

# Myralis

**DPREV (coleciferol)**

**MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**COMPRIMIDO REVESTIDO**

**1.000 UI / 2.000 UI / 5.000 UI / 7.000 UI / 10.000 UI / 50.000 UI**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### DPREV

(colecalfiferol)

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 1.000 UI - embalagem com 30, 60, 90 ou 120 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 2.000 UI - embalagem com 30, 60, 90 ou 120 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 5.000 UI - embalagem com 8, 30 ou 60 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 7.000 UI - embalagem com 4, 8, 12, 30 ou 60 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 10.000 UI - embalagem com 4, 8, 12 ou 30 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 50.000 UI - embalagem com 4, 8, 12, 24 ou 48 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Colecalciferol (vitamina D3).....	1.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	2.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	5.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	7.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	10.000 UI
Colecalciferol (vitamina D3).....	50.000 UI

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, dióxido de titânio, macrogol, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**DPREV** é um medicamento a base de vitamina D3 (colecalfiferol), indicado para prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea (perda dos minerais do osso), tratamento auxiliar do raquitismo (depósito deficiente de cálcio nos ossos durante o crescimento), tratamento auxiliar da osteomalácia (alteração do depósito de minerais nos ossos que pode ocorrer no adulto e idoso) e prevenção no risco de quedas e fraturas.

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

#### PREVENÇÃO DE QUEDAS E FRATURAS

Uma equipe internacional de pesquisadores analisou os resultados de oito estudos, através de uma meta-análise (n = 2.426), a fim de avaliar a efetividade da vitamina D na prevenção de quedas entre os indivíduos mais velhos (com 65 anos ou mais). Os resultados mostraram que os benefícios da reposição de vitamina D na prevenção de quedas dependiam da dose adotada. A administração diária de 700 a 1.000 UI de vitamina D reduzia a queda 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. O uso de formas ativas de vitamina D (calcitriol e alfalcaldiol) não pareceu ser mais efetivo do que suplementos de 700 a 1.000 UI de colecalfiferol. As formas ativas de vitamina D custam mais e estão associadas com maior risco de hipercalcemia (níveis elevados de cálcio no sangue) do que a administração padrão de vitamina D. Para reduzir o risco de queda, recomenda-se uma dose diária de, pelo menos, 1.000 UI de vitamina D para indivíduos com 65 anos ou mais segundo os autores. Entretanto, doses superiores podem ser mais efetivas e devem ser estudadas.<sup>1</sup> Resultados semelhantes foram observados por Kalyani e cols. (2010), através de uma revisão sistemática e meta-análise (n = 18.068), que incluiu 17 ensaios clínicos randomizados, sendo 7 deles em uma análise *post-hoc*. 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 - 1.100 UI) ou a cada 4 meses (100.000 UI).<sup>2</sup>

A prevenção de fraturas e perda óssea em pessoas com mais de 50 anos foi alvo de uma meta-análise que incluiu 29 estudos randomizados (n = 63.897). Em estudos que relataram fratura como um resultado (17 estudos, n = 52.625), o tratamento com vitamina D foi associado com uma redução do risco de 12% nas fraturas de todos os tipos (razão de risco 0,88, IC 95% 0,83-0,95, valor P = 0,0004). Em estudos que relataram densidade mineral óssea como um resultado (23 ensaios, n = 41.419), o tratamento foi associado com uma taxa reduzida de perda óssea de 0,54% (0,35-0,73; valor P < 0,0001) no quadril e 1,19% (0,76-1,61%, valor P < 0,0001) na coluna vertebral. A redução do risco de fratura foi significativamente maior (24%) em ensaios em que a taxa de adesão foi alta (valor P < 0,0001). O efeito do tratamento foi melhor com doses de vitamina D maiores que 800 UI comparado a doses inferiores a 800 UI (0,84 vs 0,87, valor P = 0,03). As evidências suportam o uso de vitamina D na prevenção de quedas e fraturas nessa população. Segundo os autores, para se obter efeitos com o tratamento, as doses mínimas devem ser de 800 UI, sendo que doses mais altas podem apresentar resultados ainda melhores.<sup>1</sup>

Um ensaio clínico randomizado (ECR) que comparou três posologias diferentes em mulheres idosas com fratura de quadril prévia (1.500 UI por dia, 10.500 UI por semana e 45.000 UI por mês) demonstrou que os três grupos de tratamento apresentaram aumento dos níveis séricos de 25OHD semelhantes. A administração de 1.000 UI/dia em uma população de idosos institucionalizados da cidade de São Paulo elevou, ao fim de 3 meses, 7,4 ng/mL a média de 25OHD do grupo tratado. Dessa forma, sempre que se suspeita ou se constata um quadro de insuficiência (valores < 20 ng/mL), é recomendado realizar por 2 ou 3 meses um esquema com dose de ataque, com doses superiores a 1.000 UI/dia e que, também, podem ser prescritas a intervalos semanal ou mensal, até que as concentrações plasmáticas atinjam valores adequados (> 30 ng/mL). Somente a partir deste momento é que as doses de manutenção (1.000 UI/dia) estão indicadas.<sup>3,4</sup>

No Brasil, efeitos sobre a força muscular também foram encontrados com a administração de Vitamina D<sub>3</sub> na dose média de 3.700 UI/dia em idosos, quando o grupo tratado por 6 meses apresentou aumento significativo da força muscular de membros inferiores. O grupo que recebeu placebo não apresentou mudanças.<sup>5</sup>

#### 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. A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500 a 3.000 UI/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<sub>2</sub> (50.000 UI) ou de vitamina D<sub>3</sub> (15.000 UI) durante 8 semanas, devendo-se repetir o tratamento caso a 25OHD plasmática permaneça inferior a 20 ng/mL. O tratamento adequado promove melhora sintomática em poucas semanas. O calcidiol plasmático deve ser mantido em níveis superiores a 20 ng/mL e, idealmente, superior a 30 ng/mL, em que se consegue maior redução do PTH

plasmático. O desaparecimento do espessamento metafisário ocorre por volta de 6 meses de tratamento, enquanto a correção das deformidades pode levar até 2 anos, podendo ser persistente e, nesse caso, demandar cirurgia corretiva.<sup>6</sup>

Em outro estudo turco, a variável densidade mineral óssea (DMO) foi avaliada em resposta a dois esquemas posológicos diferentes, administrados em crianças com raquitismo nutricional deficientes em vitamina D. Dez pacientes (Grupo 1) foram tratados com uma dose única de 600.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> oral e outros dez pacientes (Grupo 2) foram tratados com 20.000 UI/dia por via oral de vitamina D<sub>3</sub> por 30 dias. A DMO foi medida na coluna lombar duas vezes em todas as crianças antes do tratamento e no dia 31 após o início do tratamento. Os aumentos da DMO, após o tratamento, em relação aos níveis pré-tratamento, foram estatisticamente significativos em ambos os grupos (valor P = 0,005 no Grupo 1 e valor P = 0,047 para o Grupo 2). Os incrementos de DMO foram estatisticamente semelhantes entre os grupos 1 e 2 (valor P = 0,096). O estudo sugere que estes dois regimes de tratamento diferentes oferecem eficácia semelhante.<sup>7</sup>

## DESMINERALIZAÇÃO ÓSSEA/OSTEOPOROSE

Em um estudo randomizado e duplo-cego que comparou respostas a três regimes de altas doses de vitamina D<sub>3</sub> em idosos, sessenta e três idosos foram randomizados a três esquemas de administração de vitamina D: A - dose de ataque de 500.000 UI, B - dose de ataque de 500.000UI + 50.000 UI/mês e C - dose de 50.000 UI/mês. Os grupos A e B mostraram aumento mensal em 25OHD de 23,2 ±11,1 ng/mL (58 ±28 nmol/L). Depois disso, os níveis, gradualmente, se estabilizaram em platôs de 27,6 ±2,0 ng/mL (69 ±5 nmol/L) e 36,4 ±1,6 ng/mL (91 ±4 nmol/L), respectivamente. No grupo C, a 25OHD atingiu um patamar de, aproximadamente, 32,0 ±8,0 ng/mL (80 ±20 nmol/L) em 3-5 meses. Não houve alterações nas concentrações séricas de cálcio. Altas doses de vitamina D<sub>3</sub> promoveram normalização dos níveis de 25OHD com rapidez e segurança em idosos. A dosagem mensal é igualmente eficaz e segura, no entanto, necessita de 3 a 5 meses para alcançar os mesmos níveis de 25OHD das doses maiores.<sup>8</sup>

Ish-Shalom e cols (2008) realizaram um estudo para avaliar se o tratamento com vitamina D<sub>3</sub> é capaz de produzir efeitos diferentes quando administradas diariamente, semanalmente ou mensalmente. Foram recrutadas 48 mulheres com idade média de 81 anos (± 8 anos), que haviam sido submetidas a cirurgia para reparar a fratura de quadril e foram randomizadas a receber o tratamento com vitamina D<sub>3</sub> em 1.500 UI diariamente, 10.500 UI semanalmente ou 45.000 UI a cada 28 dias. A avaliação primária foi realizada através da concentração sérica de 25OHD. Os resultados mostraram que as concentrações séricas basais de 25OHD para os grupos que receberam doses diárias, semanais e mensais foram, respectivamente, 15,13 ±6,9; 15,7 ±10,1 e 16,2 ±10,1 ng/mL. Após 7 dias, foi observado um aumento significativo em todos os grupos de estudo em relação a este parâmetro (valor P <0,001). No primeiro dia após a dose mensal, tanto o 25OHD, quanto o 1,25-dihidroxitamina D aumentaram significativamente (valor P <0,012 cada), enquanto estes não mudaram significativamente no dia seguinte às doses diárias ou semanais. Após 2 meses, as doses diárias, semanais e mensais aumentaram os níveis séricos de 25OHD, respectivamente, 33,2 ±8,5; 29,2 ±8,9 e 37,1 ±10,3 ng/mL. Não houve diferenças significativas entre os grupos avaliados. Os autores concluíram que o tratamento com vitamina D pode ser realizada com frequências diferentes para cada paciente em específico, podendo ser realizadas com doses diárias, semanais ou mensais. Portanto, a escolha da frequência da dose pode ser baseada na abordagem de um indivíduo para o tratamento com vitamina D a longo prazo.<sup>9</sup>

Rossini e cols (2012) realizaram um estudo prospectivo e intervencional para avaliar o impacto de uma única administração de vitamina D<sub>3</sub> em pacientes idosos. Um total de 12 participantes (08 mulheres e 04 homens com idade média de 76 anos ± 3) receberam uma única administração oral de 600.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>. Amostras de sangue foram coletadas durante o baseline e nos dias 1, 3, 7, 14, 30, 60 e 90 após a administração do suplemento. Um total de 24 participantes foram recrutados e utilizados como controles, sem a realização de intervenções. Alterações nos níveis séricos de 25OHD, 1,25-dihidroxitamina D, PTH, telopéptido terminal C de colágeno tipo I, N-tetrapeptídeo reticulado de colágeno tipo I, osteocalcina e fosfatase alcalina específica dos ossos foram avaliados em cada uma das coletas de amostras sanguíneas realizadas durante o estudo. Os resultados não mostraram alterações no 25OHD e no turnover ósseo dos participantes do grupo controle. Nos participantes que receberam o suplemento, o 25OHD sérico atingiu um pico de incremento para 67,1 ±17,1 ng/mL (valor P <0,001). Posteriormente houve uma redução lenta para 35,2 ±5,8 ng/mL (versus valor basal de 21,7 ±5,6 ng/mL, valor P <0,01). A concentração média de PTH sérica reduziu na ordem de 25% a 50% e a 1,25-dihidroxitamina D no soro aumentou de 25% a 50%. As concentrações séricas de telopéptido terminal C de colágeno tipo I e N-tetrapeptídeo reticulado de colágeno tipo I aumentaram significativamente no 1º dia após a administração (valor P <0,01), atingindo um pico máximo superior a 50% no 3º dia após a administração, com redução gradual até o 90º dia. A osteocalcina sérica aumentou ligeiramente nos primeiros 3 dias e declinou gradualmente até o 60º dia. Não foram observadas alterações na fosfatase alcalina específica dos ossos. Com base nestes dados, os autores concluíram que grandes doses de vitamina D podem ser associadas a aumentos agudos nos telopéptido terminal C de colágeno tipo I e N-tetrapeptídeo reticulado de colágeno tipo I, que podem ser utilizados para obter uma resposta eficaz no tratamento ou na prevenção da deficiência de vitamina D.<sup>10</sup>

Tanzy, Pauline & Camacho (2011) realizaram uma revisão retrospectiva de dados para avaliar a taxa de redução do turnover ósseo com terapias a base de vitamina D<sub>3</sub> e avaliar a utilidade clínica da fosfatase alcalina específica dos ossos no monitoramento da resposta ao tratamento. Foram avaliados os prontuários médicos de pacientes com osteopenia e/ou osteoporose diagnosticados entre 2002 e 2009. Um coorte de mulheres pós-menopausadas com escores de quadril ou coluna vertebral de menos de -1, creatinina sérica normal e nenhuma terapia prévia com vitamina D ou bisfosfonatos foi selecionado para este estudo e divididos em um grupo com deficiência de vitamina D (n = 29) e níveis normais de vitamina D (n = 13). Os pacientes deficientes de vitamina D receberam altas doses de vitamina D, sendo que aqueles que apresentavam níveis séricos normais da vitamina receberam bisfosfonatos, ambos administrados pela via oral. Os níveis basais da fosfatase alcalina específica dos ossos foram avaliados antes do tratamento e após 1 ano do mesmo. Diversos regimes de tratamento foram observados durante a análise dos prontuários; vitamina D<sub>3</sub> 50.000 UI (01 vez por semana, por um período indeterminado) (n = 14), vitamina D<sub>3</sub> 50.000 UI (01 vez por semana, durante 12 semanas e após, 01 vez ao mês) (n = 01), Vitamina D<sub>3</sub> 50.000 UI (01 vez por semana, de 08 a 12 semanas e após 01 vez a cada 02 semanas) (n = 04), vitamina D<sub>3</sub> 50.000 UI (01 vez a cada 02 semanas) (n = 02), vitamina D<sub>3</sub> 1.000 UI diariamente (n = 03), calcitriol 0,25 ou 0,50 µg diariamente (n = 04). Os participantes que apresentavam níveis satisfatórios de vitamina D receberam alendronato ou risedronato pela via oral. Os dados demográficos dos participantes não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. A maioria dos pacientes estavam fazendo uso de cálcio durante o período de baseline. Embora não significativa, um número maior de mulheres com deficiência de vitamina D apresentavam um histórico de tabagismo, em comparação com os pacientes com níveis normais da vitamina. Os resultados mostraram que o grupo que recebeu tratamento com vitamina D (deficientes de vitamina D) obteve uma redução de 26,7% nos níveis séricos da fosfatase alcalina específica dos ossos em comparação aos valores basais (valor P <0,01). A terapia no grupo de pacientes que recebeu os bisfosfonatos (níveis normais de vitamina D) apresentou uma redução de 32,7% nos valores séricos da fosfatase alcalina específica dos ossos em comparação aos valores basais (valor P = 0,01). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre ambos os grupos após o tratamento dos pacientes deficientes e da manutenção dos pacientes não deficientes de vitamina D (6,74 ± 6,48 µg/L e 8,72 ± 9,94 µg/L, valor P = 0,45). Com base nestes dados, os autores concluíram que a terapia com altas doses de vitamina D pode apresentar benefícios do tratamento de indivíduos com deficiência de vitamina D, chegando a valores similares aos obtidos com a administração dos bisfosfonatos orais em indivíduos com níveis normais de vitamina D. Os autores também informaram que a eficácia dos tratamentos contra a osteopenia e a osteoporose pode ser mensurada pelos níveis séricos da fosfatase alcalina específica dos ossos.<sup>11</sup>

Em 2011, Holick e cols. elaboraram uma diretriz da Sociedade Americana de Endocrinologia sobre a prática clínica para avaliação, tratamento e prevenção da deficiência de vitamina D, na qual, através de uma revisão sistêmica, foram localizados diversos estudos envolvendo o uso da vitamina D para várias condições clínicas e posologias, conforme resumo na tabela abaixo:<sup>12</sup>

Autor	Patologia	Idade	Dose
Ministério da Saúde (2016)	Raquitismo / osteomalácia por deficiência de vitamina D	<1 mês	1.000 UI/ dia
		1 – 12 meses	1.000 – 5.000 UI/dia
		Crianças	5.000 UI/dia
		Adultos	50.000/ semana por 6 a 12 meses seguido por 800 a 1.000 UI/dia
Ish-Shalom (2010)	Raquitismo / osteomalácia por deficiência de vitamina D	Adultos	1.500 UI/dia ou 10.500UI/ semana ou 45.000 UI/mês*
Tau et al. (2006)	Prevenção de deficiência de vitamina D	Crianças (idade = 7,3 ± 4,4 anos)	100.000 UI em dose dupla com intervalo de 3 meses entre cada dose
Glendenning et al. (2011)	Prevenção de quedas e fraturas	Mulheres pós-menopausa (idade = 76,7 ± 4,1 anos)	150.000 UI a cada 3 meses
Bacon et al. (2009)	Deficiência de vitamina D	Idosos	500.000 UI em dose única ou Dose inicial de 500.000 UI + 50.000UI/mês UI ou 50.000UI/mês
Hollick et al. (2011)	Deficiência de vitamina D	0 – 12 meses	2.000 UI/ dia ou 50.000 UI/ semana (durante 6 semanas) seguidos de 400 – 1000 UI/dia
		1 – 18 anos	2.000 UI/dia ou 50.000 UI/semana (durante 6 semanas) seguidos de 600 – 1000 UI/dia
		> 18 anos	50.000 UI/semana por 8 semanas ou 6.000UI/dia (até normalizar os níveis de 25OHD + manutenção de 1.500 – 2.000 UI/dia
Hollick et al. (2011)	Deficiência de vitamina D (obesos/ síndromes de má absorção/ usuários de medicamentos que afetam o metabolismo da vitamina D)	-	6.000 – 10.000 UI/dia até alcançar níveis satisfatórios de 25OHD + manutenção de 3.000 – 6.000 UI/dia
Wanner et al. (2006)	Fibrose Cística	-	1.400.000 UI dividida em 4 semanas

\* Todos os esquemas posológicos demonstraram resultados semelhantes em relação à normalização nos níveis de 25OHD.

## SEGURANÇA

Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade = 7,3 ±4,4 anos) residentes em Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000 UI em dose dupla de D3, com intervalo de 3 meses entre elas, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos.<sup>13</sup>

Um estudo de nove meses de duração e com delineamento randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e incluiu 686 mulheres ambulantes com mais de 70 anos. Os participantes receberam, por via oral, colecalciferol na dose de 150.000 UI a cada 3 meses (n = 353) ou placebo (n = 333). O tratamento se mostrou seguro nessa dosagem, o que foi evidenciado pela ausência de eventos adversos relacionados.<sup>14</sup>

A reposição rápida de vitamina D é obrigatória em pacientes com deficiência que 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 50.000 UI mensais.<sup>9</sup>

Dezoito indivíduos com fibrose cística participaram do estudo, recebendo tratamento de 700.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>, dividido em 14 dias (50.000 UI/dia). Nenhum paciente apresentou valores considerados altos de 25OHD (100 - 150 ng/mL) ou tóxicos (> 150 ng/mL). Os resultados demonstram que doses elevadas de vitamina D constituem uma estratégia eficaz para atingir níveis terapêuticos de 25OHD em crianças e adultos jovens com fibrose cística.<sup>15</sup>

Em outro estudo prospectivo, realizado em pacientes com fibrose cística, foi utilizada uma alta dose de 1.400.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> em 4 semanas (350.000 UI/semana). O tratamento se mostrou seguro e eficaz nessa população.<sup>16</sup>

Uma overdose tóxica de vitamina D com o tratamento é uma possibilidade real, embora em geral, isso represente a ingestão diária de uma dose igual ou superior a 40.000 UI da vitamina por período prolongado. Não há registros sobre a toxicidade da vitamina D induzida pelo sol.<sup>17</sup>

Existe alguma preocupação de que o aumento das necessidades de ingestão de vitamina D aumente o risco de intoxicação em crianças e adultos. No entanto, deve ser referido que a intoxicação por vitamina D é extremamente rara, sendo, majoritariamente, provocada por uma ingestão excessiva, de altas doses de suplementos que contêm vitamina D. Um estudo registrou que homens adultos que receberam 10.000 UI de vitamina D<sub>3</sub>/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 10.000 UI de vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25OHD >150 ng/mL.<sup>18</sup>

Cinquenta e nove pacientes internados com deficiência de vitamina D [25OHD no soro <20 ng/mL] foram inscritos num estudo prospectivo, randomizado e de rótulo aberto. Os participantes foram inscritos randomicamente num regime de dose alta de colecalciferol 50.000 IU diárias por 10 dias ou um regime de 3 meses de dose baixa contínua de colecalciferol em 3.000 IU diárias por 30 dias, seguidas por 1.000 IU diárias por 60 dias. Os aumentos médios no 25OHD no soro foram semelhantes tanto nos grupos de dose alta como nos de dose baixa. Não houve diferença significativa na proporção de indivíduos que mantiveram as concentrações de 25OHD no soro maiores do que 50 nmol/L entre os grupos de dose alta e baixa. Ocorreu hipercaleiúria (cálcio urinário maior que 7,5 mmol/dia) em três pacientes (dois de dose baixa, um de dose alta), enquanto a insuficiência renal piorou em um paciente. Nenhum paciente desenvolveu hipercalemia (cálcio corrigido maior que 2,6 mmol/L), toxicidade à vitamina D (25OHD < 80 ng/mL) ou nefrolitíase durante o estudo. Os pesquisadores concluíram que tanto o regime de colecalciferol por 10 dias em dose alta como o de 3 meses em dose baixa aumentaram, de forma eficaz, o 25OHD no sangue até dentro da faixa normal. O regime de alta dose pode ser uma alternativa eficaz e barata para pacientes com deficiência de vitamina D.<sup>19</sup> As contraindicações para adequação do status de vitamina D são bastante escassas.

## GRUPOS DE RISCO

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os grupos de risco para Hipovitaminose D e que se beneficiam com a manutenção de valores entre 30 e 60 ng/mL.<sup>20</sup>

Idosos – acima de 60 anos;	Osteoporose (primária e secundária);	Síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal;
Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes;	Doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo;	Medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes;
Gestantes e lactantes;	Doença Renal Crônica;	Neoplasias Malignas;
Sarcopenia;	Diabetes;	Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar*;
Obesidade*;	Indivíduos com pele escura*.	--

\* Situações em que a dosagem está indicada, mas não existem evidências para a manutenção de valores acima de 30 ng/ml

## Referências Bibliográficas:

1. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61.
2. Kalyani RR, Stein B, Valiyil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Jul;58(7):1299-310.
3. Pedrosa MAC, Lazaretti-Castro M. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. *Arq Bras Endocrinol Metab* [serial on the Internet]. 2005 Aug;49(4): 495-502.
4. Canto-Costa MH, Kunii I, Hauache OM. Body fat and cholecalciferol supplementation in elderly homebound individuals. *Braz J Med Biol Res.* 2006 Jan;39(1):91-8.
5. Moreira-Pfrimer LD, Pedrosa MA, Teixeira L, Lazaretti-Castro M. 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, Nuvarte S, Durval D. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatria (São Paulo)*; 30(1): 41-55, 2008.
7. Akcam M, Yildiz M, Yilmaz A, Artan R. Bone mineral density in response to two different regimes in rickets. *Indian Pediatr.* 2006 May;43(5):423-8.
8. Bacon CJ, Gamble GD, Horne AM, Scott MA, Reid IR. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int.* 2009 Aug;20(8):1407-15.
9. Ish-Shalom, S., Segal, E., Salganik, T., Raz, B., Bromberg, I. L., & Vieth, R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D3 in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2008, 93(9), 3430-3435.
10. Rossini, M., Gatti, D., Viapiana, O., Fracassi, E., Idolazzi, L., Zanoni, S., & Adami, S. Short-term effects on bone turnover markers of a single high dose of oral vitamin D3. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2012, 97(4), E622-E626.
11. Tanzy, M., & Camacho, P. Effect of vitamin D therapy on bone turnover markers in postmenopausal women with osteoporosis and osteopenia. *Endocrine Practice*, 2011, 17(6), 873-879.
12. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30.
13. Tau C, Ciriani V, Scaiola E, Acuña M. 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 Mar;103(3-5):651-4.
14. Glendenning P, Zhu K, Inderjeeth C, Howat P, Lewis JR, Prince RL. 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.* 2011
15. Boas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009 Jul;8(4):270-2.
16. Wanner TJ, Lechtzin N, Davis ME, Watts S, Podliska MZ, Boyle MP, Merlo CA. Very high dose ergocalciferol is effective in correcting vitamin D deficiency in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2006;29:392 apud Boas SR, Hageman JR, Ho LT, Liveris M. Very high-dose ergocalciferol is effective for correcting vitamin D deficiency in children and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009 Jul;8(4):270-2.
17. Holick M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest* 116:2062-2072; 2006.
18. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, Sato EI, Lazaretti-Castro M. Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. *Osteoporos Int.* 2009 Mar;20(3):427-33.
19. Hackman KL, Gagnon C, Briscoe RK, Lam S, Anpalahan M, Ebeling PR. Efficacy and safety of oral continuous low-dose versus short-term high-dose vitamin D: a prospective randomised trial conducted in a clinical setting. *Med J Aust.* 2010 Jun 21;192(12):686-9.
20. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial & Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D, 2018.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma molécula pertencente à classe dos esteroides, portanto, lipossolúvel. Sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, é considerada um hormônio complexo, que não só participa da homeostase do cálcio, mas também exerce muitas outras funções em diversos órgãos, incluindo a regulação do crescimento e da diferenciação celular. A principal fonte de vitamina D no ser humano é sua produção na própria pele, catalisada pelos raios ultravioleta B (UVB). Em geral, o termo “vitamina D” refere-se, coletivamente, a duas moléculas muito parecidas. A primeira, vitamina D3, também conhecida como colecalciferol, é produzida na pele a partir de um produto residual do colesterol, o 7-deidrocolesterol, em resposta aos raios UVB (ultravioleta B). A segunda, vitamina D2 ou ergocalciferol, é derivada de um esteroide vegetal similar e apresenta pequenas diferenças estruturais em relação à D3. As fontes alimentares desse nutriente são bastante limitadas, restringindo-se, quase que exclusivamente, à carne de peixes gordurosos de água fria como o salmão selvagem, o atum e o bacalhau.

Tanto a D2 quanto a D3 são metabolicamente inativas. Estas formas, tanto quando produzidas na pele como quando ingeridas em alimentos, caem na circulação sanguínea e são transportadas por uma globulina específica (globulina ligadora de Vitamina D) até o fígado, onde sofrem hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25OHD ou calcidiol. A maioria da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D e constituem o principal método de investigação laboratorial da hipovitaminose D. Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

# Myralis

As ações biológicas mais largamente estudadas da vitamina D envolvem a homeostase mineral e a saúde óssea, no entanto, recentemente, foi reconhecido que essa vitamina possui uma ampla gama de atividades biológicas que vão além destas funções. Estudos epidemiológicos têm associado a carência em vitamina D a certos tipos de doenças, entre elas, alguns tipos de câncer, doenças autoimunes e, até mesmo, infecciosas. Além disso, muitas das reações fisiológicas relacionadas à vitamina D, confirmadas tanto em laboratório quanto em testes clínicos, são otimizadas quando concentrações de 25OHD circulantes são mais elevadas do que a média. O principal indicador das reservas corporais de vitamina D é a concentração sérica de 25OHD, que tem meia-vida biológica de aproximadamente 3 semanas no organismo humano. Entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais ainda são motivo de discussão na literatura. Além da dosagem de 25OHD, o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário também tem sido considerado um marcador de suficiência de vitamina D.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

**Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D3 não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D3, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D3.

Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticoides. O monitoramento dos níveis plasmáticos de 25OHD devem ser realizados periodicamente (a critério médico) para possíveis ajustes posológicos.

Uso em idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**ATENÇÃO:** Não administrar uma quantidade de comprimidos superior à quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns antiepiléticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. Os corticosteroides, como a prednisona, frequentemente prescritos para reduzir os processos inflamatórios, podem reduzir a absorção de cálcio e consequentemente prejudicar o metabolismo da vitamina D. Estes medicamentos, quando utilizados a longo prazo, podem contribuir para a perda de massa óssea e induzir ao desenvolvimento da osteoporose. Os medicamentos indicados para a perda de peso (como o orlistate) e para a redução do colesterol (como a colestiramina) podem reduzir a absorção de vitamina D e de outras vitaminas lipossolúveis.

O uso concomitante de **DPREV (colecalfiferol)** com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Os anticonvulsivos e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

Este medicamento é válido por 24 meses após a 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.**

DPREV (colecalfiferol) nas concentrações de 1.000 UI, 2.000 UI, 5.000 UI, 7.000 UI, 10.000 UI e 50.000 UI encontram-se na forma de comprimido revestido, circular, liso, biconvexo, de coloração branca a levemente amarelada.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Comprimidos revestidos:** deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de **DPREV (colecalfiferol)** administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

A administração dos comprimidos deve ocorrer com o auxílio de um copo de água ou outro líquido em quantidade suficiente para auxiliar na sua deglutição.

A dose e a posologia de uso de **DPREV (colecalfiferol)** devem ser definidas A CRITÉRIO MÉDICO, de acordo com a condição clínica, os níveis séricos de 25OHD (vitamina D) de cada paciente e a presença ou não do mesmo nos grupos de risco e a necessidade ou não do uso de doses de ataque ou manutenção, respeitando sempre as faixas terapêuticas definidas pelos estudos de eficácia e segurança. A dosagem pode variar de 1.000UI a 50.000

# Myralis

UI. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos de 25OHD periodicamente após o início do tratamento e adequação da dose assim que os níveis desejados de 25OHD forem atingidos. O uso de suplementos de cálcio pode ser necessário, devendo o médico avaliar a necessidade ou não de uso deste.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Apesar de não haver a descrição da frequência com que ocorrem as reações adversas na literatura, os seguintes casos foram observados quando ocorre a hipervitaminose D (níveis séricos maiores que 100 ng/mL): secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido, perda de peso, gosto metálico, hipercalcúria, hipercalcemia, nefrocalcinose ou calcinose vascular e pancreatite. Entretanto cabe ressaltar que esses casos são observados após administração de doses elevadas durante longos períodos contínuos.

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

## 10. SUPERDOSE

Na ocorrência de superdosagem a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte e buscando auxílio médico. A intoxicação por vitamina D ocorre quando altas doses foram ingeridas inadvertida ou intencionalmente. A vitamina D tem baixo risco de toxicidade, em um estudo foi utilizada a dose a 10.000UI por dia por cinco meses e não houve toxicidade.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientação.**

## III - DIZERES LEGAIS

Registro M.S: 1.1462.0027

**Registrado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011  
CEP: 13864-304 - Aguai/SP  
CNPJ: 17.440.261/0001-25  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Valinhos-SP  
Indústria Brasileira

Para a concentração de 7.000 UI:

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Valinhos-SP  
Indústria Brasileira

ou

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Aguai-SP  
Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

 **0800 771 2010**  
sac@myralis.com.br  
www.myralis.com.br



**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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/05/2019	gerado após o peticionamento	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2018	0843112/18-4	11197 - ESPECÍFICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	18/02/2019	Dizeres Legais	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8
05/11/2019	3043211/19-1	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8



# Myralis

									7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8
06/04/2021	1315205/21-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/11/2020	4140771/20-7	1886 - ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	22/02/2021	Apresentações Reações Adversas (VPS) Dizeres Legais	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12

# Myralis

									10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48
27/10/2021	4255740/21-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/07/2021	2956699/21-1	10248 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	27/09/2021	Dizeres Legais	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8

# Myralis

									10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48
15/03/2023	0258203/23-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	17/05/2022	2782034/22-3	10207 – ESPECÍFICO – Atualização de especificação e método analítico	07/11/2022	Aspecto do produto, no item 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4

# Myralis

									10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48
14/09/2023	0976392/23-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	08/11/2022	4914379/22-4	11362 - ESPECÍFICO - comprovação de segurança e eficácia - RDC 242/2018	23/08/2023	VP: Composição / Itens 1, 2, 3, 4, 6 e 8 VPS: Composição / Itens 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 e 9	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60

# Myralis

									10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48
01/12/2023	N/A	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30

# Myralis

									7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

# Myralis

**DPREV (coleciferol)**

**MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**COMPRIMIDO REVESTIDO**

**4.000 UI**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**DPREV** (colecalférol)

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 4.000 UI - embalagem com 4, 8, 30, 60 ou 90 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

colecalférol (vitamina D3) ..... 4.000 UI

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, dióxido de titânio, macrogol, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**DPREV** é um medicamento a base de vitamina D3 (colecalférol) indicado para prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea (perda dos minerais do osso), do raquitismo (depósito deficiente de cálcio nos ossos durante o crescimento), osteomalácia (alteração do depósito de minerais nos ossos que pode ocorrer no adulto e idoso) e prevenção no risco de quedas e fraturas.

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Kalyani e cols. (2010) observaram através de uma revisão sistemática e meta-análise (n = 18.068), realizada com 17 ensaios clínicos randomizados, sendo 7 deles em uma análise post-hoc uma redução 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 ou periódicas (4 em 4 meses), variando entre a dose mínima de 800 UI a 100.000 UI, sendo todas com eficácia similar e bom perfil de tolerabilidade.<sup>1</sup>

A prevenção de fraturas e perda óssea em pessoas com mais de 50 anos foi alvo de uma meta-análise que incluiu 29 estudos randomizados (n = 63.897). Em estudos que relataram fratura como um resultado (17 estudos, n = 52.625), o tratamento com vitamina D foi associado com uma redução do risco de 12% nas fraturas de todos os tipos (razão de risco 0,88, IC 95% 0,83-0,95, valor P = 0,0004). Em estudos que relataram densidade mineral óssea como um resultado (23 ensaios, n = 41.419), o tratamento foi associado com uma taxa reduzida de perda óssea de 0,54% (0,35-0,73; valor P < 0,0001) no quadril e 1,19% (0,76-1,61%, valor P < 0,0001) na coluna vertebral. A redução do risco de fratura foi significativamente maior (24%) em ensaios em que a taxa de adesão foi alta (valor P < 0,0001). O efeito do tratamento foi melhor com doses de vitamina D maiores que 800 UI comparado a doses inferiores a 800 UI (0,84 vs 0,87, valor P = 0,03). As evidências suportam o uso de vitamina D na prevenção de quedas e fraturas nessa população. Segundo os autores, para se obter efeitos com o tratamento, as doses mínimas devem ser de 800 UI, sendo que doses mais altas podem apresentar resultados ainda melhores.<sup>2</sup>

Bischoff-Ferrari e cols (2010) realizaram uma revisão sistêmica/meta-análise baseado em ECR's para avaliar os benefícios e riscos da administração de doses mais altas e níveis de 25OHD alcançados contra qualquer risco associado. Com base em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos (ECR's), oito para quedas (n = 2.426) e 12 para fraturas não vertebrais (n = 42.279), houve uma relação dose-resposta significativa entre a dose mais alta e os níveis de 25OHD mais altos com maior prevenção de queda e fratura. Os benefícios ideais foram observados na dose mais altas testadas até agora para 700 a 1.000 UI de vitamina D por dia ou 25OHD média entre 30–44 ng/mL. Dados de coorte prospectivos sobre saúde cardiovascular e prevenção do câncer colorretal sugeriram maiores benefícios com níveis mais altos de 25OHD avaliadas (mediana entre 30 e 44 ng/mL). Em 25 ECR's, os níveis médios de cálcio sérico não foram relacionados à vitamina D oral até 100.000 UI por dia ou atingiram 25OHD até 257 ng/mL. Níveis médios de 30 a 44 ng/mL foram alcançados na maioria dos ECR's com 1.800 a 4.000 UI de vitamina D por dia sem riscos ou eventos adversos depreciativos. Esses resultados sugerem que os níveis séricos médios de 25OHD de cerca de 30 a 44 ng/mL fornecem benefícios ideais para todos os desfechos investigados, sem aumentar os riscos à saúde. A evidência de estudos randomizados sugere que a dose de vitamina D necessária para trazer a grande maioria das pessoas à faixa de 25OHD sérica ideal pode estar na faixa de 1.800 a 4.000 UI por dia, de forma segura e sem intercorrências e garantindo os efeitos benéficos na redução do risco de quedas e nas fraturas não vertebrais.<sup>3</sup>

Hin e cols (2017) realizaram um estudo randomizado e controlado por placebo para avaliar a melhor dose de vitamina D para a prevenção de doenças ósseas (como a osteoporose) em pacientes idosos (BEST-D *study*). Um total de 290 idosos com 65 anos ou mais foram randomizados para receber vitamina D nas doses diárias de 4.000 UI (n = 97), 2.000 UI (n = 98) ou placebo (n = 95) durante o período de 1 ano. Foram observados que os níveis plasmáticos médios (desvio padrão) de 25OHD foram de 20 (7) ng/mL no início do estudo e aumentaram para 55 (16), 41 (10) e 21 (6) ng/mL após 12 meses naqueles que receberam 4.000 UI, 2.000 UI ou placebo, respectivamente (com 88%, 70% e 1% desses grupos atingindo o nível pré-especificado de >36 nmol/L). Nenhuma das doses de vitamina D foi associada a um desvio significativo fora da faixa normal de PTH, albumina corrigida ou cálcio. O efeito adicional sobre os níveis de 25OHD das doses de 4.000 UI versus 2.000 UI foi semelhante em todos os subgrupos, exceto para o índice de massa corporal, para o qual o aumento adicional foi menor em participantes com sobrepeso e obesos em comparação com participantes com peso normal. A administração de vitamina D não teve efeitos significativos nos fatores de risco cardiovascular ou nas medidas de função física e mostrou benefícios na densidade mineral óssea destes pacientes.<sup>4</sup>

Pop e cols (2017) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado, com duração de 1 ano, abordando se a administração de vitamina D, em mulheres idosas saudáveis com sobrepeso obesas, afetaria a densidade mineral óssea e os parâmetros estruturais ósseos. Além disso, a renovação óssea e as respostas de 25OHD sérica total, livre e biodisponível a um dos três tratamentos com vitamina D (600, 2.000, 4.000 UI/dia) associado a 1,2 g/dia de cálcio durante o controle de peso também foi avaliado. Um total de 58 mulheres (idade, 58 ± 6 anos; índice de massa corporal, 30,2 ± 3,8 kg/m<sup>2</sup> e 25OHD sérico de 27,3 ± 4,4 ng/mL) foram randomizadas para um dos tratamentos (600 UI n = 19 / 2.000 UI n = 20 / 4.000 UI n = 19 / n total = 58). Após 1 ano, as concentrações séricas de 25OHD aumentaram para 26,5 ± 4,4, 35,9 ± 4,5 e 41,5 ± 6,9 ng/mL, nos grupos 600, 2.000 e 4.000 UI, respectivamente, e diferiram entre os grupos (p < 0,01). A mudança de peso foi semelhante entre os grupos (-3,0 ± 4,1%). A espessura cortical da tíbia mudou em -1,5 ± 5,1%, +0,6 ± 3,2% e +2,0 ± 4,5% nos grupos 600, 2.000 e 4.000 UI, respectivamente, e cada grupo era significativamente diferente um do outro (p < 0,05). Em conclusão, as doses de 4.000 UI de vitamina D obteve um efeito superior as demais na prevenção do declínio na espessura cortical ao longo de 1 ano em mulheres pós-menopausadas saudáveis, além de um aumento significativo nas concentrações séricas de 25OHD, sendo mais recomendado para o manejo destas pacientes. Ainda, nenhum evento adverso foi relatado entre os grupos de tratamento, evidenciando a segurança de todas as doses do estudo.<sup>5</sup>

Considerando que mais de 90% da população no Brasil pode apresentar algum tipo de inadequação nos níveis séricos de vitamina D, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) publicou recomendações e diretrizes para que sejam realizados o correto manejo destas deficiências nas mais variadas formas possíveis. Para a construção deste documento, a SBEM se dispôs de um grupo multidisciplinar de profissionais que realizaram revisões sistemáticas nas mais variadas áreas através do grau de recomendação e força de evidência (Classificação de Oxford) de artigos e estudos publicados em diversas mídias de buscas científicas (MedLine-PubMed, SciELO-Lilacs). Dados epidemiológicos, biológicos e de diagnóstico foram



# Myralis

discorridos neste documento, com maior foco sobre os dados de tratamento. Neste item, os autores abordaram diversos estudos que avaliaram a administração de vitamina D para normalização dos níveis de 25OHD. Com base nas referências, consultadas, a SBEM definiu a tabela abaixo como doses diárias de manutenção dos níveis plasmáticos normalizados de 25OHD. Considerando apenas os dados oriundos de estudos classificados como A (estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência), os autores recomendam as seguintes tratativas padrões:<sup>6</sup>

- Quando os níveis de 25OHD está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas. Caso a meta de 25OHD não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto. Como pode existir uma variação individual na resposta ao tratamento, a reavaliação dos valores plasmáticos após cada ciclo mostra-se ideal, especialmente nos casos de deficiências mais graves, até que a meta seja alcançada.

- Após esse período, a dose de manutenção deve ser instituída e varia de acordo com a faixa etária e com as condições concomitantes. Para adultos, as doses de manutenção variam entre 400 e 2.000 UI, a depender da exposição solar e da coloração da pele. Para idosos, as doses recomendadas variam de 1.000 a 2.000 UI/dia ou 7.000 a 14.000 UI/semana. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores.

Cabe lembrar que se tratam de sugestões de posologias e é de suma importância o médico avaliar os melhores esquemas posológicos para o paciente, assim, várias doses podem ser aplicadas, em posologias ou concentrações diferentes.

## GRUPOS DE RISCO

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicaram uma atualização sobre os grupos de risco para Hipovitaminose D e que se beneficiam com a manutenção de valores entre 30 e 60 ng/mL:<sup>7</sup>

Idosos – acima de 60 anos;	Osteoporose (primária e secundária);	Síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal;
Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes;	Doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo;	Medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes;
Gestantes e lactantes;	Doença Renal Crônica;	Neoplasias Malignas;
Sarcopenia;	Diabetes;	Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar*;
Obesidade*;	Indivíduos com pele escura*.	--

\* Situações em que a dosagem está indicada, mas não existem evidências para a manutenção de valores acima de 30 ng/ml

## Referências:

1. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Jul;58(7):1299-310.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61.
3. Bischoff-Ferrari, H. A., Shao, A., Dawson-Hughes, B., Hathcock, J., Giovannucci, E., & Willett, W. C. Benefit–risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis International*, 2010, 21(7), 1121-1132.
4. Hin, H., Tomson, J., Newman, C., Kurien, R., Lay, M., Cox, J., ... & Clarke, R. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporosis International*, 2017, 28(3), 841-851.
5. Pop, L. C., Sukumar, D., Schneider, S. H., Schlusell, Y., Stahl, T., Gordon, C., ... & Shapses, S. A. Three doses of vitamin D, bone mineral density, and geometry in older women during modest weight control in a 1-year randomized controlled trial. *Osteoporosis international*, 2017, 28(1), 377-388.
6. Maeda, SS., Borba, VZ., Camargo, MBR., Silva, DMW., et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2014, 58, 411-433.
7. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial & Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D*, 2018.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma molécula pertencente à classe dos esteroides, portanto, lipossolúvel. Sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, é considerada um hormônio complexo, que não só participa da homeostase do cálcio, mas também exerce muitas outras funções em diversos órgãos, incluindo a regulação do crescimento e da diferenciação celular. A principal fonte de vitamina D no ser humano é sua produção na própria pele, catalisada pelos raios ultravioletas B (UVB). Em geral, o termo “vitamina D” refere-se, coletivamente, a duas moléculas muito parecidas. A primeira, vitamina D<sub>3</sub>, também conhecida como colecalciferol, é produzida na pele a partir de um produto residual do colesterol, o 7-deidrocolesterol, em resposta aos raios UVB (ultravioleta B). A segunda, vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol, é derivada de um esteroide vegetal similar e apresenta pequenas diferenças estruturais em relação à D<sub>3</sub>. As fontes alimentares desse nutriente são bastante limitadas, restringindo-se, quase que exclusivamente, à carne de peixes gordurosos de água fria como o salmão selvagem, o atum e o bacalhau.

Tanto a D<sub>2</sub> quanto a D<sub>3</sub> são metabolicamente inativas. Estas formas, tanto quando produzidas na pele como quando ingeridas em alimentos, caem na circulação sanguínea e são transportadas por uma globulina específica (globulina ligadora de vitamina D) até o fígado, onde sofrem hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25OHD ou calcidiol. A maioria da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D e constituem o principal método de investigação laboratorial da hipovitaminose D. Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

O principal indicador das reservas corporais de vitamina D é a concentração sérica de 25OHD, que tem meia-vida biológica de aproximadamente 3 semanas no organismo humano. Entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais

ainda são motivo de discussão na literatura. Além da dosagem de 25OHD, o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário também tem sido considerado um marcador de suficiência de vitamina D.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia. De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D3 não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos renais, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D3, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. O uso de vitamina D3 na sarcoidose ou outra doença granulomatosa deve ser realizado com cautela devido a um possível aumento da hiperlipidemia, pois existe um potencial para elevação dos níveis de LDL. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D3. Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticóides. O monitoramento dos níveis plasmáticos de 25OHD devem ser realizados periodicamente (a critério médico) para possíveis ajustes posológicos.

Uso em idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**ATENÇÃO:** Não administrar uma quantidade de comprimidos superior à quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns antiepilépticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de corticosteroides, como a prednisona, frequentemente prescritos para reduzir os processos inflamatórios, podem reduzir a absorção de cálcio e consequentemente prejudicar o metabolismo da vitamina D. Estes medicamentos, quando utilizados a longo prazo, podem contribuir para a perda de massa óssea e induzir ao desenvolvimento da osteoporose. Os medicamentos indicados para a perda de peso (como o orlistate) e para a redução do colesterol (como a colestiramina) podem reduzir a absorção de vitamina D e de outras vitaminas lipossolúveis.

DPREV (colecalfiferol) com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Os anticonvulsivantes e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

Este medicamento é válido por 24 meses após a data de fabricação.

DPREV (colecalfiferol) encontra-se na forma de comprimido revestido liso, biconvexo, circular de coloração branca.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Comprimidos revestidos:** deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de DPREV (colecalfiferol) administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

A administração dos comprimidos deve ocorrer com o auxílio de um copo de água ou outro líquido em quantidade suficiente para auxiliar na sua deglutição.

A dose e a posologia de uso de DPREV (colecalfiferol) devem ser definidas A CRITÉRIO MÉDICO, de acordo com a condição clínica, com os níveis sanguíneos de 25OHD de cada paciente, com a presença do paciente nos grupos de risco, além da necessidade do uso de doses de ataque ou manutenção, respeitando sempre as faixas terapêuticas definidas pelos estudos de eficácia e segurança. A dosagem pode variar de 2.000 UI a 50.000 UI com intervalos de administração diferenciados, de acordo com a dosagem. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos de 25OHD periodicamente após o início do tratamento, com possíveis adequações com o decorrer do tratamento. O uso de os de cálcio pode ser necessário, devendo o médico avaliar a sua necessidade.

Com base nos estudos de eficácia e segurança que avaliaram o uso de colecalfiferol, são sugeridas as seguintes posologias:

##### **Redução de quedas:**

Administrar 01 (um) comprimido por dia como terapia de manutenção para redução das quedas, ou conforme orientação médica.

##### **Raquitismo:**

Administrar 01 (um) comprimido ao dia como terapia de manutenção para o tratamento do raquitismo, ou conforme orientação médica.

# Myralis

**Osteomalácia:**

Administrar 01 (um) comprimido a cada dois dias (equivale a 2.000 UI por dia) como terapia de manutenção para o tratamento da osteomalácia, ou conforme orientação médica.

**Desmineralização óssea:**

Administrar 01 (um) comprimido por dia como terapia de manutenção para tratamento da osteoporose, ou conforme orientação médica.

**ATENÇÃO:** Não administrar uma quantidade de comprimidos superior a quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

Para o uso prolongado deste medicamento, recomenda-se o acompanhamento laboratorial com exames de mensuração da 25-hidroxivitamina D sérica periodicamente.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Apesar de não haver a descrição da frequência com que ocorrem as reações adversas na literatura, os seguintes casos foram observados quando ocorre a hipervitaminose D (níveis séricos maiores que 100 ng/mL): secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido, perda de peso, gosto metálico, hipercaleiúria, hipercalemia, nefrocalcinose ou calcinose vascular e pancreatite. Entretanto cabe ressaltar que esses casos são observados após administração de doses elevadas durante longos períodos contínuos.

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

**10. SUPERDOSE**

Na ocorrência de superdosagem a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte e buscando auxílio médico.

A vitamina D tem baixo risco de toxicidade, em um estudo foi utilizada a dose a 10.000 UI por dia (70.000 UI em doses cumulativas por semana) durante cinco meses e não foram reportados quadros de toxicidade ou eventos adversos graves.

Embora raramente tenha sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, a intoxicação por vitamina D pode ocorrer quando altas doses são ingeridas inadvertida ou intencionalmente. Recomenda-se cautela na administração deste medicamento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientação.**

**III - DIZERES LEGAIS**

Registro M.S: 1.1462.0027

**Registrado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011

CEP: 13.64-304 - Aguai/SP

CNPJ: 17.440.261/0001-25

Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.

Valinhos-SP

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

 **0800 771 2010**  
sac@myralis.com.br  
www.myralis.com.br



**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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/03/2022	0814937/22-5	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/07/2021	3009082/21-2	ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Concentração	31/01/2022	NA	VP/VPS	4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 4 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 8 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 30 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 60 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 90
01/12/2023	N/A	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP / VPS	4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 4 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 8 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 30 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 60 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 90

# Myralis

**DPREV (colecalférol)**

**MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**COMPRIMIDO REVESTIDO**

**14.000 UI**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### DPREV

(colecalférol)

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 14.000 UI - embalagem com 2, 4, 8, 12, 16 ou 24 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

colecalférol (vitamina D3) .....14.000 UI

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, macrogol e álcool polivinílico.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**DPREV** é um medicamento a base de colecalférol (vitamina D3), indicado para prevenção e tratamento auxiliar na osteoporose, osteomalácia ocasionada pela deficiência de vitamina D e na prevenção no risco de quedas e fraturas.

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Kalyani e cols. (2010) observaram através de uma revisão sistemática e meta-análise (n = 18.068), realizada com 17 ensaios clínicos randomizados, sendo 7 deles em uma análise post-hoc uma redução 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 ou periódicas (4 em 4 meses), variando entre a dose mínima de 800 UI a 100.000 UI, sendo todas com eficácia similar e bom perfil de tolerabilidade.<sup>1</sup>

A prevenção de fraturas e perda óssea em pessoas com mais de 50 anos foi alvo de uma meta-análise que incluiu 29 estudos randomizados (n = 63.897). Em estudos que relataram fratura como um resultado (17 estudos, n = 52.625), o tratamento com vitamina D foi associado com uma redução do risco de 12% nas fraturas de todos os tipos (razão de risco 0,88, IC 95% 0,83-0,95, valor P = 0,0004). Em estudos que relataram densidade mineral óssea como um resultado (23 ensaios, n = 41.419), o tratamento foi associado com uma taxa reduzida de perda óssea de 0,54% (0,35-0,73; valor P<0,0001) no quadril e 1,19% (0,76-1,61%, valor P <0,0001) na coluna vertebral. A redução do risco de fratura foi significativamente maior (24%) em ensaios em que a taxa de adesão foi alta (valor P <0,0001). O efeito do tratamento foi melhor com doses de vitamina D maiores que 800 UI comparado a doses inferiores a 800 UI (0,84 vs 0,87, valor P = 0,03). As evidências suportam o uso de vitamina D na prevenção de quedas e fraturas nessa população. Segundo os autores, para se obter efeitos com o tratamento, as doses mínimas devem ser de 800 UI, sendo que doses mais altas podem apresentar resultados ainda melhores.<sup>2</sup>

Uma meta-análise de 2005 avaliou a eficácia da administração oral de colecalférol (700 a 800 UI/dia), com e sem cálcio concomitante, na redução de fraturas de quadril (cinco ECRs, n = 9.294) e outras fraturas não-vertebrais (sete ECRs, n = 9.820) em pessoas com mais de 60 anos, institucionalizadas ou não. Em comparação com a administração isolada de cálcio e com o placebo, somente as doses mais altas de vitamina D acarretaram em redução do risco relativo de fratura de quadril, apresentando diminuição de 7,7%, o que corresponde a uma fratura a cada 50 pacientes tratados por dois anos (NNT = 50; IC95%: 34-109), bem como de outras fraturas não-vertebrais (NNT = 28; IC95%: 19-49) em pacientes tratados, ao menos, por um ano. Os dados de vitamina D com e sem cálcio foram analisados conjuntamente.<sup>3</sup>

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. A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500 a 3.000 UI/dia) até a normalização da fosfatase alcalina sérica, da calcemia, da fosfatemia e do PTH plasmático. Pode-se utilizar dose oral semanal de vitamina D2 (50.000 UI) ou de vitamina D3 (15.000 UI) durante 8 semanas, devendo-se repetir o tratamento caso a 25OHD plasmática permaneça inferior a 20 ng/mL. A vitamina pode ser utilizada na dose de 200.000 UI/4 semanas nos pacientes com difícil aderência ao tratamento. O tratamento adequado promove melhora sintomática em poucas semanas. O calcidiol plasmático deve ser mantido em níveis superiores a 20 ng/mL e, idealmente, superior a 30 ng/mL, em que se consegue maior redução do PTH plasmático. O desaparecimento do espessamento metafisário ocorre por volta de 6 meses de tratamento, enquanto a correção das deformidades pode levar até 2 anos, podendo ser persistente e, nesse caso, demandar cirurgia corretiva.<sup>4</sup>

Em outro estudo turco, a variável densidade mineral óssea (DMO) foi avaliada em resposta a dois esquemas posológicos diferentes, administrados em crianças com raquitismo nutricional deficientes em vitamina D. Dez pacientes (Grupo 1) foram tratados com uma dose única de 600.000 UI de vitamina D3 oral e outros dez pacientes (Grupo 2) foram tratados com 20.000 UI/dia por via oral de vitamina D3 por 30 dias. A DMO foi medida na coluna lombar duas vezes em todas as crianças antes do tratamento e no dia 31 após o início do tratamento. Os aumentos da DMO, após o tratamento, em relação aos níveis pré-tratamento, foram estatisticamente significativos em ambos os grupos (valor P = 0,005 no Grupo 1 e valor P = 0,047 para o Grupo 2). Os incrementos de DMO foram estatisticamente semelhantes entre os grupos 1 e 2 (valor P = 0,096). O estudo sugere que estes dois regimes de tratamento diferentes oferecem eficácia semelhante.<sup>5</sup>

Vieth, em um trabalho realizado no Canadá, testou duas doses de vitamina D3 comparadas com placebo. A primeira dose foi de 1.400 UI/semana (ou 200 UI/dia), a mesma quantidade recomendada pelas tabelas nutricionais atuais do Ministério da Saúde do Brasil. A segunda dose foi de 14.000 UI/semana, ambos os grupos acompanhados por 12 meses. O grupo que recebeu 1.400 UI/semana não apresentou incremento significativo nas concentrações de 25OHD, enquanto o grupo que recebeu a dose média diária de 14.000 UI obteve um incremento de 15 para 30 ng/mL ao final de 12 meses, garantindo a eficácia e a segurança no uso de doses semanais de 14.000 UI.<sup>6</sup>

Um total de 49 participantes (25 tratamentos, 24 controles) foram incluídos (idade média de 40,5 anos, EDSS basal 1,34 e 25OHD basal 78 nmol/L). Todas as medidas relacionadas ao cálcio intra e intergrupos foram normais. Apesar de um pico médio de 25OHD de 413 nmol/L, nenhum evento adverso significativo ocorreu. Não houveram relatos de hipercalcemia nem hipercalcúria persistente, nem houveram interrupções da função renal ou hepática. Os pacientes tratados passaram 36/52 semanas em doses de 10.000 UI/dia de Vitamina D3 ou mais, com uma dose média diária de aproximadamente 14.000 UI/dia, atingindo um pico médio de soro 25OHD > 400 nmol/L, demonstrando que doses de 14.000 UI/dia durante o período de até 52 semanas (aproximadamente 1 ano) é segura e eficaz para este público.<sup>7</sup>

Considerando que mais de 90% da população no Brasil pode apresentar algum tipo de inadequação nos níveis séricos de vitamina D, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) publicou recomendações e diretrizes para que sejam realizados o correto manejo destas deficiências nas mais variadas formas possíveis. Para a construção deste documento, a SBEM se dispôs de um grupo multidisciplinar de profissionais que realizaram revisões sistemáticas nas mais variadas áreas através do grau de recomendação e força de evidência (Classificação de Oxford) de artigos e estudos publicados em diversas mídias de buscas científicas (MedLine-PubMed, SciELO-Lilacs). Dados epidemiológicos, biológicos e de diagnóstico foram percorridos neste documento, com maior foco sobre os dados de tratamento. Neste item, os autores abordaram diversos estudos que avaliaram a administração de vitamina D para normalização dos níveis de 25OHD. Com base nas referências, consultadas, a SBEM definiu a tabela abaixo como

# Myralis

doses diárias de manutenção dos níveis plasmáticos normalizados de 25OHD. Considerando apenas os dados oriundos de estudos classificados como A (estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência), os autores recomendam as seguintes tratativas:<sup>8</sup>

- Quando os níveis de 25OHD está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas. Caso a meta de 25OHD não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto. Como pode existir uma variação individual na resposta ao tratamento, a reavaliação dos valores plasmáticos após cada ciclo mostra-se ideal, especialmente nos casos de deficiências mais graves, até que a meta seja alcançada.
- Após esse período, a dose de manutenção deve ser instituída e varia de acordo com a faixa etária e com as condições concomitantes. Para adultos, as doses de manutenção variam entre 400 e 2.000 UI, a depender da exposição solar e da coloração da pele. Para idosos, as doses recomendadas variam de 1.000 a 2.000 UI/dia ou 7.000 a 14.000 UI/semana. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores.

## GRUPOS DE RISCO

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicaram uma atualização sobre os grupos de risco para Hipovitaminose D e que se beneficiam com a manutenção de valores entre 30 e 60 ng/mL:<sup>8</sup>

Idosos – acima de 60 anos;	Osteoporose (primária e secundária);	Síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal;
Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes;	Doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo;	Medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes;
Gestantes e lactantes;	Doença Renal Crônica;	Neoplasias Malignas;
Sarcopenia;	Diabetes;	Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contra-indicação à exposição solar*;
Obesidade*;	Indivíduos com pele escura*.	--

\* Situações em que a dosagem está indicada, mas não existem evidências para a manutenção de valores acima de 30 ng/ml

## Referências:

1. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Jul;58(7):1299-310.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61.
3. Wannmacher L. A eficácia de Cálcio e Vitamina D na prevenção de fraturas ósseas. ISSN 1810-0791 Vol. 2, Nº 10 Brasília, 2005.
4. Menezes-Filho HC, Nuvarte S, Durval D. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatrics (São Paulo)*; 30(1): 41-55, 2008.
5. Akcam M, Yildiz M, Yilmaz A, Artan R. Bone mineral density in response to two different regimes in rickets. *Indian Pediatr.* 2006 May;43(5):423-7.
6. Vieth, R. (2012). Implications for 25-hydroxyvitamin D testing of public health policies about the benefits and risks of vitamin D fortification and supplementation. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 72(sup243), 144-153.
7. Maeda, S. S., Borba, V. Z., Camargo, M. B. R., Silva, D. M. W., Borges, J. L. C., Bandeira, F., & Lazaretti-Castro, M. (2014). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(5), 411-433.
8. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial & Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D, 2018.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma molécula pertencente à classe dos esteroides, portanto, lipossolúvel. Sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, é considerada um hormônio complexo, que não só participa da homeostase do cálcio, mas também exerce muitas outras funções em diversos órgãos, incluindo a regulação do crescimento e da diferenciação celular. A principal fonte de vitamina D no ser humano é sua produção na própria pele, catalisada pelos raios ultravioletas B (UVB). Em geral, o termo “vitamina D” refere-se, coletivamente, a duas moléculas muito parecidas. A primeira, vitamina D<sub>3</sub>, também conhecida como colecalciferol, é produzida na pele a partir de um produto residual do colesterol, o 7-deidrocolesterol, em resposta aos raios UVB (ultravioleta B). A segunda, vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol, é derivada de um esteroide vegetal similar e apresenta pequenas diferenças estruturais em relação à D<sub>3</sub>. As fontes alimentares desse nutriente são bastante limitadas, restringindo-se, quase que exclusivamente, à carne de peixes gordurosos de água fria como o salmão selvagem, o atum e o bacalhau.

Tanto a D<sub>2</sub> quanto a D<sub>3</sub> são metabolicamente inativas. Estas formas, tanto quando produzidas na pele como quando ingeridas em alimentos, caem na circulação sanguínea e são transportadas por uma globulina específica (globulina ligadora de vitamina D) até o fígado, onde sofrem hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25OHD ou calcidiol. A maioria da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D e constituem o principal método de investigação laboratorial da hipovitaminose D. Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
  - Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
  - Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.
- O principal indicador das reservas corporais de vitamina D é a concentração sérica de 25OHD, que tem meia-vida biológica de aproximadamente 3 semanas no organismo humano. Entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais ainda são motivo de discussão na literatura. Além da dosagem de 25OHD, o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário também tem sido considerado um marcador de suficiência de vitamina D.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D3 não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D3, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D3.

Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticoides.

Uso em idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**ATENÇÃO:** Não administrar uma quantidade de comprimidos superior à quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns antiepiléticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de **DPREV** com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Os anticonvulsivos e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

Este medicamento é válido por 24 meses após a data de fabricação.

**DPREV** (colecalférol) encontra-se na forma de comprimido revestido circular liso, biconvexo de coloração branca a levemente amarelada.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Comprimidos revestidos:** deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de **DPREV** (colecalférol) administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

A administração dos comprimidos deve ocorrer com o auxílio de um copo de água ou outro líquido em quantidade suficiente para auxiliar na sua deglutição.

A dose e a posologia de uso de **DPREV** (colecalférol) devem ser definidas A CRITÉRIO MÉDICO, de acordo com a condição clínica, com os níveis sanguíneos de 25OHD de cada paciente, com a presença do paciente nos grupos de risco, além da necessidade do uso de doses de ataque ou manutenção, respeitando sempre as faixas terapêuticas definidas pelos estudos de eficácia e segurança. A dosagem pode variar de 2.000 UI a 50.000 UI com intervalos de administração diferenciados, de acordo com a dosagem. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos de 25OHD periodicamente após o início do tratamento, com possíveis adequações com o decorrer do tratamento. O uso de os de cálcio pode ser necessário, devendo o médico avaliar a sua necessidade.

Com base nos estudos de eficácia e segurança que avaliaram o uso de colecalférol, recomendam-se as seguintes posologias:

### **Redução de quedas:**

Administrar de 01 a 02 (um a dois) comprimidos por semana (equivalente de 2.000 UI a 4.000 UI por dia) como terapia de manutenção para redução das quedas, ou conforme orientação médica.

### **Osteomalácia:**

Administrar 01 (um) comprimido por semana (equivalente de 2.000 UI por dia) como terapia de manutenção para o tratamento da osteomalácia, ou conforme orientação médica.

### **Osteoporose:**

Administrar de 01 a 02 (um a dois) comprimidos por semana (equivalente de 2.000 UI a 4.000 UI por dia) como terapia de manutenção para tratamento da osteoporose, ou conforme orientação médica.

**ATENÇÃO:** Não administrar uma quantidade de comprimidos superior à quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

Para o uso prolongado deste medicamento, recomenda-se o acompanhamento laboratorial com exames de mensuração da 25-hidroxivitamina D sérica periodicamente.



**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Apesar de raramente ter sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, caso haja ocorrência, poderá ser relatado quadros de secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido e perda de peso.

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

## **10. SUPERDOSE**

Na ocorrência de superdosagem a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte e buscando auxílio médico.

A vitamina D tem baixo risco de toxicidade, em um estudo foi utilizada a dose a 10.000 UI por dia (70.000 UI em doses cumulativas por semana) durante cinco meses e não foram reportados quadros de toxicidade ou eventos adversos graves.

Embora raramente tenha sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, a intoxicação por vitamina D pode ocorrer quando altas doses são ingeridas inadvertida ou intencionalmente. Recomenda-se cautela na administração deste medicamento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientação.**

## **III - DIZERES LEGAIS**

Registro M.S: 1.1462.0027

**Registrado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011  
CEP: 13864-304 - Aguai/SP  
CNPJ: 17.440.261/0001-25  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Valinhos-SP  
Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2021	1315205/21-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2020	0977728/20-8	1674 - ESPECÍFICO - Inclusão de nova concentração	30/11/2020	NA	VP/VPS	14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 16 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24
01/12/2023	N/A	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP / VPS	14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 16 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24

# Myralis

**DPREV (colecalférol)**

**MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**COMPRIMIDO REVESTIDO**

**100.000 UI**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### DPREV

(colecalfiferol)

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 100.000 UI - embalagem com 2 ou 4 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol (vitamina D3) .....100.000 UI

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, macrogol e álcool polivinílico.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**DPREV** é um medicamento a base de colecalfiferol (vitamina D3), indicado para tratamento auxiliar da osteoporose e redução da ocorrência de fraturas ocasionadas pela osteoporose quando associadas a reduções dos níveis de vitamina D sérica.

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Através de um estudo randomizado duplo-cego e controlado, foi avaliado os efeitos do uso da vitamina D sobre a taxa de fraturas em homens e mulheres com 65 anos ou mais. Um total de 2.686 participantes (2.037 homens e 649 mulheres) com idade entre 65 e 85 anos foram incluídos no estudo. Os participantes receberam uma cápsula a cada 4 meses contendo 100.000 UI de vitamina D3 (n = 1.345) ou placebo (n = 1.341), durante 5 anos consecutivos. Os autores avaliaram a incidência de fraturas e a mortalidade total segmentado por causa. Após 5 anos de administração do medicamento, os resultados mostraram que 268 participantes apresentaram fraturas incidentais, das quais 147 tiveram fraturas em locais comuns de osteoporose (quadril, punho, antebraço e vértebras). O risco relativo no grupo que fez o uso da vitamina D em comparação ao placebo foi de 0,78 (IC95% 0,61 a 0,99; valor P = 0,04) para qualquer ocorrência de fratura e 0,67 (IC95% 0,48 a 0,93; valor P = 0,02) para a primeira fratura de quadril, punho ou antebraço ou fratura vertebral. Do total de participantes do estudo, 471 entraram em óbito. O risco relativo de mortalidade total no grupo da vitamina D em comparação com o placebo foi de 0,88 (0,74 a 1,06; valor P = 0,18). Os resultados foram consistentes entre homens e mulheres em geral.<sup>1</sup>

Com a finalidade de avaliar a administração da vitamina D3 em doses de 100.000 UI, um estudo multicêntrico pragmático com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do protocolo de uso da vitamina D francês para corrigir o déficit de 25OHD (inferior a 30 ng/mL). Um total de 257 pacientes osteopênicos/osteoporóticos e que apresentavam deficiência de vitamina D receberam vitamina D3 100.000 UI a cada 2 semanas de acordo com o seu nível sérico inicial de 25OHD (<10 ng/mL: 4 doses de 100.000 UI; entre 10 e 19 ng/mL: 3 doses de 100.000 UI; entre 20 e 29 ng/mL: 2 doses de 100.000 UI). Estes participantes foram randomizados em grupos de acordo com as concentrações de 25OHD basal (< 10 ng/mL: n = 78; de 10 a 19 ng/mL: n = 126; de 20 a 29 ng/mL: n = 53). Amostras de sangue foram coletadas no início do estudo e 1, 2 e 3 meses após o final do período de administração da vitamina D. Os resultados mostraram que no primeiro mês após o término da administração da vitamina D, 198 participantes (77%) apresentavam níveis séricos de 25OHD superior a 30 ng/mL, enquanto que 66% daqueles participantes com IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> apresentavam nível de 25OHD superior a 30 ng/mL. No segundo e terceiro mês foi observado um declínio significativo nos níveis de 25OHD, entretanto, estes níveis permaneceram superior a 30 ng/mL em 55% e 46% dos participantes, respectivamente.<sup>2</sup>

Um estudo de farmacocinética foi realizado com objetivo de caracterizar a evolução temporal e a resposta de 25OHD para uma grande dose oral de colecalfiferol. Um grupo de 30 indivíduos recebeu uma dose oral única de 100.000 UI de colecalfiferol e um segundo grupo (10 participantes) serviu de grupo controle para avaliar as mudanças sazonais da 25OHD. As concentrações séricas de 25OHD foram acompanhadas por 4 meses. Os sujeitos eram saudáveis, com exposição solar e consumo de leite limitados (<10 h/semana e <0,47 L por dia, respectivamente). A 25OHD sérica aumentou imediatamente após a administração, de uma média basal (± DP) de 27,1±7,7 ng/mL para uma concentração máxima de 42,0±9,1 ng/mL. Sete por cento da coorte que utilizou a vitamina D3 não conseguiu atingir 32,1 ng/mL em qualquer ponto do período. A maior concentração alcançada em qualquer sujeito foi de 64,2 ng/mL. O grupo controle apresentou uma variação não significativa do valor basal de -0,72±0,80 ng/mL durante 4 meses. Esses resultados sugerem que o colecalfiferol (100.000 UI) é uma maneira segura, eficaz e simples de aumentar as concentrações de 25OHD. O intervalo de dosagem deve ser ≤ 2 meses para garantir as concentrações de 25OHD acima do basal.<sup>3</sup>

Através de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi avaliado a administração de uma dose oral única de 100.000 UI (2,5 mg) de vitamina D3, em 189 homens e mulheres saudáveis com idade entre 63 e 76 anos durante o período de inverno. Os autores avaliaram durante o período de baseline que a concentração sérica basal média de 25-hidroxivitamina D era de 34,5 nmol/L e de PTH de 3,18 pmol/L. Após 5 semanas da administração da vitamina D3, os resultados mostraram um incremento de 60% nos valores de 25-hidroxivitamina D no grupo que recebeu a vitamina D3 em comparação ao placebo (55 nmol/L; valor P <0,001). Também foi observada diferença estatisticamente significativa de 12% nas concentrações de PTH entre o grupo de tratamento em relação ao grupo placebo (valor P <0,001). Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de cálcio sérico em ambos os grupos de estudo.<sup>4</sup>

Outro estudo prospectivo, controlado e aberto avaliou a viabilidade da administração de uma preparação oral de vitamina D3 100.000 UI a cada 3 meses em idosos. Um total de 137 idosos foram distribuídos em 2 grupos, sendo 107 para o grupo de tratamento (média de idade 85 anos) e 30 para o grupo controle sem tratamento (média de idade de 87 anos). Após 6 meses do início do tratamento, foram realizadas comparações com os níveis basais de 25OHD. Os resultados mostraram que, no início do estudo, 95% dos residentes avaliados (n = 137) apresentavam níveis séricos de 25OHD abaixo do intervalo desejável de 60-160 nmol/L. Após 6 meses, todos os participantes tratados atingiram os níveis desejados, com a média (± desvio padrão) dos níveis de 25OHD aumentado de 36,4 ±12,6 nmol/L (intervalo de 12 a 75 nmol/L) no início do estudo para 124,0 ±27,9 nmol/L (intervalo de 68 a 244 nmol/L). Em nenhum participante, as concentrações de 25OHD se aproximaram dos níveis tóxicos. No grupo controle, os níveis médios de 25OHD permaneceu abaixo do requerido (42,8 ± 18,3 nmol/L (variação de 18 a 98 nmol/L)). A diferença entre os níveis médios de 25OHD nos grupos de tratamento e controle após 6 meses de estudo foi de 81,2 nmol/L (IC95% 67,7 a 92,0 nmol/L).<sup>5</sup>

Através de um estudo intervencional e controlado foi avaliado os efeitos da administração de vitamina D em pacientes transplantados renais com índices ínfimos de 25OHD. Um total de 94 pacientes que realizaram transplante renal e apresentavam níveis séricos de 25OHD menores que 30 ng/mL e excreção de cálcio normalizadas foram selecionados para este estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo 47 para o grupo que recebeu a vitamina D3 e 47 para o grupo controle que não recebeu nenhuma intervenção. O grupo tratado com vitamina D3 recebeu doses orais de 100.000 UI de colecalfiferol uma vez a cada 2 semanas durante 2 meses (M4 a M6) após o transplante renal (fase de ataque) e após este período, uma vez a cada 2 meses durante 6 meses (fase de manutenção). Após a fase de ataque do grupo que recebeu a vitamina D, os resultados mostraram que os níveis séricos de 25OHD foram normalizados em 44 pacientes, com consequente redução do paratormônio sérico e aumento dos níveis séricos de cálcio, sem a presença de eventos adversos graves. No grupo controle, a concentração sérica de 25OHD apresentou apenas um ligeiro aumento em relação aos valores basais e o mesmo foi normalizado em apenas 3 pacientes. Durante a fase de manutenção, foi observado uma redução nos níveis séricos de 25OHD,

entretanto, os níveis se mantiveram dentro da normalidade e significativamente maiores do que os apresentados no grupo controle. Os níveis séricos de 25OHD foram significativamente maiores e os níveis de paratormônio foram significativamente menores nos pacientes que fizeram o uso da vitamina D3 em comparação com aqueles que não receberam nenhuma intervenção após 1 ano de acompanhamento.<sup>6</sup> Em outro estudo intervencional foi avaliado as doses médias de vitamina D3 necessárias para manter os níveis de 25-hidroxivitamina D sanguínea acima dos limites. Um total de 65 mulheres com idade entre 19 e 49 anos foram incluídas no estudo e seguiram esquemas posológicos de acordo com os níveis de 25-hidroxivitamina D (25OHD < 30 nmol/L: 100.000 UI a cada 15 dias durante 2 meses; 25OHD entre 30 e 50 nmol/L: 100.000 UI/mês durante 2 meses; 25OHD entre 50 e 75 nmol/L: dose única de 100.000 UI; 25OHD superior a 75 nmol/L: nenhuma dose foi ofertada). Nas visitas 1, 2, 3 e 4, as mulheres que usavam véu apresentaram, respectivamente, apresentaram médias de 25OHD de 20,27 ±12,70, 68,07 ±28,57, 63,07 ±18,51 e 68,13 ±27,80 nmol/L em comparação com mulheres que não utilizavam o véu 33,76 ±17,1; 85,58 ±28,57; 69,88 ±29,60, 76,86 ±37,90 nmol/L. Entre as mulheres que não fizeram o uso da vitamina D3, os níveis de 25OHD evoluíram de forma similar aos demais grupos. No decorrer de um ano, as mulheres que utilizavam o véu receberam doses cumulativas médias de 720.000 UI para melhorarem os níveis de 25OHD, enquanto que as mulheres que não utilizavam o véu receberam doses de 530.000 UI de vitamina D3.<sup>7</sup>

#### Referências:

1. Trivedi, D. P., Doll, R., & Khaw, K. T. (2003). 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*, 326(7387), 469.
2. Rouillon, V., Dubourg, G., Gauvain, J. B., Baron, D., Glemarec, J., Cormier, G., & Guillot, P. (2012). Vitamin D insufficiency: Evaluation of an oral standardized supplementation using 100,000 IU vials of cholecalciferol, depending on initial serum level of 25OH vitamin D. *Joint Bone Spine*, 79(4), 399-402.
3. Ilahi, M., Armas, L. A., & Heaney, R. P. (2008). Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *The American journal of clinical nutrition*, 87(3), 688-691.
4. Khaw, K. T., Scragg, R., & Murphy, S. (1994). Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*, 59(5), 1040-1044.
5. Wigg, A. E., Prest, C., Slobodian, P., Need, A. G., & Cleland, L. G. (2006). A system for improving vitamin D nutrition in residential care. *Medical journal of Australia*, 185(4), 195-198.
6. Courbebaisse, M., Thervet, E., Souberbielle, J.C., Zuber, J., Eladari, D., Martinez, F., ... & Prié, D. (2009). Efeitos da suplementação de vitamina D no balanço de cálcio-fosfato em pacientes transplantados renais. *Kidney international*, 75 (6), 646-651.
7. Perdrix, C., Large, O., Fauché, R., Dupraz, C., & LeGoaziou, M. F. (2012). Management of vitamin D deficiency in young women with 1-year follow up. *Open Journal of Preventive Medicine*, 2(03), 312.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma molécula pertencente à classe dos esteroides, portanto, lipossolúvel. Sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, é considerada um hormônio complexo, que não só participa da homeostase do cálcio, mas também exerce muitas outras funções em diversos órgãos, incluindo a regulação do crescimento e da diferenciação celular. A principal fonte de vitamina D no ser humano é sua produção na própria pele, catalisada pelos raios ultravioletas B (UVB). Em geral, o termo "vitamina D" refere-se, coletivamente, a duas moléculas muito parecidas. A primeira, vitamina D3, também conhecida como colecalciferol, é produzida na pele a partir de um produto residual do colesterol, o 7-deidrocolesterol, em resposta aos raios UVB (ultravioleta B). A segunda, vitamina D2 ou ergocalciferol, é derivada de um esteroide vegetal similar e apresenta pequenas diferenças estruturais em relação à D3. As fontes alimentares desse nutriente são bastante limitadas, restringindo-se, quase que exclusivamente, à carne de peixes gordurosos de água fria como o salmão selvagem, o atum e o bacalhau.

Tanto a D2 quanto a D3 são metabolicamente inativas. Estas formas, tanto quando produzidas na pele como quando ingeridas em alimentos, caem na circulação sanguínea e são transportadas por uma globulina específica (globulina ligadora de vitamina D) até o fígado, onde sofrem hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25OHD ou calcidiol. A maioria da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D e constituem o principal método de investigação laboratorial da hipovitaminose D.

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os intervalos de referência laboratoriais da Vitamina D – 25(OH)D:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

O principal indicador das reservas corporais de vitamina D é a concentração sérica de 25OHD, que tem meia-vida biológica de aproximadamente 3 semanas no organismo humano. Entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais ainda são motivo de discussão na literatura. Além da dosagem de 25OHD, o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário também tem sido considerado um marcador de suficiência de vitamina D.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D3 não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D3, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D3.

Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticoides.

Uso em idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Caso haja esquecimento da ingestão de uma dose deste medicamento, aguarde um período de segurança de 28 dias para retomar a posologia prescrita.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns antiepilépticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de **DPREV** com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Os anticonvulsivantes e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

Este medicamento é válido por 24 meses após a data de fabricação.

**DPREV** (colecalférol) encontra-se na forma de comprimido revestido oblongo de coloração branca levemente amarelada.

**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.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Comprimidos revestidos:** deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de **DPREV** (colecalférol) administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

A administração dos comprimidos deve ocorrer com o auxílio de um copo de água ou outro líquido em quantidade suficiente para auxiliar na sua deglutição. A administração deste medicamento deve ser realizada apenas sob supervisão médica e com acompanhamento clínico de exames para avaliação dos níveis de 25OHD sérico. O uso de suplementos de cálcio pode ser necessário, devendo o médico avaliar a necessidade ou não deste.

Para o tratamento auxiliar da osteoporose e da redução das fraturas ocasionadas pela osteoporose, recomenda-se administrar 01 (um) comprimido a cada 4 meses ou de acordo com as orientações médicas. Não exceder a dose recomendada e não ingerir mais de um comprimido em sequência sem a devida orientação médica.

O médico deverá avaliar o tempo necessário de tratamento com o uso deste medicamento. Baseado no acompanhamento clínico e nos resultados dos exames de 25OHD sérico, o mesmo poderá interromper o tratamento ou mantê-lo até a obtenção dos resultados esperados.

Para o uso prolongado deste medicamento, recomenda-se o acompanhamento laboratorial com exames de mensuração da 25-hidroxivitamina D sérica periodicamente.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Apesar de raramente ter sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, caso haja ocorrência, poderá ser relatado quadros de secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido e perda de peso.

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

## 10. SUPERDOSE

Na ocorrência de superdosagem a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte e buscando auxílio médico.

A vitamina D tem baixo risco de toxicidade, em um estudo foi utilizada a dose a 10.000 UI por dia (70.000 UI em doses cumulativas por semana) durante cinco meses e não foram reportados quadros de toxicidade ou eventos adversos graves.

Embora raramente tenha sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, a intoxicação por vitamina D pode ocorrer quando altas doses são ingeridas inadvertida ou intencionalmente. Recomenda-se cautela na administração deste medicamento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientação.**

## III - DIZERES LEGAIS

Registro M.S: 1.1462.0027

**Registrado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011  
CEP: 13864-304 - Aguaí/SP

# Myralis

CNPJ: 17.440.261/0001-25  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Valinhos-SP  
Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

 **0800 771 2010**  
sac@myralis.com.br  
www.myralis.com.br



**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 expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2021	1315205/21-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2020	0977728/20-8	1674 - ESPECÍFICO - Inclusão de nova concentração	30/11/2020	NA	VP/VPS	100000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 100000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4
01/12/2023	N/A	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP / VPS	100000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 100000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4