

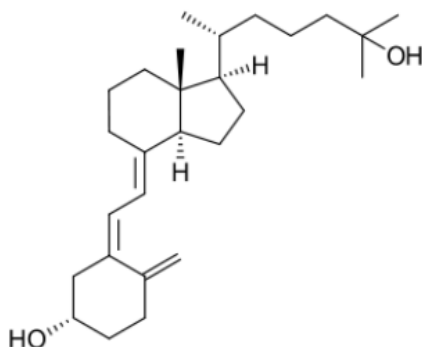
**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Hidroferol cápsulas blandas 0,266 mg

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D).

Estructura y nombre químico de Calcifediol:



(5Z,7E)-9,10-Secocolesta-5,7,10(19)-trieno-3β,25-diol, monohidrato ó 25-hidroxitamina D

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Cápsula blanda de gelatina de color naranja.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

En adultos:

Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones:

- Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis
- En pacientes con síndrome de malabsorción
- Osteodistrofia renal
- Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg****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 según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl.

La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml.

En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol.

La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes.

- Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses.
- Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses.
- Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses.

Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol:

- Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal
- Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual.
- En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta.

En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg**

Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30 – 60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta.

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), hiper calciuria (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina).
- Litiasis cálcica.
- Hipervitaminosis D.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero 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 en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, 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-calciferol y de calcio.
- Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares.
- 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 prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, 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 paratohormona, 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 ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia.
- Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg**

- Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías 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.

Pacientes de edad avanzada:

Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-deshidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D.

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 sorbitol. 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.

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.
- **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 cardíacas.
- Fármacos que disminuyan la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestípol 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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg**

- 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 posible inhibición 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 lactanciaEmbarazo

No hay 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 Hidroferol cápsulas blandas 0,266 mg 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.

Hidroferol cápsulas blandas 0,266 mg no debe utilizarse durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Hidroferol 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.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg**

Los efectos adversos más significativos son relativos a 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:

Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: 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 cardiacos:

En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardiacas.

Trastornos gastrointestinales:

Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progresa 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 caso de hipercalcemia, al inicio 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

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg**

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.

4.9 SobredosisSíntomas:

La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalciuria, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación 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 moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas.

En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera 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 intoxicación 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 fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides 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.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg****5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. 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: 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.

5.2 Propiedades farmacocinéticasAbsorción

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-colecalfiferol 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

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg**

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.

La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento.

Eliminación

El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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 la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supraaórtica, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Etanol absoluto anhidro

Triglicéridos de cadena media

Gelatina

~~Glicerina vegetal~~ **Glicerol**

Sorbitol (~~70%~~) (~~E-420~~) **al 70%**

Dióxido de titanio (~~E-171~~)

Colorante **FD&C** amarillo **N°6** ~~anaranjado~~ (~~E-110~~)

Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

36 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

No almacenar a temperatura superior a 30°C

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo X cápsulas en blíster de PVC-PVDC (transparente-incoloro)/Alu impreso

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)

8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2015

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg****9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. **Adami S**, Isaia G, Luisetto G, Minisola S, Sinigaglia L, Silvestri S, Agnusdei D, Gentilella R, Nuti R. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study. *Osteoporos Int.* **2008**;19(8):1219-23
2. **Alshahrani F**, Aljohani N. Vitamin D: deficiency, sufficiency and toxicity. *Nutrients.* **2013**;5(9):3605-16
3. **Amrein K**, Quraishi SA, Litonjua AA, Gibbons FK, Pieber TR, Camargo CA Jr, Giovannucci E, Christopher KB. Evidence for a U-shaped relationship between prehospital vitamin D status and mortality: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* **2014**;99(4):1461-9.
4. **Awad AB**, Alappat L, Valerio M. Vitamin d and metabolic syndrome risk factors: evidence and mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr.* **2012**;52(2):103-12
5. **Bañón S**, Rosillo M, Gómez A, Pérez-Elias MJ, Moreno S, Casado JL. Effect of a monthly dose of calcidiol in improving vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in HIV-infected patients. **2015 Jun**;49(2):528-37.
6. **Barger-Lux MJ**, Heaney RP, Dowell S, Chen TC, Holick MF. Vitamin D and its major metabolites: serum levels after graded oral dosing in healthy men. *Osteoporos Int.* **1998**;8(3):222-30.
7. **Binkley N**, Ramamurthy R, Krueger D. Low vitamin D status: definition, prevalence, consequences, and correction. *Endocrinol Metab Clin North Am.* **2010**;39(2):287-301
8. **Bischoff-Ferrari HA**, Shao A, Dawson-Hughes B, Hathcock J, Giovannucci E, Willett WC. Benefit-risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporos Int.* **2010**;21(7):1121-32
9. **Bischoff-Ferrari HA**, Dawson-Hughes B, Stöcklin E, Sidelnikov E, Willett WC, Orav EJ, Stähelin HB, Wolfram S, Jetter A, Schwager J, Henschkowski J, von Eckardstein A, Egli A. Oral supplementation with 25(OH)D(3) versus vitamin D(3) : effects on 25(OH)D levels, lower extremity function, blood pressure and markers of innate immunity. *J Bone Miner Res.* **2012**;27(1):160-169.
10. **Bleicher K**, Cumming RG, Naganathan V, Blyth FM, Le Couteur DG, Handelsman
11. **DJ**, Waite LM, Seibel MJ. U-Shaped Association Between Serum 25- Hydroxyvitamin D and Fracture Risk in Older Men: Results From the Prospective Population-Based CHAMP Study. *J Bone Miner Res.* **2014**;29(9):2024-31
12. **Blunt JW**, Tanaka Y, DeLuca HF. Biological activity of 25- hydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D3. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **1968**;61(4):1503-1506

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg

13. **Bouillon** RA, Auwerx JH, Lissens WD, Pelemans WK. Vitamin D status in the elderly: seasonal substrate deficiency causes 1,25-dihydroxycholecalciferol deficiency. *Am J Clin Nutr.* **1987**;45(4):755-63.
14. **Bouillon** R, Carmeliet G, Verlinden L, van Etten E, Verstuyf A, Luderer HF, Lieben L, Mathieu C, Demay M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. *Endocr Rev.* **2008** Oct;29(6):726-76.
15. **Bouillon** R. Genetic and environmental determinants of vitamin D status. *Lancet.* **2010** Jul 17;376(9736):148-9.
16. **Brandi** ML, Minisola S. Calcidiol [25(OH)D₃]: from diagnostic marker to therapeutic agent. *Curr Med Res Opin.* **2013**;29(11):1565-72.
17. **Cashman** KD, Seamans KM, Lucey AJ, Stöcklin E, Weber P, Kiely M, Hill TR. Relative effectiveness of oral 25-hydroxyvitamin D₃ and vitamin D₃ in raising wintertime serum 25-hydroxyvitamin D in older adults. *Am J Clin Nutr.* **2012**;95(6):1350-6.
18. **Cavalli** L, Cavalli T, Marcucci G, Falchetti A, Masi L, Brandi ML. Biological effects of various regimes of 25-hydroxyvitamin D₃ (calcidiol) administration on bone mineral metabolism in postmenopausal women. *Clin Cases Miner Bone Metab.* **2009**;6(2):169-73.
19. **Chapuy** MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med.* **1992** Dec 3;327(23):1637-42.
20. **Cianferotti** L, Cricelli C, Kanis JA, Nuti R, Reginster JY, Ringe JD, Rizzoli R, Brandi ML. The clinical use of vitamin D metabolites and their potential developments: a position statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Endocrine.* **2015** Sep;50(1):12-26.
21. **Collins** N, Maher J, Cole M, Baker M, Callaghan N. A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacia. *Q J Med.* **1991** Feb;78(286):113-22.
22. **Compston** JE, Creamer B. Plasma levels and intestinal absorption of 25-hydroxyvitamin D in patients with small bowel resection. *Gut.* **1977**;18(3):171-5
23. **Dawson-Hughes** B, Mithal A, Bonjour JP, Boonen S, Burckhardt P, Fuleihan GE, Josse RG, Lips P, Morales-Torres J, Yoshimura N. IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults. *Osteoporos Int.* **2010**;21(7):1151-4
24. **DeLuca** HF, Suda T. 25-Hydroxytachysterol, 25-hydroxydihydroxytachysterol and methods for preparing same. United States Patent 3,607,888. September 21, **1971**. Disponible en:

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg**

<http://patft.uspto.gov/netacgi/nph->

[Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&p=1&u=%2Fnetacgi/nph-PTO%2Fsearchbool.html&r=1&f=G&l=50&col=AND&d=PALL&s1=3,607,888.PN.&OS=PN/3,607,888&RS=PN/3,607,888](http://patft.uspto.gov/netacgi/nph-Parser?Sect1=PTO2&Sect2=HITOFF&p=1&u=%2Fnetacgi/nph-PTO%2Fsearchbool.html&r=1&f=G&l=50&col=AND&d=PALL&s1=3,607,888.PN.&OS=PN/3,607,888&RS=PN/3,607,888).

Consultado el 16 de junio de 2014

25. **DeLuca HF.** Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. *Am J Clin Nutr.* **2004**;80(Suppl.):1689S-1696S
26. **FAES FARMA S. A.** Internal report. Study number RD 526/21330. A bioequivalence study of two formulations of vitamin D3. Feb. **1998.** Páginas 1-46
27. **FAES FARMA S. A.** Internal report. Study number FEDIOL-0113/BE. EUDRA-CT: 2013-001854-89. A randomized, two-stage, two-sequence, two-period, crossover clinical trial to compare bioavailability of oral calcifediol 0.266 mg soft gelatin capsules with HIDROFEROL® 0.266 mg oral solution ampoules after single dose administration to healthy volunteers under fasting conditions. July **2014.** Pages 1- 88
28. **Francis RM, Peacock M, Storer JH, Davies AE, Brown WB, Nordin BE.** Calcium malabsorption in the elderly: the effect of treatment with oral 25-hydroxyvitamin D3. *Eur J Clin Invest.* **1983**;13(5):391-6.
29. **Garcia-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, Robles E, Rofilanchas JJ, Hawkins F.** Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int.* **1997**;60(2):155-9. Pte faes
30. **García Doladé N, Cereza García G, Madurga Sanz M, Montero Corominas D.** [Risk of hypercalcemia and hipervitaminosis D induced by calcifediol. Review of cases reported to the Spanish Pharmacovigilance System]. *Med Clin (Barc).* **2013**;141(2):88-9
31. **Gertner JM, Lilburn M, Domenech M.** 25-Hydroxycholecalciferol absorption in steatorrhoea and postgastrectomy osteomalacia. *Br Med J.* **1977**;1(6072):1310-2
32. **González-Macías J.** Farmacología del calcio y el fósforo, y de su regulación. En *Farmacología Humana* 6ª edición. Elsevier Masson Editorial. Flórez J, Director. ISBN: 978-84-458-2316-3. **2014.** Capítulo 56. páginas 879-888
33. **Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W, Curtis JR, Furst DE, McMahan M, Patkar NM, Volkman E, Saag KG.** American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 Nov;62(11):1515-26. doi: 10.1002/acr.20295. Epub 2010 Jul 26. Review. Erratum in: *Arthritis Care Res (Hoboken).* **2012** Mar;64(3):464.
34. **Guyton KZ, Kensler TW, Posner GH.** Vitamin D and vitamin D analogs as cancer chemopreventive agents. *Nutr Rev.* **2003**; 61: 227-238.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg

35. **Haddad JG**, Rojanasathit S. Acute administration of 25-hydroxycholecalciferol in man. *J Clin Endocrinol Metab.* **1976**;42(2):284-90
36. **Hahn TJ**, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest.* **1979**;64(2):655-65.
37. **Hamed SA**. Influences of bone and mineral metabolism in epilepsy. *Expert Opin Drug Saf* **2011**;10:265-80.
38. **Hanley DA**1, Cranney A, Jones G, Whiting SJ, Leslie WD, Cole DE, Atkinson SA, Josse RG, Feldman S, Kline GA, Rosen C; Guidelines Committee of the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Vitamin D in adult health and disease: a review and guideline statement from Osteoporosis Canada. *CMAJ.* **2010**;182(12):E610-8
39. **Holick MF**. Evolution, biologic functions, and recommended dietary allowances for vitamin D. In *Vitamin D: Physiology, molecular biology, and clinical applications*. Edited by Micahel F. Holick. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey. **1999**; Chapter 1:p1-p17
40. **Holick MF**. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* **2007**;357(3):266-281
41. **Holick MF**, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences. *Am J Clin Nutr.* **2008**;87(4):1080S-1086S
42. **Holick MF**. MrOS is D-ficient. *J Clin Endocrinol Metab.* **2009**;94(4):1092-1093
43. **Holick MF**, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* **2011**;96(7):1911-1930
44. **Hollis BW**, Horst RL. The assessment of circulating 25(OH)D and 1,25(OH)2D: where we are and where we are going. *J Steroid Biochem Mol Biol.* **2007**;103(3- 5):473-476
45. **Horst RL**, Hollis BW. Vitamin D assays and their clinical utility. In *Vitamin D: Physiology, molecular biology, and clinical applications*. Edited by Micahel F. Holick. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey. **1999**; Chapter 15:p239-p274
46. **IOM (Institute of Medicine)**. 2011. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press. A. Catharine Ross, Christine L. Taylor, Ann L. Yaktine, and Heather B. Del Valle, Editors. 662 páginas. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK56070/>. Consultado el 17 de junio de **2014**
47. **Jetter A**, Egli A, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Stoecklin E, Goessl R, Henschkowski J, Bischoff-Ferrari HA. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone.* **2014**;59:14-9.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg

48. **Kandula P**, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ Jr, Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* **2011**;6(1):50-6.
49. **Krawitt EL**, Chastenay BF. 25-hydroxy vitamin D absorption test in patients with gastrointestinal disorders. *Calcif Tissue Int.* **1980**;32(3):183-7
50. **Larrosa M**, Gratacós J, Fernández ME, Berlanga E, Casado E, Gómez A, Real J. [Calcidiol treatment and serum 25-OH-D3 levels. What treatment regimen should be used?] *Rev Esp Reumatol.* **2003**;30(10):548-53
51. **Larrosa M**, Casado E, Gómez A, Moreno M, Berlanga E, Galisteo C, Gratacós J. [Cholecalciferol or calcidiol. What metabolite should be used in vitamin D deficiency?] *Rev Esp Enferm Metab Oseas.* **2007**;16(3):48-52
52. **Larrosa M**, Casado E, Vázquez I, Navarro N, Gratacós J. Comment on Przybelski et al. Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents. *Osteoporos Int.* **2009**;20(8):1455-6.
53. **Leichtmann GA**, Bengoa JM, Bolt MJ, Sitrin MD. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in patients with both Crohn's disease and intestinal resection. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(3):548-52 Henschkowski J, Bischoff-Ferrari HA. Pharmacokinetics of oral vitamin D(3) and calcifediol. *Bone.* **2014**;59:14-9.
54. **Li YC**. Vitamin D: roles in renal and cardiovascular protection. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* **2012**;21(1):72-9
55. **Lian JB**, Staal A, van Wijnen A, Stein JL, Stein GS. Biological and molecular effects of vitamin D on bone. In *Vitamin D: Physiology, molecular biology, and clinical applications*. Edited by Micahel F. Holick. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey. **1999**; Chapter 11:p175-p193
56. **Martin-Herranz A**, Salinas-Hernández P. Vitamin D supplementation review and recommendations for women diagnosed with breast or ovary cancer in the context of bone health and cancer prognosis/risk. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.05.006>.
57. **Matsuoka LY**, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab.* **1987**;64(6):1165-1168
58. **Matsuoka LY**, Wortsman J, Haddad JG, Kolm P, Hollis BW. Racial pigmentation and the cutaneous synthesis of vitamin D. *Arch Dermatol.* **1991**;127(4):536-538
59. **Mellibovsky L**, Díez A, Pérez-Vila E, Serrano S, Nacher M, Aubía J, Supervía A, Recker RR. Vitamin D treatment in myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol.* **1998**;100(3):516-20.

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg

60. **Merino JL**, Teruel JL, Fernández-Lucas M, Villafruela JJ, Bueno B, Gomis A, Paraíso V, Quereda C. Effects of a single, high oral dose of 25-hydroxycholecalciferol on the mineral metabolism markers in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* **2015** Jun;19(3):212-9.
61. **Mitri J**, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review. *Eur J Clin Nutr.* **2011**;65(9):1005-1015
62. **Naveh-Manly T**, Silver J. Regulation of parathyroid hormone gene expression and secretion by vitamin D. In *Vitamin D: Physiology, molecular biology, and clinical applications*. Edited by Micahel F. Holick. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey. **1999**; Chapter 14:p217-p237
63. **Norman AW**. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health. *Am J Clin Nutr.* **2008**;88(2):491S-499S
64. **Nogues X**, Servitja S, Peña MJ, Prieto-Alhambra D, Nadal R, Mellibovsky L, Albanell J, Díez-Pérez A, Tusquets I. Vitamin D deficiency and bone mineral density in postmenopausal women receiving aromatase inhibitors for early breast cancer. *Maturitas.* **2010**;66(3):291-7
65. **Peacock M**, Liu G, Carey M, McClintock R, Ambrosius W, Hui S, Johnston CC. Effect of calcium or 25OH vitamin D3 dietary supplementation on bone loss at the hip in men and women over the age of 60. *J Clin Endocrinol Metab.* **2000**;85(9):3011-9.
66. **Olmos JM**, Hernández JL, Llorca J, Nan D, Valero C, González-Macias J. Effects of 25-hydroxyvitamin D3 therapy on bone turnover markers and PTH levels in postmenopausal osteoporotic women treated with alendronate. *J Clin Endocrinol Metab.* **2012**;97(12):4491-7
67. **Ovesen L**, Brot C, Jakobsen J. Food contents and biological activity of 25- hydroxyvitamin D: a vitamin D metabolite to be reckoned with? *Ann Nutr Metab.* **2003**;47(3-4):107-13
68. **Quesada Gómez JM**. [Calcifediol (25OH) deficiencies. Implications for the health] *Drugs Today (Barc).* **2009**;45(Suppl. A):1-41.
69. **Ross AC**, Manson JE, Abrams SA, Aloia JF, Brannon PM, Clinton SK, Durazo- Arvizu RA, Gallagher JC, Gallo RL, Jones G, Kovacs CS, Mayne ST, Rosen CJ, Shapses SA. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab.* **2011**;96(1):53-8
70. **Russo S**, Carlucci L, Cipriani C, Ragno A, Piemonte S, Fiacco RD, Pepe J, Fassino V, Arima S, Romagnoli E, Minisola S. Metabolic changes following 500 µg monthly administration of calcidiol: a study in normal females. *Calcif Tissue Int.* **2011**;89(3):252-7.
71. **Searing DA**, Leung DY. Vitamin D in atopic dermatitis, asthma and allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* **2010**;30(3):397-409

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

HIDROFEROL CÁPSULAS BLANDAS 0,266 mg

72. **Sosa M**, Láinez P, Arbelo A, Navarro MC. The effect of 25-dihydroxyvitamin D on the bone mineral metabolism of elderly women with hip fracture. *Rheumatology (Oxford)*. **2000**;39(11):1263-8.
73. **Stockton KA**, Mengersen K, Paratz JD, Kandiah D, Bennell KL. Effect of vitamin D supplementation on muscle strength: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int*. **2011**;22(3):859-871
74. **Stamp TC**, Round JM, Rowe DJ, Haddad JG. Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. *Br Med J*. **1972**;4(5831):9-12
75. **Stamp TC**. Intestinal absorption of 25-hydroxycholecalciferol. *Lancet*. **1974**;2(7873):121-3
76. **Sitrin MD**, Bengoa JM. Intestinal absorption of cholecalciferol and 25-hydroxycholecalciferol in chronic cholestatic liver disease. *Am J Clin Nutr*. **1987**;46(6):1011-5
77. **Talalaj M**, Gradowska L, Marcinowska-Suchowierska E, Durlik M, Gaciong Z, Lao M. Efficiency of preventive treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with 25-hydroxyvitamin D3 and calcium in kidney transplant patients. *Transplant Proc*. 1996;28(6):3485-7. Pte pedir faes qe lo tienen
78. **Thacher TD**, Clarke BL. Vitamin D insufficiency. *Mayo Clin Proc*. **2011**;86(1):50-60
79. **Torregrosa JV**, Cannata-Andía J, Bover J, Caravaca F, Lorenzo V, Martín de Francisco AL, Martín-Malo A, Martínez I, González Parra E, Fernández Giráldez E, Rodríguez Portillo M. [Spanish Society Nephrology recommendations for controlling mineral and bone disorders in chronic kidney disease patients] *Sociedad Española Nefrología (SEN)*. **2008**;Guidelines:1-61.
80. **Trocóniz IF**. Modelado Farmacocinético Poblacional de Calcifediol tras administración por vía oral en solución en ampollas ó en cápsulas de gelatina blanda de dosis única a voluntarios sanos. Estudio de simulación comparando la exposición a calcifediol entre las formulaciones de solución en ampollas y cápsula blanda a diferentes regímenes de dosificación múltiple. **Informe interno 2014**. 22 pag
81. **Vashi PG**, Trukova K, Lammersfeld CA, Braun DP, Gupta D. Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvit D levels in oncology. *Nutr J*. **2010**;9:60-68
82. **Zittermann A**, Iodice S, Pilz S, Grant WB, Bagnardi V, Gandini S. Vitamin D deficiency and mortality risk in the general population: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr*. **2012**;95(1):91-100