

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Molinar 22.400 U.I., comprimidos revestidos por película

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

#### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Molinar 22.400 U.I., comprimidos revestidos por película

#### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película de Molinar 22.400 U.I. contém 560 µg de colecalciferol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 429,60 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos de Molinar 22.400 U.I. são brancos, oblongos, revestidos por película e gravados com a marca "V3" num dos lados do comprimido.

#### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

##### 4.1 Indicações terapêuticas

Molinar está indicado na prevenção e no tratamento da deficiência em vitamina D, em adultos.

##### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Via oral.

Um comprimido (22.400 U.I.) a cada 28 dias (equivalente a 800 U.I./dia).

População pediátrica

Este medicamento não deve ser administrado em crianças (ver secção 4.4).

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática

Não é conhecida a necessidade de efectuar ajustes de dose em doentes com insuficiência hepática.

Doentes com insuficiência renal

Este medicamento deve ser administrado com precaução em doentes com doença renal, não devendo ser administrado em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.4).

Modo de administração

Os comprimidos devem ser administrados oralmente, inteiros, com água.

A duração do tratamento dependerá da indicação, da severidade da doença e da resposta do doente ao tratamento.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipervitaminose D.

Nefrolitíase.

Doença ou condição resultante de hipercalemia e/ou hipercalcúria.

Insuficiência renal grave.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Molinar não deve ser administrado a doentes com hipercalemia.

Este medicamento deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal (ou cálculos renais) e o efeito nos níveis de cálcio e fosfato devem ser monitorizados regularmente.

É necessária precaução em doentes sob tratamento para doença cardiovascular (ex.: digitálicos).

É necessária precaução em doentes aos quais foi diagnosticada sarcoidose, devido ao risco de aumento da metabolização da vitamina D no seu metabolito ativo. Estes doentes deverão ser monitorizados relativamente aos níveis séricos e urinários de cálcio.

Deverá ser tomada em consideração a toma simultânea de outros suplementos de vitamina D.

A necessidade de suplementos de cálcio adicionais deverá ser considerada para doentes específicos. Os suplementos de cálcio devem ser administrados sob rigorosa supervisão médica.

É necessária supervisão médica durante o tratamento para a prevenção de hipercalemia.

É recomendada a monitorização, em intervalos regulares, das concentrações plasmáticas de cálcio de doentes em tratamento com doses farmacológicas de

vitamina D, em particular no início do tratamento ou se os sintomas sugerirem toxicidade.

Os comprimidos de Molinar contêm lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, intolerância à galactose, galactosemia ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### População pediátrica

Este medicamento não deve ser administrado em crianças.

É recomendada a monitorização, em intervalos regulares, das concentrações plasmáticas de cálcio em crianças amamentadas por mães que estão sob tratamento com doses farmacológicas de vitamina D.

#### Populações especiais

##### Doentes com insuficiência hepática

Não é conhecida a necessidade de efectuar ajustamentos de dose em doentes com insuficiência hepática.

##### Doentes com insuficiência renal

Molinar deve ser administrado com precaução em doentes com doença renal, estando contra-indicado na insuficiência renal grave.

#### Tratamento de longa duração

Durante o tratamento de longa duração os níveis séricos de cálcio e a função renal devem ser regularmente monitorizados, em particular em doentes idosos em tratamento concomitante com glicosídeos cardíacos ou diuréticos e em doentes com elevada propensão à formação de cálculos. Em caso de hipercalcemia ou sinais de comprometimento da função renal a dose deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado.

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

Vitamina A: a vitamina A pode antagonizar as ações da vitamina D.

Magnésio: o aumento do magnésio plasmático aumenta a secreção de paratormona (PTH), que estimula a síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol ou 1,25-di-hidroxitamina D - forma ativa). Por outro lado, a deficiência em magnésio pode resultar na deficiente secreção de PTH seguida de hipocalcemia e redução da concentração sérica de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Fármacos antiepiléticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona podem aumentar a necessidade em vitamina D, através do aumento da metabolização da vitamina D e da redução da absorção de cálcio.

Rifampicina e isoniazida: podem aumentar o metabolismo da vitamina D e reduzir a sua eficácia.

Glicosídeos cardíacos (digitálicos): a hipercalcemia pode aumentar a toxicidade dos glicosídeos cardíacos durante o tratamento com cálcio e vitamina D. Os doentes

devem ser monitorizados com avaliação regular do eletrocardiograma (ECG) e dos níveis séricos de cálcio.

Corticosteróides sistémicos: podem antagonizar o efeito da vitamina D e desta forma, reduzir a absorção de cálcio. Poderá ser necessário aumentar a dose de Molinar. O uso concomitante de glucocorticoides pode diminuir o efeito da vitamina D.

Agentes citotóxicos (actinomicina) e agentes anti-fúngicos (benzimidazóis): interferem com a atividade da vitamina D inibindo a conversão da 25-hidroxitamina D (calcidiol - [25(OH)D]) em 1,25-dihidroxitamina D pela enzima renal 25-hidroxitamina D-1-hidroxilase.

Diuréticos tiazídicos: aumentam a reabsorção tubular de cálcio e podem aumentar o efeito hipercalcémico de elevadas doses de vitamina D.

Resinas de permuta iónica: o tratamento com resinas de permuta iónica como a colestiramina ou laxantes (ex.: óleo de parafina) pode reduzir a absorção gastrointestinal de vitamina D.

Fármacos como o orlistat, indicado no tratamento da obesidade, e a colestiramina, indicada na redução dos níveis de colesterol, podem reduzir a absorção de vitamina D.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Os dados relativos ao uso de colecalciferol em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A dose diária recomendada em mulheres grávidas é 400 U.I, no entanto em mulheres com deficiência em vitamina D poderá ser necessária uma dose mais elevada.

Durante a gravidez as mulheres devem seguir as recomendações médicas, uma vez que as suas necessidades em vitamina D poderão variar de acordo com a gravidade da doença ou com a resposta ao tratamento.

A hipercalcemia durante a gravidez pode originar disfunções congénitas no feto, assim como hipoparatiroidismo neonatal. No entanto, os riscos para o feto de um hipoparatiroidismo materno não tratado são superiores aos riscos de hipercalcemia devido ao tratamento com vitamina D.

##### Amamentação

A vitamina D e os seus metabolitos são excretados no leite materno. A sua concentração parece estar correlacionada com a concentração sérica de vitamina D em lactentes exclusivamente amamentados com leite materno.

Não foi observada sobredosagem em lactentes induzida pelo aleitamento. No entanto, os lactentes devem ser rigorosamente monitorizados relativamente a hipercalcemia ou a manifestações clínicas de toxicidade por vitamina D, para mães em tratamento farmacológico com vitamina D.

Ao prescrever vitamina D adicional a um lactente o clínico deverá ter em consideração qualquer dose de vitamina D já prescrita à mãe.

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

O colecalciferol não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas estão listadas abaixo, por sistema de órgãos e classificação por frequência. As frequências são definidas por:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

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)

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: Hipercalcemia e hipercalcúria

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Raros: Prurido, exantema e urticária.

Tratamento de longa duração

Em caso de hipercalcemia ou sinais de comprometimento da função renal a dose deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado (ver secção 4.4).

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 71 40

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

Em vários estudos clínicos que avaliaram a segurança de doses elevadas de vitamina D, alguns de longo termo, os efeitos indesejáveis reportados foram raros e não se observaram casos de toxicidade.

A consequência mais grave resultante de sobredosagem aguda ou crónica é a hipercalcemia devida à toxicidade da vitamina D.

Os sintomas podem incluir arritmia cardíaca, náuseas, vômitos, anorexia, obstipação, polidipsia, poliúria, desidratação, hipercalcúria com formação de cálculos renais, nefrocalcinose, fraqueza muscular, apatia, debilidade ou alterações da consciência, entre outros. Adicionalmente, a sobredosagem crônica pode resultar na calcificação dos vasos e dos tecidos.

Os sintomas e dados disponíveis associados a intoxicação com vitamina D estão relacionados com a concentração sérica de cálcio e a duração da hipercalcemia. Em doentes com intoxicação pela vitamina D verificam-se usualmente hipercalcemia, níveis séricos de fósforo normais ou elevados, níveis normais ou baixos de fosfatase alcalina, níveis séricos elevados de 25-OHD, baixos níveis de PTH e elevados níveis de cálcio/creatinina na urina.

O tratamento da intoxicação pela vitamina D inclui: descontinuação do tratamento, dieta com baixos níveis de cálcio e fósforo, hidratação intravenosa com soluções salinas, diuréticos de ansa, glucocorticóides, calcitonina e bifosfonatos.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 11.3.1.1 Vitaminas lipossolúveis, Código ATC: A11CC05.

#### Mecanismo de ação

O colecalciferol (vitamina D3) é importante para a homeostase do cálcio e para a saúde do esqueleto. A sua função principal é aumentar a eficiência da absorção de cálcio a partir do intestino delgado. A vitamina D também melhora a absorção do fósforo do intestino delgado distal. A absorção adequada de cálcio e fósforo do intestino é importante para a mineralização óssea adequada. A segunda função principal da vitamina D é o envolvimento na maturação de osteoclastos, que reabsorvem o cálcio a partir dos ossos. A presença da biliar é essencial para a absorção intestinal adequada; a absorção pode estar diminuída em doentes com diminuição da absorção dos lípidos.

Adicionalmente, a vitamina D tem outras funções importantes em tecidos não primariamente relacionados com o metabolismo mineral. Um exemplo é o sistema hematopoiético, em que a vitamina D afeta a diferenciação e a proliferação celular. A vitamina D participa também no processo de segregação de insulina. O metabolito ativo da vitamina D, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, regula a transcrição de um grande número de genes através da ligação a um fator de transcrição, o recetor da vitamina D (RVD).

Ainda, os efeitos extra-esqueléticos da vitamina D também são relevantes, uma vez que envolvem entre outros, o sistema nervoso central e a função cognitiva, o sistema imunitário e as doenças autoimunes, o risco de cancro, o risco de infeções e o risco de acontecimentos cardiovasculares.

A radiação UV-B na pele desencadeia a fotólise do 7-desidrocolesterol (pró-vitamina D3) em pré-vitamina D3 nas membranas plasmáticas dos queratinócitos da pele. Uma vez formada na pele, a pré-vitamina D3 é rapidamente convertida em vitamina D3 pela temperatura cutânea. A vitamina D3 da pele e a vitamina D proveniente da dieta alimentar são submetidas a duas hidroxilações: primeiro no fígado, para 25(OH)D, e depois no rim para a sua forma biologicamente ativa, a 1,25[OH]<sub>2</sub>D.

O ligando 1,25[OH]<sub>2</sub>D estabelece ligação de elevada afinidade com o RVD e desencadeia o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo. Adicionalmente, a vitamina D é envolvida na formação, reabsorção e mineralização ósseas e na manutenção da função neuromuscular. O 1,25[OH]<sub>2</sub>D em circulação promove a redução dos níveis da PTH diretamente pela diminuição da atividade da paratiróide e indiretamente pela diminuição dos níveis de cálcio. O 1,25[OH]<sub>2</sub>D regula o metabolismo ósseo em parte por interação com o RVD nos osteoblastos e com libertação de sinais bioquímicos, originando a formação de osteoclastos maduros. Os osteoclastos libertam colagenases e ácido clorídrico que dissolvem a matriz libertando cálcio para o sangue.

Quando os níveis de vitamina D são insuficientes, a homeostase do cálcio e do fósforo está comprometida. O organismo responde aumentando a produção e libertação de PTH na circulação. O aumento da PTH restaura a homeostase do cálcio através do aumento da sua reabsorção tubular nos rins, do aumento da mobilização de cálcio a partir do osso, e do aumento da produção de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

Num estudo em mulheres negras saudáveis pós-menopausadas, às quais foi administrada vitamina D na dose diária de 800 U.I. durante 3 meses, foi demonstrado o aumento dos níveis de 25(OH)D (calcidiol) e a redução dos níveis séricos de PTH, sugerindo que a vitamina D, nesta dosagem diária, é eficaz no aumento dos níveis séricos de 25(OH)D.

#### Idosos e fraturas/prevenção de quedas

Outros estudos sugerem que o tratamento com vitamina D com doses diárias entre 700 U.I. e 1.000 U.I. possa reduzir o risco de quedas em idosos. Este benefício poderá não depender da suplementação adicional de cálcio.

Relativamente aos diferentes efeitos que uma mesma dose cumulativa de vitamina D<sub>3</sub> produza quando administrada diária, semanal ou mensalmente e, em particular, se doses mensais elevadas e intermitentes poderão causar hipercalcemia transitória, estudos analisados concluíram que: se a dose cumulativa de vitamina D e o veículo de administração forem os mesmos, serão obtidas concentrações séricas similares de 25(OH)D. Num estudo clínico, apesar de uma dose inicial de 45.000 U.I. de vitamina D<sub>3</sub> ter produzido um aumento sérico transitório inicial de 1,25(OH)<sub>2</sub>D, este não causou hipercalcemia, e o aumento transitório não se repetiu na dose subsequente. Neste estudo, concluiu-se que as doses estudadas foram bem toleradas e o intervalo de administração poderá ser definido com base no regime individualizado que o médico considere mais adequado para maximizar a adesão a longo prazo da suplementação de vitamina D.

#### Mulheres pós-menopausadas

Num estudo em mulheres saudáveis pós-menopausadas (com idades compreendidas entre 57 e 90 anos, menopausadas há pelo menos 7 anos) às quais foi administrado aleatoriamente placebo ou vitamina D<sub>3</sub>, 400, 800, 1.600, 2.400, 3.200, 4000 ou 4.800 U.I. diariamente, demonstrou-se que o 25(OH)D sérico aumentou com as doses mais elevadas de vitamina D<sub>3</sub> e atingiu o estado de equilíbrio com doses diárias entre 3.200 e 4.800 U.I.. A dose diária de 800 U.I. aumentou os níveis de 25(OH)D em 97,5% das mulheres e esteve associada a uma redução significativa de fraturas da anca.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A vitamina D pertence a um grupo de pró-hormonas lipossolúveis com os dois principais precursores biologicamente inertes - vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol) e a vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol). A vitamina D<sub>3</sub> é formada quando o 7-desidrocolesterol, na pele, é exposto à radiação ultravioleta B solar (UVB, 290-320 nm).

O colecalfiferol é considerado uma forma inativa da vitamina D, que, após a absorção intestinal, é primeiramente metabolizado em calcidiol (25-hidroxivitamina D [25(OH)D]), no fígado e, em seguida, em calcitriol (1,25-di-hidroxivitamina D [1,25 (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>]) por uma hidroxilação no rim. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D e o principal responsável pelos seus efeitos farmacológicos, embora tenha sido estabelecido e aceite que o calcidiol deve ser utilizado como um indicador do estado da vitamina D no corpo. O nível de circulação de 25-hidroxivitamina D, devido à sua facilidade de medição, tempo de semi-vida em circulação (cerca de 2 ou 3 semanas), e elevada correlação dos seus níveis com estados clínicos de doença, tornam este parâmetro um metabolito intermediário ótimo para determinar se existe um estado de deficiência de vitamina D no contexto clínico.

### Absorção

A vitamina D<sub>3</sub> é quase completamente absorvida a partir do trato gastrointestinal após administração oral, desde que a absorção dos lípidos esteja normal.

### Distribuição

No plasma, a vitamina D<sub>3</sub> é transportada para o fígado através da proteína de ligação à vitamina D, onde ocorre a primeira hidroxilação. As concentrações de 25(OH)D (calcidiol) circulante são o indicador do estado da vitamina D.

### Metabolismo

O 25(OH)D é hidroxilado nos rins em 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol).

O colecalfiferol e os seus metabolitos podem ser armazenados nos tecidos muscular e adiposo durante vários meses.

### Eliminação

O calcitriol sofre hidroxilações adicionais antes de ser eliminado. A principal via de eliminação da vitamina D e dos seus derivados hidroxilados e sulfatos é através da biliar, com cerca de 2% excretados através da urina.

## 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, com base nos resultados de estudos de toxicidade de dose única e de genotoxicidade.

Não se encontram disponíveis dados relativos a estudos de toxicidade de dose repetida a longo prazo e de carcinogenicidade.

Os estudos de toxicidade reprodutiva realizados com doses elevadas de vitamina D<sub>3</sub> demonstraram malformações embrionárias, algumas das quais relacionadas com deposição excessiva de cálcio.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

## 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Colecalciferol (Vitamina D3)

Lactose mono-hidratada

Povidona

Crospovidona

Fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido:

Hipromelose

Dióxido de titânio (E171)

Macrogol 6000

Talco

## 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Molinar são acondicionados em blister branco opaco de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC/Alu contendo 1, 3, 6, 12 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede – Sociedade Técnico Medicinal S.A.

Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira

2710-89 Sintra

Portugal

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

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

## 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Cada comprimido revestido por película de Molinar 22.400 U.I. contém 560 µg de colecalciferol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 429,60 mg de lactose mono-hidratada (ver secção 4.4).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Os comprimidos de Molinar 22.400 U.I. são brancos, oblongos e revestidos por película.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Molinar está indicado na prevenção e no tratamento da deficiência em vitamina D, em adultos.

### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Via oral.

Um comprimido (22.400 U.I.) a cada 28 dias (equivalente a 800 U.I./dia).

População pediátrica

Este medicamento não deve ser administrado em crianças (ver secção 4.4).

Populações especiais

Doentes com insuficiência hepática

Não é conhecida a necessidade de efectuar ajustes de dose em doentes com insuficiência hepática.

Doentes com insuficiência renal

Este medicamento deve ser administrado com precaução em doentes com doença renal, não devendo ser administrado em doentes com insuficiência renal grave (ver secção 4.4).

#### Modo de administração

Os comprimidos devem ser administrados oralmente, inteiros, com água.

A duração do tratamento dependerá da indicação, da severidade da doença e da resposta do doente ao tratamento.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Hipervitaminose D.

Nefrolitíase.

Doença ou condição resultante de hipercalcemia e/ou hipercalcúria.

Insuficiência renal grave.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Molinar não deve ser administrado a doentes com hipercalcemia.

Este medicamento deve ser usado com precaução em doentes com insuficiência renal (ou cálculos renais) e o efeito nos níveis de cálcio e fosfato devem ser monitorizados regularmente.

É necessária precaução em doentes sob tratamento para doença cardiovascular (ex.: digitálicos).

É necessária precaução em doentes aos quais foi diagnosticada sarcoidose, devido ao risco de aumento da metabolização da vitamina D no seu metabolito ativo. Estes doentes deverão ser monitorizados relativamente aos níveis séricos e urinários de cálcio.

Deverá ser tomada em consideração a toma simultânea de outros suplementos de vitamina D.

A necessidade de suplementos de cálcio adicionais deverá ser considerada para doentes específicos. Os suplementos de cálcio devem ser administrados sob rigorosa supervisão médica.

É necessária supervisão médica durante o tratamento para a prevenção de hipercalcemia.

É recomendada a monitorização, em intervalos regulares, das concentrações plasmáticas de cálcio de doentes em tratamento com doses farmacológicas de vitamina D, em particular no início do tratamento ou se os sintomas sugerirem toxicidade.

Os comprimidos de Molinar contêm lactose mono-hidratada. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, intolerância à galactose, galactosemia ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

#### População pediátrica

Este medicamento não deve ser administrado em crianças.

É recomendada a monitorização, em intervalos regulares, das concentrações plasmáticas de cálcio em crianças amamentadas por mães que estão sob tratamento com doses farmacológicas de vitamina D.

#### Populações especiais

##### Doentes com insuficiência hepática

Não é conhecida a necessidade de efectuar ajustamentos de dose em doentes com insuficiência hepática.

##### Doentes com insuficiência renal

Molinar deve ser administrado com precaução em doentes com doença renal, estando contra-indicado na insuficiência renal grave.

#### Tratamento de longa duração

Durante o tratamento de longa duração os níveis séricos de cálcio e a função renal devem ser regularmente monitorizados, em particular em doentes idosos em tratamento concomitante com glicosídeos cardíacos ou diuréticos e em doentes com elevada propensão à formação de cálculos. Em caso de hipercalcemia ou sinais de comprometimento da função renal a dose deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado.

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

**Vitamina A:** a vitamina A pode antagonizar as ações da vitamina D.

**Magnésio:** o aumento do magnésio plasmático aumenta a secreção de paratormona (PTH), que estimula a síntese de 1,25(OH)<sub>2</sub>D (calcitriol ou 1,25-di-hidroxitamina D - forma ativa). Por outro lado, a deficiência em magnésio pode resultar na deficiente secreção de PTH seguida de hipocalcemia e redução da concentração sérica de 1,25(OH)<sub>2</sub>D.

**Fármacos antiepiléticos:** carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona podem aumentar a necessidade em vitamina D, através do aumento da metabolização da vitamina D e da redução da absorção de cálcio.

**Rifampicina e isoniazida:** podem aumentar o metabolismo da vitamina D e reduzir a sua eficácia.

**Glicosídeos cardíacos (digitálicos):** a hipercalcemia pode aumentar a toxicidade dos glicosídeos cardíacos durante o tratamento com cálcio e vitamina D. Os doentes devem ser monitorizados com avaliação regular do eletrocardiograma (ECG) e dos níveis séricos de cálcio.

**Corticosteróides sistémicos:** podem antagonizar o efeito da vitamina D e desta forma, reduzir a absorção de cálcio. Poderá ser necessário aumentar a dose de Molinar. O uso concomitante de glucocorticoides pode diminuir o efeito da vitamina D.

**Agentes citotóxicos (actinomicina) e agentes anti-fúngicos (benzimidazóis):** interferem com a atividade da vitamina D inibindo a conversão da 25-hidroxitamina

D (calcidiol - [25(OH)D]) em 1,25-dihidroxitamina D pela enzima renal 25-hidroxitamina D-1-hidroxilase.

Diuréticos tiazídicos: aumentam a reabsorção tubular de cálcio e podem aumentar o efeito hipercalcémico de elevadas doses de vitamina D.

Resinas de permuta iónica: o tratamento com resinas de permuta iónica como a colestiramina ou laxantes (ex.: óleo de parafina) pode reduzir a absorção gastrointestinal de vitamina D.

Fármacos como o orlistat, indicado no tratamento da obesidade, e a colestiramina, indicada na redução dos níveis de colesterol, podem reduzir a absorção de vitamina D.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

##### Gravidez

Os dados relativos ao uso de colecalciferol em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes.

Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). A dose diária recomendada em mulheres grávidas é 400 U.I, no entanto em mulheres com deficiência em vitamina D poderá ser necessária uma dose mais elevada.

Durante a gravidez as mulheres devem seguir as recomendações médicas, uma vez que as suas necessidades em vitamina D poderão variar de acordo com a gravidade da doença ou com a resposta ao tratamento.

A hipercalcemia durante a gravidez pode originar disfunções congénitas no feto, assim como hipoparatiroidismo neonatal. No entanto, os riscos para o feto de um hipoparatiroidismo materno não tratado são superiores aos riscos de hipercalcemia devido ao tratamento com vitamina D.

##### Amamentação

A vitamina D e os seus metabolitos são excretados no leite materno. A sua concentração parece estar correlacionada com a concentração sérica de vitamina D em lactentes exclusivamente amamentados com leite materno.

Não foi observada sobredosagem em lactentes induzida pelo aleitamento. No entanto, os lactentes devem ser rigorosamente monitorizados relativamente a hipercalcemia ou a manifestações clínicas de toxicidade por vitamina D, para mães em tratamento farmacológico com vitamina D.

Ao prescrever vitamina D adicional a um lactente o clínico deverá ter em consideração qualquer dose de vitamina D já prescrita à mãe.

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

O colecalciferol não tem influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas estão listadas abaixo, por sistema de órgãos e classificação por frequência. As frequências são definidas por:

Muito frequentes ( $\geq 1/10$ )

Frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )  
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)

Doenças do metabolismo e da nutrição  
Pouco frequentes: Hipercalcemia e hipercalciúria

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos  
Raros: Prurido, exantema e urticária.

Tratamento de longa duração

Em caso de hipercalcemia ou sinais de comprometimento da função renal a dose deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado (ver secção 4.4).

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 71 40

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

Em vários estudos clínicos que avaliaram a segurança de doses elevadas de vitamina D, alguns de longo termo, os efeitos indesejáveis reportados foram raros e não se observaram casos de toxicidade.

A consequência mais grave resultante de sobredosagem aguda ou crónica é a hipercalcemia devida à toxicidade da vitamina D.

Os sintomas podem incluir arritmia cardíaca, náuseas, vómitos, anorexia, obstipação, polidipsia, poliúria, desidratação, hipercalciúria com formação de cálculos renais, nefrocalcinose, fraqueza muscular, apatia, debilidade ou alterações da consciência, entre outros. Adicionalmente, a sobredosagem crónica pode resultar na calcificação dos vasos e dos tecidos.

Os sintomas e dados disponíveis associados a intoxicação com vitamina D estão relacionados com a concentração sérica de cálcio e a duração da hipercalcemia. Em doentes com intoxicação pela vitamina D verificam-se usualmente hipercalcemia, níveis séricos de fósforo normais ou elevados, níveis normais ou baixos de fosfatase

alcalina, níveis séricos elevados de 25-OHD, baixos níveis de PTH e elevados níveis de cálcio/creatinina na urina.

O tratamento da intoxicação pela vitamina D inclui: descontinuação do tratamento, dieta com baixos níveis de cálcio e fósforo, hidratação intravenosa com soluções salinas, diuréticos de ansa, glucocorticóides, calcitonina e bifosfonatos.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 11.3.1.1 Vitaminas lipossolúveis, Código ATC: A11CC05.

#### Mecanismo de ação

O colecalciferol (vitamina D3) é importante para a homeostase do cálcio e para a saúde do esqueleto. A sua função principal é aumentar a eficiência da absorção de cálcio a partir do intestino delgado. A vitamina D também melhora a absorção do fósforo do intestino delgado distal. A absorção adequada de cálcio e fósforo do intestino é importante para a mineralização óssea adequada. A segunda função principal da vitamina D é o envolvimento na maturação de osteoclastos, que reabsorvem o cálcio a partir dos ossos. A presença da biliar é essencial para a absorção intestinal adequada; a absorção pode estar diminuída em doentes com diminuição da absorção dos lípidos.

Adicionalmente, a vitamina D tem outras funções importantes em tecidos não primariamente relacionados com o metabolismo mineral. Um exemplo é o sistema hematopoiético, em que a vitamina D afeta a diferenciação e a proliferação celular. A vitamina D participa também no processo de segregação de insulina. O metabolito ativo da vitamina D, 1,25 (OH)<sub>2</sub>D, regula a transcrição de um grande número de genes através da ligação a um fator de transcrição, o recetor da vitamina D (RVD). Ainda, os efeitos extra-esqueléticos da vitamina D também são relevantes, uma vez que envolvem entre outros, o sistema nervoso central e a função cognitiva, o sistema imunitário e as doenças autoimunes, o risco de cancro, o risco de infeções e o risco de acontecimentos cardiovasculares.

A radiação UV-B na pele desencadeia a fotólise do 7-desidrocolesterol (pró-vitamina D3) em pré-vitamina D3 nas membranas plasmáticas dos queratinócitos da pele. Uma vez formada na pele, a pré-vitamina D3 é rapidamente convertida em vitamina D3 pela temperatura cutânea. A vitamina D3 da pele e a vitamina D proveniente da dieta alimentar são submetidas a duas hidroxilações: primeiro no fígado, para 25(OH)D, e depois no rim para a sua forma biologicamente ativa, a 1,25[OH]<sub>2</sub>D.

O ligando 1,25[OH]<sub>2</sub>D estabelece ligação de elevada afinidade com o RVD e desencadeia o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo. Adicionalmente, a vitamina D é envolvida na formação, reabsorção e mineralização ósseas e na manutenção da função neuromuscular. O 1,25[OH]<sub>2</sub>D em circulação promove a redução dos níveis da PTH diretamente pela diminuição da atividade da paratiróide e indiretamente pela diminuição dos níveis de cálcio. O 1,25[OH]<sub>2</sub>D regula o metabolismo ósseo em parte por interação com o RVD nos osteoblastos e com libertação de sinais bioquímicos, originando a formação de osteoclastos maduros. Os osteoclastos libertam colagenases e ácido clorídrico que dissolvem a matriz libertando cálcio para o sangue.

Quando os níveis de vitamina D são insuficientes, a homeostase do cálcio e do fósforo está comprometida. O organismo responde aumentando a produção e libertação de PTH na circulação. O aumento da PTH restaura a homeostase do cálcio através do aumento da sua reabsorção tubular nos rins, do aumento da mobilização de cálcio a partir do osso, e do aumento da produção de 1,25(OH)2D.

Num estudo em mulheres negras saudáveis pós-menopausadas, às quais foi administrada vitamina D na dose diária de 800 U.I. durante 3 meses, foi demonstrado o aumento dos níveis de 25(OH)D (calcidiol) e a redução dos níveis séricos de PTH, sugerindo que a vitamina D, nesta dosagem diária, é eficaz no aumento dos níveis séricos de 25(OH)D.

#### Idosos e fraturas/prevenção de quedas

Outros estudos sugerem que o tratamento com vitamina D com doses diárias entre 700 U.I. e 1.000 U.I. possa reduzir o risco de quedas em idosos. Este benefício poderá não depender da suplementação adicional de cálcio.

Relativamente aos diferentes efeitos que uma mesma dose cumulativa de vitamina D3 produza quando administrada diária, semanal ou mensalmente e, em particular, se doses mensais elevadas e intermitentes poderão causar hipercalcemia transitória, estudos analisados concluíram que: se a dose cumulativa de vitamina D e o veículo de administração forem os mesmos, serão obtidas concentrações séricas similares de 25(OH)D. Num estudo clínico, apesar de uma dose inicial de 45.000 U.I. de vitamina D3 ter produzido um aumento sérico transitório inicial de 1,25(OH)2D, este não causou hipercalcemia, e o aumento transitório não se repetiu na dose subsequente. Neste estudo, concluiu-se que as doses estudadas foram bem toleradas e o intervalo de administração poderá ser definido com base no regime individualizado que o médico considere mais adequado para maximizar a adesão a longo prazo da suplementação de vitamina D.

#### Mulheres pós-menopausadas

Num estudo em mulheres saudáveis pós-menopausadas (com idades compreendidas entre 57 e 90 anos, menopausadas há pelo menos 7 anos) às quais foi administrado aleatoriamente placebo ou vitamina D3, 400, 800, 1.600, 2.400, 3.200, 4000 ou 4.800 U.I. diariamente, demonstrou-se que o 25(OH)D sérico aumentou com as doses mais elevadas de vitamina D3 e atingiu o estado de equilíbrio com doses diárias entre 3.200 e 4.800 U.I.. A dose diária de 800 U.I. aumentou os níveis de 25(OH)D em 97,5% das mulheres e esteve associada a uma redução significativa de fraturas da anca.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A vitamina D pertence a um grupo de pró-hormonas lipossolúveis com os dois principais precursores biologicamente inertes - vitamina D3 (colecalfiferol) e a vitamina D2 (ergocalciferol). A vitamina D3 é formada quando o 7-desidrocolesterol, na pele, é exposto à radiação ultravioleta B solar (UVB, 290-320 nm).

O colecalfiferol é considerado uma forma inativa da vitamina D, que, após a absorção intestinal, é primeiramente metabolizado em calcidiol (25-hidroxitamina D [25(OH)D]), no fígado e, em seguida, em calcitriol (1,25-di-hidroxitamina D

[1,25 (OH)2D3]) por uma hidroxilação no rim. O calcitriol é a forma ativa da vitamina D e o principal responsável pelos seus efeitos farmacológicos, embora tenha sido estabelecido e aceite que o calcidiol deve ser utilizado como um indicador do estado da vitamina D no corpo. O nível de circulação de 25-hidroxivitamina D, devido à sua facilidade de medição, tempo de semi-vida em circulação (cerca de 2 ou 3 semanas), e elevada correlação dos seus níveis com estados clínicos de doença, tornam este parâmetro um metabolito intermediário ótimo para determinar se existe um estado de deficiência de vitamina D no contexto clínico.

#### Absorção

A vitamina D3 é quase completamente absorvida a partir do trato gastrointestinal após administração oral, desde que a absorção dos lípidos esteja normal.

#### Distribuição

No plasma, a vitamina D3 é transportada para o fígado através da proteína de ligação à vitamina D, onde ocorre a primeira hidroxilação. As concentrações de 25(OH)D (calcidiol) circulante são o indicador do estado da vitamina D.

#### Metabolismo

O 25(OH)D é hidroxilado nos rins em 1,25(OH)D (calcitriol). O colecalciferol e os seus metabolitos podem ser armazenados nos tecidos muscular e adiposo durante vários meses.

#### Eliminação

O calcitriol sofre hidroxilações adicionais antes de ser eliminado. A principal via de eliminação da vitamina D e dos seus derivados hidroxilados e sulfatos é através da biliar, com cerca de 2% excretados através da urina.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelaram riscos especiais para o ser humano, com base nos resultados de estudos de toxicidade de dose única e de genotoxicidade.

Não se encontram disponíveis dados relativos a estudos de toxicidade de dose repetida a longo prazo e de carcinogenicidade.

Os estudos de toxicidade reprodutiva realizados com doses elevadas de vitamina D3 demonstraram malformações embrionárias, algumas das quais relacionadas com deposição excessiva de cálcio.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Núcleo:

Colecalciferol (Vitamina D3)

Lactose mono-hidratada

Povidona

Crospovidona

Fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido:  
Hipromelose  
Dióxido de titânio (E171)  
Macrogol 6000  
Talco

#### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

#### 6.3 Prazo de validade

2 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos de Molinar são acondicionados em blister branco opaco de PCTFE/PE.EVOH.PE/PVC/Alu contendo 1, 3, 6, 12 ou 60 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Tecnimede – Sociedade Técnico Medicinal S.A.  
Rua da Tapada Grande, 2, Abrunheira  
2710-89 Sintra  
Portugal

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

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

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO