

INPRUV D K[®]

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos revestidos

7.000UI + 100 mcg
50.000UI + 100mcg

INPRUV D K[®]

colecalfiferol + menaepthenona

APRESENTAÇÕES

INPRUV D K[®] 7.000UI

Comprimidos revestidos de 7.000 UI de vitamina D + 100 mcg de vitamina K. Caixas contendo 4, 8 e 30 comprimidos.

INPRUV D K[®] 50.000UI

Comprimidos revestidos de 50.000 UI de vitamina D + 100 mcg de vitamina K. Caixas contendo 4 e 8 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

INPRUV D K[®] 7.000UI

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol.....	7.000 UI
menaepthenona.....	100 mcg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e corante óxido de ferro amarelo.

INPRUV D K[®] 50.000UI

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol.....	50.000 UI
menaepthenona.....	100 mcg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Inpruv D K[®] é um medicamento à base de vitamina D + vitamina K, com altas dosagens, indicado no tratamento auxiliar da desmineralização (retirada de minerais) óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de vitamina D.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Papadimitropoulos e cols. (2002) realizaram uma meta-análise para avaliar a eficácia da vitamina D3 na prevenção da osteoporose; foram incluídos 25 estudos clínicos controlados e randomizados com mulheres na pós-menopausa recebendo vitamina D (com ou sem suplementação de cálcio, n=4.017) ou não recebendo vitamina D (n=4.107). A vitamina D reduziu a incidência de fraturas vertebrais [risco relativo (RR) 0,63, intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,45-0,88; p=0,01] e mostrou uma tendência à redução na incidência de fraturas não vertebrais (RR 0,77; IC 95% 0,57-1,04; p=0,09).

Bischoff-Ferrari e cols. (2005) realizaram uma meta-análise para estimar a eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de fraturas de quadril e de fraturas não vertebrais; foram incluídos 12 estudos clínicos controlados e randomizados com indivíduos > 60 anos recebendo vitamina D (com ou sem suplementação de cálcio) *versus* suplementação de cálcio ou placebo. Cinco estudos avaliaram fraturas de quadril (n = 9.294) e 7 avaliaram risco de fratura não vertebral (n = 9.820). A suplementação oral de vitamina D entre 700 a 800 UI/dia reduziu o risco de fraturas do quadril e de fraturas não vertebrais em idosos.

Kalyani e cols. (2010) realizaram uma meta-análise com o objetivo de avaliar o efeito da terapia com vitamina D na prevenção de quedas em idosos; foram incluídos 10 estudos clínicos randomizados e controlados com indivíduos ≥60 anos que receberam vitamina D *versus* tratamento com cálcio ou placebo. Na análise agrupada, a terapia com vitamina D (200 -1.000 UI) resultou em redução de 14% (RR de 0,86; IC de 95% de 0,79–0,93; heterogeneidade de 7%) nas quedas em relação ao tratamento com cálcio ou placebo.

Huang e cols. (2015) realizaram uma meta-análise para avaliar o papel da vitamina K2 na prevenção e no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa; foram incluídos 19 estudos clínicos controlados e randomizados com mulheres saudáveis na pós-menopausa com ou sem osteoporose (n=6.759) que receberam suplementação oral de vitamina K2 (n=3.364) ou uma intervenção sem vitamina K2 ou placebo (n=3.395). Seis estudos relataram alterações na DMO (desfecho primário) da coluna lombar no seguimento de médio prazo (6 meses), mostrando uma diferença significativa neste sítio em favor da vitamina K2 (diferença média de 2,01; IC de 95% de 0,21 a 3,81, p = 0,03). A análise de subgrupos de participantes com osteoporose revelou uma diferença significativa em favor da vitamina K2 (diferença média de 2,70; IC de 95% de 1,72 a 3,69, p < 0,00001). No longo prazo (12 meses ou mais), o

grupo recebendo vitamina K2 manteve melhor a DMO da coluna lombar em toda a população (diferença média de 1,15; IC 95% de 0,22 a 2,07; $p = 0,02$), assim como no subgrupo com osteoporose (diferença média de 2,35; IC 95% 1,02 a 3,68; $p = 0,0005$). Também houve melhora na DMO do antebraço no grupo recebendo vitamina K2 em relação ao grupo controle (diferença média de 0,89; IC 95% 0,39 a 1,39; $p = 0,0005$).

Referências bibliográficas

1. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002 Aug;23(4):560-9.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 May 11;293(18):2257-64.
3. 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
4. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2015 Mar;26(3):1175-86.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel. A vitamina D₃ é convertida enzimaticamente no fígado para 25-hidroxivitamina D (25-[OH]D), a principal forma circulante de vitamina D e, em seguida, esse composto é convertido no rim para 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-[OH]2D), a forma ativa de vitamina D. A 1,25-[OH]2D liga-se a seu receptor intracelular (receptor de vitamina D) em tecidos-alvo e regula a transcrição de inúmeros genes; sua ação biológica mais importante é promover a diferenciação dos enterócitos e a absorção intestinal de cálcio. Outros efeitos incluem um estímulo (menor) para a absorção de fosfato intestinal, a supressão direta da liberação do paratormônio (PTH), a regulação da função dos osteoblastos e um efeito permissivo da ativação de osteoclastos induzida por PTH e consequente reabsorção óssea.

A vitamina D₃ é prontamente absorvida a partir do intestino delgado proximal ou distal após administração oral quando a absorção de gordura é normal. A vitamina D desaparece do plasma com uma meia-vida de 19 a 25 horas, mas é armazenada no tecido adiposo por períodos prolongados. A meia-vida plasmática da 1,25-[OH]2D é estimada entre três e cinco dias em seres humanos.

A vitamina K consiste de um grupo de compostos lipossolúveis estruturalmente relacionados. As duas classes de vitamina K que ocorrem naturalmente são a vitamina K₁ (filoquinonas), sintetizada por plantas e a vitamina K₂ (menaquinonas), sintetizadas por bactérias, incluindo bactérias intestinais. A vitamina K

é um cofator para a conversão enzimática de resíduos de ácido glutâmico (Glu) em ácido gama-carboxilglutâmico (Gla) em proteínas dependentes de vitamina K, tais como os fatores de coagulação (fatores VII, IX, X e protrombina) e as proteínas do tecido mineralizado osteocalcina (proteína Gla óssea) e proteína Gla da matriz. A osteocalcina é a proteína não colagênica mais abundante nos ossos que regula a mineralização, a maturação e a remodelação óssea. Ela possui três resíduos Glu que podem sofrer modificação para resíduos Gla; esses permitem a ligação aos íons cálcio, que é abolida quando os resíduos Gla são descarboxilados para resíduos Glu.

A vitamina K₂ é absorvida rapidamente e de forma inalterada a partir do intestino delgado. Concentrações séricas máximas foram observadas aproximadamente 4 horas após a ingestão, indicando que as doses foram bem absorvidas. Seguiu-se um declínio acentuado nas concentrações séricas e depois uma segunda fase entre 8 a 96 horas na qual a vitamina K₂ manteve-se estável por até 4 dias ou mais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Inpruv D K[®] é contraindicado para os pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação, hipervitaminose D, hipercalcemia, hiperparatireoidismo primário ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

Inpruv D K[®] também é contraindicado para pacientes que fazem uso de anticoagulantes antagonistas da vitamina K (anticoagulantes cumarínicos: varfarina, fenprocumona, acenocumarol).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Inpruv D K[®] deve ser administrado com cautela em paciente com insuficiência renal, calculose renal e doença cardiovascular, que apresentam maior risco de dano a órgãos-alvo caso ocorra hipercalcemia. Inpruv D K[®] também deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática, que têm maior risco de apresentar toxicidade pela vitamina D.

Durante o tratamento com Inpruv D K[®] as concentrações plasmáticas de cálcio e de fósforo devem ser medidas periodicamente.

Uso em idosos

Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos.

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vitamina D3

- Hidróxido de alumínio: a vitamina D3 pode aumentar as concentrações séricas de alumínio por aumentar sua absorção.
- Sequestrantes do ácido biliar: podem diminuir as concentrações séricas de vitamina D3 por prejudicarem sua absorção. Por essa razão, os dois medicamentos devem ser administrados com várias horas de intervalo para minimizar o risco potencial de interação.
- Sais de cálcio: podem aumentar o efeito hipercalcêmico da vitamina D3.
- Glicosídeos cardíacos: a vitamina D3 pode aumentar o efeito arritmogênico dos glicosídeos cardíacos.
- Danazol: pode aumentar o efeito hipercalcêmico da vitamina D3.
- Óleo mineral: pode diminuir as concentrações séricas de vitamina D3 por interferir com sua absorção; os dois medicamentos devem ser administrados com várias horas de intervalo.
- Flúor: pode aumentar a toxicidade da vitamina D3.
- Orlistate: pode diminuir as concentrações séricas de vitamina D3 por interferir com sua absorção; os dois medicamentos devem ser administrados com pelo menos duas horas de intervalo.
- Sucralfato: a vitamina D3 pode aumentar a absorção de alumínio do sulcrato, aumentando suas concentrações séricas.
- Diuréticos tiazídicos: podem aumentar o efeito hipercalcêmico da vitamina D3.
- Outros análogos de vitamina D: podem aumentar a toxicidade da vitamina D3.

Vitamina K2

- Anticoagulantes cumarínicos (varfarina, fenprocumonam acenocumarol): esses medicamentos antagonizam a atividade da vitamina K, levando à depleção dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Os pacientes que tomam essa classe de anticoagulantes precisam manter uma ingestão constante de vitamina K com alimentos e suplementos, porque mudanças bruscas na ingestão de vitamina K podem aumentar ou diminuir o efeito anticoagulante.
- Sequestrantes de ácido biliar: podem diminuir as concentrações séricas de vitamina K por prejudicarem sua absorção. Por essa razão, os dois medicamentos devem ser administrados com várias horas de intervalo para minimizar o risco potencial de interação.
- Orlistate: pode diminuir as concentrações séricas de vitamina K por interferir com sua absorção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Aspecto físico e características do medicamento:

INPRUV D K® 7.000UI: comprimido circular, bege, liso e biconvexo

INPRUV D K[®] 50.000UI: comprimido oblongo, laranja, liso e biconvexo

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de Inpruv D K[®] devem ser utilizados apenas por via oral.

A quantidade de Inpruv D K[®] necessária para prevenção e tratamento da desmineralização óssea (osteoporose) pré- e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de vitamina D depende das concentrações séricas de 25[OH]D.

Sugerem-se as seguintes doses:

Concentração sérica de 25[OH]D < 20 ng/mL:

Inpruv D K[®] 7.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2: ingerir 1 comprimido, por via oral, 1 vez por dia durante 6 a 8 semanas. Após esse período, seguir a posologia sugerida para manutenção das concentrações de 25[OH]D.

Concentração sérica de 25[OH]D entre 20 e 30 ng/mL:

Inpruv D K[®] 7.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2: ingerir 5 comprimidos por semana, por via oral. Após esse período, seguir a posologia sugerida para manutenção das concentrações de 25[OH]D.

Em pacientes que apresentam malabsorção e/ou gastrectomia, a dose e a duração do tratamento dependem da capacidade de absorção de cada indivíduo. Doses elevadas de vitamina D diárias variando de 10.000 a 50.000 UI podem ser necessárias para atingir concentrações séricas adequadas de Vitamina D3. Para essas condições de malabsorção grave, pode ser necessária, após avaliação médica, a ingestão de 1 comprimido, por via oral, uma vez ao dia de Inpruv D K[®] 50.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2 até que as concentrações séricas normais da Vitamina D sejam estabelecidas.

A escolha da posologia a ser utilizada deve ficar a critério médico, com base nas concentrações séricas de vitamina D e nas comorbidades apresentadas pelos pacientes.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Vitamina D3

- Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): hipercalcúria
- Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): prurido, erupções cutâneas, urticária.

- Reações cuja frequência não está determinada: tosse, dificuldade de deglutição, tontura, taquicardia, edema de pálpebra, face, lábios ou língua, sensação de aperto no peito, cansaço e fraqueza.

Vitamina K2

- Reações cuja frequência não está determinada: náusea e dor abdominal.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas de intoxicação aguda pela vitamina D3 são devidos à hipercalcemia e incluem confusão mental (que pode evoluir para coma), poliúria, polidipsia, anorexia, arritmias, vômitos e fraqueza muscular. A intoxicação crônica pode causar constipação, nefrocalcinose, desmineralização óssea e dor. Na ocorrência de superdosagem, a administração de Inpruv D K[®] deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte, como administração de soro fisiológico para a manutenção do débito urinário, entre outras, a depender da gravidade da hipercalcemia

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

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S.: 1.0118.0624

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF SP nº 39.282

APSEN FARMACÊUTICA S/A

Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro

CEP 04755-020 – São Paulo – SP.

CNPJ: 62.462.015/0001-29

Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 016 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de ApSen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

INPRUV D K_com_rev_VPS_04



Esta bula foi aprovada em 31/08/2023.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
31/08/2023	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	Apresentação e Dizeres legais	VP/VPS	7.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.;
23/04/2021	1554037/21-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/11/2020	4035774/ 20- 1	Inclusão de nova apresentação comercial	17/02/2021	Apresentação	VP/VPS	2.000UI + 100mcg x 10 comp. rev.; 2.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.;



13/11/2020	3990423-20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	2.000UI + 100mcg x 10 comp. rev.; 2.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.;
20/02/2020	0883016/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Nova submissão por indisponibilidade do sistema	VP/VPS	2.000UI + 100mcg x 10 comp. rev.; 2.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.;
10/02/2020	0424674/20-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2017	2320616/17-1	1577 – ESPECÍFICO – Registro de Medicamento	30/09/2019	TODOS OS ITENS	VP/VPS	2.000UI + 100mcg x 10 comp. rev.; 2.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.;

¹ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-



se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

² Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

³ Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

⁴ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.

INPRUV D K[®]

Apsen Farmacêutica S.A.
Comprimidos revestidos
2.000UI + 100 mcg,
7.000UI + 100 mcg e
50.000UI + 100mcg

INPRUV D K[®]

colecalfiferol + menaepthenona

APRESENTAÇÕES

INPRUV D K[®] 2.000UI

Comprimidos revestidos de 2.000 UI de vitamina D + 100 mcg de vitamina K. Caixas contendo 10 e 30 comprimidos.

INPRUV D K[®] 7.000UI

Comprimidos revestidos de 7.000 UI de vitamina D + 100 mcg de vitamina K. Caixas contendo 4, 8 e 30 comprimidos.

INPRUV D K[®] 50.000UI

Comprimidos revestidos de 50.000 UI de vitamina D + 100 mcg de vitamina K. Caixas contendo 4 e 8 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

INPRUV D K[®] 2.000UI

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol..... 2.000 UI
menaepthenona.....100 mcg
excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e corante amarelo de quinolina laca de alumínio.

INPRUV D K[®] 7.000UI

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol..... 7.000 UI
menaepthenona.....100 mcg
excipientes q.s.p. 1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e corante óxido de ferro amarelo.

INPRUV D K® 50.000UI

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol.....	50.000 UI
menaepthenona.....	100 mcg
excipientes q.s.p.	1 comprimido

Excipientes: lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, copovidona, dióxido de silício, estearato de magnésio, álcool polivinílico, macrogol, talco, dióxido de titânio e corante amarelo crepúsculo laca de alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Inpruv D K® é um medicamento à base de vitamina D + vitamina K, com altas dosagens, indicado no tratamento auxiliar da desmineralização (retirada de minerais) óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de vitamina D.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Papadimitropoulos e cols. (2002) realizaram uma meta-análise para avaliar a eficácia da vitamina D3 na prevenção da osteoporose; foram incluídos 25 estudos clínicos controlados e randomizados com mulheres na pós menopausa recebendo vitamina D (com ou sem suplementação de cálcio, n=4.017) ou não recebendo vitamina D (n=4.107). A vitamina D reduziu a incidência de fraturas vertebrais [risco relativo (RR) 0,63, intervalo de confiança (IC) de 95% de 0,45-0,88; p=0,01] e mostrou uma tendência à redução na incidência de fraturas não vertebrais (RR 0,77; IC 95% 0,57-1,04; p=0,09).

Bischoff-Ferrari e cols. (2005) realizaram uma meta-análise para estimar a eficácia da suplementação de vitamina D na prevenção de fraturas de quadril e de fraturas não vertebrais; foram incluídos 12 estudos clínicos controlados e randomizados com indivíduos > 60 anos recebendo vitamina D (com ou sem suplementação de cálcio) *versus* suplementação de cálcio ou placebo. Cinco estudos avaliaram fraturas de quadril (n = 9.294) e 7 avaliaram risco de fratura não vertebral (n = 9.820). A suplementação oral de vitamina D entre 700 a 800 UI/dia reduziu o risco de fraturas do quadril e de fraturas não vertebrais em idosos.

Kalyani e cols. (2010) realizaram uma meta-análise com o objetivo de avaliar o efeito da terapia com vitamina D na prevenção de quedas em idosos; foram incluídos 10 estudos clínicos randomizados e controlados com indivíduos ≥60 anos que receberam vitamina D *versus* tratamento com cálcio ou

placebo. Na análise agrupada, a terapia com vitamina D (200 -1.000 UI) resultou em redução de 14% (RR de 0,86; IC de 95% de 0,79–0,93; heterogeneidade de 7%) nas quedas em relação ao tratamento com cálcio ou placebo.

Huang e cols. (2015) realizaram uma meta-análise para avaliar o papel da vitamina K2 na prevenção e no tratamento da osteoporose em mulheres na pós-menopausa; foram incluídos 19 estudos clínicos controlados e randomizados com mulheres saudáveis na pós-menopausa com ou sem osteoporose (n=6.759) que receberam suplementação oral de vitamina K2 (n=3.364) ou uma intervenção sem vitamina K2 ou placebo (n=3.395). Seis estudos relataram alterações na DMO (desfecho primário) da coluna lombar no seguimento de médio prazo (6 meses), mostrando uma diferença significativa neste sítio em favor da vitamina K2 (diferença média de 2,01; IC de 95% de 0,21 a 3,81, p = 0,03). A análise de subgrupos de participantes com osteoporose revelou uma diferença significativa em favor da vitamina K2 (diferença média de 2,70; IC de 95% de 1,72 a 3,69, p < 0,00001). No longo prazo (12 meses ou mais), o grupo recebendo vitamina K2 manteve melhor a DMO da coluna lombar em toda a população (diferença média de 1,15; IC 95% de 0,22 a 2,07; p = 0,02), assim como no subgrupo com osteoporose (diferença média de 2,35; IC 95% 1,02 a 3,68; p = 0,0005). Também houve melhora na DMO do antebraço no grupo recebendo vitamina K2 em relação ao grupo controle (diferença média de 0,89; IC 95% 0,39 a 1,39; p = 0,0005).

Referências bibliográficas

1. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002 Aug;23(4):560-9.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005 May 11;293(18):2257-64.
3. 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
4. Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2015 Mar;26(3):1175-86.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel. A vitamina D3 é convertida enzimaticamente no fígado para 25-hidroxivitamina D (25-[OH]D), a principal forma circulante de vitamina D e, em seguida, esse composto é convertido no rim para 1,25-dihidroxivitamina D (1,25-[OH]2D), a forma ativa de vitamina

D. A 1,25-[OH]₂D₃ liga-se a seu receptor intracelular (receptor de vitamina D) em tecidos-alvo e regula a transcrição de inúmeros genes; sua ação biológica mais importante é promover a diferenciação dos enterócitos e a absorção intestinal de cálcio. Outros efeitos incluem um estímulo (menor) para a absorção de fosfato intestinal, a supressão direta da liberação do paratormônio (PTH), a regulação da função dos osteoblastos e um efeito permissivo da ativação de osteoclastos induzida por PTH e consequente reabsorção óssea.

A vitamina D₃ é prontamente absorvida a partir do intestino delgado proximal ou distal após administração oral quando a absorção de gordura é normal. A vitamina D desaparece do plasma com uma meia-vida de 19 a 25 horas, mas é armazenada no tecido adiposo por períodos prolongados. A meia-vida plasmática da 1,25-[OH]₂D₃ é estimada entre três e cinco dias em seres humanos.

A vitamina K consiste de um grupo de compostos lipossolúveis estruturalmente relacionados. As duas classes de vitamina K que ocorrem naturalmente são a vitamina K₁ (filoquinonas), sintetizada por plantas e a vitamina K₂ (menaquinonas), sintetizadas por bactérias, incluindo bactérias intestinais. A vitamina K é um cofator para a conversão enzimática de resíduos de ácido glutâmico (Glu) em ácido gama-carboxilglutâmico (Gla) em proteínas dependentes de vitamina K, tais como os fatores de coagulação (fatores VII, IX, X e protrombina) e as proteínas do tecido mineralizado osteocalcina (proteína Gla óssea) e proteína Gla da matriz. A osteocalcina é a proteína não colagênica mais abundante nos ossos que regula a mineralização, a maturação e a remodelação óssea. Ela possui três resíduos Glu que podem sofrer modificação para resíduos Gla; esses permitem a ligação aos íons cálcio, que é abolida quando os resíduos Gla são descarboxilados para resíduos Glu.

A vitamina K₂ é absorvida rapidamente e de forma inalterada a partir do intestino delgado. Concentrações séricas máximas foram observadas aproximadamente 4 horas após a ingestão, indicando que as doses foram bem absorvidas. Seguiu-se um declínio acentuado nas concentrações séricas e depois uma segunda fase entre 8 a 96 horas na qual a vitamina K₂ manteve-se estável por até 4 dias ou mais.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Inpruv D K[®] é contraindicado para os pacientes que apresentam hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da formulação, hipervitaminose D, hipercalcemia, hiperparatireoidismo primário ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

Inpruv D K[®] também é contraindicado para pacientes que fazem uso de anticoagulantes antagonistas da vitamina K (anticoagulantes cumarínicos: varfarina, fenprocumona, acenocumarol).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Inpruv D K[®] deve ser administrado com cautela em paciente com insuficiência renal, calculose renal e doença cardiovascular, que apresentam maior risco de dano a órgãos-alvo caso ocorra hipercalcemia. Inpruv D K[®] também deve ser administrado com cautela em pacientes com insuficiência hepática, que têm maior risco de apresentar toxicidade pela vitamina D.

Durante o tratamento com Inpruv D K[®] as concentrações plasmáticas de cálcio e de fósforo devem ser medidas periodicamente.

Uso em idosos

Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos.

Uso durante a gravidez e a lactação

Categoria de risco na gravidez: C.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vitamina D3

- Hidróxido de alumínio: a vitamina D3 pode aumentar as concentrações séricas de alumínio por aumentar sua absorção.
- Sequestrantes do ácido biliar: podem diminuir as concentrações séricas de vitamina D3 por prejudicarem sua absorção. Por essa razão, os dois medicamentos devem ser administrados com várias horas de intervalo para minimizar o risco potencial de interação.
- Sais de cálcio: podem aumentar o efeito hipercalcêmico da vitamina D3.
- Glicosídeos cardíacos: a vitamina D3 pode aumentar o efeito arritmogênico dos glicosídeos cardíacos.
- Danazol: pode aumentar o efeito hipercalcêmico da vitamina D3.
- Óleo mineral: pode diminuir as concentrações séricas de vitamina D3 por interferir com sua absorção; os dois medicamentos devem ser administrados com várias horas de intervalo.
- Flúor: pode aumentar a toxicidade da vitamina D3.
- Orlistate: pode diminuir as concentrações séricas de vitamina D3 por interferir com sua absorção; os dois medicamentos devem ser administrados com pelo menos duas horas de intervalo.
- Sucralfato: a vitamina D3 pode aumentar a absorção de alumínio do sulcrafato, aumentando suas concentrações séricas.
- Diuréticos tiazídicos: podem aumentar o efeito hipercalcêmico da vitamina D3.
- Outros análogos de vitamina D: podem aumentar a toxicidade da vitamina D3.

Vitamina K2

- Anticoagulantes cumarínicos (varfarina, fenprocumonam acenocumarol): esses medicamentos antagonizam a atividade da vitamina K, levando à depleção dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K. Os pacientes que tomam essa classe de anticoagulantes precisam manter uma ingestão constante de vitamina K com alimentos e suplementos, porque mudanças bruscas na ingestão de vitamina K podem aumentar ou diminuir o efeito anticoagulante.

- Sequestrantes de ácido biliar: podem diminuir as concentrações séricas de vitamina K por prejudicarem sua absorção. Por essa razão, os dois medicamentos devem ser administrados com várias horas de intervalo para minimizar o risco potencial de interação.
- Orlistate: pode diminuir as concentrações séricas de vitamina K por interferir com sua absorção.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30° C). Proteger da luz e umidade.

O prazo de validade deste medicamento é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote, data de fabricação e validade: vide embalagem.

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

Aspecto físico e características do medicamento:

INPRUV D K® 2.000UI: comprimido circular, amarelo, liso e biconvexo

INPRUV D K® 7.000UI: comprimido circular, bege, liso e biconvexo

INPRUV D K® 50.000UI: comprimido oblongo, laranja, liso e biconvexo

Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Os comprimidos de Inpruv D K® devem ser utilizados apenas por via oral.

A quantidade de Inpruv D K® necessária para prevenção e tratamento da desmineralização óssea (osteoporose) pré- e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de vitamina D depende das concentrações séricas de 25[OH]D.

Sugerem-se as seguintes doses:

Concentração sérica de 25[OH]D < 20 ng/mL:

Inpruv D K® 7.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2: ingerir 1 comprimido, por via oral, 1 vez por dia durante 6 a 8 semanas. Após esse período, seguir a posologia sugerida para manutenção das concentrações de 25[OH]D.

Concentração sérica de 25[OH]D entre 20 e 30 ng/mL:

Inpruv D K® 7.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2: ingerir 5 comprimidos por semana, por via oral. Após esse período, seguir a posologia sugerida para manutenção das concentrações de 25[OH]D.

Manutenção da concentração sérica de 25[OH]D > 30 ng/mL:

Inpruv D K[®] 2.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2: ingerir 1 comprimido, por via oral, 1 vez ao dia.

Em pacientes que apresentam malabsorção e/ou gastrectomia, a dose e a duração do tratamento dependem da capacidade de absorção de cada indivíduo. Doses elevadas de vitamina D diárias variando de 10.000 a 50.000 UI podem ser necessárias para atingir concentrações séricas adequadas de Vitamina D3. Para essas condições de malabsorção grave, pode ser necessária, após avaliação médica, a ingestão de 1 comprimido, por via oral, uma vez ao dia de Inpruv D K[®] 50.000 UI de vitamina D3 + 100 mcg de vitamina K2 até que as concentrações séricas normais da Vitamina D sejam estabelecidas.

A escolha da posologia a ser utilizada deve ficar a critério médico, com base nas concentrações séricas de vitamina D e nas comorbidades apresentadas pelos pacientes.

Este medicamento não pode ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Vitamina D3

- Reações incomuns (> 1/1.000 e < 1/100): hipercalcúria
- Reações raras (>1/10.000 e <1/1.000): prurido, erupções cutâneas, urticária.
- Reações cuja frequência não está determinada: tosse, dificuldade de deglutição, tontura, taquicardia, edema de pálpebra, face, lábios ou língua, sensação de aperto no peito, cansaço e fraqueza.

Vitamina K2

- Reações cuja frequência não está determinada: náusea e dor abdominal.

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

10. SUPERDOSE

Os sintomas de intoxicação aguda pela vitamina D3 são devidos à hipercalcemia e incluem confusão mental (que pode evoluir para coma), poliúria, polidipsia, anorexia, arritmias, vômitos e fraqueza muscular. A intoxicação crônica pode causar constipação, nefrocalcinose, desmineralização óssea e dor. Na ocorrência de superdosagem, a administração de Inpruv D K[®] deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte, como administração de soro fisiológico para a manutenção do débito urinário, entre outras, a depender da gravidade da hipercalcemia

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

DIZERES LEGAIS

Reg. M.S.: 1.0118.0624

Farmacêutico Responsável: Rodrigo de Moraes Vaz

CRF SP nº 39.282

APSEN FARMACÊUTICA S/A
Rua La Paz, nº 37/67 - Santo Amaro
CEP 04755-020 – São Paulo – SP.
CNPJ: 62.462.015/0001-29
Indústria Brasileira

Centro de Atendimento ao Cliente

0800 16 5678

LIGAÇÃO GRATUITA

infomed@apsen.com.br

www.apsen.com.br

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

INPRUV D K_com_rev_VPS_03



Esta bula foi aprovada em 17/02/2021.



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA¹

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/ Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula ²	Versões (VP/VPS) ³	Apresentações relacionadas ⁴
23/04/2021	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	16/11/2020	4035774/ 20- 1	Inclusão de nova apresentação comercial	17/02/2021	Apresentação	VP/VPS	2.000UI + 100mcg x 10 comp. rev.; 2.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.;
13/11/2020	3990423/20-7	Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	-	-	-	-	9. Reações adversas	VPS	2.000UI + 100mcg x 10 comp. rev.; 2.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.;



20/02/2020	0883016/20-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Nova submissão por indisponibilidade do sistema	VP/VPS	2.000UI + 100mcg x 10 comp. rev.; 2.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.;
10/02/2020	0424674/20-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/12/2017	2320616/17-1	1577 – ESPECÍFICO – Registro de Medicamento	30/09/2019	TODOS OS ITENS	VP/VPS	2.000UI + 100mcg x 10 comp. rev.; 2.000UI + 100mcg x 30 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.; 7.000UI + 100mcg x 8 comp. rev.; 50.000UI + 100mcg x 4 comp. rev.;

¹ Informar os dados relacionados a cada alteração de bula que acontecer em uma nova linha. Eles podem estar relacionados a uma notificação, a uma petição de alteração de texto de bula ou a uma petição de pós-registro ou renovação. No caso de uma notificação, os Dados da Submissão Eletrônica correspondem aos Dados da petição/notificação que altera bula, pois apenas o procedimento eletrônico passou a ser requerido após a inclusão das bulas no Bulário. Como a empresa não terá o número de expediente antes do peticionamento, deve-se deixar em branco estas informações no Histórico de Alteração de Bula. Mas elas podem ser consultadas na página de resultados do Bulário e deverão ser incluídos na tabela da próxima alteração de bula.

² Informar quais Itens de Bula foram alterados, conforme a RDC 47/09 (anexo I da Bula para o Paciente e/ou para o Profissional de Saúde).

³ Informar se a alteração está relacionada às versões de Bulas para o Paciente (VP) e/ou de Bulas para o Profissional de Saúde (VPS).

⁴ Informar quais apresentações, descrevendo as formas farmacêuticas e concentrações que tiverem suas bulas alteradas.