RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitodê 0,266 mg/1,5 ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola contém 0,266 mg de monohidrato de calcifediol

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

Tratamento da deficiência em vitamina D (isto é, níveis de 25(OH)D < 25 nmol/L) no adulto.

Prevenção da deficiência de vitamina D no adulto com riscos identificados, tais como doentes com síndrome de má absorção, distúrbio mineral e ósseo na doença renal crónica ou outros riscos identificados.

Adjuvante do tratamento específico para osteoporose em doentes com deficiência de vitamina D ou em risco de deficiência de vitamina D.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Tratamento de deficiência de vitamina D e prevenção da deficiência de vitamina D em doentes com riscos identificados: uma ampola a uma vez por mês. .
Tratamento coadjuvante da osteoporose: uma ampola uma vez por mês.

Em alguns doentes pode ser necessário doses mais elevadas, após verificar analiticamente a magnitude da deficiência.
Nestes casos, a dose máxima administrada não deve exceder uma ampola por semana. Uma vez que, os níveis séricos de 25(OH)D se estabeleçam dentro do intervalo desejado, deverá interromper o tratamento ou reduzir a frequência de administração.

Vitodê não deve ser administrada diariamente.

A dose, frequência e duração do tratamento serão determinados pelo seu médico e de acordo com os níveis séricos de 25(OH)D, tipo e condição do doente e outros fatores, tais como, obesidade, síndrome de má absorção e tratamento com corticosteroides. Vitodê é recomendado quando a administração espaçada no tempo for preferencial.

As concentrações plasmáticas de 25(OH)D devem ser monitorizadas 3-4 meses após o início do tratamento.

A dose deste medicamento é por vezes expressa em Unidades Internacionais (UI). Estas unidades não são intercambiáveis com as unidades usadas para a determinação da dose nas preparações de colecalciferol (vitamina D3) (ver seção 4.4).

Doentes com insuficiência renal
A utilização de Vitodê em doentes com doença renal crónica deve ser acompanhada de uma monitorização periódica dos níveis séricos de cálcio e fósforo e prevenção da hipercalcemia (ver secção 4.4).

População idosa
De um modo geral não foi observada nenhuma diferença a nível de segurança ou eficácia entre a população idosa e adultos mais jovens.

População pediátrica (menores de 18 anos)
A segurança e eficácia de Vitodê em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis

Modo de administração

Via oral. Agitar a ampola 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 (cálcio sérico>2,6 mmol/l) ou hipercalciúria

- Litíase cálcica
- Hipervitaminose D

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipercalcemia e hiperfosfatemia

Para obter uma resposta clínica adequada à administração oral de monohidrato 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)D, o cálcio, o fósforo, a fosfatase alcalina, assim como o cálcio e fósforo urinários em 24 horas. A diminuição dos níveis plasmáticos da fosfatase alcalina é normalmente um dos primeiros sinais de hipercalcemia. Uma vez os parâmetros estabilizados e o doente em tratamento de manutenção, as determinações acima mencionadas devem ser efetuadas regularmente, especialmente para os níveis plasmáticos de 25(OH)D e cálcio.

Insuficiência renal
Se aconselha 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 hipercalcemia. A transformação 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.

Insuficiência cardíaca
Requer uma administração com precaução. Monitorizar o nível de cálcio plasmático com frequência, em especial em doentes a fazer tratamentos com digitálicos, uma vez que a hipercalcemia pode ocorrer e originar arritmias. No início do tratamento é aconselhável fazer a determinação do cálcio duas vezes por semana.

Hipoparatiroidismo:
A 1-alfa-hidroxilase é ativada pela hormona paratiroide. Como resultado, em caso de insuficiência da paratiroide a atividade do calcifediol pode diminuir.

Pedra nos rins
A calcemia deverá ser monitorizada, uma vez que a vitamina D aumenta a absorção de cálcio e poderá agravar a situação. Nestes doentes, os suplementos à base de vitamina D só deverão ser administrados caso a relação benefício/risco seja positiva.

Imobilização prolongada
Doentes com imobilização prolongada pode ser necessário reduzir a dose de modo a evitar a hipercalcemia.

Sarcoidose, tuberculose e outras doenças granulomatosas

Deve ser utilizado com precaução, uma vez estas patologias tornam o doente mais sensível ao efeito da vitamina D, para além de existir um risco superior de reações adversas em doses inferiores às recomendadas. Neste doentes devem ser feitas análises periódicas para controlar os níveis de cálcio no sangue e urina.

Interferências com testes laboratoriais
O calcifediol pode interferir com a determinação do colesterol (método Zlatkis-Zak), conduzindo a falsos aumentos dos níveis de colesterol sérico.

As Unidades Internacionais (UI) não devem ser usadas para a determinação da dose de calcifediol, pois isso pode levar a uma sobredosagem. Em vez disso, a recomendação da dosagem na seção 4.2 deve ser seguida.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

- Fenitoína, fenobarbital, primidona e outros indutores de enzimas: os indutores enzimáticos podem reduzir as concentrações plasmáticas do calcifediol e diminuir os seus efeitos pela indução do metabolismo hepático. Por esta razão, geralmente é recomendado monitorizar os níveis plasmáticos de 25-OH-D quando o calcifediol é administrado com antiepiléticos, que são indutores do CYP3A4, de modo a considerar a suplementação.
- 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.
Vitodê não deve ser utilizado durante a gravidez.
Estudos realizados em animais mostraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

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 a amamentação.

Fertilidade
Não existem dados sobre o efeito do monohidrato de calcifediol na fertilidade.

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 frequências dos efeitos indesejáveis são atribuídas da seguinte forma: Muito frequente (≥ 1/10); Frequente (≥ 1/100, < 1/10); Pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); Raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); Muito raros (< 1/10.000); Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Os efeitos indesejáveis relacionados à vitamina D estão associados a um aumento dos níveis de cálcio que podem ocorrer com a ingestão excessiva de vitamina D, isto é, associada a uma sobredosagem ou com o tratamento prolongado. As doses de análogos de vitamina D necessárias para causar hipervitaminose variam de indivíduo para indivíduo. As reações adversas devidas ao aumento dos níveis de cálcio podem ocorrer numa fase inicial ou numa fase mais tardia (ver secção 4.9 sobredosagem)

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reaçoes Adversas
Doenças do sistema imunitário	Desconhecida	Reações de hipersensibilidade (tais como anafilaxia, angioedema, dispneia, erupção cutânea, edema localizado/inchaço local e eritema).
Doenças endócrinas	Desconhecida	pancreatite, entre os sinais tardios de hipercalcemia.
Doenças do metabolismo e da nutrição	Desconhecida	valores elevados de nitrogénio de ureia (BUN), albuminúria, hipercolesterolemia e hipercalcemia.
Doenças do sistema nervoso	Desconhecida	em situações de hipercalcemia moderada podem aparecer sintomas tais como fraqueza, cansaço, dor de cabeça, sonolência e irritabilidade.
Afeções oculares	Rara	em doses muito elevadas poderá ocorrer fotofobia e conjuntivite com calcificações na córnea.
Cardiopatias	Desconhecida	a hipercalcemia pode estar na origem de arritmias
Doenças gastrointestinais	Desconhecida	náuseas, vómitos, boca seca, obstipação, alteração do paladar com sabor metálico, cólicas abdominais, anorexia.
Afeções hepatobiliares	Desconhecida	hipercalcemia pode conduzir a valores elevados das transaminases (SGOT e SGPT).
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Desconhecida	dor nos ossos e nos músculos podem ocorrer numa fase inicial de hipercalcemia. Poderão ocorrer também calcificações dos tecidos moles.
Doenças renais e urinárias	Desconhecida	as manifestações de hipercalcemia são essencialmente a nefrocalcinose e a deterioração da função renal (associadas a poliúria, polidipsia, noctúria e proteinuria).
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Desconhecida	sintomas tardios da hipercalcemia incluem rinorreia, prurido, hipertermia e diminuição da líbido

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.:

Sítio da internet: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram
(preferencialmente)
ou através dos seguintes contactos:
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil, 53

1749-004 Lisboa
Tel.: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800 222 444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

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

Sintomas iniciais de sobredosagem podem aparecer: fraqueza, fadiga, sonolência, cefaleias, anorexia, boca seca sabor metálico, náusea, vómito, cólicas abdominais, poliúria, polidipsia, noctúria, obstipação ou diarreia, vertigens, zumbido, ataxia, rash, hipotonia (especialmente em crianças), dor muscular e óssea e irratibilidade.

Sintomas tardios relacionados com a hipercalcemia: rinorreia, prurido, diminuição da líbido, 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 eletrolíticos, juntamente com a acidose moderada pode levar a arritmias cardíacas.
Em situações mais graves, quando os níveis séricos de cálcio excedem 3 mmol/l, 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 375 mmol/l estejam associados a um aumento da incidência de reações adversas.

O aumento de cálcio, fosfato, albumina e nitrogénio ureico no sangue, bem como colesterol e transaminases sanguíneas são típicas deste tipo de sobredosagem.

Tratamento
O tratamento da sobredosagem de monohidrato de calcifefiol consiste:
1-Interrupção do tratamento com (monohidrato de calcifediol) e com suplemento de cálcio a ser administrado
2- Fazer uma dieta pobre em cálcio. 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.
3-Se a ingestão tiver ocorrido nas últimas 2 horas é aconselhável esvaziamento gástrico e a indução do vómito. Pode ser tentada a administração de um laxante (parafina ou óleo mineral) caso se estime que a vitamina D játenha passado pelo estômago. 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 monohidrato 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 devido à hipercalcemia de longo prazo pode provocar falência cardíaca ou renal grave e morte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico:Vitamina D e análogos ATC: A11CC06

Mecanismo de ação 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 em menor quantidade obtida através da dieta alimentar. A vitamina D3 passa por duas transformações metabólicas para se tornar ativa; a primeira transformação ocorre na fração microssomal no fígado, onde a vitamina D é hidroxilada na posição 25 (25-hdroxicolecalioferol ou calcifediol) e a segunda transformação ocorre no rim, originando o 1,25-dihidroxicolecalciferol ou calcitriol devido à ação da enzima 25-hidroxicolecalciferol 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 1,25-dihidroxicolecalciferol 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 ativa estimula a absorção do cálcio e do fósforo no intestino e melhora a formação e a mineralização óssea. Atua em quatro níveis:
- Intestino: o calcitriol promove absorção do cálcio e do fósforo no intestino delgado.
- Osso: o calcitriol estimula a formação óssea através do aumento dos níveis de cálcio e fosfato e estímulo da atividade dos osteoblastos.
- Rim: o calcitriol estimula reabsorção tubular de cálcio.
- Glândulas paratiroides: a vitamina D inibe a secreção da hormona paratiroide.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
O monohidrato de calcifediol é bem absorvido a nível intestinal,aproximadamente 75-80% da absorção acontece por este processo

. Após a administração oral de calcifediol, a concentração máxima sérica de 25-OH-colecalciferol é atingida aproximadamente após 4 horas.

Distribuição
O calcifediol circula no sangue ligado a uma α-globulina específica (DBP).
É armazenado nos tecidos adiposos e musculares por longos períodos de tempo.
O armazenamento no tecido adiposo é menos significativo de vitamina D, devido à sua menor lipossolubilidade.

Biotransformação
A produção de calcitriol a partir do monohidrato de calcifediol é catalisada pela enzima 1-alfa-hidroxilase, CYP27B1, localizada no rim e em todos os tecidos responsáveis pela vitamina D. O CYP24A1, localizado nesses tecidos, catalisa tanto o monohidrato de calcifediol quanto o calcitriol em metabólitos inativos.

Eliminação
O tempo de semivida do monohidrato de calcifediol é cerca de 18 a 21 dias e é fundamentalmente excretado através da bílis.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso clínico.
Doses elevadas de vitamina D (de 4 a 15 vezes a dose recomendada em humanos) demonstraram ser teratogénicas em animais, mas existem poucos estudos em humanos. A vitamina D pode causar hipercalcemia na mulher grávida, que poderá levar ao aparecimento de síndrome de estenose aórtica supravalvular, retinopatia e deficiência intelectual em recém-nascidos e crianças.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

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.

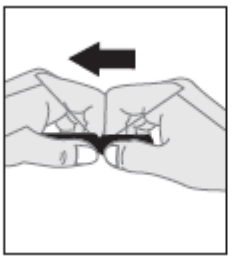
6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

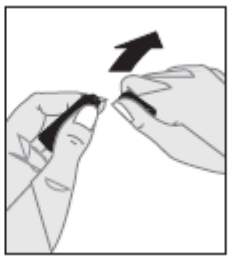
As instruções de abertura e uso estão ilustradas na imagem seguinte:

Atenção: agitar sempre a ampola antes de abrir

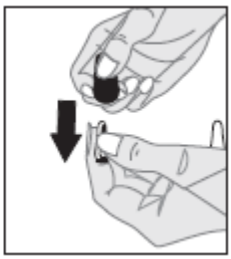
Introduzir a cabeça da ampola de vidro no dispositivo quebra ampolas. Agarrar o corpo da ampola entre o polegar e o indicador com o ponto branco voltado para cima



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