

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хидроферол 266 микрограма меки капсули
Hidroferol 266 microgram soft capsules

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение I	
Към Рег. №	20210307
Разрешение №	69327 04-07-2025
ВЪВЕДЕНИЕ	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 0.266 микрограма калцифедиол монохидрат (calcifediol monohydrate), еквивалентни на 255 микрограма калцифедиол (calcifediol)

Помощни вещества с известен ефект:

Всяка мека капсула съдържа 5 mg етанол, 22 mg сорбитол (E420) и 1 mg „сънсет“ жълто (E110).
За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули

Оранжева, овална мека желатинова капсула, 15 mm на 9 mm, 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.

Като адювант за специфично лечение на остеопороза при възрастни пациенти с дефицит на витамин D или с риск от дефицит на витамин D.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Възрастни

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

Лечение на дефицит на витамин D и профилактика на дефицит на витамин D при пациенти с идентифицирани рискове: една капсула (266 микрограма калцифедиол монохидрат) веднъж месечно.



Като адювант за специфично лечение на остеопороза: една капсула (266 микрограма кацифедиол монохидрат) веднъж месечно.

При някои пациенти може да са необходими по-високи дози след аналитична проверка на степента на дефицита. В тези случаи максималната приложена доза не трябва да надвишава една капсула седмично. След като плазмените нива на 25(OH)D се стабилизират в желанния диапазон, лечението трябва да се преустанови или честотата на приложение да се понижи.

Хидроферол не трябва да се прилага ежедневно. Хидроферол се препоръчва, когато се предпочита приложение през определени интервали от време.

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

Потенцията на този лекарствен продукт понякога се изразява в международни единици. Тези единици не са взаимозаменяеми с единиците, които се ползват за потенциалта на препарати на холекалциферол (витамин D) (виж точка 4.4).

Бъбречно увреждане

Употребата на **Хидроферол** при пациенти с хронично бъбречно заболяване трябва да се придружава от периодично проследяване на серумния калций и фосфор и профилактика на хиперкалциемия (вж. точка 4.4).

Старческа възраст

Не е необходима адаптация на дозата при гериатрични пациенти

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Хидроферол при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Няма налични данни.

Начин на приложение

Перорално приложение

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активната съставка или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Хиперкалциемия (серумен калций > 2,6 mmol/l) или хиперкалциурия
- Калциева литиаза
- Хипервитаминоза D.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хиперкалциемия и хиперфосфатемия



За да се получи адекватен клиничен отговор на перорално приложение на калцифедиол монохидрат, 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. Намаляването 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 да се появи 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 паращитовидна 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.

Продължително обездвижване

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

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.

Лабораторни изследвания:

Интерференция на лабораторните тестове: калцифедиол може да повлияе на определянето на холестерола (метод на Златкис-Зак), което води до фалшиво повишаване на серумните нива на холестерола.

Предупреждения за помощните вещества:

Това лекарство съдържа 5 mg алкохол (етанол), във всяка мека капсула. Количеството в една капсула от това лекарство е еквивалентно на по-малко от 1 ml бира или 1 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има забележими ефекти.



Това лекарство съдържа 22 mg сорбитол във всяка мека капсула.

Това лекарство съдържа сънсет жълто (Е-110), което може да причини алергични реакции.

Международни единици не трябва да бъдат ползвани за определяне на дозата на калцифедиол, защото това може да доведе до предозиране. Вместо това, трябва 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-ОН-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, колестипол 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:** Едновременно 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, неомидин 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.
- **Витамин D:** Едновременно 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 това лекарство 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.

Плодородие

Няма данни за ефекта на калцифедиол монохидрат върху фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Честотите се определят, както следва: Много чести ($\geq 1/10$); Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); Много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Неблагоприятните ефекти, свързани с калцифедиол монохидрат, са свързани с повишени нива на калций, когато може да възникне прекомерен прием на калцифедиол монохидрат, т.е. свързан с предозиране или продължително лечение. Дозите аналози на витамин D, необходими за хипервитаминоза, варират значително от един обект на друг. Нежеланите реакции, дължащи се на повишени нива на калций, могат да настъпят първоначално или на по-късен етап (вж. точка 4.9).

Имунната система

Неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислено): Реакции на свръхчувствителност (като анафилаксия, ангиоедем, диспнея, обрив, локализиран оток / локално подуване и еритема).

Нарушения на метаболизма и храненето:

Неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде изчислено): Хиперкалциемия и хиперкалциурия.

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. Чрез 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 трансаминази (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 3 mmol/L, 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.

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

Лечение:

Лечението на предозиране с калцифедиол монохидрат се състои от:

1. Прекратяване на лечението (с калцифедиол монохидрат), 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 монохидрат, продължава около 4 седмици след прекратяване на лечението. Признаците и симптомите на хиперкалциемия обикновено са обратими. Въпреки това, калцификацията, дължаща се на дългосрочна хиперкалциемия, може да причини сериозна 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 D₃ 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 монохидрат 266 микрограма меки капсули са оценени в рандомизирано, двойносляпо проучване при жени в постменопауза със серумни нива на 25(OH)D <50 pmol/l. 303 участници са рандомизирани и 298 отговарят на намерението за лечение на популацията. Пациентите са лекувани с калцифедиол монохидрат 266 микрограма/месец (N=200) или холекалциферол (N=98) в доза 625 микрограма/месец (25000 IU). В групата на калцифедиол 98 пациенти са получавали лечение в продължение на 4 месеца, останалите пациенти (N=102) и групата на холекалциферол са получавали лечение в продължение на 12 месеца.

След 1 месец 13,5% от пациентите, лекувани с калцифедиол монохидрат, постигат 25(OH)D нива над 30 ng/ml (75 pmol/l) и след 4 месеца този процент се увеличава до 35%. Най-високите нива на 25(OH)D с калцифедиол монохидрат са постигнати след 4 месеца лечение, което показва неакумулативен ефект.

Таблицата по-долу показва увеличение на концентрацията на 25(OH)D спрямо изходното ниво в ng/ml като средни стойности (SD).

	Калцифедиол 266 µg	Холекалциферол 625 µg
Изходното	12.8 (3.9)	13.2 (3.7)
Увеличения от изходното ниво:		
Месец 1	9.7 (6.7)	5.1 (3.5)
Месец 4	14.9 (8.1)	9.9 (5.7)
Месец 12	11.4 (7.4)	9.2 (6.1)

*Резултатите са показани като средна стойност (SD)



5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Калцифедиол монохидрат се абсорбира добре в червата, приблизително 75-80% се абсорбира чрез този процес. След перорално приложение на калцифедиол, максималната серумна концентрация на 25-ОН-холекалциферол се достига приблизително след 4 часа.

Биотрансформация

Производството на калцитриол от калцифедиол се катализира от ензима 1-алфа-хидроксилаза, CYP27B1, разположен в бъбреците и всички тъкани, реагиращи на витамин D. CYP24A1, разположен в тези тъкани, катаболизира калцифедиол и калцитриол до неактивни метаболити.

Разпределение

Калцифедиолът циркулира в кръвта, свързан със специфичен α -глобулин (DBP). Съхранява се в мастната тъкан и мускулите за продължителни периоди. Съхранението в мастната тъкан е по-малко значимо от витамин D, поради по-ниската му липидна разтворимост.

Елиминиране

Полуживотът на калцифедиол монохидрат е около 18 до 21 дни и се екскретира предимно в 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.



Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Това лекарство е опаковано в блистери от PVC / PVDC-Al, съдържащи 5 или 10 капсули. Блистерите са опаковани в картонена кутия.

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
Autonomia Etorbidea, 10
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

01/2025

