

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хидроферол 0.266 mg меки капсули  
Hidroferol 0.266 mg soft capsules

|  |                    |
|--|--------------------|
| <b>ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА</b>       |                    |
| Кратка характеристика на продукта - Приложение 1 |                    |
| Към Рег. №                                       | 20210304           |
| Разрешение №                                     | 63401 / 30-08-2023 |
| ВГ/МА/МР   | /                  |
| Одобрение №                                      | /                  |

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 0.266 mg калцифедиол / calcifediol

Помощни вещества с известен ефект:

Всяка капсула съдържа 4,98 mg етанол, 22 mg сорбитол (Е-420) и 0,958 mg „сънсет“ жълто (Е-110).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули

Оранжева, овална мека желатинова капсула, съдържаща бистра, ниско вискозна и без частици течност.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на дефицит на витамин D (25(OH)D нива < 25 nmol/L) при възрастни.

Превенция на дефицит на витамин D при възрастни с установени рискове като при пациенти със синдром на малабсорбция, хронично бъбречно заболяване – минерално и костно разстройство (ХБЗ-МКР) или други установени рискове.

Остеопороза при пациенти с дефицит на витамин D или с риск от дефицит на витамин D:

- Като адювант за специфично лечение на остеопороза
- Като адювант за специфична превенция от остеопороза/остеопения, предизвикана от лечение с лекарствени продукти, съдържащи кортикостероиди.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### Дозировка

Диетичният прием на витамин D и излагането на слънце варират при пациентите и трябва да се вземат предвид при изчисляване на подходящата доза аналог на витамин D лекарства като калцифедиол.

Дозата, честотата и продължителността на лечението ще се определят от предписващия в предвид плазмените нива на 25(OH)D, вида и състоянието на пациента и други съпътстващи заболявания като затлъстяване, малабсорбтивен синдром, лечение с кортикостероиди. Хидроферол се препоръчва, когато се предпочита разделен прием.

- Лечение на дефицит на витамин D при възрастни и превенция на дефицит на витамин D при възрастни с установени рискове: *една капсула (0,266 mg калцифедиол) веднъж дневно.*



- Като адювант за специфично лечение на остеопороза или за специфична превенция от остеопороза, причинена от лечение с лекарствени продукти, съдържащи кортикостероиди: *една капсула (0.266 mg калцифедиол) веднъж месечно.*
- По-високи дози може да бъдат необходими при някои пациенти след аналитично потвърждение на размера на дефицита. При тези случаи максималната доза на прием не трябва да превишава *една капсула седмично.* След като плазмените нива на 25(OH)D се стабилизират до желаните стойности, лечението трябва да се преустанови или да се намали честотата на прием.

Серумната концентрация на 25(OH)D трябва да се следи след започване на лечението, обикновено след 3-4 месеца.

Хидроферол не трябва да се прилага ежедневно.

Потенцията на този лекарствен продукт понякога се изразява в международни единици.

Тези единици не са взаимозаменяеми с единиците, които се ползват за потенциалната на препарати на холекалциферол (витамин D) (*виж точка 4.4*).

### **Педиатрична популация**

Ефикасността и безопасността от Хидроферол не е установена при педиатричната популация.

Употребата на този продукт не е препоръчителна при педиатричната популация.

### **Начин на приложение**

Перорално приложение

Капсулата може да се приема с вода, мляко или сок.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активната съставка или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Хиперкалциемия (серумен калций > 10,5 mg / dl) или хиперкалциурия
- Калциева литиаза
- Хипервитаминоза D.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

- За да се получи адекватен клиничен отговор на перорално приложение на калцифедиол, се изисква и подходящ прием на калций с храната. Следователно, за да се контролират терапевтичните ефекти, трябва да се следят следните параметри, в допълнение към 25(OH)D: серумен калций, фосфор и алкална фосфатаза, както и калций в урината и фосфор за 24 часа. Намалването на серумните нива на алкална фосфатаза обикновено предшества появата на хиперкалциемия. След като параметрите се стабилизират и пациентът е на поддържащо лечение, гореспоменатите определяния трябва да се извършват редовно, особено за серумни нива на 25(OH)D и калций.

- **Бъбречно увреждане:** Да се прилага с повишено внимание. Употребата на това лекарство при пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да бъде придружено от периодично проследяване на серумния калций и фосфор и предотвратяване на хиперкалциемия. Трансформацията в калцитриол се осъществява в бъбреците; по този начин, в случай на тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс под 30 ml / min) може да настъпи много значително намаляване на фармакологичните ефекти.

- **Сърдечна недостатъчност:** Изисква се специално внимание. Серумният калций на пациента трябва да се наблюдава постоянно, особено при пациенти на дигиталис, тъй като може



хиперкалциемия и да се появят аритмии. Препоръчва се определяне два пъти седмично в началото на лечението.

- **Хипопаратиреоидизъм:** 1-алфа-хидроксилазата се активира от паратиреоидния хормон. В резултат на това в случай на парашитовидна недостатъчност активността на калцифедиол може да намалее.

- **Бъбречни камъни:** Калциемията трябва да се наблюдава, тъй като витамин D увеличава абсорбцията на калций и може да влоши ситуацията. При тези пациенти добавки от витамин D трябва да се прилагат само ако ползите надвишават рисковете.

- При пациенти с продължително обездвижване може да се наложи намаляване на дозата, за да се избегне хиперкалциемия.

- Пациенти със саркоидоза, туберкулоза или други грануломатозни заболявания: да се прилага с повишено внимание, тъй като тези състояния водят до по-голяма чувствителност към ефекта на витамин D, както и до увеличаване на риска от нежелани ефекти при дози, по-ниски от препоръчаната доза. Необходимо е да се наблюдават серумните и уринарните концентрации на калций при тези пациенти.

- Пациентите и техните семейства и / или болногледачи трябва да бъдат информирани за важността на спазването на предписаната доза и с препоръки относно диетата и едновременния прием на калциеви добавки, за да се предотврати предозирането.

- Интерференция на лабораторните тестове: Пациентите трябва да бъдат предупредени, че това лекарство съдържа компонент, който може да промени резултатите от лабораторните тестове:

Определяне на холестерола: калцифедиолът може да повлияе на метода Zlatkis - Zak, което води до фалшиво повишаване на нивата на серумен холестерол.

#### Предупреждения за помощните вещества:

Това лекарство съдържа 1% етанол (алкохол), което съответства на 4,98 mg / капсула.

Това лекарство съдържа 22 mg сорбитол във всяка капсула. Пациенти с наследствена непоносимост към фруктоза не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство може да причини алергични реакции, тъй като съдържа „сънсет“ жълто (E-110).

Може да причини астма, особено при пациенти, алергични към ацетилсалицилова киселина.

Международни единици не трябва да бъдат ползвани за определяне на дозата на калцифедиол, защото това може да доведе до предозиране. Вместо това, да се следва препоръката за дозиране в точка 4.2.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

- **Фенитоин, фенобарбитал, примидон и други ензимни индуктори:** ензимните индуктори могат да намалят плазмените концентрации на калцифедиол и да инхибират неговите ефекти чрез индуциране на чернодробния му метаболизъм. Поради тази причина обикновено се препоръчва проследяване на плазмените нива на 25-OH-D, когато калцифедиолът се прилага с антиепилептици, които са индуктори на CYP3A4, за да се обмисли заместителна терапия.

- **Сърдечни гликозиди:** Калцифедиолът може да причини хиперкалциемия, която от своя страна може да усилва инотропните ефекти на дигоксина и неговата токсичност, като предизвиква сърдечни аритмии.

- Лекарства, които намаляват абсорбцията на калцифедиол като холестирамин, коlestипол или орлистат, което може да доведе до намалени ефекти. Препоръчва се приемът на дози от тези лекарства и добавки с витамин D да се разделят поне с 2 часа.

- **Парафин и минерално масло:** Поради липоразтворимостта на калцифедиола, продуктът може да се разтвори в парафин и чревната абсорбция може да намалее. Препоръчва се използването на други видове лаксативи или поне интервал между приемите.



- **Тиазидни диуретици:** Едновременното приложение на тиазиден диуретик (хидрохлоротиазид) с добавки с витамин D при пациенти с хипопаратиреоидизъм може да доведе до хиперкалциемия, която може да е временна или да изисква прекъсване на лечението с аналог на витамин D.
- Някои антибиотици, като пеницилин, неомицин и хлорамфеникол могат да увеличат абсорбцията на калций.
- **Фосфат-свързващи агенти като магнезиеви соли:** Тъй като витамин D има ефект върху транспорта на фосфати в червата, бъбреците и костите, може да възникне хипермагнезиемия. Дозировката на агентите, които се свързват с фосфат, се регулира в съответствие с концентрациите на фосфати в серума.
- **Верапамил:** Някои проучвания показват потенциално инхибиране на антиангинозното действие поради антагонизма на техните действия.
- **Витамици D:** Едновременното приложение на всеки аналог на витамин D трябва да се избягва, тъй като могат да възникнат адитивни ефекти и хиперкалциемия.
- **Калциеви добавки:** Трябва да се избягва неконтролиран прием на допълнителни препарати, съдържащи калций.
- **Кортикостероиди:** Те противодействат на ефектите на лекарства аналози на витамин D като калцифедиол.

#### Взаимодействие с храна и напитки

Трябва да се има предвид хранителни добавки, допълнени с витамин D, тъй като могат да се появят адитивни ефекти.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Бременност

Не са провеждани контролирани проучвания с калцифедиол при бременни жени.

Проучванията, проведени при животни, показват репродуктивна токсичност (вж. Точка 5.3).

Не използвайте калцифедиол 0,266 mg меки капсули по време на бременност.

##### Кърмене

Калцифедиол се екскретира в кърмата.

Рискът при новородени / кърмачета не може да бъде изключен. Поглъщането от майката на високи дози калцифедиол може да доведе до високи нива на калцитриол в млякото и да причини хиперкалциемия при кърмачета.

Това лекарство не трябва да се използва по време на кърмене.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Калцифедиол капсули няма или има незначително влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Нежеланите реакции към калцифедиол обикновено са редки ( $\geq 1/1\ 000$  до  $<1/100$ ) и умерено значими.



Най-значимите неблагоприятни ефекти са свързани с прекомерен прием на витамин D, т.е. често са свързани с предозиране или продължително лечение, особено когато са свързани с високи дози калций. Дозите на витамин D аналога, необходими за хипервитаминоза, варират значително при отделните пациенти. Най-честите нежелани реакции се дължат на хиперкалциемията, която може да възникне първоначално или на по-късен етап:

Ендокринни нарушения:

Панкреатит, сред късните симптоми на хиперкалциемия

Нарушения на метаболизма и храненето:

Повишаване на азота в кръвната урея (BUN), албуминурия, хиперхолестеролемия, хиперкалциемия

Нарушения на нервната система:

В случай на умерена хиперкалциемия могат да се появят следните симптоми: слабост, умора, сънливост, главоболие, раздразнителност.

Нарушения на очите:

Редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), при много високи дози могат да се появят фотофобия и конюнктивит с калцификация на роговицата.

Сърдечни нарушения:

В случай на хиперкалциемия могат да се появят сърдечни аритмии.

Стомашно-чревни нарушения:

Гадене, повръщане, сухота в устата, констипация, нарушения на вкуса с метален вкус, коремни спазми. Ако хиперкалциемията прогресира, може да се появи анорексия.

Хепатобилиарни нарушения:

Високите нива на калциемията могат да доведат до повишени трансминази (SGOT и SGPT).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан:

Болка в костите и мускулите може да се появи в ранните стадии на хиперкалциемия, калцификация в меките тъкани.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища:

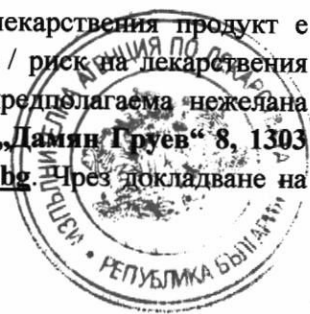
Проявите на хиперкалциемия са: нефрокалциноза и влошаване на бъбречната функция (с полиурия, полидипсия, ноктурия и протеинурия).

Общи нарушения и промени в мястото на приложение:

По-късните симптоми на хиперкалциемия включват: ринорея, сърбеж, хипертермия, намалено либидо.

Докладване на предполагаеми нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешение на лекарствения продукт е важно. Това позволява непрекъснато наблюдение на съотношението полза / риск на лекарствения продукт. От здравните специалисти се изисква да съобщават за всяка предполагаема нежелана реакция чрез националната система за докладване: **ИАЛ, гр. София, ул. „Дамян Груев“ 8, 1303** Център, тел.: +359 2 8903555; факс: +359 2 8903434, e-mail: [bda@bda.bg](mailto:bda@bda.bg). През докладване на



нежелани реакции можете да помогнете да предоставите повече информация за безопасността на това лекарство.

## 4.9 Предозиране

### Симптоми:

Прилагането на витамин D във високи дози или за дълги периоди от време може да причини хиперкалциемия, хиперкалциурия, хиперфосфатемия и бъбречна недостатъчност. Като ранни симптоми на предозиране, слабост, умора, сънливост, главоболие, анорексия, сухота в устата, метален вкус, гадене, повръщане, коремни спазми, полиурия, полидипсия, ноктурия, констипация или диария, замаяност, шум в ушите, атаксия, обрив, хипотония (особено при деца), могат да се появят мускулни или костни болки и раздразнителност.

Сред по-късните симптоми на хиперкалциемия са включени: хрема, сърбеж, намалено либидо, нефрокалциноза, бъбречна недостатъчност, остеопороза при възрастни, забавяне на растежа при деца, загуба на тегло, анемия, конюнктивит с калцификация, фотофобия, панкреатит, повишен азот в кръвната урея (BUN), албуминурия, хиперхолестеролемия, повишени трансминази (SGOT и SGPT), хипертермия, генерализирана съдова калцификация, конвулсии, калцификация на меките тъкани. Рядко пациентите могат да развият хипертония или психотични симптоми; алкалната фосфатаза в серума може да намалее; електролитните дисбаланси заедно с умерената ацидоза могат да доведат до сърдечни аритмии.

В най-тежките случаи, когато серумният калций надвишава 12 mg/dl, може да се стигне до синкоп, метаболитна ацидоза и кома. Въпреки че симптомите на предозиране обикновено са обратими, предозирането може да доведе до бъбречна или сърдечна недостатъчност.

Приема се, че серумните нива на 25-ОН-холекалциферол над 150 ng/ml могат да бъдат свързани с повишена честота на нежелани ефекти.

Повишеното количество калций, фосфат, албумин и урея в кръвта, както и холестеролът и кръвните трансминази са типични за този вид предозиране.

### Лечение:

Лечението на предозиране с калцифедиол се състои от:

1. Прекратяване на лечението (с калцифедиол), и с която и да е калциева добавка, която се прилага.
2. Спазвайте диета с ниско съдържание на калций. Препоръчително е да се прилагат големи количества течности, както през устата, така и парентерално, за да се увеличи отделянето на калций. Ако е необходимо, прилагайте стероиди и индуцирана принудителна диуреза с бримкови диуретици като фуросемид.
3. Ако приемът е настъпил през предходните 2 часа, препоръчително е изпразване на стомаха и принудително повръщане. Ако витамин D вече е преминал през стомаха, може да се приложи лаксатив (парафин или минерално масло). Ако витамин D вече е абсорбиран, може да се извърши хемодиализа или перитонеална диализа с диализен разтвор без калций.

Хиперкалциемията, в следствие на продължително приложение на калцифедиол, продължава около 4 седмици след прекратяване на лечението. Признаците и симптомите на хиперкалциемия обикновено са обратими. Въпреки това, метастатичната калцификация може да причини тежка бъбречна или сърдечна недостатъчност и смърт.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

### 5.1 Фармакодинамични свойства



Фармакотерапевтична група: Витамин D и аналози, АТС код: A11CC06

#### Механизъм на действие

Витамин D има две основни форми: D2 (ергокалциферол) и D3 (холекалциферол). Витамин чD3 се синтезира в кожата чрез излагане на слънчева светлина (ултравиолетово лъчение) и се получава от диетата. Витамин D3 трябва да претърпи двуетапен метаболитен процес, за да бъде активен; първата стъпка се случва в микрозомната фракция на черния дроб, където витамин D се хидроксилира в позиция 25 (25-хидроксихолекалциферол или калцифедиол); втората стъпка се осъществява в бъбреците, където 1,25-дихидроксихолекалциферол или калцитриол се образува поради активността на ензима 25-хидроксихолекалциферол 1-хидроксилаза; превръщането в 1,25-дихидроксихолекалциферол се регулира от собствената му концентрация, от паратиреоидния хормон (PTH) и от серумната концентрация на калций и фосфат. Съществуват и други метаболити с неизвестна функция. 1,25-дихидроксихолекалциферол се транспортира от бъбреците до прицелните тъкани (черва, кости и вероятно бъбреци и паращитовидни жлези) чрез свързване със специфични плазмени протеини.

#### Фармакодинамични ефекти

Витамин D увеличава абсорбцията на калций и фосфор в червата и подобрява нормалното образуване и минерализация на костите и действа на три нива:

*Черва:* Витамин D засилва абсорбцията на калций и фосфор в тънките черва.

*Кост:* калцитриолът подобрява образуването на кости чрез повишаване на нивата на калций и фосфат и стимулира действието на остеобластите.

*Бъбрек:* калцитриолът засилва тубулната реабсорбция на калций.

Паращитовидни жлези: витамин D инхибира секрецията на паратироиден хормон.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на калцифедиол 0,266 mg меки капсули е оценена в рандомизирано, двойно-сляпо проучване при жени в менопауза с дефицит на витамин D (25(OH)D) с нива <50 pmol/L). 303 субекта бяха случайно подбрани и 298 сформираха изследваната популация. Пациентите са лекувани с калцифедиол 0,266 mg/месечно или холекалциферол в препоръчителна терапевтична доза, съгласно ръководствата за лечение (25000 IU/месечно). След 1 месец 13,5 % от пациентите, лекувани с калцифедиол, постигат 25(OH)D нива над 30 ng/mL (75 pmol/l) и 59,1 % постигат нива над 20 ng/mL (50 pmol/l). След 4 месеца 35% от пациентите, лекувани с калцифедиол, постигат 25(OH)D нива над 30 ng/mL (75 pmol/l) и 81% постигат нива над 20 ng/mL (50 pmol/l). Средното (SD) увеличение на концентрациите на 25(OH)D по отношение на изходните нива е 9,7 (6,7) ng/mL (24,3 (16,8) pmol/l) след 1 месец и 14,9 (8,1) ng/mL (37,3 (20,3) ) pmol/l след 4 месеца лечение. Най-високите 25(OH)D нива с калцифедиол са постигнати след 4 месеца лечение и остават стабилни в продължение на 12 месеца в дългосрочен план, което показва ненатрупващ ефект. Калцифедиол е безопасен и се понася добре.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

#### Абсорбция

Калцифедиол или 25-хидроксихолекалциферол, като аналог на витамин D, се абсорбира добре в червата, ако абсорбцията на мазнини е нормална, чрез хиломикрони, главно в средните части на тънките черва; приблизително 75-80% се абсорбира чрез този процес.



### Биотрансформация

Калцифедиолът е основната циркулираща форма на витамин D. Серумните концентрации на 25-ОН-холекалциферол отразяват витамин D, съхраняван в тялото, обикновено от 25 до 40 ng / ml (62,5 до 100 pmol / l) при здрави индивиди. След перорално приложение на калцифедиол, максималната серумна концентрация се достига след приблизително 4 часа. Неговият полуживот е около 18 до 21 дни, а съхранението в мастната тъкан е по-малко значимо от витамин D, поради по-ниската му липидна разтворимост. Калцифедиолът се съхранява в мастната тъкан и мускулите за продължителни периоди.

### Елиминиране

Калцифедиолът се екскретира предимно с жлъчката.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Ефектите в неклиничните проучвания са наблюдавани само при експозиции, считани за достатъчно надвишаващи максималната експозиция при хора, което показва малка връзка с клиничната употреба.

Високите дози витамин D (4 до 15 пъти препоръчителната доза при хора) се оказаха тератогенни при животни, но има малко проучвания при хора. Витамин D може да причини хиперкалциемия при бременни жени, което може да доведе до синдром на суправалвуларна аортна стеноза, ретинопатия и интелектуални затруднения при кърмачета и новородени.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Етанол, безводен

Триглицериди, средноверижни

Желатин

Глицерол Сорбитол (70%) (E-420)

Титанов диоксид (E171)

Сънсет жълто (E-110)

### **6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

### **6.3 Срок на годност**

4 години.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

Не съхранявайте в хладилник.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Това лекарство е опаковано в блистери от PVC / PVDC-Al, съдържащи 5 или 10 капсули.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**





Няма специални изисквания за изхвърляне.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

FAES FARMA,S.A.  
Máximo Aguirre 14  
48940, Leioa (Bizkaia)  
Испания

**8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Reg. № 20210304

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ**

Дата на първо разрешаване: 12 октомври 2021 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

07/2023

