

VITAMINA D CIMED[®]
(colecalfiferol)

Cápsula mole
7.000U.I. e 50.000U.I.

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Vitamina D Cimed®
colecalfiferol (vitamina D₃)

APRESENTAÇÕES:

Vitamina D Cimed® 7.000U.I.:

Embalagens contendo 4 ou 8 cápsulas moles.

Vitamina D Cimed® 50.000U.I.:

Embalagens contendo 4 ou 8 cápsulas moles.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Vitamina D Cimed® 7.000 U.I. contém:

colecalfiferol (equivalente a 7.000 U.I.) 0,175mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula mole

(triglicerídeos de cadeia média, dextroalfatocoferol, gelatina, sorbitol, glicerol, manitol, sorbitana anidra, corante amarelo de quinolina, vermelho allura 129, dióxido de titânio e água purificada).

Vitamina D Cimed® 50.000U.I. contém:

colecalfiferol (equivalente a 50.000U.I.) 1,25mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula mole

(triglicerídeos de cadeia média, dextroalfatocoferol, gelatina, sorbitol, glicerol, manitol, sorbitana anidra, corante verde rápido 143, vermelho 33, dióxido de titânio e água purificada).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Vitamina D Cimed® é um medicamento à base de colecalfiferol (vitamina D₃) indicado na prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea, prevenção e tratamento do raquitismo, osteomalácia e prevenção no risco de fraturas, na melhora da função e rigidez vascular, na prevenção da infecção respiratória aguda e da enxaqueca casual (com associação de estatinas, tais como sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina), no tratamento da intolerância às estatinas, tais como sinvastatina, atorvastatina e rosuvastatina, causada por mialgia, miosite, miopatia ou mionecrose (associada à baixa vitamina D no sangue), na prevenção de doenças cardiovasculares em pacientes em diálise, na redução do risco de câncer de mama, na inibição do estímulo à proliferação de células de câncer de próstata.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O estudo de Wagner et al. (2013) avaliou se a dose de 4.000 U.I. /d (vs 2.000U.I. /d) de vitamina D durante a gravidez é segura e mantém os níveis de 25(OH)D materno/neonatal de uma forma dependente da dose. Um total de 257 mulheres grávidas, entre 12 e 16 semanas de gestação participaram do estudo. A randomização para 2.000 U.I vs 4.000U.I. /d seguiu o período de 1 mês de 2.000U.I. /d. As participantes foram monitoradas quanto à hipercalcúria, hipercalcemia e níveis circulantes de 25(OH)D. A suplementação materna com vitamina D 2.000 e 4.000U.I. /d durante a gravidez melhorou o estado materno/neonatal da vitamina D. Evidências de redução do risco de infecção, parto prematuro e trabalho de parto prematuro foram sugeridas, necessitando de estudos adicionais para confirmação. As conclusões do Instituto Nacional de Saúde Infantil e Desenvolvimento Humano (NICHD), em conjunto com os resultados de Wagner et al. (2013), estabeleceram que o uso de 4.000U.I. /d de vitamina D na gestação, parece ser segura e eficaz na melhoria dos níveis de vitamina D ao longo do tempo. Além disso, o aumento dos níveis circulantes de 25(OH)D estava associado a uma menor ocorrência de comorbidades da gravidez. É durante a gravidez que os padrões de sinalização celular fetal são iniciados, afetando o estado de saúde ao longo da vida. Mais recentemente, tem sido estabelecida a relação entre a deficiência de vitamina D e infecções agudas e crônicas e com risco aumentado de doenças autoimunes como artrite reumatoide, lúpus eritematoso sistêmico, diabetes tipo 1 e certos tipos de câncer. Estudos epidemiológicos relatam uma associação entre deficiência de vitamina D e um risco aumentado de transtornos hipertensivos da gravidez, incluindo pré-eclâmpsia, parto prematuro e o tipo de parto.¹

A deficiência de vitamina D pode levar a prejuízos na função vascular e alterar a rigidez vascular. McGreevy et al. (2015) compararam os efeitos de duas doses diferentes de vitamina D₃ sobre a rigidez arterial em uma população idosa com níveis séricos baixos de 25(OH)D, em estudo duplo-cego, controlado e randomizado. Um total de 119 indivíduos idosos e com níveis insuficientes de vitamina D (<50 nmol/L) foram randomizados para receberem dose única intramuscular (IM) de 50.000 unidades internacionais (U.I.) ou 100.000U.I. de vitamina D₃. No grupo que recebeu 100.000U.I. de vitamina D, a velocidade mediana da onda de pulso diminuiu de 12,2 m/s (5,1-40,3 m/s) para 11,59 m/s (4,3-14,9 m/s) após 8 semanas. Observou-se uma diminuição média de 3,803±1,7 no índice de aumento (uma medida de rigidez sistêmica). Apenas 3/51 (5,8%) que receberam 100.000U.I. de vitamina D atingiram níveis de suficiência (>75 nmol/L). Verificou-se uma diminuição significativa no índice de aumento no grupo que recebeu 100.000U.I. de vitamina D. Os níveis séricos de 25(OH)D ainda eram deficientes na 8ª semana na maioria dos doentes, o que pode ser atribuível a uma biodisponibilidade prejudicada.²

Wong et al. (2014) relataram que a suplementação de 1,25-VitD₃ estimula o número de AMCs circulantes em camundongos saudáveis e em ratos com lesão carotídea. Demonstraram que a 1,25-VitD₃ promove a regeneração vascular em ratos saudáveis e restaura a reparação vascular normal e a função AMC em ratos diabéticos. Ao atuar sobre as células mieloides, a 1,25-VitD₃ aumenta o nível de SDF1 no plasma e em locais de lesão vascular por meio da indução de HIF1α. O SDF1, estimulando as células CXCR4-positivo medeia o efeito regenerativo de 1,25- VitD₃.³

O estudo de Belenchia et al. (2013) teve como objetivo determinar a eficácia e a segurança de 4.000U.I. de vitamina D₃/dia, em adolescentes obesos, e se subsequentes aumentos das concentrações circulantes de 25(OH)D estão associados à melhora nos marcadores de sensibilidade e resistência à insulina e processos inflamatórios. Belenchia et al. realizaram este estudo pois evidências anteriores, em adultos obesos, sugerem que a massa gorda corporal está inversamente relacionada às concentrações séricas de 25(OH)D. Embora os dados pediátricos não sejam tão volumosos, alguns estudos indicam que as crianças obesas também têm níveis mais baixos de vitamina D, em comparação com seus pares magros. Curiosamente, a dose de 4.000U.I./d obteve concentrações séricas de 25(OH)D consistentes com resultados positivos em outros estudos. Em 2 estudos controlados com placebo, em adultos com sobrepeso e resistência à insulina, doses de suplementação de colecalfiferol de 2.000 e 4.000U.I./d foram necessários para melhoras clínicas significativas. Assim, os dados de Belenchia et al. (2013) se somam ao crescente corpo de evidências de que as atuais recomendações da vitamina D da Institute of Medicine (IOM) podem ser inadequadas para indivíduos obesos. Portanto, a correção do status de deficiência da vitamina D, por meio da suplementação dietética, pode ser uma adição efetiva ao tratamento padrão da obesidade e a resistência à insulina associada.⁴

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Vários estudos foram realizados nesta área, incluindo uma pesquisa de 10 anos que revelou uma correlação inversa entre a vitamina D sérica e o risco de resistência à insulina. Além disso, alguns estudos sobre o efeito da suplementação da vitamina D, em pessoas com diabetes, relataram melhora na secreção de insulina. Um estudo em 5.677 pacientes com tolerância à glicose diminuída mostrou que a administração de 25(OH)D aumentou a sensibilidade à insulina em 54%. Um estudo de seguimento de 20 anos, envolvendo 4.843 portadores de diabetes, sugeriu que a ingestão diária de vitamina D foi associada com menor incidência de diabetes tipo 2.⁵

O estudo de Heine et al. (2011) teve como objetivo analisar se a vitamina D tem papel de mediador nas funções imunomoduladoras. A suplementação de vitamina D pode ser terapeuticamente benéfica, por exemplo, em pacientes com lúpus eritematosos. No entanto, o seu efeito sobre as respostas imunes não foi determinado. Heine et al. concluíram que a suplementação com vitamina D foi bem-sucedida e a imunização de reforço induziu títulos efetivos de anticorpos específicos.⁶

Há um interesse crescente no papel da vitamina D na prevenção de queda, relacionando-se à função e ao atrapelo do músculo. Uma declaração de consenso da Sociedade Americana de Geriatria recomenda 1.000 a 4.000U.I. diariamente de suplementos de vitamina D para a prevenção de quedas em adultos mais velhos. Ginde et al. (2016) avaliaram a eficácia e a segurança da suplementação com vitamina D para a prevenção da infecção respiratória aguda (IRA) em idosos residentes em instituições para idosos. Os participantes foram randomizados para um dos dois grupos de dose de vitamina D: dose alta (equivalente a 3.000-4.000U.I./d) ou dose padrão (equivalente a 400-1.000U.I./d). Com base na revisão institucional e nas recomendações, todos os participantes do ensaio receberam pelo menos 400 U.I./dia de vitamina D para atenderem o Instituto de Referência Dietética. Os autores demonstraram que os idosos que utilizaram doses elevadas mensais tiveram uma incidência de IRA 40% menor durante 12 meses de seguimento, comparados aos que receberam vitamina D em dose padrão.⁷

Os pesquisadores de um estudo observaram um benefício potencial da interação entre estatina e níveis mais elevados de vitamina D sobre a enxaqueca. Assegurar proteção contra a deficiência de vitamina D quando se utiliza uma estatina, em teoria, pode aumentar sinergicamente o processo anti-inflamatório e melhorar a disfunção endotelial, proporcionando proteção contra a dor musculoesquelética associada à estatina, estimada em aproximadamente 5% dos que usam estatinas. Em resumo, este estudo é o primeiro ensaio clínico avaliando sinvastatina 20 mg duas vezes ao dia mais vitamina D 1.000U.I. duas vezes ao dia para a prevenção da enxaqueca episódica. Os resultados demonstram que esta terapia reduz o número de dias com enxaqueca.⁸

Em um estudo, os pesquisadores Khayznikov et al. (2015) chegaram à conclusão que na maioria dos casos (88-95%), a intolerância às estatinas por mialgia, miosite, miopatia ou mionecrose associada à baixa vitamina D sérica pode ser resolvida com segurança através da suplementação com vitamina D (50.000- 100.000U.I./semana).⁹

Resultados de um estudo indicaram que os pacientes em diálise tinham níveis significativamente mais baixos de 25(OH)D3 no sangue e maior CIMT do que os indivíduos saudáveis. Além disso, a suplementação de vitamina D melhorou a ED e aumentou a % FMD em pacientes em diálise. Os autores sugerem que a suplementação de vitamina D, em pacientes dialíticos, pode prevenir doenças cardiovasculares CVDs.¹⁰

A vitamina D dietética parece reduzir o risco de Câncer de Mama (BCa) controlando o crescimento celular, e as doses utilizadas no estudo Qin et al. (2013) podem ser tomadas em longo prazo sem toxicidade. No estudo de Qin et al. (2013), os níveis de 25(OH)D3 e de 25(OH)D aumentaram na circulação em mulheres que receberam 2.000U.I. de vitamina D3 por dia (com e sem celecoxib), mas não com uma dose menor. Uma dose de 2.000U.I. de vitamina D3 diminuiu os níveis de promotores de câncer na mama como a COX2 e a PGE2. Qin et al. (2013), demonstraram que 2.000U.I. de vitamina D3/dia, mas não 400 U.I. /d, aumentaram significativamente os níveis de 25(OH)D3 e 25(OH)D. Concomitante com o aumento da circulação de 25(OH)D3, observou-se uma diminuição da COX2 e PGE2. Segundo Moreno et al. (2005), a regulação do metabolismo das Prostaglandinas (PG) é uma nova via pela qual o calcitriol pode exercer suas ações antiproliferativas em células de câncer de próstata. Demonstrou-se que o calcitriol regula os níveis de PG biologicamente ativos e as ações de PG por três mecanismos: (a) a supressão da expressão de COX-2, (b) a regulação positiva da expressão de 15-PGDH e (c) a redução de EP2 e da expressão do mRNA do receptor FP PG. Moreno et al. (2005) propõem que estes três efeitos atuam em conjunto para inibir o estímulo à proliferação de células prostáticas por PG. Os autores postulam que estes efeitos do calcitriol para reduzir as ações do PG contribuem significativamente para os efeitos anticancerígenos do hormônio no câncer de próstata.¹¹⁻¹²

A prevalência de hipovitaminose D tem sido relatada com grande frequência mesmo em regiões de baixa latitude como em Recife (latitude 10°), região com clima tropical úmido, com abundante luz solar durante a maior parte do ano. Foi observado que mulheres na pós-menopausa que vivem nessas áreas apresentavam hipovitaminose D, indicando que a falta exposição à luz solar não foi suficiente para prevenir a deficiência de vitamina D. A prevalência da deficiência da vitamina D aumenta significativamente com a idade, sendo encontrada em 30% das mulheres entre 50 e 60 anos de idade e em mais de 80% nas mulheres com 80 anos de idade.¹³

A deficiência de vitamina D é definida por um nível sérico de 25 (OH) D <50 nmol/L (<20 ng/mL) e insuficiência de vitamina D como 25 (OH)D <75 nmol/L (<30 ng/mL). Condição também observada em crianças e adultos jovens com pouca exposição à luz solar e que têm a pigmentação da pele aumentada. Pessoas de meia-idade e idosos estão em alto risco, devido à ingestão pobre de alimentos com vitamina D, inadequada exposição solar e a relação idade-síntese de vitamina D que diminui com o aumento da idade. Quantidade suficiente de vitamina D melhora a força muscular e diminui o risco de quedas.¹⁴

A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500U.I. a 3.000U.I./dia) até a normalização da fosfatase alcalina sérica, da calcemia, da fosfatemia e do PTH plasmático. Pode-se utilizar dose oral semanal de vitamina D (15.000U.I.) durante 8 semanas, devendo-se repetir o tratamento caso a 25(OH)D plasmática permaneça inferior a 20ng/mL. A vitamina D pode ser utilizada na dose de 200.000U.I. nos pacientes com difícil aderência ao tratamento. Fatores de risco para deficiência de vitamina D e de raquitismo em crianças incluem a amamentação, sem a suplementação de vitamina D, a pigmentação da pele, e deficiência materna de vitamina D. Há relatos de que as crianças de todas as idades têm alto risco de deficiência ou insuficiência de vitamina D e suas consequências insidiosas para a saúde. Os efeitos deletérios do raquitismo no crescimento e desenvolvimento dos ossos, incluindo os efeitos potenciais sobre o desenvolvimento do pico de massa óssea e a densidade óssea.¹⁵

Durante 2 anos, Adams et al. (1999) acompanharam 118 pacientes com osteopenia ou osteoporose. Em 18 pacientes, os níveis de 25(OH)D estavam muito baixos (<14ng/mL). Doze desses pacientes foram submetidos a um tratamento com 50.000U.I. de vitamina D, duas vezes por semana durante 5 semanas. Esse tratamento promoveu um aumento significativo dos níveis de 25(OH)D (+24,3±16,9ng/mL; p<0,001). O tratamento foi associado a um aumento de 4-5% na densidade mineral óssea na coluna lombar (p<0,001) e no fêmur (p=0,003), indicando que a suplementação de vitamina D promove rápido aumento da densidade óssea, em pacientes com hipovitaminose.¹⁶

Referências:

- 1 - WAGNER, C. L.; MCNEIL, R.; HAMILTON, S. A.; WINKLER, J.; RODRIGUEZ, C. C.; WARNER, G; BIVENS, B.; DAVIS, D. J.; SMITH, P. G.; MURPHY, M.; SHARY, J. R.; HOLLIS, B. W. *A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina*. Am J Obstet Gynecol 2013; 208:137. e1-13.
- 2 - MCGREEVY, C.; BARRY, M.; DAVENPORT, C.; BYRNE, B.; DONAGHY, C.; COLLIER, G.; TORMEY, W.; SMITH, D.; BENNETT, K.; WILLIAMS, D. *The effect of vitamin D supplementation on arterial stiffness in an elderly community-based population*. J. Am. Soc. Hypertens. 2015;9(3):176-183.
- 3 - WONG, M. S.; LEISEGANG, M. S.; KRUSE, C.; VOGEL, J.; SCHÜRMANN, C.; DEHNE, N.; WEIGERT, A.; HERRMANN, E.; BRÜNE, B.; SHAH, A. M.; STEINHILBER, D.; OFFERMANN, S.; CARMELIET, G.; BADENHOOP, K.; SCHRÖDER, K.; BRANDES, R. P. *Vitamin D Promotes Vascular Regeneration*. Circulation. 2014; 130:976-986.
- 4 - BELENCIA, A. M.; TOSH, A. K.; HILLMAN, L. S.; PETERSON, C. A. *Correcting vitamin D insufficiency improves insulin sensitivity in obese adolescents: a randomized controlled trial*. Am. J. Clin. Nutr. 2013; 97:774-81.
- 5 - FOROUHI, N. G.; LUAN, J.; COOPER, A.; BOUCHER, B. J.; WAREHAM, N. J. *Baseline serum 25- hydroxy vitamin d is predictive of future glycemic status and insulin resistance the medical research council ely prospective study 1990-2000*. Diabetes 2008;57(10):2619-25.

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

- 6 - HEINE, G.; DROZDENKO, G.; LAHL, A.; UNTERWALDER, N.; MEI, H.; VOLK, H. D.; DÖRNER, T.; RADBRUCH, A.; WORM, M. *Efficient tetanus toxoid immunization on vitamin D supplementation*. Eur J Clin Nutr. 2011; 65(3):329-34.
- 7 - GINDE, A. A.; BLATCHFORD, P.; BREESE, K.; ZARRABI, L.; LINNEBUR, S. A.; WALLACE, J. I.; SCHWARTZ, R. S. *High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial*. J. Am. Geriatr. Soc. 2016.
- 8 - BUETTNER, C.; NIR, R. R.; BERTISCH, S. M.; BERNSTEIN, C.; SCHAIN, A.; MITTLEMAN, M. A.; BURSTEIN, R. *Simvastatin and Vitamin D for Migraine Prevention: A Randomized, Controlled Trial*. Ann. Neurol. 2015;78:970-981.
- 9 - KHAYZNIKOV, M.; HEMACHRANDRA, K.; PANDIT, R.; KUMAR, A.; WANG, P.; GLUECK, C. J. *Statin Intolerance Because of Myalgia, Myositis, Myopathy, or Myonecrosis Can in Most Cases be Safely Resolved by Vitamin D Supplementation*. N. Am. J. Med. Sci. 2015 Mar;7(3):86-93.
- 10 - KARAKAS, Y.; SAHIN, G.; URFALI, F. E.; BAL, C.; DEGIRMENCI, N. A.; SIRMAGUL, B. *Effect of vitamin D supplementation on endothelial dysfunction in hemodialysis patients*. Hemodial Int. 2016 Jun 29. doi: 10.1111/hdi.12439. [Epub ahead of print].
- 11 - QIN, W.; SMITH, C.; JENSEN, M.; HOLICK, M. F.; SAUTER, E. R. *Vitamin D favorably alters the cancer promoting prostaglandin cascade*. Anticancer Res. 2013;33(9):3861-6.
- 12 - MORENO, J.; KRISHNAN, A. V.; SWAMI, S.; NONN, L.; PEEHL, D. M.; FELDMAN, D. *Regulation of Prostaglandin Metabolism by Calcitriol Attenuates Growth Stimulation in Prostate Cancer Cells*. Cancer Res 2005; 65(17): 7917-25.
- 13 - BANDEIRA, F.; GRIZ, L.; DREYER, P.; EUFRAZINO, C.; BANDEIRA, C.; FREESE, E. *Vitamin D deficiency: A global perspective*. Arq Bras Endocrinol Metab. v.50, n.4. São Paulo, ago. 2006.
- 14 - HOLICK, M. F. *Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis*. Drugs Aging. 2007.
- 15 - HOLICK, M.F.; BINKLEY, N.C.; BISCHOFF-FERRARI, H.A.; GORDON, C.M.; HANLEY, D.A.; HEANEY, R.P.; MURAD, M.H.; WEAVER, C.M. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul; 96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
- 16 - ADAMS, J. S. et al. *Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density*. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Aug; 84(8):2729-30.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A vitamina D é considerada uma vitamina antirraquítica indispensável para o metabolismo do cálcio. É essencial para promover a absorção e utilização de cálcio e fosfato, e para calcificação adequada dos ossos. A vitamina D atua regulando positivamente a homeostasia do cálcio. O mecanismo de ação da vitamina D para manter as concentrações de cálcio e fosfato normais funciona de forma a facilitar a absorção destes íons no intestino delgado, potencializando sua mobilização nos ossos, diminuindo sua excreção renal e atuando com o hormônio da paratireoide na mediação da mineralização do esqueleto, mantendo a homeostasia de cálcio no fluxo sanguíneo. Esses processos servem para manter as concentrações de cálcio e potássio no plasma em níveis ideais, essenciais para a atividade neuromuscular normal, mineralização dos ossos e outras funções dependentes do cálcio.

Farmacocinética

A vitamina D é rapidamente absorvida pelo intestino delgado, ligando-se às alfa-globulinas específicas para o seu transporte. Sua eliminação é essencialmente biliar e renal. O colecalciferol é um metabólito da 7-desidrocolesterol (7-DHC ou provitamina D3) que, ativado pelos raios ultravioleta B (UVB), se transforma em provitamina D3 que, por sua vez, é metabolizada em colecalciferol. A vitamina D está implicada em uma série de vias metabólicas, sendo encontrados receptores da vitamina D (RVD) em praticamente todos os tecidos. Não existem dados sobre o tempo para o pico de concentração do colecalciferol após ingestão oral, assim como sobre a sua biodisponibilidade absoluta. O colecalciferol tem extensa ligação proteica pela proteína ligadora da vitamina D (uma α -globulina). É metabolizado pelo fígado, onde é metabolizado em 25-hidróxi-colecalciferol pela enzima 25-Vitamina D-hidroxilase. A seguir é metabolizado pelos rins. No rim, sob controle mais estrito, é sintetizada a forma mais ativa dessa vitamina a 1-25-di-hidroxivitamina D. O melhor indicador clínico dos níveis de vitamina D é a mensuração da concentração plasmática de 25(OH)D. Pequena quantidade do colecalciferol é excretada pelos rins. A meia-vida de eliminação do colecalciferol é de 19 a 48 horas. Duração de ação de até 6 meses, após múltiplas doses. Vitamina D é armazenada no fígado e tecido adiposo, prolongando os efeitos hipercalcêmicos.

Dados de segurança pré-clínica

O Institute of Medicine – IOM recomenda não ultrapassar a dose de 4.000U.I., mas em uma revisão sistemática feita por Hathcock et al. (2007), foi evidenciada ausência de toxicidade em ensaios clínicos conduzidos com adultos saudáveis utilizando a vitamina D em doses iguais ou maiores a 10.000U.I. Os autores sugerem que tal dosagem é segura e não está relacionada ao surgimento de reações adversas.¹ Uma superdose tóxica de vitamina D com a suplementação é uma possibilidade real, embora, em geral, isso represente a ingestão diária de uma dose igual ou superior a 40.000U.I. da vitamina por período prolongado.² Dezoito indivíduos com fibrose cística (FC) participaram do estudo, recebendo tratamento de 700.000U.I., dividido em 14 dias (50.000U.I./dia) e nenhum deles apresentaram valores considerados altos de 25(OH)D (100–150mg/mL) ou tóxicos (>150ng/mL). Os resultados demonstram que doses elevadas de Vitamina D constituem uma estratégia eficaz para atingir níveis terapêuticos de 25(OH)D em crianças e adultos jovens com FC.³ Em pacientes com deficiência, a reposição rápida de vitamina D é obrigatória, pois necessitam receber bisfosfonatos intravenosos pós-fratura. Indivíduos com osteomalácia ou miopatia secundária à deficiência de vitamina D também necessitam de rápida reposição. Em contrapartida, em indivíduos cujo risco de fratura é menor ou em quem os níveis da vitamina D são incertos, o tratamento pode ser gerenciado de forma satisfatória com 50.000U.I. mensais.⁴ Estudos em pacientes com câncer de mama com metástases ósseas, o tratamento com 10.000U.I. de vitamina D, diariamente, durante 4 meses, não apresentou efeitos tóxicos. A toxicidade esperada, em termos de aumento na excreção urinária de cálcio e consequente risco de nefrocalcinose, não foi observada. Cinco por cento dos pacientes apresentaram hipercalcemia. No entanto, os mesmos já possuíam quadros de hiperparatireoidismo antes do tratamento.¹ Em um estudo de nove meses de duração, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo e que incluiu 686 mulheres ambulatoriais com mais de 70 anos, os participantes receberam, por via oral, colecalciferol na dose de 150.000U.I. a cada 3 meses (n=353) ou placebo (n=333). O tratamento se mostrou seguro nessa dose, o que foi evidenciado pela ausência de eventos adversos relacionados.⁵ Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade = 7.3 ± 4.4 anos) de Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000U.I. em dose dupla, com intervalo de 3 meses entre elas, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos.⁶ Estudos com homens adultos que receberam 10.000U.I. de vitamina D/dia por mais de 5 meses não demonstraram sinais de toxicidade. A maioria dos estudos sugere que a intoxicação apenas ocorre quando doses superiores a 10.000U.I. de Vitamina D/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D >150ng/mL.¹

Referências:

- 1 - HATHCOCK, J.N. et al. *Risk assessment for vitamin D*. Am J Clin Nutr. 2007; 85(1):6-18.
- 2 - HOLICK, M. *Ressurrection of vitamin D deficiency and rickets*. J Clin Invest. 2006;116(8):2062-72.
- 3 - BISCHOFF-FERRARI, H. A., et al. *Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis*. JAMA. 2004, 291(16):1999-2006.
- 4 - BACON, C. J. et al. *High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly*. Osteoporos Int. 2009; 20(8):1407-15.
- 5 - GLENDENNING, P. et al. *Effects of three monthly oral 150,000 U.I. cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial*. J Bone Miner Res. 2012; 27(1):170-6.
- 6 - TAU, C. et al. *Twice single doses of 100,000 U.I. of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; 103(3-5):651-4.

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

4. CONTRAINDICAÇÕES

Vitamina D Cimed® é contraindicado quando houver hipersensibilidade comprovada a colecalciferol, ergocalciferol ou a metabólitos da vitamina D, como calcitriol ou a qualquer um dos componentes da fórmula. É contraindicado também para pacientes que apresentam hipercalcemia, hipervitaminose D, calcificação metastática e osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 12 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Vitamina D Cimed deve ser usado com cuidado em pacientes que apresentem:

- Arteriosclerose e alterações cardíacas (devido a exacerbação da potência relacionada aos efeitos hipercalcêmicos durante o uso terapêutico);
- Hiperlipidemia (devido ao aumento dos níveis de LDL);
- Hiperfosfatemia (devido ao risco de calcificação metastática);
- Hepatopatia (devido a metabolização hepática alterada);
- Insuficiência renal (devido a potencial exacerbação da nefropatia relacionada aos efeitos hipercalcêmicos);
- Sarcoidose e outras doenças granulomatosas (devido ao aumento da sensibilidade ao colecalciferol).

Vitamina D Cimed® deve ser usado com cuidado em pacientes que fazem uso concomitante de produtos contendo cálcio, outras preparações contendo vitamina D, e seus análogos ou diuréticos tiazídicos, devido ao risco aumentado de hipercalcemia.

Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário, glicocorticóides. No tratamento com colecalciferol (vitamina D₃) deve-se realizar a monitorização constante dos níveis séricos de cálcio e de fosfato.

Idosos: Não existe restrição ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos. Estudos relatam que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar.

Gravidez e lactação:

Categoria de risco C. Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não evidenciou risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez. Avaliou-se que a dose de 4.000U.I./dia de vitamina D durante a gravidez é segura, nos trimestres posteriores, e mantém os níveis de 25(OH)D materna/neonatal, sendo remota a possibilidade de dano fetal. Doses altas podem causar hipercalcemia na lactente e deve-se monitorar a concentração de cálcio sérico.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ação de **Vitamina D Cimed®** pode ser alterada pelo uso concomitante de:

- Cimetidina - pode causar redução da concentração sistêmica da vitamina D;
- Bebidas alcoólicas - pode alterar o metabolismo da vitamina D, devido às alterações hepáticas;
- Fosfenitoína, fenobarbital ou fenitoína - pode alterar o metabolismo da vitamina D;
- Colestiramina e colestipol - pode reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis.
- Anticonvulsivantes e barbitúricos - pode acelerar a metabolização da vitamina D;
- Produtos contendo cálcio, vitamina D e seus derivados - pode aumentar o risco de hipercalcemia e de toxicidade do fígado;
- Diuréticos tiazídicos - pode aumentar o risco de hipercalcemia;
- Antiácidos contendo magnésio - pode resultar em hipermagnesemia;

Não há restrições específicas quanto à ingestão simultânea de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Vitamina D Cimed® deve ser conservado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de **Vitamina D Cimed®** é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Vitamina D Cimed® apresenta-se como:

Vitamina D Cimed® 7.000U.I. - Cápsula mole de gelatina, molde oval, cor laranja, contendo solução transparente, livre de material estranho.

Vitamina D Cimed® 50.000U.I. - Cápsula mole de gelatina, molde oval, cor roxa, contendo solução transparente, livre de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: **Vitamina D Cimed®** deve ser ingerido por via oral junto de refeições ou com leite e conforme descrito na receita médica.

A dosagem varia em uma faixa terapêutica entre 1.000U.I. a 50.000U.I., com doses diárias, semanais ou mensais, dependendo da patologia e do nível sérico de vitamina D, sempre a critério médico. A resposta ao tratamento com vitamina D é muito variável, portanto, diferentes esquemas posológicos podem ser prescritos, dependendo da resposta do paciente ao tratamento.

Posologia:

Cápsula mole de 50.000U.I.: Ingerir, por via oral, 02 cápsulas por mês.

Doses de 3.000U.I./dia, 21.000U.I./semana ou 90.000U.I./mês são eficazes na manutenção dos níveis séricos de 25(OH)D na variação desejada de 40-60 ng/mL:

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações de hipersensibilidade podem ser desenvolvidas e as manifestações clínicas são semelhantes aos quadros alérgicos.

O excesso de vitamina D (hipervitaminose D), decorrente da ingestão ou administração de quantidades excessivas pode causar: constipação, fraqueza muscular, vômitos, irritabilidade, desidratação e perda de apetite. O excesso de vitamina D, por período prolongado, pode causar alterações endócrinas e metabólicas, tais como proteinúria, disfunção renal, calcificação tecidual (nefrolitase e nefrocalcinose), hipertensão, arritmias, piora dos sintomas gastrointestinais, pancreatite, psicose, redução dos níveis de HDL e aumento dos de LDL.

Doses relativamente baixas podem produzir toxicidade em crianças pequenas hipersensíveis.

Reações comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): secura da boca, cefaleia, perda de apetite, náuseas, fadiga, sensação de fraqueza, dor muscular, prurido e perda de peso.

Reações raras ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalcúria, vômitos, dores abdominais, polidipsia, poliúria, diarreias e eventual desidratação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A vitamina D quando ingerida em quantidade excessiva pode ser tóxica. Doses diárias de 10.000U.I. a 20.000U.I. em crianças e 60.000U.I. em adultos, podem provocar sintomas tóxicos¹. Na ocorrência de superdosagem, a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte. Doses excessivas de vitamina D podem resultar em sinais e sintomas similares à hipercalcemia idiopática, a qual pode ser causada pela hipersensibilidade de vitamina D². Os sintomas aparecem após 1 a 3 meses de ingestão da dose acima da recomendada, incluem a hipotonia, anorexia, irritabilidade, constipação, polidipsia, poliúria, hipercalcemia e hipercalcúria³. Estenose valvular aórtica e embaçamento da córnea e da conjuntiva podem ocorrer^{4, 5}. Quando os sintomas acima citados aparecerem, a ingestão de vitamina D e de cálcio deve ser interrompida. Crianças gravemente afetadas pela alta ingestão de vitamina D podem ser tratadas com hidróxido de alumínio (via oral)⁶. No caso de ingestão de quantidade excessiva, indica-se o encaminhamento do paciente ao serviço médico de emergência para que realize esvaziamento do estômago por lavagem ou indução do vômito.

Referências:

- 1 - MCCULLOUGH, P.; AMEND, J.. *Results of daily oral dosing with up to 60,000 international units (iu) of vitamin D3 for 2 to 6 years in 3 adult males*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Oct; 173:308-312. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.009. Epub 2016 dec 21.
- 2 - WOZIKOWSKA, J.; WOJTANOWSKA, H.; KOZUSZKO, K.; SLOWIK, J.; BLAZEWSKA, K.; BALA, G. *A case of idiopathic hypercalcemia (hypersensitivity to vitamin D 3)*. Wiad Lek. 1992 Mar; 45(5-6):229-32.
- 3 - FARHAT, A.; MOHAMADZADEH, A.; SAYEDI, S. J.; NOURBAKHS, Z.; REZAEI, M. *A case report of hypervitaminosis D in 2 months old infant*. Iranian Journal of Neonatology. v. 4, n. 2, summer 2013.
- 4 - ORTLEPP, J. R.; HOFFMANN, R.; OHME, F.; LAUSCHER, J.; BLECKMANN, F.; HANRATH, P. *The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis*. Heart. 2001 Jun; 85(6):635-8.
- 5 - GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. Goodman. *Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica*. Editores responsáveis: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird; editor-consultor: Alfred Goodman Gilman; tradução: Carla de Mello Vorstatz et al. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.
- 6 - FARHAT, A.; MOHAMADZADEH, A.; SAYEDI, S. J.; NOURBAKHS, Z.; REZAEI, M. *A case report of hypervitaminosis D in 2 months old infant*. Article 8, v. 4, Issue 2, Summer 2013, p. 38-40.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.4381.0246

Farmacêutico Responsável: Charles Ricardo Mafra

CRF-MG: 10.883

Fabricado por:

COLBRÁS INDÚSTRIA E COMÉRCIO LTDA.

Estrada dos Estudantes, 349, Rio Cotia - Cotia - SP

CEP 06.707-050

CNPJ: 00.413.925/0001-64

Registrado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 – São Paulo - SP

CEP: 01550-000

CNPJ 02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira

® Marca Registrada

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

0800 704 46 47 www.grupocimed.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/03/2020.

BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VS/VPS)	Apresentações relacionadas
16/03/2020	0795916/20-8	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	0795916/20-8	16/03/2020	10461 ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/03/2020	1. Indicações 2. Resultados de eficácia 3. Características farmacológicas 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose III - Dizeres legais	VP/VPS	7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 4 7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 8 50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 4 50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 8
23/10/2020	---	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2020	---	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2020	Submissão das duas formas farmacêuticas	VP/VPS	7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 4 7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 8 50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 4 50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 8
26/11/2020	--	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	9. Reações adversas	VPS	7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 4 7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 8 50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 4



BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE

									50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS TRANS X 8
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

VITAMINA D CIMED®
colecalfiferol

Comprimido revestido
7.000 UI e 50.000 UI

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**VITAMINA D CIMED® 7.000 UI:**

Embalagens contendo 4 e 8 comprimidos revestidos.

VITAMINA D CIMED® 50.000 UI:

Embalagens contendo 4 e 8 comprimidos revestidos.

USO ORAL - USO ADULTO**COMPOSIÇÃO****VITAMINA D CIMED® 7.000 UI contém:**

colecalfiferol (equivalente a 7.000 UI)..... 0,175 mg
excipientes q.s.p..... 1 Comprimido revestido
(sacarose, triglicerídeos de cadeia média, butil-hidroxitolueno, silicato de alumínio e sódio, succinato de octinilo de amido de alumínio, gelatina, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, glicerol, laurilsulfato de sódio, dióxido de titânio, amarelo de quinolina laca de alumínio, corante amarelo crepúsculo laca alumínio)

VITAMINA D CIMED® 50.000UI contém:

colecalfiferol (equivalente a 50.000 UI)..... 1,25 mg
excipientes q.s.p..... 1 Comprimido revestido
(sacarose, triglicerídeos de cadeia média, butil-hidroxitolueno, silicato de alumínio e sódio, succinato de octinilo de amido de alumínio, gelatina, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, glicerol, laurilsulfato de sódio, dióxido de titânio, corante vermelho allura 129 laca alumínio, macrogol)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

VITAMINA D CIMED® é um medicamento à base de colecalfiferol (vitamina D₃) indicado na prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea, prevenção e tratamento do raquitismo, osteomalácia, osteoporose e na prevenção no risco de quedas e fraturas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Risco de Queda e Fratura**

A prevalência de hipovitaminose D tem sido relatada com grande frequência mesmo em regiões de baixa latitude como em Recife (latitude 10°), região com clima tropical úmido, com abundante luz solar durante a maior parte do ano. Foi observado que mulheres na pós-menopausa que vivem nessas áreas apresentavam hipovitaminose D, indicando que a falta de exposição à luz solar não foi suficiente para prevenir a deficiência de vitamina D. A prevalência da deficiência da vitamina D aumenta significativamente com a idade, sendo encontrada em 30% das mulheres entre 50 e 60 anos de idade e em mais de 80% nas mulheres com 80 anos de idade¹.

A Vitamina D tem efeito direto na força muscular modulada por receptores específicos de Vitamina D presentes no tecido muscular humano. Em vários estudos com indivíduos idosos sob risco de deficiência de Vitamina D, a suplementação com Vitamina D melhorou diretamente a força, função e equilíbrio em um padrão dose-dependente. Estes benefícios foram traduzidos em uma redução nas quedas, o que reduz o risco de fraturas através da prevenção destas quedas².

A deficiência de vitamina D é definida por um nível sérico de 25 (OH) D <50 nmol/L (<20 ng/mL) e insuficiência de vitamina D como 25 (OH) D <75 nmol/L (<30 ng/mL). Condição também observada em crianças e adultos jovens com pouca exposição à luz solar e que têm a pigmentação da pele aumentada. Pessoas de meia-idade e idosos estão em alto risco, devido à ingestão pobre de alimentos com vitamina D, inadequada exposição solar e a relação idade-síntese de vitamina D que diminui com o aumento da idade. Quantidade suficiente de vitamina D melhora a força muscular e diminui o risco de quedas³.

No Brasil, efeitos sobre a força muscular também foram encontrados com a suplementação de Vitamina D₃ na dose média de 3.600 UI/dia em idosos. Conforme o estudo proposto por Moreira-Pfrimer LD, et al., um grupo tratado por 6 meses apresentou aumento significativo da força muscular de membros inferiores, enquanto o grupo que recebeu placebo não apresentou mudanças⁴.

Conforme estudo de Cangussu LM, et al., suplementos isolados de vitamina D em mulheres brasileiras mais jovens na pós-menopausa com histórico de quedas foram um fator protetor expressivo contra a ocorrência de quedas e quedas recorrentes e melhoraram significativamente o equilíbrio postural, caracterizado por uma redução nas oscilações corporais. Após 9 meses, os valores médios de 25 (OH) D aumentaram de 15,0 ± 7,5 ng / mL para 27,5 ± 10,4 ng / mL (+ 45,4%) no grupo VITD e diminuíram de 16,9 ± 6,7 ng / mL para 13,8 ± 6,0 ng / mL (-18,5%) no grupo placebo (P <0,001). A ocorrência de quedas foi maior no grupo placebo (+ 46,3%), com um risco ajustado de 1,95 (intervalo de confiança de 95% [IC] 1,23-3,08) vezes mais probabilidade de cair e 2,80 (IC95% 1,43-5,50) vezes maior para quedas recorrentes em comparação com o grupo VITD (P <0,001). Houve redução da oscilação corporal pela estabilometria, com menor amplitude da oscilação ântero-posterior (-35,5%) e latero-lateral (-37,0%), apenas no grupo VITD (P <0,001)⁵.

Para ensaios usando 700 a 800 UI / dia de vitamina D por via oral, com ou sem suplementação de cálcio, foi encontrada uma redução significativa de 26% no risco de ocorrer uma fratura de quadril e uma redução significativa de 23% no risco de ocorrer qualquer fratura não-vertebral versus cálcio ou placebo⁶.

Uma equipe internacional de pesquisadores analisou os resultados de oito estudos, através de uma meta- análise (n=2.426) para prevenção de quedas, a fim de avaliar a efetividade da Vitamina D na prevenção de quedas entre os indivíduos mais velhos (65 anos ou mais). Os resultados mostraram que os benefícios da suplementação com Vitamina D na prevenção de quedas dependiam da dose adotada. O suplemento diário de 700 UI a 1.000 UI de Vitamina D reduzia a incidência de quedas em 19% a 26%. Esse efeito foi independente da idade, tipo de moradia ou suplementação adicional com cálcio. O suplemento de Vitamina D não reduziu as quedas nas doses inferiores a 700 UI/dia. Para reduzir o risco de queda, recomenda-se uma dose diária de, pelo menos, 700 UI a 1.000 UI de Vitamina D⁷.

Resultados semelhantes foram observados por Kalyani e cols. (2010), através de uma revisão sistemática e meta-análise (n=18.068). Foi observada uma diminuição de 14% na incidência de queda em idosos sob tratamento com Vitamina D. O regime posológico foi variado, sendo que as administrações poderiam ser diárias (800 UI - 1.100 UI) ou a cada 4 meses (100.000 UI)⁸. Em um estudo com mulheres idosas que ingeriram 1.200mg de cálcio e 800U.I. de vitamina D diariamente por 18 meses, verificou-se que houve redução do risco de fraturas no quadril em 43% e 32% em incidentes de fraturas não vertebrais⁹.

A Vitamina D reduziu a incidência de fraturas vertebrais [risco relativo (RR) 0,63, 95% de intervalo de confiança (IC) 0,45-0,88, P<0,01] e mostrou uma tendência de redução da incidência de fraturas não vertebrais (RR 0,77, 95%, IC

0,57-1,04, $P=0,09$) em mulheres na pós-menopausa observada em uma meta-análise. Os autores concluem que a Vitamina D em doses maiores do que 400 UI diminui fraturas vertebrais e pode diminuir fraturas não vertebrais ¹⁰.

A suplementação isolada de vitamina D reduz cerca de 20% nas fraturas totais e reduz 30% nas fraturas nos principais locais osteoporóticos. Uma dose oral única de 100.000 UI de vitamina D mensalmente é considerado aceitável, seguro, eficaz e reduz a incidência de fraturas em homens e mulheres com mais de 65 anos ¹¹. Em homens e mulheres idosos britânicos que participaram de um estudo controlado por placebo randomizado, duplocego, com 100.000 UI de suplementação oral de vitamina D3 a cada quatro meses, em cinco anos, a fratura total a incidência foi reduzida em 22% e as fraturas nos principais locais osteoporóticos foram reduzidas em 33%. As concentrações médias de vitamina D foram 40% maiores no grupo de tratamento ativo do que no grupo de placebo ¹².

Em revisão Cochrane de sete ensaios clínicos ($n=10.376$ idosos), a suplementação de Vitamina D com cálcio reduziu a incidência de fraturas de quadril ($RR=0,81$; IC95%: 0,68- 0,96) e de outras fraturas não vertebrais ($RR = 0,87$; IC95%: 0,78- 0,97), à exceção de pacientes com história de fratura prévia de quadril (quatro ensaios, 6.134 participantes, $RR=1,02$, IC95%: 0,71-1,47). Houve benefício em pacientes institucionalizados (dois ensaios, 3.853 participantes), tanto em fratura de quadril ($RR=0,75$, IC95%: 0,62- 0,92) quanto em outras não vertebrais ($RR=0,85$, IC95%: 0,74- 0,98), não evidenciado em pacientes mantidos na comunidade ¹³.

Raquitismo e Osteomalácia

O raquitismo e a osteomalácia por falta de Vitamina D ou ação deficiente da Vitamina D pode ser tratado de diversas formas. A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500U.I. a 3.000U.I./dia) até a normalização da fosfatase alcalina sérica, da calcemia, da fosfatemia e do PTH plasmático. Pode-se utilizar dose oral semanal de vitamina D (15.000U.I.) durante 8 semanas, devendo-se repetir o tratamento caso a 25(OH)D plasmática permaneça inferior a 20 ng/mL. A vitamina D pode ser utilizada na dose de 200.000U.I. nos pacientes com difícil aderência ao tratamento. Fatores de risco para deficiência de vitamina D e de raquitismo em crianças incluem a amamentação, sem a suplementação de vitamina D e a pigmentação da pele. Há relatos de que as crianças de todas as idades têm alto risco de deficiência ou insuficiência de vitamina D e suas consequências insidiosas para a saúde. Os efeitos deletérios do raquitismo no crescimento e desenvolvimento dos ossos, incluindo os efeitos potenciais sobre o desenvolvimento do pico de massa óssea e a densidade óssea ¹⁴.

Osteoporose e Desmineralização Óssea

A deficiência de vitamina D não só precipita e exacerba a osteopenia e a osteoporose em homens e mulheres, como também causa um defeito de mineralização do esqueleto e fraqueza muscular, os quais aumentam o risco de fratura ³. Dada a alta prevalência, gravidade e custo associados ao tratamento de fraturas osteoporóticas, são necessários métodos eficazes de redução ou prevenção de quedas e fraturas em idosos, e a suplementação de vitamina D é altamente recomendada como medida preventiva padrão no tratamento da osteoporose ¹⁵.

Durante 2 anos, Adams et al. (1999) acompanharam 118 pacientes com osteopenia ou osteoporose. Em 18 pacientes, os níveis de 25(OH)D estavam muito baixos ($<14\text{ng/mL}$). Doze desses pacientes foram submetidos a um tratamento com 50.000U.I. de vitamina D, duas vezes por semana durante 5 semanas. Esse tratamento promoveu um aumento significativo dos níveis de 25(OH)D ($+24,3\pm 16,9\text{ng/mL}$; $p<0,001$). O tratamento foi associado a um aumento de 4-5% na densidade mineral óssea na coluna lombar ($p<0,001$) e no fêmur ($p=0,003$), indicando que a suplementação de vitamina D promove rápido aumento da densidade óssea, em pacientes com hipovitaminose ¹⁶.

Segurança

Foi evidenciada ausência de toxicidade em ensaios clínicos conduzidos com adultos saudáveis utilizando a Vitamina D em doses iguais ou maiores que 10.000U.I. Os autores sugerem que tal dosagem é segura e não está relacionada ao surgimento de reações adversas. Estudo registrou que homens adultos que receberam 10.000U.I. de Vitamina D3/dia por mais de 5 meses não demonstraram sinais de toxicidade. A maioria dos estudos sugere que a intoxicação apenas ocorre quando doses superiores a 10.000U.I. de Vitamina D2 ou D3/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D $>150\text{ng/mL}$ ¹⁷.

Referências:

- 1 - BANDEIRA, F.; GRIZ, L.; DREYER, P.; EUFRAZINO, C.; BANDEIRA, C.; FREESE, E.. Vitamin D deficiency: A global perspective. Arq Bras Endocrinol Metab, v.50, n.4, São Paulo, ago. 2006.
- 2 - BISCHOFF-FERRARI HA; DAWSON-HUGHES B; STAEHELIN HB; et al., Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ, 339:b3692. Jun, 2009.
- 3 - HOLICK, M. F. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs Aging, 24 (12): 1017-1029. 2007.
- 4 - MOREIRA-PFRIMER LDF; PEDROSA MAC; TEIXEIRA L; ET AL., Treatment of Vitamin D Deficiency Increases Lower Limb Muscle Strength in Institutionalized Older People Independently of Regular Physical Activity: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. Annals Nutrition Metabolism Aug, 2009;54:291-300 DOI: 10.1159/000235874.
- 5 - CANGUSSU, LM; Nahas-Neto J; Orsatti CL; et al., Effect of isolated vitamin D supplementation on the rate of falls and postural balance in postmenopausal women fallers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The Journal of The North American Menopause Society, v. 23, n. 3, pp. 267-274. 2016.
- 6 - BISCHOFF-FERRARI HA; WILLETT WC; WONG JB; ET AL., Fracture Prevention With Vitamin D Supplementation. American Medical Association, v. 293, n. 18. May, 2005.
- 7 - BISCHOFF-FERRARI HA; DAWSON-HUGHES B; WILLETT WC; ET AL., Effect of Vitamin D on Falls. American Medical Association, v. 291, n. 16 April, 2004
- 8 - KALYANI RR; STEIN B; VALIYIL R; ET AL., Vitamin D Treatment for the Prevention of Falls in Older Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. The American Geriatrics Society, v. 58, n. 7. JULY 2010.
- 9 - CHAPUY MC, ET AL. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med. 1992;327(23):1637-42.
- 10 - PAPADIMITROPOULOS E; WELLS G; SHEA B; et al., VIII: Meta-Analysis of the Efficacy of Vitamin D Treatment in Preventing Osteoporosis in Postmenopausal Women. The Endocrine Society, 23(4):560-569. Aug, 2002.
- 11 - TRIVEDI DP; DOLL R; KHAW KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. BMJ v. 326, Mar, 2003.
- 12 - LARSEN ER; MOSEKILDE L; FOLDSPANG A. Vitamin D and Calcium Supplementation Prevents Osteoporotic Fractures in Elderly Community Dwelling Residents: A Pragmatic Population-Based 3-Year Intervention Study. JOURNAL OF BONE AND MINERAL RESEARCH. V. 19, n. 3, 200. Dec, 2003.
- 13 - WANNMACHER L. A eficácia de cálcio e vitamina d na prevenção de fraturas ósseas. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. OPAS 2005;2:1-6.
- 14 - HOLICK, M.F.; BINKLEY, N.C.; BISCHOFF-FERRARI, H.A.; et al., Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul; 96(7):1911- 30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
- 15 - JACKSON C; GAUGRIS S; HOSKING D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. Q J Med; 100:185-192. 2007
- 16 - ADAMS, J. S. et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Aug; 84(8):2729-30.
- 17 - HATHCOCK. J. N.; SHAO, A.; VIETH, R.; HEANEY, R. Risk assessment for vitamin D. The American Journal of Clinical Nutrition. V. 84, p. 6-18, 2007.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D controla a absorção de cálcio no intestino delgado e atua com o hormônio da paratireóide para mediar a mineralização do esqueleto e manter homeostasia de cálcio no fluxo sanguíneo.¹ A 1,25(OH)₂D participa da maturação do colágeno e da matriz celular e atua de forma parácrina na pele com capacidade de impedir a proliferação de queratinócitos e de fibroblastos, estimular a diferenciação terminal dos queratinócitos e inibir a angiogênese.² Mais recentemente, têm sido evidenciadas as ações não calcêmicas da vitamina D, mediadas pelo RVD (receptor de vitamina D), como proliferação e diferenciação celular, além de imunomodulação.³

Cerca de 80% da vitamina D é produzida na pele após exposição à radiação ultravioleta B.² Quando proveniente da dieta, é absorvida no intestino delgado, incorporada aos quilomicrons e nestes é levada ao fígado. A partir desse momento, o metabolismo é o mesmo da vitamina D sintetizada na pele, e sua excreção é predominantemente biliar.^{2,4} No sangue, a vitamina D circula ligada principalmente a uma proteína ligadora de vitamina D, embora uma pequena fração esteja ligada à albumina. No fígado, sofre hidroxilação, mediada por uma enzima citocromo P450-like, e é convertida em 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] que representa a forma circulante em maior quantidade, porém biologicamente inerte. A etapa de hidroxilação hepática é pouco regulada, de forma que os níveis sanguíneos de 25(OH)D refletem a quantidade de vitamina D que entra na circulação, sendo proporcional à quantidade de vitamina D ingerida e produzida na pele.³

A etapa final da produção do hormônio é a hidroxilação adicional que acontece nas células do túbulo contorcido proximal no rim, originando a 1,25-desidroxivitamina D [1,25(OH)₂D₃], sua forma biologicamente ativa.³

Reconhece-se, atualmente, a existência da hidroxilação extrarrenal da vitamina D, originando a vitamina que agiria de maneira autócrina e parácrina, com funções de inibição da proliferação celular, promoção da diferenciação celular e regulação imunológica. A regulação da atividade da 1- α -hidroxilase renal é dependente da ingestão de cálcio e fosfato, dos níveis circulantes dos metabólitos da 1,25(OH)₂D₃ e do paratormônio (PTH). Por outro lado, a regulação da hidroxilase extrarrenal é determinada por fatores locais, como a produção de citocinas e fatores de crescimento, e pelos níveis de 25(OH)D, tornando essa via mais sensível à deficiência de vitamina D.³

Referências:

1. KULIE, T. GROFF, A.; REDMER, J.; HOUNHELL, J.; SCHRAGER, S. Vitamin D: an evidence-based review. Journal of the American Board of Family Medicine. V. 22, n. 6, p. 698-706, 2009.
2. GALVÃO, L. O.; GALVÃO, M. F.; REIS, C. M. S.; BATISTA, C. M. A.; CASULARI, L. A. Considerações atuais sobre a vitamina D. Brasília Médica. V. 50, n. 4, p. 324-332, 2013.
3. MARQUES, C. D. L.; DANTAS, A. T.; FRAGOSO, T. S.; DUARTE, A. L. B. P. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. Revista Brasileira de Reumatologia. V. 50, n. 1, p. 67-80, 2010.
4. LEITE, C. A. C.; MELO, E. D.; OLIVEIRA, F. L. C.; GURMINI, J.; WEFFORT, V. R. S. Deficiência de vitamina D em crianças e adolescentes. Sociedade Brasileira de Pediatria, 2014.

4. CONTRAINDICAÇÕES

VITAMINA D CIMED® é contraindicado quando houver hipersensibilidade comprovada a colecalciferol, ergocalciferol, metabólitos da vitamina D (como calcitriol) ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

É contraindicado também para pacientes que apresentam níveis elevados de cálcio ou fosfato na corrente sanguínea, quantidade excessiva de vitamina D no organismo, calcificações nos órgãos, doença renal crônica ou má formação óssea.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 12 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**Advertências**

Pacientes que apresentam as seguintes condições devem procurar orientação médica para avaliar o risco/benefício do uso de **VITAMINA D CIMED®**:

- Aterosclerose (depósito de gordura, cálcio e outros elementos na parede das artérias);
- Insuficiência cardíaca (quando o coração não consegue desempenhar a sua função adequadamente);
- Hiperfosfatemia (excesso de fosfato no sangue);
- Insuficiência renal (diminuição da função dos rins);
- Hiperlipidemia (aumento de gordura no sangue);
- Doenças granulomatosas;

VITAMINA D CIMED® deve ser usado com cuidado por pacientes que fazem uso concomitante de produtos contendo cálcio, outras preparações contendo vitamina D (e seus derivados) ou diuréticos.

Precauções

No tratamento com colecalciferol (vitamina D₃) deve-se realizar a monitorização dos níveis de cálcio e fosfato no sangue.

Atenção diabéticos: contém açúcar.

Gravidez e lactação

Gravidez: Em estudos controlados em mulheres grávidas, o medicamento não evidenciou risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez. Nos trimestres subsequentes, a dose de 4.000UI/dia de vitamina D demonstrou-se segura, sendo remota a possibilidade de dano fetal.

Lactação: Altas doses de vitamina D pode causar aumento de cálcio no sangue do recém-nascido e por este motivo a concentração de cálcio deve ser monitorada.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

A ação de **VITAMINA D CIMED®** pode ser alterada pelo uso concomitante de:

- Cimetidina;
- Bebidas alcoólicas;

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE



- Fosfenitoína, fenobarbital ou fenitoína;
- Colestiramina e colestipol - pode reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis;
- Anticonvulsivantes e barbitúricos;
- Produtos contendo cálcio, vitamina D e seus derivados - pode aumentar o risco de hipercalcemia e de toxicidade do fígado;
- Diuréticos tiazídicos - O uso concomitante pode resultar em hipercalcemia – excesso de cálcio no sangue;
- Antiácidos contendo magnésio - O uso concomitante pode resultar em hipermagnesemia – excesso de magnésio no sangue.

Não há restrições específicas quanto à ingestão simultânea de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VITAMINA D CIMED® deve ser conservado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e umidade. O prazo de validade de **VITAMINA D CIMED®** é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

VITAMINA D CIMED® apresenta-se como:

VITAMINA D CIMED® 7.000 UI – Comprimido alaranjado, oblongo, biconvexo, liso.

VITAMINA D CIMED® 50.000 UI – Comprimido vermelho escuro, oblongo, biconvexo, liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: **VITAMINA D CIMED®** deve ser ingerido por via oral. A dosagem varia sempre a critério médico, podendo ser de uso semanal ou mensal, dependendo da patologia e do nível sérico de vitamina D. A resposta ao tratamento com **VITAMINA D CIMED®** é muito variável, portanto, diferentes esquemas posológicos podem ser prescritos, dependendo da resposta do paciente ao tratamento.

Posologia:

A posologia sugerida é*:

Comprimido revestido de 7.000 UI: Ingerir, por via oral, 03 comprimidos por semana.

Comprimido revestido de 50.000 UI: Ingerir, por via oral, 02 comprimidos por mês.

*Doses de 3.000 UI/dia, 21.000 UI/semana ou 90.000UI/mês são igualmente eficazes na manutenção dos níveis séricos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações de hipersensibilidade podem ser desenvolvidas e as manifestações clínicas são semelhantes aos quadros alérgicos.

A vitamina D em excesso é capaz de ocasionar toxicidade dado o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo, causar hipercalcemia (níveis elevados de cálcio no sangue), hipercalcúria (níveis elevados de cálcio na urina) e hiperfosfatemia (níveis elevados de fosfato no sangue) e resultar em fraqueza muscular, constipação, vômitos, irritabilidade, desidratação e perda de apetite. O excesso de vitamina D, por período prolongado, pode causar alterações endócrinas e metabólicas, tais como proteinúria (perda de proteína na urina), hipertensão, redução dos níveis de HDL e aumento dos de LDL, calcificações de tecidos moles, incluindo-se vasculares, nefrolitíase (cálculos renais), psicose, algumas vezes coma e até óbito.

Os sinais e sintomas de toxicidade causados pela hipercalcemia (níveis elevados de cálcio no sangue) são: dificuldade de se alimentar, polidipsia (sede excessiva), poliúria (eliminação de grande volume de urina), obstipação (prisão de ventre), irritabilidade, lassidão (fadiga), redução no ganho de peso.

Em caso de reposição oral, devem ser realizados exames periódicos para controlar as concentrações de vitamina D.

O uso de doses diárias superiores a 10.000 UI (equivalente a 70.000 UI/semana ou 300.000 UI/mês) por mais que 5 meses pode provocar sintomas tóxicos.

Doses relativamente baixas podem produzir toxicidade em crianças pequenas hipersensíveis.

Reações comuns ($> 1/100$ e $\leq 1/10$): secura da boca, cefaleia (dor de cabeça), perda de apetite, náuseas, fadiga, sensação de fraqueza, dor muscular, prurido (coceira) e perda de peso.

Reações raras ($> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$): hipercalcemia (níveis elevados de cálcio no sangue), hipercalcúria (níveis elevados de cálcio na urina), vômitos, dores abdominais, polidipsia (sede excessiva), poliúria (eliminação de grande volume de urina), diarreias e eventual desidratação.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A Vitamina D quando ingerida em quantidade excessiva pode ser tóxica. Doses diárias superiores a 10.000 UI (equivalente a 70.000 UI/semana ou 300.000 UI/mês) por mais que 5 meses podem provocar sintomas tóxicos. Na ocorrência de superdosagem, a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte.

No caso de ingestão de quantidade excessiva, indica-se o encaminhamento do paciente ao serviço médico de emergência para que realize esvaziamento do estômago por lavagem ou indução do vômito.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE



III - DIZERES LEGAIS

Reg. MS.: 1.4381.0246

Farmacêutico Responsável: Charles Ricardo Mafra – CRF-MG 10.883

Fabricado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Pouso Alegre/ MG

Registrado por:

CIMED INDÚSTRIA DE MEDICAMENTOS LTDA.

Rua Engenheiro Prudente, 121 São

Paulo/SP - CEP: 01550-000 CNPJ:

02.814.497/0001-07

Indústria Brasileira - ®Marca Registrada

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SAC (Serviço de Atendimento ao Consumidor)

www.cimedremedios.com.br



**BULA PARA PROFISSIONAL DE
SAÚDE**



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
23/10/2020	3688586/20-0	10461- ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	27/01/2020	0264270/20-1	1676 - ESPECÍFICO - Inclusão de nova forma farmacêutica.	19/10/2020	I - Identificação do medicamento Composição II - Informações ao paciente . Para quê este medicamento é indicado? . Como este medicamento funciona? . Quando não devo usar este medicamento? . O que devo saber antes de usar este medicamento? . Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? . Como devo usar este medicamento? . O que devo fazer quando eu me esquecer de usar este medicamento? . Quais os males que este medicamento pode me causar? . o que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? . Indicações . Resultados de eficácia . Características farmacológicas . Contra – indicações . Advertências e precauções . Interações medicamentosas . Cuidados de armazenamento do medicamento . Posologia e modo de usar . Reações adversas . Superdose III – Dizeres Legais	VP/VPS	7000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8 50000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 50000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8

23/10/2020	---	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2020	---	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	23/10/2020	Submissão das duas formas farmacêuticas	VP/VPS	7000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8 50000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 50000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8
26/11/2020	--	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	--	--	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12		9. Reações Adversas	VPS	7000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8 50000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 4 50000 UI COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 8