

KOLI D3[®]
coleciferol

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido revestido

7.000 U.I. e 50.000 U.I.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

KOLI D3®

colecalfiferol

Vitamina D3

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 7.000 U.I. Embalagem contendo 4, 10, 30, 60, 100* ou 200** unidades.

Comprimido revestido de 50.000 U.I. Embalagem contendo 4, 10, 30, 60, 100* ou 200** unidades.

*Embalagem fracionável

**Embalagem hospitalar

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de 7.000 U.I. contém:

colecalfiferol* (%IDR: 3.500%)7.000 U.I.

excipiente** q.s.p.1 com rev

*colecalfiferol, amido, sacarose, ascorbato de sódio, triglicerídeos de cadeia média, dióxido de silício, racealfatocofeol.

**lactose monoidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, amarelo crepúsculo laca de alumínio.

Cada comprimido revestido de 50.000 U.I. contém:

colecalfiferol* (%IDR: 25.000%).....50.000 U.I.

excipiente** q.s.p.1 com rev

*colecalfiferol, amido, sacarose, ascorbato de sódio, triglicerídeos de cadeia média, dióxido de silício, racealfatocofeol.

**lactose monoidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, vermelho allura 129 laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia

O uso da Vitamina D3 (colecalfiferol) encontra-se muito bem estabelecido em extensa bibliografia para o tratamento da deficiência de Vitamina D3. A prevalência de hipovitaminose D tem sido relatada com grande frequência mesmo em regiões de baixa latitude como em Recife (latitude 10°), região com clima úmido tropical predominante e abundante luz solar durante a maior parte do ano e, mesmo assim, foi observado que mulheres em pós-menopausa moradoras de áreas com farta exposição à luz solar, isso não foi suficiente para prevenir a deficiência de Vitamina D. A prevalência da deficiência da Vitamina D aumenta significativamente com a idade, sendo encontrada em 30% das mulheres entre 50 e 60 anos de idade e em mais de 80% nas mulheres com 80 anos de idade.¹

Um estudo realizado no estado de SP, publicado em 2005, que envolveu 250 idosos (média de 79 anos), demonstrou que 57% apresentaram níveis plasmáticos de Vitamina D abaixo do limite de 25-OHD-20 ng/mL.²

De acordo com o posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2018), que atualiza os intervalos de referência da Vitamina D – 25-OHD, a avaliação dos níveis séricos de 25-OHD deve considerar a estratificação de acordo com a idade e as características clínicas individuais, da seguinte maneira:

- Acima de 20 ng/mL: desejável para a população saudável (até os 60 anos);

- Entre 30 - 60 ng/mL: recomendado para grupos de risco, como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doença

osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como 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.³

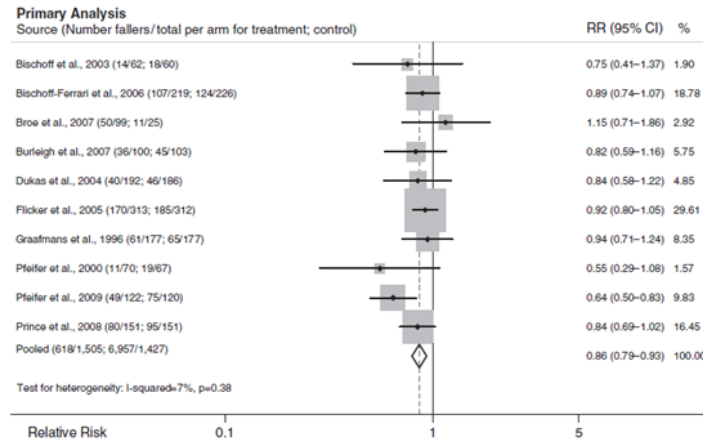
Pessoas de meia-idade e idosos estão em alto risco, devido à ingestão pobre de alimentos com Vitamina D, inadequada exposição solar e a relação idade-síntese de Vitamina D que diminui com o aumento da idade. A deficiência de vitamina D causa fraqueza muscular, aumentando o risco de quedas e fraturas, e deve ser tratada agressivamente com doses farmacológicas de vitamina D. A suficiência de vitamina D pode ser alcançada pela exposição solar adequada ou pela ingestão diária de 800 a 1.000 U.I. de vitamina D3.⁴

Prevenção de quedas e fraturas em idosos

Inicialmente, o efeito protetor moderado de Vitamina D no risco de fraturas foi atribuído principalmente a alterações na densidade mineral óssea. A Vitamina D tem efeito direto na força muscular modulada por receptores específicos de Vitamina D presentes no tecido muscular humano. Miopatia por deficiência grave de Vitamina D apresenta-se como fraqueza e dor muscular, que é reversível com a suplementação de Vitamina D. Em vários estudos com indivíduos idosos sob risco de deficiência de Vitamina D, a suplementação com Vitamina D melhorou diretamente a força, função e equilíbrio em um padrão dose-dependente. Estes benefícios foram traduzidos em uma redução nas quedas, o que reduz o risco de fraturas através da prevenção destas quedas. Ensaios clínicos randomizados descobriram que a Vitamina D reduziu fraturas dentro de 8 a 12 semanas, outro achado consistente com benefícios da suplementação de Vitamina D sobre a força muscular.⁵⁻⁸

Uma equipe internacional de pesquisadores analisou os resultados de oito estudos, através de uma metanálise (n=2.426) para prevenção de quedas, a fim de avaliar a efetividade da Vitamina D na prevenção de quedas entre os indivíduos mais velhos (65 anos ou mais). Os resultados mostraram que os benefícios da suplementação com Vitamina D na prevenção de quedas dependiam da dose adotada. O suplemento diário de 700 U.I. a 1.000 U.I. de Vitamina D reduzia a incidência de quedas em 19% a 26%.⁷ Houve um benefício estatisticamente significativo nos estudos que usaram doses mais elevadas de vitamina D (RR 0,81, IC 95%: 0,71 a 0,92; 7 ensaios clínicos randomizados; NNT 11, 95% CI: 7 a 20), mas nenhum efeito significativo foi encontrado em ensaios que usaram doses menores que 700 U.I. ao dia. Um benefício estatisticamente significativo foi encontrado para formas ativas de vitamina D (RR 0,78, IC 95%: 0,64 a 0,94; dois ensaios clínicos, n = 624). 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 U.I./dia. Para reduzir o risco de queda, recomenda-se uma dose diária de, pelo menos, 700 U.I. a 1.000 U.I. de Vitamina D.⁷

Kalyani et al. realizaram uma revisão sistemática e selecionaram 10 estudos controlados randomizados com idosos (> 60 anos; n = 2932) a fim de, por metanálise, verificar a eficácia do colecalciferol na prevenção de quedas, que demonstraram que doses entre 200 U.I. e 1.000 U.I. resultam em 14% (risco relativo RR = 0,86; 95% CI = 0,79-0,93; I2 = 7%; P=0,38) menos quedas que cálcio ou placebo. Não houve histórico de fratura nem queda com doses de colecalciferol acima de 800 UI durante mais de 6 meses. A duração dos estudos foi Bischoff (2003) = 3 meses, Bischoff-Ferrari (2006) = 36 meses, Broe (2007) = 5 meses, Burleigh (2007) = 1 mês, Dukas (2004) = 9 meses, Flicker (2005) = 24 meses, Graafmans (1996) = 7 meses, Pfeifer (2000) = 2 meses, Pfeifer (2009) = 12 meses, Prince (2008) = 12 meses.⁸



Kalyani et al., 2010

Schwartz et al. avaliaram a dose resposta entre o colecalciferol e níveis séricos de 25-OHD em 81 idosos (média de idade $87,4 \pm 8$), que receberam doses diárias de 800 U.I., 2.000 U.I. ou 4.000 U.I., ou doses semanais de 50.000 U.I., durante 16 semanas. O aumento de 25-OHD foi proporcional a dose recebida (coeficiente de determinação (r^2) = 0.62, $y = 1,08 + 0,25 \times X$; $P < .001$) e inversamente proporcional ao nível sérico basal, ou seja, doses maiores de colecalciferol demonstraram maior aumento de 25-OHD e participantes com níveis basais menores ($< 20\text{ng/mL}$) responderam melhor.⁹

Vitamin D ₃ Dosing Assignment (n/n, Completed/Randomized)	Total 25(OH)D, ng/mL, Mean \pm SD (Range)	Between-Group Differences
800 IU/d (20/23)	33 \pm 6 (19-42)	vs 2,000/d, $P = .56$ vs 4,000/d, $P < .001$ vs 50,000/wk, $P < .001$
2,000 IU/d (19/20)	34 \pm 6 (24-46)	vs 4,000/d, $P < .003$ vs 50,000/wk, $P < .001$
4,000 IU/d (20/24)	43 \pm 10 (26-59)	vs 50,000/wk, $P < .001$
50,000 IU/wk (13/14)	61 \pm 14 (46-83)	
Dose effect	$P < .001$	

Schwartz et al, 2016

Em revisão Cochrane de sete ensaios clínicos ($n=10.376$ idosos), a suplementação de Vitamina D com cálcio reduziu a incidência de fraturas de quadril ($RR=0,81$; $IC95\%: 0,68-0,96$) e de outras fraturas não vertebrais ($RR = 0,87$; $IC95\%: 0,78-0,97$), à exceção de pacientes com história de fratura prévia de quadril (quatro ensaios, 6.134 participantes, $RR=1,02$, $IC95\%: 0,71-1,47$). Houve benefício em pacientes institucionalizados (dois ensaios, 3.853 participantes), tanto em fratura de quadril ($RR=0,75$, $IC95\%: 0,62-0,92$) quanto em outras não vertebrais ($RR=0,85$, $IC95\%: 0,74-0,98$), não evidenciado em pacientes mantidos na comunidade.¹⁰

Em um estudo com 3270 mulheres idosas que ingeriram 1.200 mg de cálcio e 800 U.I. de Vitamina D3 diariamente por 18 meses. Houve 32% menos fraturas não vertebrais (66 vs. 97, $P = 0,015$) e 43% menos fraturas de quadril (21 vs 37, $P = 0,043$) no grupo de vitamina D3 com cálcio do que no grupo placebo.¹¹

Em estudo realizado com uma comunidade de 9605 idosos (homens e mulheres), recebendo 1.000 mg de cálcio e 400 U.I. de Vitamina D3, verificou-se que houve redução de 16% na incidência de fraturas (risco relativo [RR], 0,84; CI, 0,72-0,98; $p < 0,025$).¹²

No Brasil, efeitos sobre a força muscular também foram encontrados com a suplementação de Vitamina D3 na dose média de 3.700 U.I./dia em 67 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, quando o grupo tratado por 6 meses apresentou aumento significativo da força muscular de membros inferiores (flexão do quadril e extensão de joelhos 16,4% com $p=0,0001$ e 24,6% com $p=0,0007$, respectivamente), enquanto o grupo placebo não apresentou mudanças ($p=0,93$ e $p=0,61$).⁵

Raquitismo e Osteomalácia

Segundo Menezes-Filho e cols. (2008), o raquitismo por falta de Vitamina D ou ação deficiente da Vitamina D pode ser tratado de diversas formas. A Vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500 U.I. a 3.000 U.I./dia) até a normalização da fosfatase alcalina sérica, da calcemia, da fosfatemia e do PTH plasmático. Pode-se utilizar dose oral semanal de Vitamina D3 (15.000 U.I.) durante 8 semanas, devendo-se repetir o tratamento caso a 25(OH)D plasmática permaneça inferior a 20 ng/mL. A Vitamina D pode ser utilizada na dose de 200.000 U.I. nos pacientes com difícil aderência ao tratamento.¹³

Osteoporose

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

Segurança

Apesar de os valores recomendados pelo Institute of Medicine IOM24 não ultrapassarem 4.000 U.I., em uma revisão sistemática feita por Hathcock e cols. (2007), o estudo registrou que 67 homens saudáveis adultos recebendo 10.000 U.I. de Vitamina D3 ao 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 U.I. de Vitamina D2 ou D3 ao dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D > 150 ng/mL.¹⁵

Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade = 7,3 ± 4,4 anos) de Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000 U.I. em dose dupla, com intervalo de 3 meses entre elas seguidas de março a setembro de 2004, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos, como hipercalcemia ou níveis tóxicos de 25OHD, acima de 50 ng/mL.¹⁶

Foi realizado, um estudo de nove meses de duração, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo e incluiu 686 mulheres com autonomia funcional com mais de 70 anos. Os participantes receberam, por via oral, colecalciferol na dose de 150.000 U.I. a cada 3 meses (n=353) ou placebo (n=333). O tratamento se mostrou seguro nessa dose, o que foi evidenciado pela ausência de eventos adversos relacionados, não houve diferenças significativas entre os grupos de vitamina D e placebo na taxa de câncer de incidente (5,4% vs 4,5%, p = 0,73), diabetes tipo 2 (0,3% vs 0,5%, p = 0,36), acidente vascular cerebral (0,8% vs 0,6%, p = 1,00), doença cardíaca isquêmica (0,6% vs 1,2%, p = 0,44) ou fratura (2,8% vs 3,0%, p 1,00), respectivamente.¹⁷

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 U.I. mensais. Dezoito indivíduos com fibrose cística (FC) participaram do estudo, recebendo tratamento de 700.000 U.I., dividido em 14 dias (50.000 U.I./dia). Nenhum paciente apresentou valores considerados altos de 25(OH)D (100–150 mg/mL) ou tóxicos (> 150 ng/mL). Os resultados demonstram que doses elevadas de Vitamina D constituem uma estratégia eficaz para atingir níveis terapêuticos de 25(OH)D em crianças e adultos jovens com FC.¹⁸

Referências bibliográficas

1. Bandeira F, et al. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*2006;50(4):640-6.
2. Saraiva GL, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.
3. Ferreira CS, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - Intervalos de Referência da Vitamina D –

- 25(OH)D. Disponível em: http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2017/12/PosicionamentoOficial_SBPCML_SBEM.pdf. Acesso em 24 de maio de 2018
4. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging*. 2007;24(12):1017-29.
 5. Moreira-Pfrimer LD, et al. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab*. 2009;54(4):291-300.
 6. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011, 96(7):1911–30.
 7. Bischoff-Ferrari HA, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2009;339:b3692.
 8. Kalyani RR, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(7):1299-310.
 9. Schwartz JB, MD, Kane L, Bikle D. Response of Vitamin D Concentration to Vitamin D3 Administration in Older Adults without Sun Exposure: A Randomized Double-Blind Trial. 2016. *J Am Geriatr Soc* 64:65–72, 2016
 10. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O’Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, n. 1, 2006. Oxford: Update Software.
 11. Chapuy MC, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl JMed*. 1992;327(23):1637-42.
 12. Larsen ER, et al. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res*. 2004;19(3):370-8.
 13. Menezes Filho HC, et al. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatria (São Paulo)* 2008;30(1):41-55.
 14. Adams JS, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(8):2729-30.
 15. Hathcock JN, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):6-18.
 16. Tau C, et al. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2007;103(3-5):651-4.
 17. Glendenning P, et al. Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2012;27(1):170-6.
 18. Glendenning P, et al. Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2012;27(1):170-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A Vitamina D3 atua regulando positivamente a homeostasia do cálcio. É essencial para promover a absorção e utilização de cálcio e fosfato, e para calcificação adequada dos ossos.

A Vitamina D3, o paratormônio e a calcitonina são os principais reguladores da concentração de cálcio no plasma. O mecanismo de ação da Vitamina D3 para manter as concentrações de cálcio e fosfato normais é facilitar a absorção destes íons no intestino delgado, potencializando sua mobilização nos ossos e diminuindo sua excreção renal.

Estes processos servem para manter as concentrações de cálcio e potássio no plasma em níveis ideais, essenciais para a atividade neuromuscular normal, mineralização dos ossos e outras funções dependentes do cálcio.

A Vitamina D3 é rapidamente absorvida pelo intestino delgado, ligando-se às alfa-globulinas específicas para o seu transporte. Sua eliminação é essencialmente biliar e renal.

O colecalciferol é um metabólito da 7 deidrocolesterol que, ativado pelos raios ultravioletas B (UVB), se transforma em provitamina D3 que, por sua vez é metabolizada em colecalciferol. A Vitamina D está implicada em uma série de vias metabólicas, sendo encontrados receptores da Vitamina D (RVD) em praticamente todos os tecidos.

Não existem dados sobre o tempo para o pico de concentração do colecalciferol após ingestão oral, assim como sobre a sua biodisponibilidade absoluta. O colecalciferol tem extensa ligação proteica pela proteína ligadora da Vitamina D (uma α -globulina). É metabolizado pelo fígado, onde é metabolizado em 25-hidróxi-colecalciferol pela enzima 25- Vitamina D-hidroxilase. A seguir é metabolizado pelos rins.

Pequena quantidade do colecalciferol é excretada pelos rins. A meia-vida de eliminação do colecalciferol é de 19 a 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser utilizado em pacientes que apresentam hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

É contraindicado também nos casos de hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com arteriosclerose, insuficiência cardíaca, hiperfosfatemia e insuficiência renal devem utilizar o medicamento sob orientação médica, avaliando o risco/benefício da administração da Vitamina D. Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e, se necessário glicocorticoides.

A administração deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes com condições cardíacas preexistentes, arteriosclerose e insuficiência renal, em razão de uma potencial exacerbação relacionada aos efeitos da hipercalcemia persistente durante o uso terapêutico.

Uma avaliação cuidadosa deve ser realizada também em pacientes com doença hepática com prejuízo da capacidade de absorção; com hiperfosfatemia em razão do risco de calcificação metastática e normalização dos níveis de fosfato antes da terapia; em bebês e crianças pelo risco de hipersensibilidade a pequenas doses de Vitamina D; na sarcoidose ou outra doença granulomatosa por possível aumento da hiperlipidemia, pois há um potencial para elevação dos níveis de LDL; em pacientes com osteodistrofia renal ou outras condições que requerem altas doses de Vitamina D pura ou quando há uso concomitante de preparações contendo cálcio ou outras preparações vitamínicas contendo Vitamina D ou análogos.

Gravidez - Categoria de risco A: Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.

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

Uso em idosos

Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos, uma vez que não têm sido relatados problemas com a ingestão das quantidades normais da Vitamina D recomendadas para idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de Vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição à luz solar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Informe ao seu médico caso você utilize antiácidos que contenham magnésio, pois o uso concomitante com Vitamina D pode resultar em hipermagnesemia (excesso de magnésio no sangue). Não se recomenda o uso simultâneo de Vitamina D e calcifediol, devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos, quando usados concomitantemente com Vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia (excesso de cálcio no sangue) e as que contêm fósforo, também em doses elevadas, aumentam o potencial de risco de hiperfosfatemia (excesso de fosfato no sangue).

O uso concomitante à fosfenitoína, fenobarbital ou fenitoína pode ocasionar redução da atividade da Vitamina D.

As substâncias colestiramina e colestipol podem reduzir a absorção de Vitaminas lipossolúveis.

Não há restrições específicas quanto à ingestão simultânea de alimentos.

As alterações em testes laboratoriais descritas em decorrência do uso da Vitamina D são:

Alterações endócrinas e metabólicas: a toxicidade pela Vitamina D, incluindo a nefrocalcinose/insuficiência renal (depósito de cálcio no rim), pressão alta e psicose podem ocorrer com o uso prolongado deste medicamento; doses relativamente baixas podem produzir toxicidade em crianças pequenas hipersensíveis. A hipervitaminose D é reversível com a descontinuação do tratamento ao menos que ocorra dano renal grave.

Anormalidades das gorduras do sangue: efeitos dislipidêmicos (alteração do metabolismo das gorduras) do colesterciferol, caracterizados pela redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol, têm sido observados quando as Vitaminas são administradas isoladas em mulheres pós-menopausadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

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.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido de 7.000 U.I. na cor amarela e levemente alaranjada, oblongo, biconvexo e liso.

Comprimido revestido de 50.000 U.I. na cor rosa, oblongo, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TUDO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL

Conforme mencionado anteriormente e de acordo com o posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2018), que atualizou os intervalos de referência da Vitamina D – 25-OHD, a avaliação dos níveis séricos de 25-OHD deve considerar a estratificação de acordo com a idade e as características clínicas individuais, da seguinte maneira:

- Acima de 20 ng/mL: desejável para a população saudável (até os 60 anos);

- Entre 30 - 60 ng/mL: recomendado para grupos de risco, como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doença osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como 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.

As doses recomendadas, de acordo com a indicação são:

Prevenção/tratamento da desmineralização óssea e osteoporose: 800 a 1.000 U.I./dia.

Tratamento do raquitismo: Inicialmente 1.000 a 2.000 U.I./dia. Depois 400 U.I./dia.

Osteomalácia: 10.000 a 50.000 U.I./dia.

Prevenção de fraturas e quedas: 400 a 1.000 U.I./dia.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

No caso do desenvolvimento de reação de hipersensibilidade, as manifestações clínicas são semelhantes às descritas para os quadros de hipervitaminose D.

Ao classificar a frequência das reações do colesterciferol, utilizamos os seguintes parâmetros:

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

Reações raras (> 0,01% e ≤ 0,1%): A Vitamina D quando ingerida em quantidade excessiva pode ser tóxica. Doses diárias de 10.000 U.I. a 20.000 U.I. em crianças e 60.000 U.I. em adultos, podem provocar sintomas tóxicos como: hipercalcemia, vômitos, dores abdominais, polidipsia, poliúria, diarreias e eventual desidratação.

Com o uso prolongado da Vitamina D alterações endócrinas e metabólicas podem ocorrer: nefrocalcinose/insuficiência renal e hipertensão arterial. Efeitos dislipidêmicos do colesterciferol, caracterizados pela redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol, têm sido observados quando as Vitaminas são administradas isoladas em mulheres pós-menopausadas.

Doses relativamente baixas podem produzir toxicidade em crianças pequenas hipersensíveis.

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

10. SUPERDOSE

A superdose é rara. A toxicidade é leve após superdose aguda, mas a toxicidade mais grave, ocasionalmente, se desenvolve após a ingestão crônica de grandes quantidades.

Os sintomas observados no item “Reações Adversas” são decorrentes de uma superdose da vitamina D.

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

No caso de toxicidade leve a moderada, monitorar as concentrações séricas de cálcio e fósforo. Descontinuar o uso de vitamina D e suplementos de cálcio, iniciar uma dieta pobre em cálcio, aumentar a ingestão de fluidos orais ou fluidos IV.

Caso o paciente esteja impossibilitado de receber fluidos recomenda-se o aumento da excreção de cálcio. A diurese forçada com solução salina normal IV 0,9% e furosemida pode auxiliar na excreção do cálcio.

No caso de toxicidade grave:

Hipercalemia: monitorar os níveis séricos de cálcio e fosfato, até normalização, interromper todos os suplementos e continuar a diurese forçada. O uso de corticosteroides (hidrocortisona 100 mg/dia ou prednisona 20 mg/dia) pode melhorar a hipercalemia e hipercaleciúria.

Bifosfonatos (pamidronato 90 mg IV e alendronato) têm sido utilizados com sucesso para tratar a hipercalemia grave.

Calcitonina também foi utilizada.

Hemodiálise pode ser indicada para pacientes com hipercalemia grave que não respondem a outro tratamento.

Arritmias cardíacas podem ocorrer, indica-se a obtenção de um eletrocardiograma de base e contínua monitorização cardíaca. Em caso de convulsões o tratamento inicial deve ser realizado com benzodiazepínicos, seguindo por barbitúricos conforme necessidade. Monitorar sistema nervoso central e função renal.

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

III - DIZERES LEGAIS

MS-1.3569.0737

Farm. Resp.: Dr. Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP nº 22.883

Registrado por: **EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia/SP – CEP: 13186-901

CNPJ: 00.923.140/0001-31

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado, embalado e comercializado por: **EMS S/A**

Hortolândia/SP

Ou

Para comprimido revestido de 50.000 U.I.:

Fabricado por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**

Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



bula-prof-510768-SIG-v0

Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/02/2019	0169000/19-1	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/05/2016	1860107/16-3	1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO	31/12/2018	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Comprimido revestido 1000 UI embalagem com 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP), 7000 UI e 50000 UI embalagem com 4, 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP)
03/07/2019	0585452/19-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais, informação sobre a comercialização pela EMS S/A.	VP / VPS	Comprimido revestido 1000 UI embalagem com 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP), 7000 UI e 50000 UI embalagem com 4, 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP)
23/04/2021	1554584/21-9	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Reações Adversas	VPS	Comprimido revestido 1000 UI embalagem com 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP), 7000 UI e 50000 UI embalagem com 4, 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP)

-	-	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimido revestido de 7.000 U.I.. Embalagem contendo 4, 10, 30, 60, 100* ou 200** unidades. Comprimido revestido de 50.000 U.I.. Embalagem contendo 4, 10, 30, 60, 100* ou 200** unidades. *Embalagem fracionável **Embalagem hospitalar
---	---	---	----	----	----	----	----------------	--------	---

KOLI D3
coleciferol

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimido Revestido
1.000U.I., 7.000U.I. e 50.000U.I

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

KOLI D3 (colecalférol) (Vitamina D3)

APRESENTAÇÕES

colecalférol 1.000U.I.:

Embalagens contendo 10,30,60,100(FRAC) e 200(HOSP) comprimidos revestidos.

colecalférol 7.000U.I.:

Embalagens contendo 4,10,30,60,100(FRAC) e 200(HOSP) comprimidos revestidos.

colecalférol 50.000U.I.:

Embalagens contendo 4,10,30,60,100(FRAC) e 200(HOSP) comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

COMPOSIÇÃO

colecalférol 1.000U.I.

Cada comprimido revestido contém:

colecalférol* (%IDR: 500%) 1.000U.I

excipientes** q.s.p. 1 comprimido revestido

*(colecalférol, amido, sacarose, ascorbato de sódio, triglicérides de cadeia média, dióxido de silício, racealfatocoferol)

** (lactose monoidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco).

colecalférol 7.000U.I.

Cada comprimido revestido contém:

colecalférol*1 (%IDR: 3.500%) 7.000U.I.

excipientes** q.s.p. 1 comprimido revestido

*(colecalférol, amido, sacarose, ascorbato de sódio, triglicérides de cadeia média, dióxido de silício, racealfatocoferol)

** (lactose monoidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, amarelo crepúsculo laca de alumínio).

colecalférol 50.000U.I.

Cada comprimido revestido contém:

colecalférol* (%IDR: 25.000%) 50.000U.I.

excipientes** q.s.p. 1 comprimido revestido

*(colecalférol, amido, sacarose, ascorbato de sódio, triglicérides de cadeia média, dióxido de silício, racealfatocoferol)

** (lactose monoidratada, croscarmelose sódica, celulose microcristalina, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol, talco, vermelho allura 129 laca de alumínio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA Eficácia O uso da Vitamina D3 (colecalférol) encontra-se muito bem estabelecido em extensa bibliografia para o tratamento da deficiência de Vitamina D3. A prevalência de hipovitaminose D tem sido relatada com grande frequência mesmo em regiões de baixa latitude como em Recife (latitude 10°), região com clima úmido tropical predominante e abundante luz solar durante a maior parte do ano e, mesmo assim, foi observado que mulheres em pós-menopausa moradoras de áreas com farta exposição à luz solar, isso não foi suficiente para prevenir a deficiência de Vitamina D. A prevalência da deficiência da Vitamina D aumenta significativamente com a idade, sendo encontrada em 30% das mulheres entre 50 e 60 anos de idade e em mais de 80% nas mulheres com 80 anos de idade. ¹ Um estudo realizado no estado de SP, publicado em 2005, que envolveu 250 idosos (média de 79 anos), demonstrou que 57% apresentaram níveis plasmáticos de Vitamina D abaixo do limite de 25-OHD-20ng/mL. ² De acordo com o posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2018), que atualiza os intervalos de referência da Vitamina D – 25-OHD, a avaliação dos níveis séricos de 25-OHD deve considerar a estratificação de acordo com a idade e as características clínicas individuais, da seguinte maneira:

- Acima de 20 ng/mL: desejável para a população saudável (até os 60 anos);

- Entre 30 - 60 ng/mL: recomendado para grupos de risco, como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doença osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatiroidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como 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;

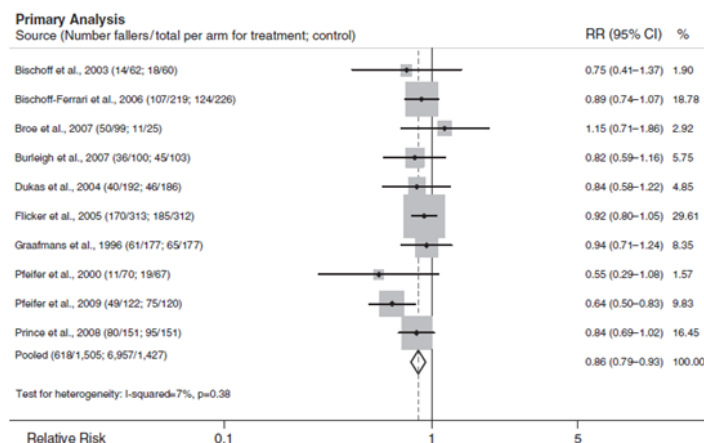
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia. ³

Pessoas de meia-idade e idosos estão em alto risco, devido à ingestão pobre de alimentos com Vitamina D, inadequada exposição solar e a relação idade-síntese de Vitamina D que diminui com o aumento da idade. A deficiência de vitamina D causa fraqueza muscular, aumentando o risco de quedas e fraturas, e deve ser tratada agressivamente com doses farmacológicas de vitamina D. A suficiência de vitamina D pode ser alcançada pela exposição solar adequada ou pela ingestão diária de 800 a 1000 IU de vitamina D3. ⁴

Prevenção de quedas e fraturas em idosos

Inicialmente, o efeito protetor moderado de Vitamina D no risco de fraturas foi atribuído principalmente a alterações na densidade mineral óssea. A Vitamina D tem efeito direto na força muscular modulada por receptores específicos de Vitamina D presentes no tecido muscular humano. Miopatia por deficiência grave de Vitamina D apresenta-se como fraqueza e dor muscular, que é reversível com a suplementação de Vitamina D. Em vários estudos com indivíduos idosos sob risco de deficiência de Vitamina D, a suplementação com Vitamina D melhorou diretamente a força, função e equilíbrio em um padrão dose-dependente. Estes benefícios foram traduzidos em uma redução nas quedas, o que reduz o risco de fraturas através da prevenção destas quedas. Ensaios clínicos randomizados descobriram que a Vitamina D reduziu fraturas dentro de 8 a 12 semanas, outro achado consistente com benefícios da suplementação de Vitamina D sobre a força muscular. ⁵⁻⁸ Uma equipe internacional de pesquisadores analisou os resultados de oito estudos, através de uma metanálise (n=2.426) para prevenção de quedas, a fim de avaliar a efetividade da Vitamina D na prevenção de quedas entre os indivíduos mais velhos (65 anos ou mais). Os resultados mostraram que os benefícios da suplementação com Vitamina D na prevenção de quedas dependiam da dose adotada. O suplemento diário de 700U.I. a 1.000U.I. de Vitamina D reduzia a incidência de quedas em 19% a 26% Houve um benefício estatisticamente significativo nos estudos que usaram doses mais

elevadas de vitamina D (RR 0,81, IC 95%: 0,71 a 0,92; 7 ensaios clínicos randomizados; NNT 11, 95% CI: 7 a 20), mas nenhum efeito significativo foi encontrado em ensaios que usaram doses menores que 700 UI ao dia. Um benefício estatisticamente significativo foi encontrado para formas ativas de vitamina D (RR 0,78, IC 95%: 0,64 a 0,94; dois clinical trials, n = 624). 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 700U.I./dia. Para reduzir o risco de queda, recomenda-se uma dose diária de, pelo menos, 700U.I a 1.000U.I. de Vitamina D.⁷ Kalyani et al. realizaram uma revisão sistemática e selecionaram 10 estudos controlados randomizados com idosos (>60 anos; n= 2932) a fim de, por metanálise, verificar a eficácia do colecalciferol na prevenção de quedas, que demonstraram que doses entre 200 UI e 1000 UI resultam em 14% (risco relativo RR= 0,86; 95% CI= 0,79-0,93; I²= 7%; P=0,38) menos quedas que cálcio ou placebo. Não houve histórico de fratura nem queda com doses de colecalciferol acima de 800 UI durante mais de 6 meses. A duração dos estudos foi Bischoff (2003) = 3 meses, Bischoff-Ferrari (2006) = 36 meses, Broe (2007) = 5 meses, Burleigh (2007) = 1 mês, Dukas (2004) = 9 meses, Flicker (2005) = 24 meses, Graafmans (1996) = 7 meses, Pfeifer (2000) = 2 meses, Pfeifer (2009) = 12 meses, Prince (2008) = 12 meses.⁸



Kalyani et al., 2010

Schwartz et al. avaliaram a dose resposta entre o colecalciferol e níveis séricos de 25-OHD em 81 idosos (média de idade 87,4 ±8), que receberam doses diárias de 800 UI, 2000 UI ou 4000 UI, ou doses semanais de 50000 UI, durante 16 semanas. O aumento de 25-OHD foi proporcional a dose recebida (coeficiente de determinação (r²) = 0.62, y = 1.08 + 0,25 x X; P < .001) e inversamente proporcional ao nível sérico basal, ou seja, doses maiores de colecalciferol demonstraram maior aumento de 25-OHD e participantes com níveis basais menores (<20ng/mL) responderam melhor.⁹

Vitamin D ₃ Dosing Assignment (n/n, Completed/Randomized)	Total 25(OH)D, ng/mL, Mean ± SD (Range)	Between-Group Differences
800 IU/d (20/23)	33 ± 6 (19-42)	vs 2,000/d, P = .56 vs 4,000/d, P < .001 vs 50,000/wk, P < .001
2,000 IU/d (19/20)	34 ± 6 (24-46)	vs 4,000/d, P < .003 vs 50,000/wk, P < .001
4,000 IU/d (20/24)	43 ± 10 (26-59)	vs 50,000/wk, P < .001
50,000 IU/wk (13/14)	61 ± 14 (46-83)	
Dose effect	P < .001	

Schwartz et al, 2016

Em revisão Cochrane de sete ensaios clínicos (n=10.376 idosos), a suplementação de Vitamina D com cálcio reduziu a incidência de fraturas de quadril (RR=0,81; IC95%: 0,68- 0,96) e de outras fraturas não vertebrais (RR = 0,87; IC95%: 0,78-0,97), à exceção de pacientes com história de fratura prévia de quadril (quatro ensaios, 6.134 participantes, RR=1,02, IC95%: 0,71-1,47). Houve benefício em pacientes institucionalizados (dois ensaios, 3.853 participantes), tanto em fratura de quadril (RR=0,75, IC95%: 0,62-0,92) quanto em outras não vertebrais (RR=0,85, IC95%: 0,74-0,98), não evidenciado em pacientes mantidos na comunidade.¹⁰ Em um estudo com 3270 mulheres idosas que ingeriram 1.200mg de cálcio e 800U.I. de Vitamina D3 diariamente por 18 meses. Houve 32% menos fraturas não vertebrais (66 vs. 97, P = 0,015) e 43% menos fraturas de quadril (21 vs 37, P = 0,043) no grupo de vitamina D3 com cálcio do que no grupo placebo.¹¹ Em estudo realizado com uma comunidade de 9605 idosos (homens e mulheres), recebendo 1.000mg de cálcio e 400U.I. de Vitamina D3, verificou-se que houve redução de 16% na incidência de fraturas (risco relativo [RR], 0,84; CI, 0,72-0,98; p < 0,025).¹² No Brasil, efeitos sobre a força muscular também foram encontrados com a suplementação de Vitamina D3 na dose média de 3.700U.I./dia em 67 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, quando o grupo tratado por 6 meses apresentou aumento significativo da força muscular de membros inferiores (flexão do quadril e extensão de joelhos 16,4% com p=0,0001 e 24,6% com p=0,0007, respectivamente), enquanto o grupo placebo não apresentou mudanças (p=0,93 e p=0,61).⁵

Raquitismo e Osteomalácia

Segundo Menezes-Filho e cols. (2008), o raquitismo por falta de Vitamina D ou ação deficiente da Vitamina D pode ser tratado de diversas formas.⁶ A Vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500U.I. a 3.000U.I./dia) até a normalização da fosfatase alcalina sérica, da calcemia, da fosfatemia e do PTH plasmático. Pode-se utilizar dose oral semanal de Vitamina D3 (15.000U.I.)

durante 8 semanas, devendo-se repetir o tratamento caso a 25(OH)D plasmática permaneça inferior a 20ng/mL. A Vitamina D pode ser utilizada na dose de 200.000U.I. nos pacientes com difícil aderência ao tratamento.¹³

Osteoporose

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

Segurança

Apesar de os valores recomendados pelo Institute of Medicine IOM24 não ultrapassarem 4.000U.I., em uma revisão sistemática feita por Hathcock e cols. (2007), o estudo registrou que 67 homens saudáveis adultos recebendo 10.000 UI de Vitamina D3 ao 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 D2 ou D3 ao dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D >150 ng/mL.¹⁵ Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade = 7.3±4.4 anos) de Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000U.I. em dose dupla, com intervalo de 3 meses entre elas seguiu de março a setembro de 2004, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos, como hipercalcemia ou níveis tóxicos de 25OH)D, acima de 50ng/mL.¹⁶ Foi realizado, um estudo de nove meses de duração, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo e incluiu 686 mulheres com autonomia funcional com mais de 70 anos. Os participantes receberam, por via oral, colecalciferol na dose de 150.000U.I. a cada 3 meses (n=353) ou placebo (n=333). O tratamento se mostrou seguro nessa dose, o que foi evidenciado pela ausência de eventos adversos relacionados, não houve diferenças significativas entre os grupos de vitamina D e placebo na taxa de câncer de incidente (5,4% vs 4,5%, p = 0,73), diabetes tipo 2 (0,3% vs 0,5%, p = 0,36), acidente vascular cerebral (0,8% vs 0,6%, p = 1,00), doença cardíaca isquêmica (0,6% vs 1,2%, p = 0,44) ou fratura (2,8% vs 3,0%, p 1,00), respectivamente.¹⁷ 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 50.000U.I. mensais.²⁸ Dezoito indivíduos com fibrose cística (FC) participaram do estudo, recebendo tratamento de 700.000U.I., dividido em 14 dias (50.000U.I./dia). Nenhum paciente apresentou valores considerados altos de 25(OH)D (100–150mg/mL) ou tóxicos (>150ng/mL). Os resultados demonstram que doses elevadas de Vitamina D constituem uma estratégia eficaz para atingir níveis terapêuticos de 25(OH)D em crianças e adultos jovens com FC.¹⁸

Referências bibliográficas:

1. Bandeira F, et al. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol.*2006;50(4):640-6.
 2. Saraiva GL, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.
 3. Ferreira CS, Maeda SS, Batista MC, Lazaretti-Castro M, Vasconcellos LS, Madeira M, et al. Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/ Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia - Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D. Disponível em: http://www.sbpcc.org.br/wp-content/uploads/2017/12/PosicionamentoOficial_SBPCCML_SBEM.pdf. Acesso em 24 de maio de 2018
 4. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.*2007;24(12):1017-29.
 5. Moreira-Pfrimer LD, et al. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(4):291-300.
 6. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011, 96(7):1911–30.
 7. Bischoff-Ferrari HA, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
 8. Kalyani RR, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(7):1299-310.
 9. Schwartz JB, MD, Kane L, Bikle D. Response of Vitamin D Concentration to Vitamin D3 Administration in Older Adults without Sun Exposure: A Randomized Double-Blind Trial. 2016. *J Am Geriatr Soc* 64:65–72, 2016
 10. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, n. 1, 2006. Oxford: Update Software.
 11. Chapuy MC, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl JMed.* 1992;327(23):1637-42.
 12. Larsen ER, et al. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res.* 2004;19(3):370-8.
 13. Menezes Filho HC, et al. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatria (São Paulo)* 2008;30(1):41-55.
 14. Adams JS, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2729-30.
 15. Hathcock JN, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):6-18.
 16. Tau C, et al. Twice single doses of 100,000 IU of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):651-4.
 17. Glendenning P, et al. Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial. *JBone Miner Res.* 2012;27(1):170-6.
 18. Glendenning P, et al. Effects of three monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial. *JBone Miner Res.* 2012;27(1):170-6.
- 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** A Vitamina D3 atua regulando positivamente a homeostasia do cálcio. É essencial para promover a absorção e utilização de cálcio e fosfato, e para calcificação adequada dos ossos. A Vitamina D3, o paratormônio e a calcitonina são os principais reguladores da concentração de cálcio no plasma. O mecanismo de ação da Vitamina D3 para manter as concentrações de cálcio e fosfato normais é facilitar a absorção destes íons no intestino delgado, potencializando sua mobilização nos ossos e diminuindo sua excreção renal. Estes processos servem para manter as concentrações de cálcio e potássio no plasma em níveis ideais, essenciais para a atividade neuromuscular normal, mineralização dos ossos e outras funções dependentes do cálcio. A Vitamina D3 é rapidamente absorvida pelo intestino delgado, ligando-se às alfa-globulinas específicas para o seu transporte. Sua eliminação é essencialmente biliar e renal. O colecalciferol é um metabólito da 7 deidrocolesterol que, ativado pelos raios ultravioleta B (UVB), se transforma em provitamina D3 que, por sua vez é metabolizada em colecalciferol. A Vitamina D está implicada em uma série de vias metabólicas, sendo encontrados receptores da Vitamina D

(RVD) em praticamente todos os tecidos. Não existem dados sobre o tempo para o pico de concentração do colecalciferol após ingestão oral, assim como sobre a sua biodisponibilidade absoluta. O colecalciferol tem extensa ligação proteica pela proteína ligadora da Vitamina D (uma α -globulina). É metabolizado pelo fígado, onde é metabolizado em 25-hidróxi-colecalciferol pela enzima 25- Vitamina D-hidroxilase. A seguir é metabolizado pelos rins. Pequena quantidade do colecalciferol é excretada pelos rins. A meia-vida de eliminação do colecalciferol é de 19 a 48 horas.

4. CONTRAINDICAÇÕES Este medicamento não deve ser utilizado em pacientes que apresentam hipersensibilidade aos componentes da fórmula. É contraindicado também nos casos de hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES Pacientes com arteriosclerose, insuficiência cardíaca, hiperfosfatemia e insuficiência renal devem utilizar o medicamento sob orientação médica, avaliando o risco/benefício da administração da Vitamina D. Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e, se necessário glicocorticoides. A administração deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes com condições cardíacas preexistentes, arteriosclerose e insuficiência renal, em razão de uma potencial exacerbação relacionada aos efeitos da hipercalcemia persistente durante o uso terapêutico. Uma avaliação cuidadosa deve ser realizada também em pacientes com doença hepática com prejuízo da capacidade de absorção; com hiperfosfatemia em razão do risco de calcificação metastática e normalização dos níveis de fosfato antes da terapia; em bebês e crianças pelo risco de hipersensibilidade a pequenas doses de Vitamina D; na sarcoidose ou outra doença granulomatosa por possível aumento da hiperlipidemia, pois há um potencial para elevação dos níveis de LDL; em pacientes com osteodistrofia renal ou outras condições que requerem altas doses de Vitamina D pura ou quando há uso concomitante de preparações contendo cálcio ou outras preparações vitamínicas contendo Vitamina D ou análogos.

Gravidez - Categoria de risco A: Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.

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

Uso em idosos

Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos, uma vez que não têm sido relatados problemas com a ingestão das quantidades normais da Vitamina D recomendadas para idosos. Estudos têm relatado que idosos podem ter níveis mais baixos de Vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição à luz solar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS Informe seu médico caso você utilize antiácidos que contenham magnésio, pois o uso concomitante com Vitamina D pode resultar em hiper magnesemia (excesso de magnésio no sangue). Não se recomenda o uso simultâneo de Vitamina D e calcifediol, devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos, quando usados concomitantemente com Vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia (excesso de cálcio no sangue) e as que contêm fósforo, também em doses elevadas, aumentam o potencial de risco de hiperfosfatemia (excesso de fosfato no sangue). O uso concomitante à fosfenitoína, fenobarbital ou fenitoína pode ocasionar redução da atividade da Vitamina D. As substâncias colestiramina e colestipol podem reduzir a absorção de Vitaminas lipossolúveis. Não há restrições específicas quanto à ingestão simultânea de alimentos. As alterações em testes laboratoriais descritas em decorrência do uso da Vitamina D são:

Alterações endócrinas e metabólicas: a toxicidade pela Vitamina D, incluindo a nefrocalcinoze/insuficiência renal (depósito de cálcio no rim), pressão alta e psicose podem ocorrer com o uso prolongado deste medicamento; doses relativamente baixas podem produzir toxicidade em crianças pequenas hipersensíveis. A hipervitaminose D é reversível com a descontinuação do tratamento ao menos que ocorra dano renal grave.

Anormalidades das gorduras do sangue: efeitos dislipidêmicos (alteração do metabolismo das gorduras) do colecalciferol, caracterizados pela redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol, têm sido observados quando as Vitaminas são administradas isoladas em mulheres pós-menopausadas.

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 após a data de sua 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.

KOLI D3 1.000U.I.: apresenta-se como comprimido revestido na cor branca, oblongo, biconvexo e liso.

KOLI D3 7.000U.I.: apresenta-se como comprimido revestido na cor amarela e levemente alaranjada, oblongo, biconvexo e liso.

KOLI D3 50.000U.I.: apresenta-se como comprimido revestido na cor rosa, oblongo, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL Conforme mencionado anteriormente e de acordo com o posicionamento oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (2018), que atualizou os intervalos de referência da Vitamina D – 25-OHD, a avaliação dos níveis séricos de 25-OHD deve considerar a estratificação de acordo com a idade e as características clínicas individuais, da seguinte maneira:

- Acima de 20 ng/mL: desejável para a população saudável (até os 60 anos);

- Entre 30 - 60 ng/mL: recomendado para grupos de risco, como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doença osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatiroidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como 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.

As doses recomendadas, de acordo com a indicação são: Prevenção/tratamento da desmineralização óssea e osteoporose; 800 a 1000 UI /dia. Tratamento do raquitismo: Inicialmente 1000 a 2000 UI/dia. Depois 400 UI/dia. Osteomalácia; 10,000 to 50,000 UI /dia. Prevenção de fraturas e quedas; 400 a 1000 UI /dia

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS No caso do desenvolvimento de reação de hipersensibilidade, as manifestações clínicas são semelhantes às descritas para os quadros de hipervitaminose D. Ao classificar a frequência das reações do colecalciferol, utilizamos os seguintes parâmetros:

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

Reações raras (>0,01% e ≤0,1%): A Vitamina D quando ingerida em quantidade excessiva pode ser tóxica. Doses diárias de 10.000U.I. a 20.000U.I. em crianças e 60.000U.I. em adultos, podem provocar sintomas tóxicos como: hipercalcemia, vômitos, dores abdominais, polidipsia, poliúria, diarreias e eventual desidratação.

Com o uso prolongado da Vitamina D alterações endócrinas e metabólicas podem ocorrer: nefrocalcinose/insuficiência renal e hipertensão arterial. Efeitos dislipidêmicos do colecalciferol, caracterizados pela redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol, têm sido observados quando as Vitaminas são administradas isoladas em mulheres pós menopausadas. Doses relativamente baixas podem produzir toxicidade em crianças pequenas hipersensíveis.

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

10. SUPERDOSE A superdose é rara. A toxicidade é leve após superdose aguda, mas a toxicidade mais grave, ocasionalmente, se desenvolve após a ingestão crônica de grandes quantidades. Os sintomas observados no item REAÇÕES ADVERSAS são decorrentes de uma superdose da vitamina D. Na ocorrência de superdose, a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte. No caso de toxicidade leve a moderada, monitorar as concentrações séricas de cálcio e fósforo. Descontinuar o uso de vitamina D e suplementos de cálcio, iniciar uma dieta pobre em cálcio, aumentar a ingestão de fluidos orais ou fluidos IV. Caso o paciente esteja impossibilitado de receber fluidos recomenda-se o aumento da excreção de cálcio. A diurese forçada com solução salina normal IV 0,9% e furosemida pode auxiliar na excreção do cálcio. No caso de toxicidade grave: Hipercalcemia: monitorar os níveis séricos de cálcio e fosfato, até normalização, interromper todos os suplementos e continuar a diurese forçada. O uso de corticosteroides (hidrocortisona 100mg/dia ou prednisona 20 mg/dia) pode melhorar a hipercalcemia e hipercaleiúria. Bifosfonatos (pamidronato 90 mg IV e alendronato) têm sido utilizados com sucesso para tratar a hipercalcemia grave. Calcitonina também foi utilizada. Hemodiálise pode ser indicada para pacientes com hipercalcemia grave que não respondem a outro tratamento. Arritmias cardíacas podem ocorrer, indica-se a obtenção de um eletrocardiograma de base e contínua monitorização cardíaca. Em caso de convulsões o tratamento inicial deve ser realizado com benzodiazepínicos, seguindo por barbitúricos conforme necessidade. Monitorar sistema nervoso central e função renal.

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

DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.3569.0737

Farm. Resp. Dr. Adriano Pinheiro Coelho- CRF SP 22.883

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Registrado por: EMS SIGMA PHARMA LTDA

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13186-901, Hortolândia – SP

CNPJ: 05.044.984/0001-26

INDÚSTRIA BRASILEIRA

Fabricado e comercializado por: EMS S/A

Hortolândia – SP

SAC 0800-191914

www.ems.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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/02/2019	0169000/19-1	10461 – ESPECIFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/05/2016	1860107/16-3	1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO	31/12/2018	Atualização de texto conforme bula padrão. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário Eletrônico da ANVISA.	VP / VPS	Comprimido revestido 1000 UI embalagem com 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP), 7000 UI e 50000 UI embalagem com 4, 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP)
03/07/2019	0585452/19-1	10454 – ESPECIFICO – Notificação de alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres Legais, informação sobre a comercialização pela EMS S/A.	VP / VPS	Comprimido revestido 1000 UI embalagem com 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP), 7000 UI e 50000 UI embalagem com 4, 10, 30, 60, 100 (FRAC) e 200 (HOSP)