

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitodê 0,266 mg cápsula mole.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

2.2 Composição qualitativa e quantitativa

Cada cápsula contém 0,266 mg de calcifediol

Excipiente (s) com efeito conhecido:

Cada cápsula contém 4,98 mg de etanol; 22 mg de sorbitol (E-420) e 0,958 mg de amarelo-sol (E-110).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Cápsula laranja, oval, de gelatina mole, contendo um líquido claro, de baixa viscosidade e livre de partículas líquidas.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento da deficiência em vitamina D (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.

-

Osteoporose em doentes com deficiência de vitamina D ou em risco de deficiência de vitamina D:

- como coadjuvante do tratamento específico para osteoporose
- como coadjuvante da prevenção específica da osteoporose/osteopenia induzida pelo tratamento com medicamentos contendo 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 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 0,266 mg cápsula mole é recomendado quando a administração espaçada no tempo for preferencial.

Tratamento de deficiência de vitamina D e prevenção da deficiência de vitamina D no adulto com riscos identificados: uma cápsula (0,266 mg de calcifediol) uma vez por mês.

Tratamento coadjuvante da osteoporose ou na prevenção da osteoporose induzida por medicamentos à base de corticosteroides: uma cápsula (0,266 mg de calcifediol) uma vez por mês.

Em alguns doentes, poderá ser necessária uma dose mais elevada, de acordo com o critério médico e com base em testes laboratoriais dos níveis de concentração plasmática de 25 (OH)D. Nesses casos, a dose máxima não pode exceder uma cápsula por semana. Uma vez que os níveis plasmáticos de 25(OH)D estejam estabilizados dentro dos limites desejados, o tratamento deve ser interrompido ou diminuir a frequência de administração.

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

.

Vitodê 0,266 mg cápsula mole não deve ser administrada diariamente.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vitodê 0,266 mg cápsula mole, não foram estabelecidas na população pediátrica. Não está recomendado o uso deste medicamento na população pediátrica.

Modo de administração

Via oral.

A cápsula pode tomar-se com água, leite ou sumo.

4.3 Contraindicações

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

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Por forma a obter uma resposta clínica adequada à 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)D: cálcio sérico, fósforo e fosfatase alcalina, bem como, o cálcio e fósforo urinário num período de 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: 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: administrar 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.

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

- Doentes com sarcoidose, tuberculose e outras doenças granulomatosas: devem ter especial cuidado com este medicamento, 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. Devem ser feitas análises periódicas para controlar os níveis de cálcio no sangue e urina.

- Os doentes e seus familiares e / ou cuidadores devem ser informados da importância do cumprimento da dosagem prescrita, e recomendações sobre a dieta e ingestão concomitante de suplementos de cálcio, a fim de prevenir 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: determinação do colesterol - calcifediol pode interferir com o método Zlatkis-Zak, conduzindo a falsos aumentos dos níveis de colesterol sérico.

Advertências sobre excipientes

Este medicamento contém 1% de etanol (álcool), que corresponde a 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contém 22 mg de sorbitol por cápsula. Os doentes com intolerância hereditária à frutose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento pode causar reações alérgicas porque contém amarelo-sol (E-110). Pode causar asma, especialmente em doentes com hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico.

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 medicamentos indutores enzimáticos podem reduzir a concentração plasmática 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 antiepilépticos, que são indutores do CYP3A4, de modo a considerar a suplementação.
- Glicosídeos cardíacos: o calcifediol pode causar hipercalcemia, 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 suplementos da Vitamina D.
- Parafina e óleo mineral: devido à lipossolubilidade do calcifediol, este pode dissolver-se na parafina e a absorção intestinal pode diminuir. Recomenda-se a utilização de outros tipos de laxantes ou separar as tomas de ambos os medicamentos.
- Diuréticos tiazídicos: a administração simultânea de um diurético tiazídico (hidroclorotiazida) com suplementos de vitamina D, em doentes com hipoparatiroidismo, pode levar a hipercalcemia, que pode ser transitória ou requerer 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: uma vez que 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 fosfato sérico.
- Verapamil: alguns estudos mostraram uma possível inibição da ação antianginosa, devido aos mecanismos de ação antagónicos.
- Vitamina D: a 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

Alimentos e bebidas suplementados em vitamina D devem 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 (ver secção 5.3).

Calcifediol 0,266 mg cápsula mole 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.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito do calcifediol na fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Vitodê 0,266 mg cápsula mole 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 mais significativos estão relacionados com a ingestão excessiva de vitamina D, isto é, estão frequentemente associados à sobredosagem ou a tratamentos prolongados, especialmente quando associados a altas doses de cálcio. 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 que 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:

Em caso de hipercalcemia podem ocorrer arritmias cardíacas.

Doenças gastrointestinais:

Náuseas, vômitos, boca seca, obstipação, alteração do paladar com sabor metálico, cólicas abdominais. Se a hipercalcemia progredir pode ocorrer 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 e calcificações dos tecidos moles.

Doenças renais e urinárias:

As manifestações de hipercalcemia são: nefrocalcinose e a deterioração da função renal (com 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 através do sistema nacional de notificação mencionado abaixo:

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: 800222444

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet:

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

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas:

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

Sintomas iniciais de sobredosagem podem aparecer: fraqueza, fadiga, sonolência, cefaleias, anorexia, boca seca, 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 plasmática pode diminuir, desequilíbrios electrolíticos juntamente com a acidose moderada 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.

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 calcifediol consiste:

1- Interrupção do tratamento (com calcifediol) e com qualquer 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 ansa como a furosemida.

3- 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 tenha 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 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: 9.6.3 – Aparelho locomotor. Medicamentos que atuam no osso e no metabolismo do cálcio. Vitaminas D

11.3.1.1 – Nutrição e metabolismo. Vitaminas e sais minerais. Vitaminas lipossolúveis
Código ATC: A11CC06

Mecanismo de ação

A vitamina D tem duas formas principais: D2 (ergocalciferol) e D3 (colecalfiferol). 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 na fração microssomal do 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-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 promove a absorção do cálcio e do fósforo no intestino e melhora a formação e a mineralização óssea e atua a três níveis:

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

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança do calcifediol 0,266 mg cápsulas moles foram avaliadas, num estudo clínico randomizado, duplo cego, em mulheres em fase pós-menopausa, com deficiência em vitamina D (níveis de 25(OH)D < 25 nmol/L). 303 indivíduos foram randomizados e 298 cumpriram o princípio da intenção de tratar a população. Os doentes foram tratados com calcifediol 0,266 mg/mês ou com colecalciferol na dose terapêutica recomendada (25000 UI/mês). Após 1 mês, 13,5% dos pacientes tratados com calcifediol atingiram níveis de 25 (OH)D superiores a 30 ng / mL (75 nmol /l) e 59,1% atingiram níveis superiores a 20 ng/mL (50 nmol/l). Após 4 meses, 35% dos doentes tratados com calcifediol atingiram níveis de 25 (OH)D superiores a 30 ng/ml (75 nmol/l) e 81% atingiram níveis superiores a 30 ng (50 nmol/l). O aumento médio (SD) da concentração de 25 (OH) D em relação aos níveis basais foi de 9,7 (6,7) ng/mL (24,3 (16,8) nmol/L) após 1 mês e 14,9 (8,1) ng/ml (37,3 (20,3) nmol/L) após 4 meses de tratamento. Os níveis mais altos de 25 (OH)D com calcifediol foram atingidos ao final de 4 meses de tratamento, permanecendo estáveis a longo prazo, por 12 meses, indicando efeito não cumulativo. O calcifediol foi seguro e bem tolerado.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O calcifediol ou 25-hidroxicolecalciferol, como um análogo da vitamina D, é bem absorvido a nível intestinal se a absorção da gordura for normal, através dos quilomícrons, 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-colecalciferol 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 e o armazenamento no tecido adiposo é menos significativo que a vitamina D, devido à sua menor solubilidade lipídica. O calcifediol é armazenado nos tecidos adiposos e musculares por longos períodos de tempo.

Eliminação

O calcifediol é fundamentalmente excretado através da biliar.

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 supra-avalvular, retinopatia e deficiência intelectual em recém-nascidos e crianças.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Etanol anidro

Triglicéridos de cadeia média
Gelatina
Glicerol
Sorbitol (70%) (E-420)
Dióxido de titânio (E171)
Amarelo-sol (E-110)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não existem condições especiais de conservação.
Não refrigerar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente e equipamento especial para utilização

O medicamento é acondicionado em blisters de em PVC/PVDC-Al, contendo 5 ou 10 cápsulas.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais para a eliminação.
Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

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

5710934- blister – 5 unidades
5710942- blister – 10 unidades

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

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO
02-01-2023

