

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitodê 0,266 mg/1,5 ml solução oral

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

#### 2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada ampola contém 0,266 mg de calcifediol (15.960 UI de Vitamina D).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Líquido transparente, ligeiramente amarelado e viscoso em ampola de vidro âmbar transparente.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Vitodê está indicado no adulto:

Quando existe deficiência de vitamina D e quando é necessária uma dose inicial elevada ou é pretendida uma administração espaçada no tempo, tal como nas seguintes situações:

- Osteodistrofia renal ou falta de cálcio em pacientes com insuficiência renal.
- Problemas ósseos causados por terapias à base de corticosteroides.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A ingestão de vitamina D através da dieta alimentar bem como a exposição solar são fatores que variam de doente para doente, mas que deverão ser tidos em conta no cálculo da dose apropriada de análogos de vitamina D a utilizar, como o calcifediol.

A dose, frequência e duração do tratamento serão determinados de acordo com os níveis séricos de 25-OH-colecalciferol, tipo e condição do doente bem como outros fatores tais como obesidade, grau do síndrome de má absorção e história de eventual tratamento com corticosteroides. A dose administrada deverá conduzir a níveis plasmáticos de cálcio entre 9-10 mg/dl.

A determinação plasmática de 25-OH-colecalciferol é considerada a melhor forma de diagnosticar a deficiência de vitamina D. Considera-se que existe deficiência em vitamina D quando os níveis plasmáticos de 25-OH-colecalciferol são < 20 ng/ml. Por outro lado, considera-se que existe insuficiência de vitamina D quando os níveis plasmáticos de 25-OH-colecalciferol se encontram entre 20 e 24 ng/ml.

As concentrações plasmáticas de 25-OH-colecalciferol consideradas normais situam-se entre os 25 e os 40 ng /ml.

As doses recomendadas são:

Adulto:

- No tratamento da osteodistrofia renal ou falta de cálcio em pacientes com insuficiência renal – 1 ampola bebível (0,266 mg de calcifediol) cada 5-6 dias.
- No tratamento de problemas ósseos causados por terapias à base de corticosteroides – 1 ampola bebível (0,266 mg de calcifediol) por mês.

Populações especiais que podem necessitar de doses mais elevadas ou durante períodos mais longos de acordo com o critério do médico e com base em testes laboratoriais iniciais e de monitorização:

- Osteodistrofia renal ou falta de cálcio em pacientes com problemas renais: uma ampola bebível (0,266 mg de calcifediol) uma vez por semana ou, uma vez de duas em duas semanas.
- Problemas ósseos provocados pelo tratamento com corticosteroides: 1 ampola bebível (0,266 mg de calcifediol) por mês.

É aconselhável verificar as concentrações plasmáticas de 25-OH-colecalciferol três meses após o início da suplementação por forma a verificar se se encontram dentro do intervalo desejado (30 – 60 ng/ml). Logo que estes valores sejam atingidos e se encontrem estáveis o tratamento deverá ser descontinuado ou diminuída a frequência de administração.

Modo de administração

Via oral. Agitar antes de usar.

O conteúdo da ampola pode tomar-se sozinho ou diluído num pouco de água, leite ou sumo.

Para instruções acerca do uso do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

#### 4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hipercalcemia (>10,5 mg/dl), hipercalcúria ou litíase cálcica.
- Hipervitaminose D

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

- Efeito terapêutico: por forma a obter uma resposta clínica adequada para a administração oral de calcifediol, é importante considerar uma dieta alimentar apropriada ao nível do cálcio. O efeito terapêutico é avaliado na sequência da monitorização dos seguintes parâmetros (para além do 25-OH-colecalciferol): cálcio e fósforo plasmáticos, cálcio e fósforo urinários num período de 24 horas, fosfatase alcalina. Ter sempre presente que a diminuição dos níveis plasmáticos da fosfatase alcalina é normalmente um dos primeiros sinais de hipercalcemia.
- Doentes com insuficiência hepática ou biliar: nestes doentes haverá uma maior dificuldade em absorver o calcifediol na sequência da menor produção de sais biliares.

- Doentes com insuficiência renal: administrar com precaução. O uso deste medicamento em doentes com doença renal crónica deverá ser acompanhado com uma determinação periódica dos níveis plasmáticos de cálcio e fósforo e prevenção da hipercalemia. A transformação do calcifediol em calcitriol ocorre no rim; deste modo, em caso de insuficiência renal grave (clearance da creatinina inferior a 30 ml/min) será observada uma diminuição significativa dos efeitos farmacológicos.
- Doentes com insuficiência cardíaca: administrar com precaução. Monitorizar o nível de cálcio no sangue com frequência, em especial em doentes a fazer tratamentos com digitálicos, uma vez que a hipercalemia pode ocorrer e originar arritmias. No início do tratamento é aconselhável fazer a determinação do cálcio duas vezes por semana.
- Doentes com hipoparatiroidismo: a 1-alfa-hidroxilase é ativada pela hormona paratiroide. Como resultado, em caso de insuficiência da hormona paratiroide a ação deste medicamento pode estar diminuída.
- Doentes com litíase renal: a calcemia deverá ser monitorizada uma vez que a vitamina D promove a absorção de cálcio e conseqüentemente também o aumento da sua eliminação o que poderá agravar a situação. Em doentes com esta patologia os suplementos à base de vitamina D só deverão ser administrados caso a relação benefício/risco seja considerada positiva pelo prescritor.
- Nos doentes com imobilização prolongada a dose necessária deste medicamento poderá ser ajustada para baixo de modo a evitar a hipercalemia.
- Algumas patologias podem reduzir a capacidade do intestino absorver a vitamina D, como é o caso da Doença de Crohn e outros síndromes da má absorção digestiva.
- Doentes com sarcoidose, tuberculose e outras doenças granulomatosas devem ter especial cuidado com este medicamento uma vez estas patologias tornam o doente mais sensíveis ao efeito da vitamina D para além de existir um risco superior de reações adversas em doses inferiores às recomendadas. Devem ser feitas análises periódicas para controlar os níveis de cálcio no sangue e urina.
- O médico deverá informar os familiares acerca da importância de tomar este medicamento nas doses prescritas, bem como no que toca às recomendações sobre dieta e ingestão de suplementos de cálcio para evitar a sobredosagem.
- Interferências com testes laboratoriais: os doentes devem ser alertados para o facto deste medicamento incluir um componente que pode alterar os resultados de testes laboratoriais (colesterol): o calcifediol pode interferir com o método Zlatkis-Zak conduzindo a falsos aumentos dos níveis de colesterol sérico.

#### Controlo biológico:

Tal como acontece com a vitamina D, a administração de Vitodê exige uma vigilância regular da calciúria e da calcémia para evitar qualquer risco de sobredosagem:

- uma calcémia de 105 mg/l (2,62 mmol/l) deve obrigar à interrupção do tratamento durante pelo menos 3 semanas,
- se a calciúria se tornar superior a 350 mg/dia (8,75 mmol/dia) é preciso aconselhar que se tomem bebidas abundantemente (no adulto, 2 litros de água não calcária por dia); se ultrapassar 500 mg/dia (12,5 mmol/dia) no adulto ou 5 mg/Kg/dia (0,125 mmol/Kg/dia) na criança, é também prudente interromper o tratamento;
- no insuficiente renal, vigiar igualmente a fosforémia e não deixar o produto Ca x P ultrapassar 7000.

#### Precauções especiais:

- nas osteodistrofias renais é conveniente vigiar a clearance da creatinina e evitar uma hipercalemia.

- O Vitodê deve ser utilizado com precaução nos indivíduos imobilizados e quando existe uma hipercalcúria ou sobretudo um antecedente de litíase cálcica.

#### População pediátrica

Vitodê não deve ser utilizado em menores de 18 anos de idade.

#### População idosa

Os idosos em geral têm maiores necessidades em vitamina D na sequência de vários fatores: a sua pele tem uma menor capacidade para converter a vitamina D nas suas formas ativas; têm hábitos de uma menor exposição solar; têm uma maior probabilidade de sofrer de alterações da função renal ou de disfunções digestivas que diminuem a absorção da vitamina D.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

- Fenitoína, fenobarbital, primidona e outros indutores de enzimas: os medicamentos indutores enzimáticos podem reduzir a concentração plasmática do calcifediol e diminuir os seus efeitos pela indução do metabolismo hepático.

- Glicosídeos cardíacos: o calcifediol pode causar hiperglicemia, que pode, por sua vez, aumentar os efeitos inotrópicos da digoxina e a sua toxicidade, produzindo arritmias cardíacas.

- Medicamentos que diminuem a absorção do calcifediol como a colestiramina, colestipol ou orlistato, o que pode resultar numa diminuição do efeito. Recomenda-se um intervalo de pelo menos duas horas entre a toma destes medicamentos e o Vitodê.

- Parafina e óleo mineral: devido à lipossolubilidade do calcifediol recomenda-se o uso de outro tipo de laxante ou, pelo menos, separar as tomas de ambos os medicamentos. O calcifediol dissolve-se na parafina e, desta forma, a sua absorção intestinal será diminuída.

- Diuréticos tiazídicos: a administração simultânea de um diurético tiazídico (hidroclorotiazida) com suplementos à base de vitamina D, em doentes com hipoparatiroidismo, pode levar a hipercalcemia que pode ser transitória ou impor a interrupção do tratamento com análogos da vitamina D.

- Alguns antibióticos como a penicilina, neomicina e cloranfenicol podem aumentar a absorção de cálcio.

- Agentes transportadores de fosfatos tais como os sais de magnésio: como a vitamina D influencia o transporte dos fosfatos ao nível do intestino, rim e osso poderá ocorrer hipermagnesemia. A dosagem destes agentes deverá ser ajustada à concentração de fosfatos no plasma.

- Verapamil: alguns estudos mostraram uma possível inibição da ação antianginosa, devido aos mecanismos de ação antagónicos.

- Vitamina D: administração concomitante com outros análogos da vitamina D deve ser evitada, por forma a evitar efeitos de adição e hipercalcemia.

- Suplementos de cálcio: toma não controlada de suplementos adicionais à base de cálcio deve ser evitada.

- Corticosteroides: a sua ação contraria os efeitos dos análogos da vitamina D tais como o calcifediol.

#### Interações com alimentos e bebidas

Alguns alimentos e bebidas são suplementados em vitamina D o que deve ser tido em consideração uma vez que podem surgir efeitos aditivos.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Não foram realizados estudos, com calcifediol, em mulheres grávidas.

Estudos realizados em animais mostraram toxicidade reprodutiva (versecção 5.3).

Vitodê não deve ser utilizado durante a gravidez.

##### Amamentação

O calcifediol é excretado no leite materno.

O risco em recém-nascidos/crianças não pode ser excluído. A ingestão materna de doses elevadas de calcifediol pode induzir níveis elevados de calcitriol no leite materno e provocar hipercalcemia nos lactentes.

Vitodê não deve ser utilizado durante o aleitamento.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vitodê sobre a capacidade de conduzir ou manipular máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas do calcifediol são geralmente pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) mas em alguns casos podem ter relevância significativa.

Os efeitos adversos que exigem maior atenção estão associados ao aporte excessivo de vitamina D, frequentemente na sequência de sobredosagem ou de tratamentos prolongados, especialmente quando a este aporte em vitamina D é associada uma suplementação em cálcio em doses elevadas.

As doses de análogos de vitamina D necessárias para causar hipervitaminose variam de indivíduo para indivíduo. As reações adversas mais comuns são devidas à hipercalcemia resultante e podem ocorrer numa fase inicial ou numa fase mais tardia:

- Doenças endócrinas: pancreatite, entre os sinais tardios de hipercalcemia.
- Doenças do metabolismo e da nutrição: valores elevados de nitrogénio de ureia (BUN), albuminúria, hipercolesterolemia e hipercalcemia.
- Doenças do sistema nervoso: em situações de hipercalcemia moderada podem aparecer sintomas tais como fraqueza, cansaço, dor de cabeça, sonolência e irritabilidade.
- Afeções oculares raras ( $\geq 1/10.000$  a  $1 < 1.000$ ): em doses muito elevadas poderá ocorrer fotofobia e conjuntivite com calcificações na córnea.
- Cardiopatias: a hipercalcemia pode estar na origem de arritmias.
- Distúrbios gastrointestinais: náuseas, vômitos, boca seca, obstipação, alteração do paladar com sabor metálico, cólicas abdominais, anorexia.

- Afeções hepatobiliares: a hipercalcemia pode conduzir a valores elevados das transaminases (SGOT e SGPT).
- Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos: dor nos ossos e nos músculos podem ocorrer numa fase inicial de hipercalcemia. Poderão ocorrer também calcificações dos tecidos moles.
- Doenças renais e urinárias: as manifestações de hipercalcemia são essencialmente a nefrocalcinose e a deterioração da função renal (associadas a poliúria, polidipsia, noctúria e proteinúria).
- Perturbações gerais e alterações no local de administração: sintomas tardios da hipercalcemia incluem rinorreia, prurido, hipertermia e diminuição da libido.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800 222 444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A administração de vitamina D em doses altas ou durante longos períodos de tempo pode causar hipercalcemia, hipercalcúria, hiperfosfatemia e insuficiência renal.

Certos sintomas resultantes do excesso de vitamina D aparecem de imediato enquanto outros só se manifestam passado algum tempo.

Sintomas iniciais de sobredosagem em vitamina D: fraqueza, fadiga, sonolência, cefaleias, anorexia, sabor metálico, náusea, vômito, cólicas abdominais, poliúria, polidipsia, noctúria, obstipação ou diarreia, vertigens, zumbido, ataxia, rash, hipotonia (especialmente em crianças), dor muscular e óssea e irritabilidade.

Sintomas tardios relacionados com a hipercalcemia: rinorreia, prurido, diminuição da libido, nefrocalcinose, insuficiência renal, osteoporose em adultos, atraso do crescimento em crianças, perda de peso, anemia, conjuntivite com calcificação, fotofobia, pancreatite, elevação do nitrogénio ureico no sangue (BUN), albuminúria, hipercolesterolemia, aumento das transaminases (SGOT e SGPT), hipertermia, calcificação vascular generalizada, convulsões, calcificação dos tecidos moles.

Raramente os doentes podem desenvolver hipertensão ou sintomas psíquicos, a fosfatase alcalina pode diminuir, desequilíbrios electrolíticos juntamente com a acidose pode levar a arritmias cardíacas.

Em situações mais graves, quando os níveis séricos de cálcio excedem 12 mg/dl, pode ocorrer síncope, acidose metabólica e coma. Geralmente, os sintomas de sobredosagem são reversíveis, no entanto, por vezes a sobredosagem pode levar à insuficiência renal ou cardíaca.

É expectável que níveis séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml estejam associados a um aumento da incidência de reações adversas.

#### Tratamento

O tratamento da sobredosagem consiste:

1- Interrupção imediata do tratamento com Vitodê (calcifediol) e de todos os suplementos de cálcio e/ou análogos da vitamina D.

2- Dieta pobre em cálcio.

3- Recomenda-se a administração de grandes volumes de líquidos, quer por via oral quer parentérica, por forma a aumentar a excreção de cálcio. Se necessário administrar esteroides e forçar a diurese com auxílio de diuréticos da alça como a furosemida.

4- Em caso de sobredosagem aguda, se a ingestão tiver ocorrido nas últimas 2 horas é aconselhável esvaziamento gástrico e a indução do vômito. Pode ser tentada a administração de um laxante (parafina ou óleo mineral) caso se estime que a vitamina D já se encontre no intestino. Por último, se a vitamina D já tiver sido absorvida, pode ser realizada hemodiálise ou diálise peritoneal com uma solução de diálise sem cálcio.

A hipercalcemia resultante de uma administração prolongada de calcifediol persiste durante um período de aproximadamente 4 semanas após a descontinuação do tratamento. Os sinais e sintomas da hipercalcemia são normalmente reversíveis. Contudo, a calcificação metastática pode provocar falência cardíaca ou renal e, morte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 11.3.1.1. - Nutrição e metabolismo. Vitaminas e sais minerais. Vitaminas. Vitaminas lipossolúveis 9.6.3 - Aparelho locomotor. Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio. Vitaminas D. Código ATC: A11CC06 calcifediol.

#### Metabolismo da vitamina D

A vitamina D tem duas formas principais: D2 (ergocalciferol) e D3 (colecalciferol). A vitamina D3 é sintetizada ao nível da pele, pela exposição solar (radiação ultravioleta) e é obtida através da dieta alimentar. A vitamina D3 passa por duas transformações metabólicas para se tornar ativa; a primeira transformação ocorre no fígado, onde a vitamina D é hidroxilada na posição 25 (25-hidroxicolecalciferol ou calcifediol) e a segunda transformação ocorre no rim, originando o 1,25-dihidroxicolecalciferol ou calcitriol devido à ação da enzima 25-hydroxycolecalciferol 1-hidroxilase. A conversão em 1,25-dihidroxicolecalciferol é regulada pela sua própria concentração, através da hormona paratiroide (PTH) e pelas concentrações plasmáticas de cálcio e fosfato. São formados ainda outros metabolitos com função desconhecida.

O calcitriol é transportado do rim para os tecidos alvos (intestino, osso e possivelmente rim e glândula paratiroide) ligado a uma proteína plasmática específica.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A vitamina D promove a absorção do cálcio e do fósforo no intestino e melhora a formação e a mineralização óssea. Atua a diferentes níveis:

- Intestino: aumento da absorção do cálcio e do fósforo no intestino delgado.
- Osso: melhora a formação e a mineralização óssea através do aumento dos níveis de cálcio e fosfato e estímulo da atividade dos osteoblastos.
- Rim: promove reabsorção tubular de cálcio.
- Glândulas paratiroides: inibe a secreção da hormona paratiroide.

### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

#### Absorção

O calcifediol ou 25-hidroxicoлекаlCIFerol é bem absorvido a nível intestinal sempre que a absorção das lipoproteínas não estiver comprometida, nomeadamente dos quilomícrons. Os ácidos biliares são deste modo importantes nesta fase. A absorção acontece maioritariamente na porção média do intestino delgado. Aproximadamente 75-80% da absorção acontecem por este processo.

#### Distribuição

O calcifediol é a forma circulante de vitamina D que existe em maior quantidade. As concentrações plasmáticas de 25-OH-coлекаlCIFerol refletem a quantidade de vitamina D armazenada no organismo. Normalmente situam-se entre os 25 e os 40 ng/ml (62.5 a 100 nmol/l) em indivíduos saudáveis. A concentração máxima plasmática é atingida apenas 4 horas após uma administração de uma dose oral de calcifediol. O seu tempo de semi-vida é cerca de 18-21 dias. O calcifediol é armazenado nos tecidos adiposos e musculares por longos períodos de tempo.

#### Eliminação

O calcifediol é fundamentalmente excretado através da bÍlis.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Doses elevadas de vitamina D (de 12 a 15 vezes a dose recomendada em humanos) demonstraram ser teratogénicas em animais, pelo que potenciais efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal não podem ser excluídos.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÉUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

- Trigliceridos de cadeia média
- Acetato de todo-rac-alfatocoferilo (vitamina E acetato)

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não existem condições especiais de conservação.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização

Ampolas de vidro âmbar.

As ampolas são acondicionadas em suportes, com 5 unidades cada.

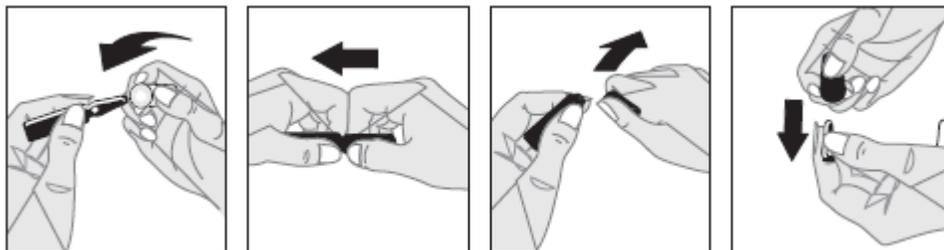
Em cada unidade de produto são colocados 2 suportes, num total 10 ampolas, e um folheto informativo.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

As instruções de abertura e uso estão ilustradas na imagem seguinte:

Atenção: agitar sempre a ampola antes de abrir



Introduzir a cabeça da ampola de vidro no dispositivo quebra ampolas. Agarrar o corpo da ampola entre o polegar e o indicador com o ponto branco voltado para cima

Colocar o dedo indicador da outra mão por baixo do dispositivo que cobre a cabeça da ampola e o polegar por cima, tal como indica a figura. Os dedos indicadores deverão tocar-se por baixo da ampola.

Manter a mão que segura a ampola sem mexer e pressionar a cabeça com o polegar para baixo, abrindo a ampola com um movimento seco.

Uma vez aberta a ampola, retirar a cabeça da ampola do dispositivo e guardá-lo para posterior utilização.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Faes Farma Portugal, S.A. Rua Elias Garcia, 28  
2700-327 Amadora

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

5717624 - ampola de vidro ambar transparente com 1,5 ml de solução - 10 unidades

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO