calcifediol) o dată pe lună.

Ca adjuvant în tratamentul pentru osteoporoză sau pentru prevenirea osteoporozei induse de tratamentul cu medicamente care conțin corticosteroizi: o capsulă (0,266 mg de calcifediol) o dată pe lună.

În cazul unor pacienți, după verificarea analitică a gradului de deficit, pot fi necesare doze mai mari. În aceste cazuri, doza maximă administrată nu trebuie să depășească o capsulă pe săptămână. Odată ce nivelurile plasmatiche de 25(OH)D sunt stabilizate în intervalul dorit, tratamentul trebuie întrerupt sau frecvența administrării trebuie redusă.

Concentrațiile plasmatiche de 25(OH)D trebuie monitorizate după începerea tratamentului, de obicei după 3-4 luni.

Hidroferol nu trebuie administrat zilnic.

Eficacitatea acestui medicament este uneori exprimată în unități internaționale. Aceste unități nu sunt interschimbabile cu unitățile utilizate pentru a exprima eficacitatea preparatelor de colecalciferol (vitamina D) (vezi pct. 4.4)

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea pentru Hidroferol la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu este recomandată utilizarea acestui medicament la copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele pot fi luate cu apă, lapte sau suc.

4.3 Contraindicații

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1
- hipercalcemie (calciu seric > 10,5 mg/dl) sau hipercalciurie
- litiază calcică
- hipervitaminoză D.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

- Pentru a obține un răspuns clinic adecvat la administrarea orală de calcifediol, este necesar, de asemenea, un aport alimentar corespunzător de calciu. Prin urmare, pentru a controla efectele terapeutice, următorii parametri trebuie monitorizați, pe lângă 25(OH)D: calciul seric, fosfor și fosfatază alcalină din ser, precum și calciu și fosfor urinar în 24 de ore. O scădere a valorii serice a fosfatazei alcaline precede, în mod normal, debutul hipercalcemiei. Odată ce parametrii sunt stabilizați și pacientul este în tratament de întreținere, determinările menționate mai sus trebuie efectuate în mod regulat, în special pentru concentrațiile serice de 25(OH)D și calciu.
- **Insuficiență renală:** a se administra cu precauție. Utilizarea acestui medicament la pacienții cu boli renale cronice trebuie să fie însoțită de monitorizarea periodică a valorilor serice ale calciului și fosforului și de prevenția hipercalcemiei. Transformarea în calcitriol are loc în rinichi; astfel, în caz de insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei mai mic de 30 ml/min), poate apărea o reducere semnificativă a efectelor farmacologice.
- **Insuficiență cardiacă:** este necesară precauție specială. Valorile calciului seric ale pacientului trebuie monitorizate constant, în special la pacienții tratați cu digitalice, deoarece se poate instala hipercalcemia și apar aritmii. Se recomandă determinări de două ori pe săptămână la

- începutul tratamentului.
- **Hipoparatiroidism:** 1-alfa-hidroxi-laza este activată de hormonul paratiroidian. Ca urmare, în caz de insuficiență paratiroidiană, activitatea calcifediolului poate scădea.
 - **Litiază renală:** calcemia trebuie monitorizată, din moment ce vitamina D crește absorbția calciului și poate agrava situația. La acești pacienți, suplimentarea cantității de vitamina D se va realiza numai dacă beneficiile depășesc riscurile.
 - La pacienții cu imobilizare prelungită poate fi necesară reducerea dozei, pentru a evita hipercalcemia.
 - Pacienții cu sarcoidoză, tuberculoză sau alte boli granulomatoase: administrare cu prudență, din moment ce aceste afecțiuni determină o sensibilitate mai mare la efectul vitaminei D, precum și la creșterea riscului de reacții adverse la doze mai mici decât doza recomandată. Este necesar să se monitorizeze concentrațiile de calciu din sânge și din urină la acești pacienți.
 - Pacienții și familiile și/sau persoanele care îi îngrijesc trebuie informați cu privire la importanța respectării dozei prescrise și a recomandărilor privind dieta și aportul concomitent de suplimente cu calciu pentru a preveni supradozajul.
 - **Interferența cu testele de laborator:** pacienții trebuie avertizați că acest medicament conține o componentă care poate modifica rezultatele testelor de laborator.
Determinarea colesterolului: calcifediolul poate interfera cu metoda Zlatkis-Zak, ceea ce duce la creșteri false ale valorilor serice ale colesterolului.

Atenționări cu privire la excipienți:

Acest medicament conține etanol (alcool) 1%, care corespunde la 4,98 mg/capsulă.

Acest medicament conține 22 mg sorbitol per fiecare capsulă. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză nu trebuie să ia acest medicament.

Acest medicament poate provoca reacții alergice, deoarece conține galben amurg (E110). Poate provoca astm bronșic, în special la pacienții cu alergie la acidul acetilsalicilic.

Unitățile internaționale (UI) nu trebuie utilizate pentru determinarea dozei de calcifediol, deoarece acest lucru ar putea duce la supradozaj. În schimb, trebuie respectată recomandarea de dozare din secțiunea 4.2.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

- **Fenitoină, fenobarbital, primidonă** și alți inductori ai enzimelor: inductorii enzimatici pot reduce concentrațiile plasmatice de calcifediol și pot inhiba efectele acestuia prin inducerea metabolizării sale hepatice. Din acest motiv se recomandă, în general, monitorizarea valorilor plasmatice ale 25-OH-D atunci când se administrează calcifediol concomitent cu antiepileptice care sunt inductori CYP3A4, pentru a lua în considerare controlul suplimentării.
- **Glicozide cardiace:** calcifediolul poate provoca hiperglicemie, care, la rândul său, poate intensifica efectele inotrope ale digoxinei și toxicitatea acesteia, provocând aritmii cardiace.
- Medicamente care scad absorbția calcifediolului, cum sunt **colestiramina, colestipolul sau orlistatul**, care pot avea ca rezultat scăderea efectului calcifediolului. Este recomandat ca între administrarea acestor medicamente și administrarea suplimentelor cu vitamina D să fie un interval de cel puțin 2 ore.
- **Parafină și ulei mineral:** datorită liposolubilității calcifediolului, medicamentul se poate dizolva în parafină și poate scădea absorbția intestinală. Se recomandă utilizarea altor tipuri de laxative sau cel puțin să existe un interval de timp între administrări.
- **Diuretice tiazidice:** administrarea concomitentă a unui diuretic tiazidic (hidroclorotiazidă) cu suplimente cu vitamina D la pacienții cu hipoparatiroidism poate duce la hipercalcemie, care poate fi temporară sau poate necesita întreruperea tratamentului cu analog de vitamina D.
- Unele antibiotice, cum sunt **penicilina, neomicina și cloramfenicolul** pot crește absorbția calciului.
- **Agenți de legare a fosfatului, cum sunt sărurile de magneziu:** deoarece vitamina D are efect asupra transportului de fosfat în intestin, rinichi și os, poate apărea hipermagneziemie. Doza de agenți de legare a fosfatului va fi ajustată în funcție de concentrațiile de fosfat din ser.

- **Verapamil:** unele studii arată o inhibare potențială a acțiunii antianginoase, pe baza antagonismului acțiunilor lor.
- **Vitamina D:** administrarea concomitentă a oricărui analog al vitaminei D trebuie evitată, deoarece pot apărea efecte aditive și hipercalcemie.
- **Suplimente cu calciu:** trebuie evitat aportul necontrolat de preparate care conțin calciu.
- **Corticosteroidi:** contracarează efectele analogilor de vitamina D, cum este calcifediolul.

Interacțiuni cu alimente și băuturi

Trebuie luată în considerare administrarea de alimente cu adaos de vitamina D, deoarece pot apărea efecte aditive.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu s-au efectuat studii controlate cu calcifediol la gravide.

Studiile efectuate la animale au arătat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

A nu se utiliza calcifediol 0,266 mg capsule moi în timpul sarcinii.

Alăptarea

Calcifediolul este excretat în laptele matern.

Riscul la nou-născuți/sugari nu poate fi exclus. Ingestia maternă a unor doze mari de calcifediol poate produce valori mari de calcitriol în lapte și poate provoca hipercalcemie la sugari.

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind efectele calcifediolului asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Capsulele de calcifediol nu au nicio influență sau au o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la calcifediol sunt în general mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $<1/100$), dar uneori sunt moderat semnificative.

Cele mai semnificative reacții adverse sunt legate de aportul excesiv de vitamina D, cum este de exemplu supradozajul sau tratamentul prelungit, în special când se asociază cu doze mari de calciu. Dozele de analogi de vitamina D necesare pentru hipervitaminoză variază considerabil de la un subiect la altul. Cele mai frecvente reacții adverse sunt determinate de hipercalcemie, care poate apărea inițial sau într-o etapă ulterioară:

Tulburări endocrine:

Pancreatite, printre manifestările tardive ale hipercalcemiei.

Tulburări de metabolizare și nutriție:

Creșterea a azotului ureic sanguin (BUN), albuminurie, hipercolesterolemie, hipercalcemie.

Tulburări ale sistemului nervos:

În caz de hipercalcemie moderată pot apărea următoarele simptome: slăbiciune, oboseală, somnolență, cefalee, iritabilitate.

Tulburări oculare:

Rare ($\geq 1/10000$ și $<1/1000$), la administrarea de doze foarte mari pot apărea fotofobie și conjunctivită cu calcificări corneene.

Tulburări cardiace:

În caz de hipercalcemie pot apărea aritmii cardiace.

Tulburări gastrointestinale:

Greață, vărsături, xerostomie, constipație, modificări ale gustului, cu apariție a gustului metalic, crampe abdominale. Dacă hipercalcemia progresează poate apărea anorexie.

Tulburări hepatobiliare:

Concentrațiile serice mari de calciu pot duce la creșterea transaminazelor (TGO și TGP).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv:

Dureri osoase și musculare pot apărea în stadii incipiente ale hipercalcemiei, calcificări în țesuturile moi.

Tulburări renale și urinare:

Manifestările hipercalcemiei sunt: nefrocalcinoza și afectare a funcției renale (cu poliurie, polidipsie, nicturie și proteinurie).

Tulburări generale și modificări la locul administrării:

Simptomele tardive de hipercalcemie includ: rinoree, prurit, hipertermie, scădere a libidoului.

Raportarea reacțiilor adverse

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România:

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome:

Administrarea de vitamina D în doze mari sau pentru perioade îndelungate de timp poate provoca hipercalcemie, hipercalcemie, hiperfosfatemie și insuficiență renală. Pot apărea simptome precoce de supradozaj cum sunt: slăbiciune, oboseală, somnolență, cefalee, anorexie, xerostomie, gust metalic, greață, vărsături, crampe abdominale, poliurie, polidipsie, nicturie, constipație sau diaree, amețeli, tinitus, ataxie, erupții cutanate, hipotonie (în special la copii), dureri musculare sau osoase și iritabilitate.

Printre simptomele tardive de hipercalcemie sunt incluse: rinoree, prurit, scădere a libidoului, nefrocalcinoză, insuficiență renală, osteoporoză la adulți, retard de creștere la copii, scădere în greutate, anemie, conjunctivită cu calcificări, fotofobie, pancreatită, creștere a azotului ureic sanguin (BUN), albuminurie, hipercolesterolemie, creștere a transaminazelor (TGO și TGP), hipertermie, calcificare vasculară generalizată, convulsii, calcificări în țesuturile moi. Rareori, pacienții pot dezvolta hipertensiune arterială sau simptome psihotice; fosfataza alcalină serică poate scădea; dezechilibrele electrolitice împreună cu acidoza moderată pot duce la aritmii cardiace.

În cazurile cele mai grave, când calciul seric depășește 12 mg/dl, poate să apară sincopa, acidoza metabolică și coma. Deși simptomele supradozajului sunt de obicei reversibile, un supradozaj poate duce la insuficiență renală sau cardiacă.

Se acceptă faptul că valorile serice de 25-OH-colecalciferol peste 150 ng/ml pot fi asociate cu o incidență crescută a reacțiilor adverse.

Creșterea valorilor calcemiei, fosfatemiei, albuminemiei și azotului ureic sanguin, precum și valorile

creșcute ale colesterolului și transaminazelor sunt tipice pentru acest tip de supradozaj.

Tratament:

Tratamentul supradozajului cu calcifediol constă în:

1. Oprirea tratamentului (cu calcifediol) și cu orice supliment cu calciu administrat.
2. Pacientul trebuie să urmeze o dietă cu conținut redus de calciu. Administrarea unor volume mari de lichide, atât pe cale orală, cât și parenterală, este recomandată pentru a crește excreția de calciu. Dacă este necesar, se administrează steroizi și se induce diureza forțată cu ajutorul diureticelor de ansă, cum este furosemidul.
3. Dacă supradozajul s-a produs în ultimele 2 ore, este recomandată golirea gastrică și emeza forțată. Dacă vitamina D a trecut deja de stomac, se poate administra un laxativ (parafină sau ulei mineral). Dacă vitamina D a fost absorbită, se poate efectua hemodializă sau dializă peritoneală cu o soluție de dializă fără calciu.

Hipercalcemia determinată de administrarea prelungită de calcifediol persistă aproximativ 4 săptămâni după întreruperea tratamentului. Semnele și simptomele hipercalcemiei sunt de obicei reversibile. Cu toate acestea, calcificarea metastatică poate provoca insuficiență renală sau cardiacă gravă și deces.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Vitamina D și analogi, codul ATC: A11CC06.

Mecanism de acțiune

Vitamina D are două forme principale: D2 (ergocalciferol) și D3 (colecalfiferol). Vitamina D3 este sintetizată la nivel cutanat prin expunerea la soare (sub acțiunea radiației ultraviolete) sau este obținută din alimentație. Vitamina D3 trebuie să fie supusă unui proces metabolic în două etape pentru a fi activă; prima etapă are loc în sistemul microzomal al ficatului, unde vitamina D este transformată în 25-hidroxicolecalciferol sau calcifediol; a doua etapă are loc în rinichi, unde se formează 1,25-dihidroxicolecalciferol sau calcitriol, datorită activității enzimei 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilază; transformarea în 1,25-dihidroxicolecalciferol este reglată de parathormon (PTH) și de concentrația serică a calciului și fosfatului. Există alți metaboliți cu funcție necunoscută. 1,25 - dihidroxicolecalciferolul este transportat de la rinichi la țesuturile țintă (intestin, os și glanda paratiroidă) prin legarea de proteine plasmatiche specifice.

Efecte farmacodinamice

Vitamina D crește absorbția calciului și a fosforului în intestin și îmbunătățește formarea osoasă normală și mineralizarea oaselor și acționează pe trei niveluri:

Intestin: vitamina D îmbunătățește absorbția calciului și a fosforului în intestinul subțire. Os: calcitriolul îmbunătățește formarea oaselor prin creșterea valorilor de calciu și fosfat și stimulează acțiunea osteoblastelor.

Rinichi: calcitriolul îmbunătățește reabsorbția tubulară a calciului.

Glandele paratiroide: vitamina D inhibă secreția de hormon paratiroidian.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța capsulelor moi de calcifediol 0,266 mg au fost evaluate într-un studiu randomizat, dublu-orb, care a inclus femei aflate în postmenopauză cu deficit de vitamina D (niveluri de 25(OH)D <50 nmol/L). Au fost randomizați 303 subiecți și 298 au eligibili pentru includerea în populația în intenție de tratament. Pacienții au fost tratați cu calcifediol 0,266 mg/lună sau cu colecalfiferol la doza terapeutică recomandată conform ghidurilor (25000 UI/lună). După 4 luni, 35% dintre pacienți tratați cu calcifediol au atins niveluri de 25(OH)D mai mari de 30 ng/mL (75 nmol/l) și 81% au atins niveluri mai mari de 20 ng/mL (50 nmol/l). Creșterea medie (DS) a concentrațiilor de 25(OH)D în raport cu nivelurile inițiale a fost de 9,7 (6,7) ng/mL (24,3 (16,8) nmol/l) după o lună și 14,9 (8,1) ng/mL (37,3 (20,3) nmol/l) după 4 luni de tratament. Niveluri cele mai crescute de 25 (OH)D

obținute cu calcifediol au fost atinse după 4 luni de tratament și au rămas stabile pe termen lung, demonstrând că nu are efect cumulativ. Calcifediolul a fost sigur și bine tolerat.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Calcifediolul sau 25-hidroxicolecalciferolul, ca analog de vitamina D, este bine absorbit din intestin atât timp cât absorbția lipidelor prin intermediul chilomicronilor este normală, în principal în porțiunile medii ale intestinului subțire; aproximativ 75-80% este absorbit prin acest proces.

Distribuție

Calcifediolul este principala formă circulantă a vitaminei D. Concentrațiile serice ale 25-OH-colecalciferolului reflectă nivelul de vitamina D stocat în organism, de obicei cu valori de 25 până la 40 ng/ml (62,5 - 100 nmol/l) la subiecții sănătoși. După administrarea orală de calcifediol, concentrația serică maximă este atinsă după aproximativ 4 ore. Timpul său de înjumătățire plasmatică este de aproximativ 18 până la 21 de zile, iar depozitarea în țesutul adipos este mai puțin semnificativă decât a vitaminei D, datorită liposolubilității mai scăzute. Calcifediolul este depozitat în țesutul adipos și la nivelul mușchilor pentru perioade îndelungate.

Eliminare

Calcifediolul este excretat în principal pe cale biliară.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile non-clinice au fost observate efecte numai la expuneri considerate suficient de mari comparativ cu expunerea maximă la om, fapt ce indică o relevanță scăzută pentru utilizarea clinică. Dozele mari de vitamina D (de 4 până la 15 ori mai mari decât doza recomandată la om) s-au dovedit a fi teratogene la animale, dar există puține studii la om. Vitamina D poate provoca hipercalcemie la gravide, fapt ce ar putea duce la un sindrom de stenoză aortică supralvalvulară, retinopatie și dizabilitate intelectuală la sugari și nou-născuți.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Etanol anhidru
Trigliceride cu lanț mediu
Gelatină
Glicerol
Sorbitol (70%) (E 420)
Dioxid de titan (E 171)
Galben amurg (E 110)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.
A nu se păstra la frigider.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu blister din PVC-PVDC/Al ce conține 5 sau 10 capsule.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale pentru eliminare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

FAES FARMA S.A.
Maximo Aguirre, 14
48940-Leioa (Bizkaia)
Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14472/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Noiembrie 2020

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2022