

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Vitodê Semanal 0.1 mg cápsula mole.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém 0.0.1 mg de monohidrato de calcifediol (equivalente a 96 microgramas de calcifediol).

Excipiente (s) com efeito conhecido:

Cada cápsula mole contém 2 mg de etanol; 11 mg de sorbitol líquido (não cristalizável) (E-420) e 1 mg de vermelho Allura (E-129).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Cápsula de gelatina mole, vermelha, oval, com união longitudinal. Dimensão: 11 mm por 7 mm

### 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 (ver secção 5.1).

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

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.

- Tratamento de deficiência de vitamina D e prevenção da deficiência de vitamina D no adulto com riscos identificados: uma cápsula (0.1 mg de monohidrato de calcifediol) uma vez por semana.

- Tratamento coadjuvante da osteoporose: uma cápsula (0.1 mg de monohidrato de calcifediol) uma vez por semana.

Vitodê Semanal 0.1 mg cápsula mole não deve ser administrada diariamente.

As concentrações plasmáticas de 25(OH)D devem ser monitorizadas depois de iniciado o tratamento, normalmente 3-4 meses após o início e o tratamento deverá ser reavaliado em conformidade.

Os hábitos alimentares dos doentes devem ser avaliados cuidadosamente e o teor de vitamina D adicionada artificialmente em certos tipos de alimentos deve ser levado em consideração. Nos casos aplicáveis, podem ser consideradas as recomendações posológicas nacionais no tratamento da deficiência de vitamina D e na prevenção.

Doentes com insuficiência renal

A utilização de Vitodê Semanal 0.1 mg cápsula mole em doentes com doença renal crónica deve ser acompanhada de uma monitorização periódica dos níveis séricos de cálcio e fósforo e prevenção da hipercalemia (ver secção 4.4).

Doentes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática.

População idosa

Não é necessário ajuste posológico em doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Vitodê Semanal 0.1 mg cápsula mole em crianças e adolescentes ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas de gelatina mole de calcifediol podem ser administradas com ou fora da refeição, engolidas inteiras, e podem ser tomadas com água, leite ou sumo.

### **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hipercalemia (cálcio sérico >2,6 mmol/l) ou hipercaleiúria
- Litíase cálcica
- Hipervitaminose D

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Hipercalemia 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: 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 hipercalemia.

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 hipercalemia. 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 hipercalemia 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.

Imobilização prolongada: doentes com imobilização prolongada pode ser necessário reduzir a dose de modo a evitar a hipercalemia

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.

Interferências com testes laboratoriais: os doentes devem ser avisados que este medicamento contém uma substância ativa que pode alterar os resultados dos exames laboratoriais, a determinação do colesterol. O calcifediol pode interferir com a determinação do colesterol (método Zlatkis-Zak), conduzindo a falsos aumentos dos níveis de colesterol sérico.

Advertências sobre excipientes

Este medicamento contém 2 mg de álcool (etanol) por cápsula mole. A quantidade em uma cápsula é equivalente a menos de 1 ml de cerveja ou 1 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá qualquer efeito notório.

Este medicamento contém 11 mg de sorbitol líquido (não cristalizável) por cápsula mole.

Este medicamento contém vermelho Allura (E-129), que pode causar reações alérgicas.

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**

Medicamentos que podem aumentar os níveis de 25(OH)D:

- Inibidores das enzimas do citocromo P-450: medicamentos que inibem o citocromo P-450 (por exemplo, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, voriconazol) podem inibir o CYP27B1 (também conhecido como 1 $\alpha$ -hidroxilase), que metaboliza o calcifediol em sua forma ativa (1,25-dihidroxitamina D3), e CYP24A1, que metaboliza tanto o calcifediol quanto o calcitriol em metabólitos inativos, alterando assim as concentrações séricas de calcifediol.

- A isoniazida pode aumentar os níveis de 25(OH)D devido à inibição da sua ativação metabólica.

Medicamentos que podem baixar os níveis de 25(OH)D:

- Fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, difenilhidantoína e outros indutores de enzimas (tais como glicocorticoides, medicamentos antineoplásicos e antirretrovirais): 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 antiépiléticos, que são indutores do CYP3A4, de modo a considerar a suplementação.

- 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 monohidrato de calcifediol.

- 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.

- A rifampicina: pode reduzir a eficácia do calcifediol devido à indução de enzimas hepáticas.

Medicamentos que podem alterar os níveis de cálcio/fosfato:

- Diuréticos tiazídicos: a administração simultânea de um diurético tiazídico (hidroclorotiazida) com monohidrato de calcifediol, em doentes com hipoparatiroidismo, pode levar a hipercalcemia, que pode ser transitória ou requerer a interrupção do tratamento com monohidrato de calcifediol.

- 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 o monohidrato de calcifediol 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.

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.

Interações com alimentos e bebidas

Alimentos suplementados em vitamina D devem ser tido em consideração, uma vez que podem surgir efeitos aditivos.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Gravidez

A dosagem deste medicamento não é recomendada durante a gravidez e aleitamento. O nível de ingestão diária recomendada de vitamina D3 (colecalfiferol, precursor do calcifediol), durante a gravidez e aleitamento segue as diretrizes nacionais e anda à volta de 600 UI (correspondente a 15 microgramas de colecalfiferol) e não deve exceder 2000 UI (correspondente a 50 microgramas de colecalfiferol).

Os dados sobre a utilização de calcifediol (sinónimo de calcidiol, o metabolito do colecalfiferol) em mulheres grávidas são inexistentes ou limitados. O monohidrato de calcifediol não deve ser utilizado durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher exija tratamento com calcifediol e os potenciais benefícios para a mãe superem os potenciais riscos para o feto.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Não há indicação de que o monohidrato de calcifediol seja teratogénico em humanos em doses terapêuticas. A sobredosagem de monohidrato de calcifediol deve ser evitada durante a gravidez, uma vez que a hipercalcemia prolongada pode causar atraso físico e mental, estenose aórtica supra-avalvular e retinopatia da criança.

Amamentação

O calcifediol é excretado no leite materno.

O risco em recém-nascidos/crianças não pode ser excluído. Isto deve ser considerado ao administrar vitamina D adicional à criança amamentada.

Fertilidade

Não se conhece o efeito do calcifediol na fertilidade humana. Os estudos em ratos não demonstraram compromisso da fertilidade (ver secção 5.3).

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

Os efeitos do calcifediol 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 ( $\geq 1/10$ ); Frequente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); 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 deste medicamento, isto é, associada a uma sobredosagem ou com o tratamento prolongado. As doses de

monohidrato de calcifediol 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).

Sistema imunitário

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):  
Reações de hipersensibilidade (tais como anafilaxia, angioedema, dispneia, erupção cutânea, edema localizado/inchaço local e eritema).

Doenças do metabolismo e da nutrição:

Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis):  
hipercalcemia e hipercalciúria.

### **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 diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

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 (gratuita)

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

## **4.9 Sobredosagem**

Sintomas:

A administração de monohidrato de calcifediol 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, 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 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 Vitodê Semanal 0.1 mg cápsula mole consiste:

1- Interrupção do tratamento (com Vitodê Semanal 0.1 mg cápsula mole) 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 o monohidrato de calcifediol já tenha passado pelo estômago. Por último, se o monohidrato de calcifediol já tiver sido absorvido, 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 devido à hipercalcemia prolongada pode provocar insuficiência cardíaca ou renal e morte.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Vitaminas D e análogos, Código 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 extensão, é obtida através da dieta alimentar. A vitamina D3 (ou colecalciferol) passa por duas transformações metabólicas para se tornar ativa; a primeira transformação ocorre na fração microsomal do fígado, onde a vitamina D é hidroxilada na posição 25 dando origem ao 25-hidroxicolecalciferol, calcifediol ou calcidiol. A segunda transformação ocorre no rim, originando o 1,25-dihidroxicolecalciferol ou calcitriol devido à ação da enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-alfa-hidroxilase. A conversão em 1,25-dihidroxicolecalciferol no rim é regulada, entre outros, pela sua própria concentração, pela 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, glândula paratiroide, entre outros) ligando-se a uma proteína plasmática específica.

#### Efeitos farmacodinâmicos

A vitamina D ativa promove a absorção do cálcio e do fósforo no intestino e melhora a formação e a mineralização óssea e atua em diferentes 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 clínica

A eficácia e segurança do monohidrato de calcifediol 75, 100 e 125 µg cápsulas moles foram avaliadas, num ensaio clínico de fase III, randomizado, duplo cego, duplo simulado, controlado, multicêntrico, com variação de dose na população geral com níveis séricos de 25(OH)D < 50 nmol/l. Com base no nível basal de 25(OH)D na Visita 1, os indivíduos foram alocados para a Coorte 1 (25(OH)D: >10 a <20 ng/ml) ou para a Coorte 2 (25(OH)D: ≤ 10 ng/ml). Os sujeitos da Coorte 1 foram randomizados para serem tratados com placebo, monohidrato de calcifediol 75 µg/semana ou 100 µg/semana. Os sujeitos da Coorte 2 foram randomizados para serem tratados com placebo, monohidrato de calcifediol 100 µg/semana ou 125 µg/semana.

674 indivíduos foram randomizados e 636 completaram a fase principal do estudo (4 meses): 376 sujeitos na Coorte 1 e 260 sujeitos na Coorte 2.

A percentagem de respostas na Coorte 1 (25(OH)D: >10 a <20 ng/ml) e na Coorte 2 (25(OH)D: ≤ 10 ng/ml) em 16 semanas (desfecho primário) é apresentada nas tabelas abaixo.

#### Taxa de resposta na visita 4 (16 semanas) – Coorte 1 (N = 388)

Nível de 25-OH-D	Placebo (N = 73)	Monohidrato de calcifediol 75 µg (N = 156)	Monohidrato de calcifediol 100 µg (N = 159)
≥ 30 ng/ml, <i>n</i> (%)	8 (11,0%)	116 (74,4%)	143 (89,9%)
≥ 20 ng/ml, <i>n</i> (%)	37 (50,7%)	146 (93,6%)	157 (98,7%)

#### Taxa de resposta na visita 4 (16 semanas) – Coorte 2 (N =269)

Nível 25-OH-D	Placebo (N = 55)	Monohidrato de calcifediol 100 µg (N = 104)	Monohidrato de calcifediol 125 µg (N = 110)
≥ 30 ng/ml, <i>n</i> (%)	0 (0,0%)	51 (49,0%)	84 (76,4%)
≥ 20 ng/ml, <i>n</i> (%)	4 (7,3%)	96 (92,3%)	101 (91,8%)

A superioridade dos grupos de calcifediol versus placebo foi demonstrada em ambas as Coortes para ambos os limites (20 e 30 ng/ml) em 16 semanas (desfecho primário) ( $p < 0,0001$  para cada hipótese). Além disso, foi demonstrada superioridade para a dose mais alta de calcifediol versus a dose mais baixa de calcifediol em ambas as Coortes para um nível de resposta de 25(OH)D ≥ 30 ng/ml ( $P = 0,0002$  para a Coorte 1 e  $P < 0,0001$  para a Coorte 2).

Os níveis mais elevados de 25(OH)D com cápsulas moles de monohidrato de calcifediol de 75, 100 e 125 µg foram atingidos após 6 meses de tratamento, indicando que não há efeito cumulativo.

O tratamento com as três doses testadas de calcifediol 75 µg, 100 µg e 125 µg foi seguro e bem tolerado pelos indivíduos durante o período de 52 semanas, sendo comparável ao placebo

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

O 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 inferior ao da vitamina D, devido à sua menor lipossolubilidade.

### Metabolismo e Biotransformação

A produção de calcitriol a partir do 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 calcifediol quanto o calcitriol em metabólitos inativos.

### Eliminação

O tempo de semivida do calcifediol é cerca de 12 a 21 dias e é fundamentalmente excretado através da biliar.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Toxicidade de dose repetida

Os efeitos em estudos não clínicos de toxicidade de dose repetida com calcifediol foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando que tal toxicidade só é provável de ocorrer em sobredosagem crónica, onde pode resultar hipercalcemia.

### Genotoxicidade e carcinogenicidade

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade e genotoxicidade com calcifediol. No entanto, não foram relatados efeitos carcinogénicos ou mutagénicos com a vitamina D3.

### Toxicidade reprodutiva

Estudos de desenvolvimento embriofetal em coelhos e ratos demonstraram que a administração oral de calcifediol durante a organogénese induz a teratogenicidade, apenas em doses muito superiores à dose máxima equivalente no ser humano (MHED). Em ratos, não foram observados efeitos em estudos embriofetais em doses claramente superiores ao MHED.

Não foi demonstrado que o calcifediol tenha efeitos na fertilidade em ratos em doses consideradas suficientemente superiores ao MHED.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Etanol anidro  
Triglicéridos de cadeia média  
Gelatina  
Glicerol  
Sorbitol líquido [Não cristalino (E-420)]  
Dióxido de titânio (E171)  
Vermelho Allura (E-129)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 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**

O medicamento é acondicionado em blisters de em PVC/PVDC-Alu, contendo 4, 12, 24 ou 48 cápsulas. Os blisters são acondicionados em embalagens de cartão. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **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**

5900543 - blister – 4 unidades  
5900550 - blister – 12 unidades  
5900568- blister – 24 unidades  
xxxxxxx - blister – 48 unidades

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

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

03/2025