DEFORCE®

colecalciferol (vitamina D_3)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Cápsula gelatinosa mole

7.000UI e 50.000UI

Bula do Profissional de Saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEFORCE®
colecalciferol (vitamina D_3)

APRESENTAÇÕES:

DEFORCE® 7.000UI:
Embalagens contendo 4, 8 e 30 cápsulas gelatinosas moles

DEFORCE® 50.000UI:
Embalagens contendo 4 e 8 cápsulas gelatinosas moles

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

DEFORCE® 7.000UI
Cada cápsula gelatinosa mole contém:
colecalciferol (equivalente a 7.000UI).....7,00mg
Excipientes (*) .....q.s.p. 1 cápsula gelatinosa mole
(*) racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, amarelo de quinolina, vermelho ponceau, óxido de ferro amarelo, amarelo crepúsculo e água purificada.

DEFORCE® 50.000UI
Cada cápsula gelatinosa mole contém:
colecalciferol (equivalente a 50.000UI).....50,00mg
Excipientes (*) .....q.s.p. 1 cápsula gelatinosa mole
(*) racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, vermelho de cochonilha, óxido de ferro amarelo, vermelho ponceau e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento, à base de vitamina D em altas dosagens, é indicado no tratamento auxiliar da desmineralização óssea na pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de vitamina D.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia
O uso clínico da vitamina D3 (colecalciferol) encontra-se muito bem suportado em extensa bibliografia para o tratamento da deficiência de vitamina D. A prevalência de hipovitaminose D tem sido relatada com grande frequência mesmo em regiões de baixa latitude, como em Recife, PE (região de clima predominantemente tropical úmido e com abundante luz solar durante a maior parte do ano), onde se observou que, em mulheres em pós-menopausa, a farta 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% das mulheres com 80 anos de idade. [1]
Um estudo realizado no estado de SP, que envolveu 250 idosos (média de 79 anos), demonstrou que 57% dos indivíduos apresentaram níveis plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL. [2]
Os valores de níveis séricos de 25(OH)D discutidos na literatura médica, baseados em estudos populacionais, com ênfase na homeostase do cálcio e na saúde óssea, variam de 20 a 32 ng/mL (50 a 80 nmol/L). Vários especialistas concordam que, para correção do hiperparatireoidismo secundário, redução do risco de quedas e fraturas e a máxima absorção de cálcio, o melhor ponto de corte de 25(OH)D seja o de 30 ng/mL (75 nmol/L). Dessa maneira, concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) são classificadas como deficiência; entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L), como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L), como suficiência. 35 Portanto, concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são consideradas por muitos como

hipovitaminose D. Esses valores foram reconhecidos pela diretriz da Endocrine Society e aceitos pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (Consenso de 2014). [35]
A hipovitaminose D é uma 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 maior risco, devido à ingestão de alimentos pobre em Vitamina D, inadequada exposição solar e a relação idade-síntese de Vitamina D que diminui com o aumento da idade. Quantidade suficiente de Vitamina D3 melhora a força muscular e diminui o risco de quedas. [3]

Prevenção de quedas e fraturas em idosos
Inicialmente, o efeito protetor moderado de vitamina D no risco de fraturas foi atribuído principalmente a alterações na densidade mineral óssea (DMO). A vitamina D tem efeito direto na força muscular modulada por receptores específicos da vitamina D, presentes no tecido muscular humano. Miopatia por deficiência grave de vitamina D se apresenta como fraqueza e dor muscular, que é reversível com a suplementação de vitamina D. 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 de quedas, o que diminui o risco de fraturas através da prevenção destas quedas. Ensaios clínicos randomizados mostraram que a vitamina D reduziu a ocorrência de fraturas dentro de 8 a 12 semanas após o início do tratamento, outro achado consistente com benefícios da suplementação de vitamina D sobre a força muscular. [5, 29-31]
Uma equipe internacional de pesquisadores analisou os resultados de oito estudos com vitamina D, através de uma metanálise (n=2.426), a fim de avaliar a sua efetividade na prevenção de quedas entre indivíduos idosos (idade ≥65 anos). Os resultados mostraram que os benefícios da suplementação de vitamina D na prevenção de quedas dependiam da dose administrada. A suplementação com doses diárias de 700 UI a 1.000 UI de vitamina D reduziu a incidência de quedas em 19% a 26%. [30]
Esse efeito foi independente da idade, tipo de moradia ou suplementação adicional de cálcio. A suplementação de vitamina D não reduziu as quedas em 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 D. Resultados semelhantes foram observados por Kalyani e cols. (2010), através de uma revisão sistemática e metanálise (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).[31]
Em uma metanálise, observou-se que a vitamina D reduziu a incidência de fraturas vertebrais [risco relativo (RR) de 0,63, IC95% de 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. Os autores concluíram que a vitamina D em doses maiores do que 400 UI/dia diminui a incidência de fraturas vertebrais e também pode diminuir a de fraturas não vertebrais. [32]
Em revisão da 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 fraturas do quadril (RR=0,75, IC95%: 0,62-0,92) quanto em outras não vertebrais (RR=0,85, IC95%; 0,74-0,98), o que não foi evidenciado em pacientes mantidos na comunidade. [4]
Em um estudo com mulheres idosas, que tomaram 1.200 mg de cálcio e 800 UI de vitamina D_3 diariamente por 18 meses, verificou-se que houve uma redução de 43% no risco de fraturas do quadril e de 32% no de incidentes de fraturas não vertebrais. [33]
Em estudo realizado em uma comunidade de idosos (homens e mulheres), recebendo 1.000 mg de cálcio e 400 UI/dia de vitamina D_3, verificou-se que houve redução de 16% na incidência de fraturas. [34]
No Brasil, um estudo controlado por placebo em idosos mostrou também efeitos sobre a força muscular com a suplementação de vitamina D_3 na dose media de 3.700 UI/dia. O grupo tratado com vitamina D_3 por 6 meses apresentou um aumento significativo da força muscular dos membros inferiores, enquanto que o grupo que recebeu placebo não apresentou mudanças. [5]

Raquitismo e Osteomalácia
Segundo Menezes-Filho e cols., 2008, o raquitismo por falta de vitamina D ou ação deficiente da vitamina D pode ser tratado de diversas formas. [6] A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500 UI a 3.000 UI/dia) até a normalização da fosfatase alcalina sérica, da calcemia, da fosfatemia e do PTH plasmático. Pode-se utilizar também dose oral semanal de vitamina D_3 (15.000 UI) 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 200.000 UI em um único dia nos pacientes com difícil aderência ao tratamento.
Diversos estudos têm proposto esquemas diferentes de doses na suplementação de vitamina D na deficiência de vitamina D, inclusive no raquitismo. O aspecto mais importante da suplementação de vitamina D parece ser a dose

cumulativa e não a sua frequência. [37]
Fatores de risco para deficiência de vitamina D e de raquitismo em crianças incluem a amamentação sem a suplementação de vitamina D, a hiperpigmentação da pele e deficiência maternal 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 incluem os efeitos potenciais sobre a densidade óssea e desenvolvimento do pico de massa óssea. [29]

Osteoporose
Adams e cols. (1999) acompanharam, durante 2 anos, 118 pacientes com osteopenia ou osteoporose. Em 18 pacientes, os níveis de 25(OH)D estavam muito baixos (<14 ng/mL). Doze desses pacientes foram submetidos a um tratamento com 50.000 UI de vitamina D, duas vezes por semana durante 5 semanas. Esse tratamento promoveu um aumento significativo dos níveis de 25(OH)D (+24,3±16,9 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 em pacientes com hipovitaminose promove rápido aumento da densidade óssea. [7]

Segurança
A vitamina
Em uma revisão sistemática feita por Hathcock e cols. (2007), foi evidenciada ausência de toxicidade em ensaios clínicos conduzidos com adultos saudáveis utilizando a vitamina D em doses iguais ou maiores que 10.000 UI. Os autores concluíram que o perfil de segurança demonstrado pela vitamina D permite o uso seguro de níveis de doses maiores do que os previamente reconhecidos. [25]
Em pacientes com câncer de mama com metástases ósseas, o tratamento com 10.000 UI de vitamina D, diariamente, durante 4 meses, não apresentou efeitos tóxicos. A toxicidade esperada, isto é, 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. [25]
Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade de 7,3±4.4 anos) de Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000 UI em dose dupla, com intervalo de 3 meses entre elas, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos. [26]
Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, de nove meses de duração, que incluiu 686 mulheres ambulatoriais com mais de 70 anos, os participantes receberam, por via oral, ou colecalciferol, na dose de 150.000 UI a cada 3 meses (n=353), ou placebo (n=333).
O tratamento com colecalciferol se mostrou seguro nessa dose, o que foi evidenciado pela ausência de eventos adversos a ele relacionados. [27]
A suplementação rápida de vitamina D é obrigatória em pacientes com deficiência da vitamina e que necessitam receber bifosfonatos 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 cujos níveis da vitamina D são incertos, o tratamento pode ser realizado de forma satisfatória com 50.000 UI mensais. [28]
Dezoito indivíduos com fibrose cística (FC) participaram de um estudo, recebendo uma dose total de 700.000 UI de vitamina D, dividida em 14 dias (50.000 UI/dia). Nenhum paciente apresentou 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 adequados de 25(OH)D em crianças e adultos jovens com FC. [23]
Em um estudo verificou-se que homens adultos que receberam 10.000 UI de vitamina D_3/dia, por mais de 5 meses, não demonstraram sinais de toxicidade.[25] No entanto, uma superdose tóxica de vitamina D com a sua suplementação é uma possibilidade real [38-40]. Isso poderia acontecer, por exemplo, com uma ingestão diária de uma dose igual ou superior a 40.000 UI da vitamina por um período prolongado. [8] A maioria dos estudos sugere que a intoxicação ocorra apenas quando doses superiores a 10.000 UI de vitamina D2 ou D3/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D >150ng/mL. [25]

Referências Bibliográficas
1. Bandeira F, et al. Vitamin D deficiency: A global perspective. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50(4): 640-6.
2. Saraiva GL, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25-hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees, 34'S), Brazil. Osteoporos Int. 2005; 16(12): 1649-54.
3. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs Aging. 2007; 24(12): 1017-29.

4. Wannmacher L. Manejo racional da osteoporose: onde está o real benefício. In Uso Racional de Medicamentos. Temas selecionados ISSN 1810-0791, vol. 1, nº7, Brasília, 2004.
5. Moreira-Pfrimer LD, 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. Ann Nutr Metab. 2009; 54(4): 291-300.
6. Menezes Filho HC, et al. Raquitismos e metabolismo ósseo. Pediatria (São Paulo) 2008; 30(1): 41-55.
7. Adams JS, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(8): 2729-30.
8. Holick M. Ressurection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006; 116(8): 2062-72.
9. Aljabri KS, et al. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. Ann Saudi Med. 2010; 30(6): 454-8.
10. Pittas AG, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(6): 2017-29.
11. Rudnicki PM, et al. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. Diabetologia. 1997; 40(1): 40-4.
12. Schuch NJ, et al. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009; 53(5): 625-33.
13. Mitri J, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2011; 94(2): 486-94.
14. Sugden JA, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. Diabet Med. 2008; 25(3): 320-5.
15. Martini LA, et al. Vitamin D status and the metabolic syndrome. Nutr Rev. 2006; 64(11): 479-86.
16. Akcam M, et al. Bone mineral density in response to two different regimes in rickets. Indian Pediatr. 2006; 43(5): 423-7.
17. Hajjar V, et al. Does vitamin D deficiency play a role in the pathogenesis of chronic heart failure? Do supplements improve survival? Cleve Clin J Med. 2010; 77(5): 290-3.
18. Pfeifer M, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(4): 1633-7.
19. Kulie T, et al. Vitamin D: an evidence-based review. J Am Board Fam Med. 2009; 22(6): 698-706.
20. Grant WB, et al. An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day. Recent Results Cancer Res. 2007; 174: 225-34.
21. Chen P, et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010; 121(2): 469-77.
22. Marques CD, et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. Rev Bras Reumatol. 2010; 50(1): 67-80.
23. Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA. 2004, 291(16): 1999-2006.
24. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
25. Hathcock JN, et al. Risk assessment for vitamin D. Am J Clin Nutr. 2007; 85(1): 6-18.
26. Tau C, et al. Twice single doses of 100,000 IU 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.
27. Glendenning P, et al. Effects of three monthly oral 150,000 IU 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.
28. Bacon CJ, et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. Osteoporos Int. 2009; 20(8): 1407-15.
29. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011, 96(7): 1911–30.
30. Bischoff-Ferrari HA, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009; 339:b3 692.
31. Kalyani RR, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(7): 1299-310.
32. Papadimitropoulos E, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev. 2002; 23(4): 560-9.
33. 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.

34. Larsen ER, et al. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. J Bone Miner Res. 2004; 19(3): 370-8.
35. Maeda SS et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58(5): 411-433.
36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(7): 1911-30.
37. MS, Secretária de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia. Portaria nº 451, de 29 de abril de 2016.
38. Araki T et al. Vitamin D Intoxication with Severe Hypercalcemia due to Manufacturing and Labeling Errors of Two Dietary Supplements Made in the United States. J Clin Endocrinol Metab, December 2011, 96(12): 3603–3608.
39. Marins TA et al. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. einstein. 2014; 12(2): 242-4.
40. NIH Office of Dietary Supplements: Vitamin D — Health Professional Fact Sheet https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/ (acessado em 29/12/2016)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D3 atua regulando positivamente a homeostasia do cálcio. É essencial para promover a absorção e utilização de cálcio e fosfato e para calcificação adequada dos ossos. A vitamina D3, o paratormônio e a calcitonina são os principais reguladores da concentração de cálcio no plasma. O mecanismo de ação da vitamina D3 na manutenção das concentrações normais de cálcio e fosfato está relacionado à facilitação da absorção destes íons no intestino delgado, potencializando sua mobilização nos ossos e diminuindo sua excreção renal. Estes processos servem para manter as concentrações plasmáticas de cálcio e fosfato em níveis ideais, essenciais à atividade neuromuscular normal, mineralização dos ossos e outras funções dependentes do cálcio.
A síntese fotoquímica da vitamina D3 (colecalciferol, D3) ocorre na pele, onde a provitamina D3 (7-deidrocolesterol) é convertida em pré-vitamina D3 (pré-D3) em resposta à exposição aos raios ultravioleta B (luz solar). A vitamina D3, obtida da isomerização da pré-vitamina D3, na camada basal da epiderme, ou da absorção intestinal de alimentos naturais, fortificados ou suplementos, liga-se a proteína de ligação da vitamina D (DBP) na corrente sanguínea e, assim, é transportada ao fígado. A vitamina D3 é hidroxilada pelas 25-hidroxilases (25-OHase) hepáticas. O 25-hidroxicolecalciferol resultante [25(OH)D3] é 1α-hidroxilado no rim pela 25-hidroxivitamina D3-1α-hidroxilase (1α-OHase). Isto dá origem ao secosteroide 1α,25(OH)2D3 (calcitriol) que tem diferentes efeitos em vários tecidos-alvos. A síntese de 1α,25(OH)2D3 é estimulada pelo paratormônio (PTH) e suprimida pelo Ca2+, Pi e pela própria 1α,25(OH)D3. A etapa limitante da taxa no catabolismo é a degradação da 25(OH)D3 e 1α,25(OH)2D3 à 24,25(OH)D3 e 1α,24,25(OH)2D3, respectivamente, que ocorre através da 24-hidroxilação pela 25-hidroxivitamina D 24-hidroxilase (24-OHase), codificada pelo gene CYP24A1. A 24,25(OH)D3 e a 1α,24,25(OH)2D3 são em seguida excretadas.

A vitamina D3 (colecalciferol), administrada por via oral, é rapidamente absorvida no intestino delgado, ligando-se, na corrente sanguínea às alfa-globulinas específicas (DBP) para o seu transporte. Sua eliminação é essencialmente por via renal e biliar.
Não existem dados sobre o tempo para concentração sérica máxima do colecalciferol após ingestão oral, assim como sobre a sua biodisponibilidade absoluta. A meia-vida de eliminação do colecalciferol é de 19 a 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser utilizado em pacientes que apresentam hipersensibilidade à vitamina D e aos demais componentes da fórmula.
É contraindicado também em pacientes que apresentam hipervitaminose D, elevadas taxas de cálcio ou fosfato na corrente sanguínea e também em casos de má formação óssea.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com aterosclerose, insuficiência cardíaca, hiperfosfatemia e insuficiência renal devem utilizar o medicamento sob orientação do médico, que avaliará a relação risco/benefício da administração da vitamina D. Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixo teor de cálcio, grandes quantidades de líquido e, se necessário, glicocorticoides.

A administração deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes com condições cardíacas preexistentes, arteriosclerose e insuficiência renal, em razão de uma potencial exacerbação relacionada aos efeitos da hipercalcemia persistente durante o uso terapêutico.
Uma avaliação cuidadosa deve ser realizada também em pacientes com: doença hepática; distúrbios disabsortivos; hiperfosfatemia, em razão do risco de calcificação metastática; suspeita de hipersensibilidade a pequenas doses de vitamina D; sarcoidose ou outra doença granulomatosa, devido a possível agravamento da hiperlipidemia (pois há um potencial para elevação dos níveis de LDL); osteodistrofia renal ou outras condições que requerem altas doses de vitamina D pura ou quando há uso concomitante de preparações contendo cálcio ou outras preparações vitamínicas contendo vitamina D ou análogos.

Gravidez - Categoria de risco A
Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.
Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
A vitamina D, usada pela mãe que esteja amamentando, passa para o leite materno. Recomenda-se que o bebê amamentado seja monitorado quanto ao possível risco de hipercalcemia ou de outras manifestações clínicas de toxicidade da vitamina D.

Uso em idosos
Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto em pacientes idosos, uma vez que não foram relatados problemas com a ingestão de doses usuais de vitamina D recomendadas para idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição à luz solar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Antiácidos que contenham magnésio: a vitamina D pode aumentar a absorção de magnésio e levar à hipermagnesemia. *Evitar a combinação.*
- Hidróxido de alumínio: a vitamina D pode aumentar a absorção de alumínio e causar elevação dos níveis séricos de alumínio. *Evitar a combinação.*
- Sequestrantes de ácidos biliares (p.ex., colestiramina, colestipol): podem diminuir a absorção de vitamina D. Separar a administração desses agentes por várias horas para minimizar o risco potencial de interação. *Considerar modificação da terapia*.
- Calcifediol: o uso simultâneo com vitamina D pode aumentar, por efeito aditivo, o potencial tóxico de ambos os medicamentos. *Evitar a combinação.*
- Preparações que contenham cálcio: pode ocorrer aumento do risco de efeito adverso/tóxico da vitamina D. *Monitorar o tratamento.*
- Diuréticos tiazídicos: podem aumentar o risco hipercalcêmico de vitamina D. *Monitorar o tratamento*.
- Preparação que contenham fósforo em doses elevadas: pode haver aumento da absorção de fósforo, levando ao risco de hiperfosfatemia. *Evitar combinação.*
- Glicosídeos cardíacos (digitálicos): a vitamina D pode aumentar o efeito arritmogênico dos glicosídeos cardíacos. *Monitorar a terapia*.
- Danazol: pode aumentar o efeito hipercalcêmico da vitamina D. *Monitorar a terapia*.
- Óleo Mineral: pode diminuir a absorção da vitamina D. Evitar a administração concomitante desses agentes. Considerar a administração em separado, com intervalo de várias horas. *Monitorar os níveis plasmáticos de cálcio e considerar modificação da terapia*.
- Multivitaminas (com vitaminas A, D e E): Podem aumentar os efeitos adversos/tóxicos da vitamina D. *Evitar combinação*.
- Multivitaminas/Sais minerais (com vitaminas A, D, E e K): podem aumentar os efeitos adversos/tóxicos da vitamina D. *Evitar combinação*.
- Orlistat: pode diminuir a absorção da vitamina D. Monitorar resposta clínica, inclusive, níveis séricos de cálcio. Se, realmente esta combinação tiver que ser usada, considerar a administração de vitamina D duas horas antes ou após o orlistat. *Considerar mudança de terapia*.

Não há restrições específicas quanto à ingestão simultânea de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
DEFORCE ® 7.000UI: apresenta-se como cápsula gelatinosa mole no formato oval, na cor laranja, contendo líquido oleoso amarelado.
DEFORCE® 50.000UI: apresenta-se como cápsula gelatinosa mole no formato oval, na cor vermelha, contendo líquido oleoso amarelado.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: a posologia varia em função da patologia a ser tratada e do nível sérico de 25(OH)D, SEMPRE A CRITÉRIO MÉDICO. (Vide item 2 "Dados de Eficácia e Segurança").
As cápsulas gelatinosas moles de **Deforce®** devem ser utilizadas por via oral, ingeridas com quantidade suficiente de líquido. Não há estudos quanto aos efeitos de **Deforce®** (colecalciferol) administrado por vias que não a recomendada. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.
A posologia sugerida tem por objetivo manter os níveis séricos de 25(OH)D consistentemente acima de 30 ng/mL.

DEFORCE® 7.000UI: ingerir uma cápsula gelatinosa mole por semana, preferencialmente, próximo às refeições.
DEFORCE® 50.000UI: ingerir uma cápsula gelatinosa mole por semana, preferencialmente, próximo às refeições.

Doses de Ataque - Aconselhadas quando a concentração sérica de 25(OH)D está abaixo de 20ng/mL: ingerir uma cápsula gelatinosa mole **Deforce® 7.000 UI** por dia ou uma cápsula gelatinosa mole de **Deforce® 50.000 UI** por semana, preferencialmente, próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou até que o nível sérico desejado de 25(OH)D seja atingido.
A resposta ao tratamento com vitamina D é muito variável. Portanto, diferentes esquemas posológicos podem ser prescritos, dependendo da patologia, do nível sérico de 25(OH)D e da resposta do paciente ao tratamento. Assim, a dosagem pode variar em uma faixa terapêutica entre 1.000 a 50.000 UI, com doses diárias, semanais ou mensais.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A vitamina D, na posologia recomenda, é muito bem tolerada e considerada bastante segura. As reações adversas relatadas com a vitamina D, salvo no caso de hipersensibilidade à vitamina D, estão relacionadas à ingestão de doses excessivas. Doses diárias de 10.000 UI a 20.000 UI em crianças e 60.000 UI em adultos, podem provocar sintomas tóxicos. Estes são consequência do estado de hipercalcemia.
No caso de hipersensibilidade à vitamina D, os sinais e sintomas apresentados são semelhantes aos dos efeitos tóxicos da vitamina D.
Ao classificar a frequência das reações adversas da vitamina D3, são utilizados os seguintes parâmetros:

Reações comuns (>1/100 e <1/10): secura da boca, cefaleia, polidipsia, poliúria, anorexia, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, dor muscular, prurido e perda de peso.

Reações raras (>0,01% e ≤0,1%): vômitos, dores abdominais, polidipsia, poliúria, diarreias e eventual desidratação. Com o uso prolongado de doses excessivas de vitamina D podem ocorrer: nefrocalcinose, insuficiência renal, hipertensão arterial e arritmias cardíacas. Efeitos dislipidêmicos, caracterizados pela redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol, têm sido observados quando a vitamina D é administrada isolada em mulheres pós-menopausadas.

Doses relativamente baixas podem produzir toxicidade em crianças pequenas hipersensíveis.
A hipervitaminose D é reversível com a descontinuação do tratamento, a menos que ocorra dano renal grave.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

São raros os casos de intoxicação por vitamina D. A vitamina D é muito bem tolerada e muito segura em doses bem maiores do que as necessárias para atingir os seus benefícios máximos. Não está claramente definido o limite superior de ingestão diária de vitamina D, necessário para causar toxicidade. Sua dose tóxica varia de pessoa para pessoa. Os casos publicados envolviam uma ingestão superior a 40.000 UI (1.000 mcg)/dia por, pelo menos, 1 mês.
O primeiro sinal de toxicidade de vitamina D é a hipercalciúria, que é assintomática. Segue-se a hipercalcemia. Nesta fase podem ser observados os seguintes sintomas: náuseas, vômitos, anorexia, polidipsia, constipação intestinal alternada com diarreia, cansaço, perda de peso, prurido, confusão mental, irritabilidade, hipertensão arterial e arritmias cardíacas. O cálcio pode se depositar em todo o organismo, especialmente nos rins, onde pode provocar lesões graves. Quando a função renal se deteriora, surgem proteinúria e aumento dos níveis séricos de ureia.
O tratamento consiste em interromper de imediato o suplemento de vitamina D e de cálcio, se este estiver também sendo usado e estabelecer uma dieta com baixo teor de cálcio para diminuir os efeitos da sua alta concentração no sangue. Oferecer tratamento sintomático e monitorar os níveis séricos de cálcio, fosfato e 25(OH)D, até a sua normalização. Aumentar a ingestão de líquidos ou, na sua impossibilidade, instituir a hidratação IV. O aumento da excreção de cálcio pode ser feita através de diurese forçada com soro fisiológico e furosemida IV.
No caso de toxicidade grave, o uso de corticosteroides (hidrocortisona, 100 mg/dia ou prednisona 20 mg/dia) pode ajudar no controle da hipercalcemia e hipercalciúria.
Agentes bifosfonatos, como pamidronato, 90 mg IV, têm sido utilizados com sucesso para tratar a hipercalcemia grave. Também foi usada a calcitonina intranasal ou subcutânea.
Está indicada a hemodiálise em pacientes com hipercalcemia grave que não responderem a outro tratamento.
Como é possível o aparecimento de arritmias cardíacas, é importante a monitoração cardíaca por ECG contínuo. Monitorar também o sistema nervoso central e a função renal.
Em caso de convulsões, o tratamento deverá ser feito inicialmente com benzodiazepínico.
Desde que o estado de hipercalcemia não persista, a toxicidade por excesso de vitamina D pode ser corrigida sem sequelas. A hipercalcemia prolongada pode potencialmente causar a calcificação dos tecidos, inclusive o coração, pulmões e rins, com possíveis danos permanentes.

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

III. DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S.: 1.5651.0073
Farmacêutica Responsável: Roberta Lopes Nazareth
CRF-RJ nº 12.133

Fabricado e Embalado por:
CATALENT BRASIL LTDA
Av. José Vieira, 446 Distrito Industrial Domingos Giomi – Indaiatuba / SP
Indústria Brasileira

Registrado por:
ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.
Av. das Américas, 3434,
bloco 07, salas 502 e 503
Barra da Tijuca - Rio de Janeiro/RJ
CEP: 22.640-102
CNPJ: 05.254.971/0001-81

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 282 99 11

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/03/2019.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**No. Expediente**	**Assunto**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/11/2019	3132231190	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	VERSÃO INICIAL	VP / VPS	1000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 1000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4
08/01/2021	0123046218	Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	Apresentação	VP /VPS	7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8
12/01/2021	0144406219	Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP /VPS	7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8

14.04.2021	1429785210	Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	VPS REAÇÕES ADVERSAS	VP /VPS	7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8
30.05.2022	----------	Notificação de Alteração de Texto de Bula publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	Dizeres Legais	VP /VPS	7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8

DEFORCE®

colecalciferol (vitamina D_3)

Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda.

Cápsula gelatinosa mole

1.000UI, 7.000UI e 50.000UI

Bula do Profissional de Saúde

Zydus Nikkho

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DEFORCE®
colecalciferol (vitamina D_3)

APRESENTAÇÕES:

DEFORCE® 1.000UI:
Embalagens contendo 4 e 30 cápsulas gelatinosas moles

DEFORCE® 7.000UI:
Embalagens contendo 4 e 8 cápsulas gelatinosas moles

DEFORCE® 50.000UI:
Embalagens contendo 4 cápsulas gelatinosas moles

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

DEFORCE® 1.000UI
Cada cápsula gelatinosa mole contém:
colecalciferol (equivalente a 1.000UI).....1,00mg
Excipientes (*) .....q.s.p. 1 cápsula gelatinosa mole
(*) racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, dióxido de titânio e água purificada.

DEFORCE® 7.000UI
Cada cápsula gelatinosa mole contém:
colecalciferol (equivalente a 7.000UI).....7,00mg
Excipientes (*) .....q.s.p. 1 cápsula gelatinosa mole
(*) racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, amarelo de quinolina, vermelho ponceau, óxido de ferro amarelo, amarelo crepúsculo e água purificada.

DEFORCE® 50.000UI
Cada cápsula gelatinosa mole contém:
colecalciferol (equivalente a 50.000UI).....50,00mg
Excipientes (*) .....q.s.p. 1 cápsula gelatinosa mole
(*) racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, vermelho de cochonilha, óxido de ferro amarelo, vermelho ponceau e água purificada.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento, à base de vitamina D em altas dosagens, é indicado no tratamento auxiliar da desmineralização óssea na pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de vitamina D.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia
O uso clínico da vitamina D3 (colecalciferol) encontra-se muito bem suportado em extensa bibliografia para o tratamento da deficiência de vitamina D. A prevalência de hipovitaminose D tem sido relatada com grande frequência mesmo em regiões de baixa latitude, como em Recife, PE (região de clima predominantemente tropical úmido e com abundante luz solar durante a maior parte do ano), onde se observou que, em mulheres em pós-menopausa, a farta 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% das mulheres com 80 anos de idade. [1]
Um estudo realizado no estado de SP, que envolveu 250 idosos (média de 79 anos), demonstrou que 57% dos indivíduos apresentaram níveis plasmáticos de 25(OH)D inferiores a 20 ng/mL. [2]
Os valores de níveis séricos de 25(OH)D discutidos na literatura médica, baseados em estudos populacionais, com ênfase na homeostase do cálcio e na saúde óssea, variam de 20 a 32 ng/mL (50 a 80 nmol/L). Vários especialistas concordam que, para correção do hiperparatireoidismo secundário, redução do risco de quedas e fraturas e a máxima absorção de cálcio, o melhor ponto de corte de 25(OH)D seja o de 30 ng/mL (75 nmol/L). Dessa maneira, concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 20 ng/mL (50 nmol/L) são classificadas como deficiência; entre 20 e 29 ng/mL (50 e 74 nmol/L), como insuficiência e entre 30 e 100 ng/mL (75 e 250 nmol/L), como suficiência. 35 Portanto, concentrações séricas de 25(OH)D abaixo de 30 ng/mL (75 nmol/L) são consideradas por muitos como hipovitaminose D. Esses valores foram reconhecidos pela diretriz da Endocrine Society e aceitos pela Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (Consenso de 2014). [35]
A hipovitaminose D é uma 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 maior risco, devido à ingestão de alimentos pobre em Vitamina D, inadequada exposição solar e a relação idade-síntese de Vitamina D que diminui com o aumento da idade. Quantidade suficiente de Vitamina D3 melhora a força muscular e diminui o risco de quedas. [3]

Prevenção de quedas e fraturas em idosos
Inicialmente, o efeito protetor moderado de vitamina D no risco de fraturas foi atribuído principalmente a alterações na densidade mineral óssea (DMO). A vitamina D tem efeito direto na força muscular modulada por receptores específicos da vitamina D, presentes no tecido muscular humano. Miopatia por deficiência grave de vitamina D se apresenta como fraqueza e dor muscular, que é reversível com a suplementação de vitamina D. 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 de quedas, o que diminui o risco de fraturas através da prevenção destas quedas. Ensaios clínicos randomizados mostraram que a vitamina D reduziu a ocorrência de fraturas dentro de 8 a 12 semanas após o início do tratamento, outro achado consistente com benefícios da suplementação de vitamina D sobre a força muscular. [5, 29-31]
Uma equipe internacional de pesquisadores analisou os resultados de oito estudos com vitamina D, através de uma metanálise (n=2.426), a fim de avaliar a sua efetividade na prevenção de quedas entre indivíduos idosos (idade ≥65 anos). Os resultados mostraram que os benefícios da suplementação de vitamina D na prevenção de quedas dependiam da dose administrada. A suplementação com doses diárias de 700 UI a 1.000 UI de vitamina D reduziu a incidência de quedas em 19% a 26%. [30]
Esse efeito foi independente da idade, tipo de moradia ou suplementação adicional de cálcio. A suplementação de vitamina D não reduziu as quedas em 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 D. Resultados semelhantes foram observados por Kalyani e cols. (2010), através de uma revisão sistemática e metanálise (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).[31]
Em uma metanálise, observou-se que a vitamina D reduziu a incidência de fraturas vertebrais [risco relativo (RR) de 0,63, IC95% de 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. Os autores concluíram que a vitamina D em doses maiores do que 400 UI/dia diminui a incidência de fraturas vertebrais e também pode diminuir a de fraturas não vertebrais. [32]
Em revisão da 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 fraturas do quadril (RR=0,75, IC95%: 0,62-0,92) quanto em outras não vertebrais (RR=0,85, IC95%; 0,74-0,98), o que não foi evidenciado em pacientes mantidos na comunidade. [4]
Em um estudo com mulheres idosas, que tomaram 1.200 mg de cálcio e 800 UI de vitamina D_3 diariamente por 18 meses, verificou-se que houve uma redução de 43% no risco de fraturas do quadril e de 32% no de incidentes de fraturas não vertebrais. [33]
Em estudo realizado em uma comunidade de idosos (homens e mulheres), recebendo 1.000 mg de cálcio e 400 UI/dia de vitamina D_3, verificou-se que houve redução de 16% na incidência de fraturas. [34]

No Brasil, um estudo controlado por placebo em idosos mostrou também efeitos sobre a força muscular com a suplementação de vitamina D_3 na dose media de 3.700 UI/dia. O grupo tratado com vitamina D_3 por 6 meses apresentou um aumento significativo da força muscular dos membros inferiores, enquanto que o grupo que recebeu placebo não apresentou mudanças. [5]

Raquitismo e Osteomalácia

Segundo Menezes-Filho e cols., 2008, o raquitismo por falta de vitamina D ou ação deficiente da vitamina D pode ser tratado de diversas formas. [6] A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500 UI a 3.000 UI/dia) até a normalização da fosfatase alcalina sérica, da calcemia, da fosfatemia e do PTH plasmático. Pode-se utilizar também dose oral semanal de vitamina D_3 (15.000 UI) 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 200.000 UI em um único dia nos pacientes com difícil aderência ao tratamento.

Diversos estudos têm proposto esquemas diferentes de doses na suplementação de vitamina D na deficiência de vitamina D, inclusive no raquitismo. O aspecto mais importante da suplementação de vitamina D parece ser a dose cumulativa e não a sua frequência. [37]

Fatores de risco para deficiência de vitamina D e de raquitismo em crianças incluem a amamentação sem a suplementação de vitamina D, a hiperpigmentação da pele e deficiência maternal 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 incluem os efeitos potenciais sobre a densidade óssea e desenvolvimento do pico de massa óssea. [29]

Osteoporose

Adams e cols. (1999) acompanharam, durante 2 anos, 118 pacientes com osteopenia ou osteoporose. Em 18 pacientes, os níveis de 25(OH)D estavam muito baixos (<14 ng/mL). Doze desses pacientes foram submetidos a um tratamento com 50.000 UI de vitamina D, duas vezes por semana durante 5 semanas. Esse tratamento promoveu um aumento significativo dos níveis de 25(OH)D (+24,3±16,9 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 em pacientes com hipovitaminose promove rápido aumento da densidade óssea. [7]

Segurança

A vitamina

Em uma revisão sistemática feita por Hathcock e cols. (2007), foi evidenciada ausência de toxicidade em ensaios clínicos conduzidos com adultos saudáveis utilizando a vitamina D em doses iguais ou maiores que 10.000 UI. Os autores concluíram que o perfil de segurança demonstrado pela vitamina D permite o uso seguro de níveis de doses maiores do que os previamente reconhecidos. [25]

Em pacientes com câncer de mama com metástases ósseas, o tratamento com 10.000 UI de vitamina D, diariamente, durante 4 meses, não apresentou efeitos tóxicos. A toxicidade esperada, isto é, 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. [25]

Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade de 7,3±4.4 anos) de Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000 UI em dose dupla, com intervalo de 3 meses entre elas, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos. [26]

Em um estudo duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, de nove meses de duração, que incluiu 686 mulheres ambulatoriais com mais de 70 anos, os participantes receberam, por via oral, ou colecalciferol, na dose de 150.000 UI a cada 3 meses (n=353), ou placebo (n=333).

O tratamento com colecalciferol se mostrou seguro nessa dose, o que foi evidenciado pela ausência de eventos adversos a ele relacionados. [27]

A suplementação rápida de vitamina D é obrigatória em pacientes com deficiência da vitamina e que necessitam receber bifosfonatos 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 cujos níveis da vitamina D são incertos, o tratamento pode ser realizado de forma satisfatória com 50.000 UI mensais. [28]

Dezoito indivíduos com fibrose cística (FC) participaram de um estudo, recebendo uma dose total de 700.000 UI de vitamina D, dividida em 14 dias (50.000 UI/dia). Nenhum paciente apresentou 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 adequados de 25(OH)D em crianças e adultos jovens com FC. [23]

Em um estudo verificou-se que homens adultos que receberam 10.000 UI de vitamina D_3/dia, por mais de 5 meses, não demonstraram sinais de toxicidade.[25] No entanto, uma superdose tóxica de vitamina D com a sua suplementação é uma possibilidade real [38-40]. Isso poderia acontecer, por exemplo, com uma ingestão diária de uma dose igual ou superior a 40.000 UI da vitamina por um período prolongado. [8] A maioria dos estudos sugere que a intoxicação ocorra apenas quando doses superiores a 10.000 UI de vitamina D2 ou D3/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D >150ng/mL. [25]

Referências Bibliográficas

1. Bandeira F, et al. Vitamin D deficiency: A global perspective. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006; 50(4): 640-6.
2. Saraiva GL, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25-hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees, 34'S), Brazil. Osteoporos Int. 2005; 16(12): 1649-54.
3. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. Drugs Aging. 2007; 24(12): 1017-29.
4. Wannmacher L. Manejo racional da osteoporose: onde está o real benefício. In Uso Racional de Medicamentos. Temas selecionados ISSN 1810-0791, vol. 1, nº7, Brasília, 2004.
5. Moreira-Pfrimer LD, 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. Ann Nutr Metab. 2009; 54(4): 291-300.
6. Menezes Filho HC, et al. Raquitismos e metabolismo ósseo. Pediatria (São Paulo) 2008; 30(1): 41-55.
7. Adams JS, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. J Clin Endocrinol Metab. 1999; 84(8): 2729-30.
8. Holick M. Ressurection of vitamin D deficiency and rickets. J Clin Invest. 2006; 116(8): 2062-72.
9. Aljabri KS, et al. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. Ann Saudi Med. 2010; 30(6): 454-8.
10. Pittas AG, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92(6): 2017-29.
11. Rudnicki PM, et al. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. Diabetologia. 1997; 40(1): 40-4.
12. Schuch NJ, et al. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009; 53(5): 625-33.
13. Mitri J, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2011; 94(2): 486-94.
14. Sugden JA, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus and low vitamin D levels. Diabet Med. 2008; 25(3): 320-5.
15. Martini LA, et al. Vitamin D status and the metabolic syndrome. Nutr Rev. 2006; 64(11): 479-86.
16. Akcam M, et al. Bone mineral density in response to two different regimes in rickets. Indian Pediatr. 2006; 43(5): 423-7.
17. Hajjar V, et al. Does vitamin D deficiency play a role in the pathogenesis of chronic heart failure? Do supplements improve survival? Cleve Clin J Med. 2010; 77(5): 290-3.
18. Pfeifer M, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86(4): 1633-7.
19. Kulie T, et al. Vitamin D: an evidence-based review. J Am Board Fam Med. 2009; 22(6): 698-706.
20. Grant WB, et al. An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day. Recent Results Cancer Res. 2007; 174: 225-34.
21. Chen P, et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010; 121(2): 469-77.
22. Marques CD, et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. Rev Bras Reumatol. 2010; 50(1): 67-80.
23. Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA. 2004, 291(16): 1999-2006.
24. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
25. Hathcock JN, et al. Risk assessment for vitamin D. Am J Clin Nutr. 2007; 85(1): 6-18.

26. Tau C, et al. Twice single doses of 100,000 IU 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.
27. Glendenning P, et al. Effects of three monthly oral 150,000 IU 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.
28. Bacon CJ, et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. Osteoporos Int. 2009; 20(8): 1407-15.
29. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011, 96(7): 1911–30.
30. Bischoff-Ferrari HA, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009; 339:b3 692.
31. Kalyani RR, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2010; 58(7): 1299-310.
32. Papadimitropoulos E, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. Endocr Rev. 2002; 23(4): 560-9.
33. 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.
34. Larsen ER, et al. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. J Bone Miner Res. 2004; 19(3): 370-8.
35. Maeda SS et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab. 2014; 58(5): 411-433.
36. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al.; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(7): 1911-30.
37. MS, Secretária de Atenção à Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia. Portaria nº 451, de 29 de abril de 2016.
38. Araki T et al. Vitamin D Intoxication with Severe Hypercalcemia due to Manufacturing and Labeling Errors of Two Dietary Supplements Made in the United States. J Clin Endocrinol Metab, December 2011, 96(12): 3603–3608.
39. Marins TA et al. Intoxicação por vitamina D: relato de caso. einstein. 2014; 12(2): 242-4.
40. NIH Office of Dietary Supplements: Vitamin D — Health Professional Fact Sheet https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/ (acessado em 29/12/2016)

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D3 atua regulando positivamente a homeostasia do cálcio. É essencial para promover a absorção e utilização de cálcio e fosfato e para calcificação adequada dos ossos. A vitamina D3, o paratormônio e a calcitonina são os principais reguladores da concentração de cálcio no plasma. O mecanismo de ação da vitamina D3 na manutenção das concentrações normais de cálcio e fosfato está relacionado à facilitação da absorção destes íons no intestino delgado, potencializando sua mobilização nos ossos e diminuindo sua excreção renal. Estes processos servem para manter as concentrações plasmáticas de cálcio e fosfato em níveis ideais, essenciais à atividade neuromuscular normal, mineralização dos ossos e outras funções dependentes do cálcio.
A síntese fotoquímica da vitamina D3 (colecalciferol, D3) ocorre na pele, onde a provitamina D3 (7-deidrocolesterol) é convertida em pré-vitamina D3 (pré-D3) em resposta à exposição aos raios ultravioleta B (luz solar). A vitamina D3, obtida da isomerização da pré-vitamina D3, na camada basal da epiderme, ou da absorção intestinal de alimentos naturais, fortificados ou suplementos, liga-se a proteína de ligação da vitamina D (DBP) na corrente sanguínea e, assim, é transportada ao fígado. A vitamina D3 é hidroxilada pelas 25-hidroxilases (25-OHase) hepáticas. O 25-hidroxicolecalciferol resultante [25(OH)D3] é 1α-hidroxilado no rim pela 25-hidroxivitamina D3-1α-hidroxilase (1α-OHase). Isto dá origem ao secosteroide 1α,25(OH)2D3 (calcitriol) que tem diferentes efeitos em vários tecidos-alvos. A síntese de 1α,25(OH)2D3 é estimulada pelo paratormônio (PTH) e suprimida pelo Ca2+, Pi e pela própria 1α,25(OH)D3. A etapa limitante da taxa no catabolismo é a degradação da 25(OH)D3 e 1α,25(OH)2D3 à 24,25(OH)D3 e 1α,24,25(OH)2D3, respectivamente, que ocorre através da 24-hidroxilação pela 25-hidroxivitamina D 24-hidroxilase (24-OHase), codificada pelo gene CYP24A1. A 24,25(OH)D3 e a 1α,24,25(OH)2D3 são em seguida excretadas.

A vitamina D3 (colecalciferol), administrada por via oral, é rapidamente absorvida no intestino delgado, ligando-se, na corrente sanguínea às alfa-globulinas específicas (DBP) para o seu transporte. Sua eliminação é essencialmente por via renal e biliar.
Não existem dados sobre o tempo para concentração sérica máxima do colecalciferol após ingestão oral, assim como sobre a sua biodisponibilidade absoluta. A meia-vida de eliminação do colecalciferol é de 19 a 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser utilizado em pacientes que apresentam hipersensibilidade à vitamina D e aos demais componentes da fórmula.
É contraindicado também em pacientes que apresentam hipervitaminose D, elevadas taxas de cálcio ou fosfato na corrente sanguínea e também em casos de má formação óssea.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com aterosclerose, insuficiência cardíaca, hiperfosfatemia e insuficiência renal devem utilizar o medicamento sob orientação do médico, que avaliará a relação risco/benefício da administração da vitamina D. Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixo teor de cálcio, grandes quantidades de líquido e, se necessário, glicocorticoides.
A administração deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes com condições cardíacas preexistentes, arteriosclerose e insuficiência renal, em razão de uma potencial exacerbação relacionada aos efeitos da hipercalcemia persistente durante o uso terapêutico.
Uma avaliação cuidadosa deve ser realizada também em pacientes com: doença hepática; distúrbios disabsortivos; hiperfosfatemia, em razão do risco de calcificação metastática; suspeita de hipersensibilidade a pequenas doses de vitamina D; sarcoidose ou outra doença granulomatosa, devido a possível agravamento da hiperlipidemia (pois há um potencial para elevação dos níveis de LDL); osteodistrofia renal ou outras condições que requerem altas doses de vitamina D pura ou quando há uso concomitante de preparações contendo cálcio ou outras preparações vitamínicas contendo vitamina D ou análogos.

Gravidez - Categoria de risco A
Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.
Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação
A vitamina D, usada pela mãe que esteja amamentando, passa para o leite materno. Recomenda-se que o bebê amamentado seja monitorado quanto ao possível risco de hipercalcemia ou de outras manifestações clínicas de toxicidade da vitamina D.

Uso em idosos
Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto em pacientes idosos, uma vez que não foram relatados problemas com a ingestão de doses usuais de vitamina D recomendadas para idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição à luz solar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Antiácidos que contenham magnésio: a vitamina D pode aumentar a absorção de magnésio e levar à hipermagnesemia. *Evitar a combinação.*
- Hidróxido de alumínio: a vitamina D pode aumentar a absorção de alumínio e causar elevação dos níveis séricos de alumínio. *Evitar a combinação*.
- Sequestrantes de ácidos biliares (p.ex., colestiramina, colestipol): podem diminuir a absorção de vitamina D. Separar a administração desses agentes por várias horas para minimizar o risco potencial de interação. *Considerar modificação da terapia*.

- Calcifediol: o uso simultâneo com vitamina D pode aumentar, por efeito aditivo, o potencial tóxico de ambos os medicamentos. *Evitar a combinação*.
- Preparações que contenham cálcio: pode ocorrer aumento do risco de efeito adverso/tóxico da vitamina D. *Monitorar o tratamento*.
- Diuréticos tiazídicos: podem aumentar o risco hipercalcêmico de vitamina D. *Monitorar o tratamento*.
- Preparação que contenham fósforo em doses elevadas: pode haver aumento da absorção de fósforo, levando ao risco de hiperfosfatemia. *Evitar combinação*.
- Glicosídeos cardíacos (digitálicos): a vitamina D pode aumentar o efeito arritmogênico dos glicosídeos cardíacos. *Monitorar a terapia*.
- Danazol: pode aumentar o efeito hipercalcêmico da vitamina D. *Monitorar a terapia*.
- Óleo Mineral: pode diminuir a absorção da vitamina D. Evitar a administração concomitante desses agentes. Considerar a administração em separado, com intervalo de várias horas. *Monitorar os níveis plasmáticos de cálcio e considerar modificação da terapia*.
- Multivitaminas (com vitaminas A, D e E): Podem aumentar os efeitos adversos/tóxicos da vitamina D. *Evitar combinação*.
- Multivitaminas/Sais minerais (com vitaminas A, D, E e K): podem aumentar os efeitos adversos/tóxicos da vitamina D. *Evitar combinação*.
- Orlistat: pode diminuir a absorção da vitamina D. Monitorar resposta clínica, inclusive, níveis séricos de cálcio. Se, realmente esta combinação tiver que ser usada, considerar a administração de vitamina D duas horas antes ou após o orlistat. *Considerar mudança de terapia*.

Não há restrições específicas quanto à ingestão simultânea de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.
O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:
DEFORCE® 1.000UI: apresenta-se como cápsula gelatinosa mole no formato oval, na cor branca, contendo líquido oleoso amarelado.
DEFORCE ® 7.000UI: apresenta-se como cápsula gelatinosa mole no formato oval, na cor laranja, contendo líquido oleoso amarelado.
DEFORCE® 50.000UI: apresenta-se como cápsula gelatinosa mole no formato oval, na cor vermelha, contendo líquido oleoso amarelado.

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: a posologia varia em função da patologia a ser tratada e do nível sérico de 25(OH)D, SEMPRE A CRITÉRIO MÉDICO. (Vide item 2 “Dados de Eficácia e Segurança”).
As cápsulas gelatinosas moles de **Deforce®** devem ser utilizadas por via oral, ingeridas com quantidade suficiente de líquido. Não há estudos quanto aos efeitos de **Deforce®** (colecalciferol) administrado por vias que não a recomendada. Portanto, por segurança e para eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente pela via oral.
A posologia sugerida tem por objetivo manter os níveis séricos de 25(OH)D consistentemente acima de 30 ng/mL.

DEFORCE® 1.000UI: ingerir uma a duas cápsulas gelatinosas moles ao dia, preferencialmente, próximo às refeições.
DEFORCE® 7.000UI: ingerir uma cápsula gelatinosa mole por semana, preferencialmente, próximo às refeições.
DEFORCE® 50.000UI: ingerir uma cápsula gelatinosa mole por semana, preferencialmente, próximo às refeições.

Doses de Ataque - Aconselhadas quando a concentração sérica de 25(OH)D está abaixo de 20ng/mL: ingerir uma cápsula gelatinosa mole **Deforce® 7.000 UI** por dia ou uma cápsula gelatinosa mole de **Deforce® 50.000 UI** por semana, preferencialmente, próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou até que o nível sérico desejado de 25(OH)D seja atingido.
A resposta ao tratamento com vitamina D é muito variável. Portanto, diferentes esquemas posológicos podem ser prescritos, dependendo da patologia, do nível sérico de 25(OH)D e da resposta do paciente ao tratamento. Assim, a dosagem pode variar em uma faixa terapêutica entre 1.000 a 50.000 UI, com doses diárias, semanais ou mensais.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A vitamina D, na posologia recomenda, é muito bem tolerada e considerada bastante segura. As reações adversas relatadas com a vitamina D, salvo no caso de hipersensibilidade à vitamina D, estão relacionadas à ingestão de doses excessivas. Doses diárias de 10.000 UI a 20.000 UI em crianças e 60.000 UI em adultos, podem provocar sintomas tóxicos. Estes são consequência do estado de hipercalcemia.
No caso de hipersensibilidade à vitamina D, os sinais e sintomas apresentados são semelhantes aos dos efeitos tóxicos da vitamina D.
Ao classificar a frequência das reações adversas da vitamina D3, são utilizados os seguintes parâmetros:

Reações comuns (>1/100 e <1/10): secura da boca, cefaleia, polidipsia, poliúria, anorexia, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, dor muscular, prurido e perda de peso.

Reações raras (>0,01% e ≤0,1%): vômitos, dores abdominais, polidipsia, poliúria, diarreias e eventual desidratação. Com o uso prolongado de doses excessivas de vitamina D podem ocorrer: nefrocalcinose, insuficiência renal, hipertensão arterial e arritmias cardíacas. Efeitos dislipidêmicos, caracterizados pela redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol, têm sido observados quando a vitamina D é administrada isolada em mulheres pós-menopausadas.

Doses relativamente baixas podem produzir toxicidade em crianças pequenas hipersensíveis.
A hipervitaminose D é reversível com a descontinuação do tratamento, a menos que ocorra dano renal grave.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

São raros os casos de intoxicação por vitamina D. A vitamina D é muito bem tolerada e muito segura em doses bem maiores do que as necessárias para atingir os seus benefícios máximos. Não está claramente definido o limite superior de ingestão diária de vitamina D, necessário para causar toxicidade. Sua dose tóxica varia de pessoa para pessoa. Os casos publicados envolviam uma ingestão superior a 40.000 UI (1.000 mcg)/dia por, pelo menos, 1 mês.
O primeiro sinal de toxicidade de vitamina D é a hipercalciúria, que é assintomática. Segue-se a hipercalcemia. Nesta fase podem ser observados os seguintes sintomas: náuseas, vômitos, anorexia, polidipsia, constipação intestinal alternada com diarreia, cansaço, perda de peso, prurido, confusão mental, irritabilidade, hipertensão arterial e arritmias cardíacas. O cálcio pode se depositar em todo o organismo, especialmente nos rins, onde pode provocar lesões graves. Quando a função renal se deteriora, surgem proteinúria e aumento dos níveis séricos de ureia.
O tratamento consiste em interromper de imediato o suplemento de vitamina D e de cálcio, se este estiver também sendo usado e estabelecer uma dieta com baixo teor de cálcio para diminuir os efeitos da sua alta concentração no sangue. Oferecer tratamento sintomático e monitorar os níveis séricos de cálcio, fosfato e 25(OH)D, até a sua normalização. Aumentar a ingestão de líquidos ou, na sua impossibilidade, instituir a hidratação IV. O aumento da excreção de cálcio pode ser feita através de diurese forçada com soro fisiológico e furosemida IV.
No caso de toxicidade grave, o uso de corticosteroides (hidrocortisona, 100 mg/dia ou prednisona 20 mg/dia) pode ajudar no controle da hipercalcemia e hipercalciúria.

Agentes bifosfonatos, como pamidronato, 90 mg IV, têm sido utilizados com sucesso para tratar a hipercalcemia grave. Também foi usada a calcitonina intranasal ou subcutânea.
Está indicada a hemodiálise em pacientes com hipercalcemia grave que não responderem a outro tratamento.
Como é possível o aparecimento de arritmias cardíacas, é importante a monitoração cardíaca por ECG contínuo.
Monitorar também o sistema nervoso central e a função renal.
Em caso de convulsões, o tratamento deverá ser feito inicialmente com benzodiazepínico.
Desde que o estado de hipercalcemia não persista, a toxicidade por excesso de vitamina D pode ser corrigida sem sequelas. A hipercalcemia prolongada pode potencialmente causar a calcificação dos tecidos, inclusive o coração, pulmões e rins, com possíveis danos permanentes.

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

III. DIZERES LEGAIS

Nº de Registro M.S.: 1.5651.0073
Farmacêutica Responsável: Leticia Azadinho Amorim
CRF-RJ nº 18.465

Fabricado e Embalado por:
CATALENT BRASIL LTDA
Av. José Vieira, 446 Distrito Industrial Domingos Giomi – Indaiatuba / SP
Indústria Brasileira

Registrado por:
ZYDUS NIKKHO FARMACÊUTICA LTDA.
Estrada Governador Chagas Freitas, 340
Ilha do Governador – Rio de Janeiro - RJ
CNPJ: 05.254.971/0001-81
Indústria Brasileira

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 282 11 27

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/03/2019.

Histórico de Alteração da Bula

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da Petição/Notificação que Altera Bula			Dados das Alterações de Bulas		
Data do Expediente	**No. Expediente**	**Assunto**	**Data do Expediente**	**No. Expediente**	**Assunto**	**Itens de Bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
12/11/2019	-----	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	VERSÃO INICIAL	VP / VPS	1000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 1000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI CAPS GEL MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4