

**INPRUV®**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Comprimidos  
mastigáveis 5.000UI,  
7.000UI e 10.000UI

# INPRUV D®

colecalfiferol (vitamina D3)

## APRESENTAÇÕES:

### INPRUV D® 5.000UI:

Comprimidos mastigáveis de 5.000 UI de vitamina D. Caixa contendo 10 e 30 comprimidos.

### INPRUV D® 7.000UI:

Comprimidos mastigáveis de 7.000 UI de vitamina D. Caixa contendo 10 comprimidos.

### INPRUV D® 10.000UI:

Comprimidos mastigáveis de 10.000 UI de vitamina D. Caixa contendo 10 comprimidos.

## USO ORAL

### USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO:

### INPRUV D® 5.000UI

#### Cada comprimido mastigável contém:

colecalfiferol ..... 5.000 UI

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido mastigável

Excipientes: manitol, copovidona, sucralose, aroma de doce de leite, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício e aroma cooling.

### INPRUV D® 7.000UI

#### Cada comprimido mastigável contém:

colecalfiferol..... 7.000 UI

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido mastigável

Excipientes: manitol, copovidona, sucralose, aroma de doce de leite, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, aroma cooling e amarelo de quinolina laca de alumínio.

### INPRUV D® 10.000UI

#### Cada comprimido mastigável contém:

colecalfiferol.....10.000 UI

excipientes q.s.p. .... 1 comprimido mastigável

Excipientes: manitol, copovidona, sucralose, aroma de doce de leite, crospovidona, estearato de magnésio, dióxido de silício, aroma cooling e amarelo crepúsculo laca de alumínio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

INPRUV D® (colecalférol) é um medicamento à base de Vitamina D, com altas dosagens, indicado no tratamento auxiliar da desmineralização 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

#### 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 que vivem em áreas com farta exposição à luz solar não foi suficiente para prevenir a deficiência de Vitamina D. A prevalência da deficiência da Vitamina D aumenta significativamente com a idade, sendo encontrada em 30% das mulheres entre 50 e 60 anos e em mais de 80% nas mulheres com 80 anos.<sup>1</sup>

Um estudo realizado no estado de SP 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.<sup>2</sup>

A deficiência de Vitamina D é definida pela maioria dos especialistas como (25 (OH)D < 50nmol/L] < 20nmol/L]) e insuficiência de Vitamina D como (25 (OH)D < 75nmol/L] < 30nmol/L]). Condição também observada em crianças e adultos jovens com pouca exposição à luz solar e que tem a pigmentação da pele aumentada. Pessoas de meia-idade e idosos estão em alto risco, devido à ingestão pobre de alimentos com Vitamina D, inadequada exposição solar e a relação idade-síntese de Vitamina D que diminui com o aumento da idade. Quantidade suficiente de Vitamina D3 melhora a força muscular e diminui o risco de quedas.<sup>3</sup>

#### 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.<sup>5, 15-17</sup>

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 a 1.000 UI de vitamina D reduzia a incidência de quedas em 19% a 26%. Esse efeito foi independente da idade, tipo de moradia ou suplementação adicional com cálcio. O suplemento de vitamina D não reduziu as quedas nas doses inferiores a 700 UI/dia. Para reduzir o risco de queda, recomenda-se uma dose diária de, pelo menos, 700 a 1.000 UI de vitamina D. Resultados semelhantes foram observados por Kalyani e cols. (2010), através de uma revisão sistemática e metanálise (n=18.068). Foi observada uma diminuição de 14% na incidência de queda em idosos sob tratamento com vitamina D. O regime posológico foi variado, sendo que as administrações poderiam ser diárias (800-1.100 UI) ou a cada 4 meses (100.000 UI).<sup>17</sup>

A Vitamina D reduziu a incidência de fraturas vertebrais [risco relativo (RR) 0,63, 95% de intervalo de confiança (IC) 0,45-0,88,  $P<0,01$ ] e mostrou uma tendência de redução da incidência de fraturas não vertebrais (RR 0,77, 95%, IC 0,57-1,04,  $P=0,09$ ) em mulheres na pós-menopausa observada em uma metanálise. Os autores concluem que a Vitamina D em doses maiores do que 400U.I. diminui fraturas vertebrais e pode diminuir fraturas não vertebrais.<sup>18</sup>

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.<sup>4</sup>

Em um estudo com mulheres idosas que ingeriram 1.200mg de cálcio e 800U.I. de Vitamina D3 diariamente por 18 meses, verificou-se que houve redução do risco de fraturas no quadril em 43% e 32% em incidentes de fraturas não vertebrais.<sup>19</sup>

Em estudo realizado com uma comunidade de 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.<sup>20</sup>

No Brasil, efeitos sobre a força muscular também foram encontrados com a suplementação de Vitamina D3 na dose média de 3.700 UI /dia em idosos, quando o grupo tratado por 6 meses apresentou aumento significativo da força muscular de membros inferiores. O grupo que recebeu placebo não apresentou mudanças.<sup>5</sup>

### **Raquitismo e Osteomalácia**

Segundo Menezes-Filho e cols. (2008), o raquitismo por falta de Vitamina D ou ação deficiente da Vitamina D pode ser tratado de diversas formas.<sup>6</sup> A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500 a 3.000UI/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 (15.000UI) 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 200.000UI nos pacientes com difícil aderência ao tratamento.

Fatores de risco para deficiência de vitamina D e de raquitismo em crianças incluem a amamentação, sem a suplementação de vitamina D, a pigmentação da pele, e deficiência maternal de vitamina D. Há relatos de que as crianças de todas as idades têm alto risco de deficiência ou insuficiência de vitamina D e suas consequências insidiosas para a saúde. Os efeitos deletérios do raquitismo no crescimento e desenvolvimento dos ossos, incluindo os efeitos potenciais sobre a densidade óssea e desenvolvimento do pico de massa óssea.<sup>15</sup>

### **Osteoporose**

Adams e cols. (1999)<sup>7</sup> 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 50.000UI 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.

### **Segurança**

Apesar de os valores recomendados pelo Institute of Medicine IOM<sup>10</sup> não ultrapassarem 4.000UI, em uma revisão sistemática feita por Hathcock e cols. (2007)<sup>11</sup>, foi evidenciada ausência de toxicidade em ensaios clínicos conduzidos com adultos saudáveis utilizando a vitamina D em doses iguais ou maiores do que 10.000UI. Os autores sugerem que tal dosagem é segura e não está relacionada ao surgimento de reações adversas.

Em pacientes com câncer de mama com metástases ósseas, o tratamento com 10.000 UI de vitamina D, diariamente, durante 4 meses, não apresentou efeitos tóxicos. A toxicidade esperada, em termos de aumento na excreção urinária de cálcio e conseqüente risco de nefrocalcinose, não foi observada. Cinco por cento dos pacientes apresentaram hipercalcemia. No entanto, os mesmos já possuíam quadros de hiperparatiroidismo antes do tratamento.<sup>11</sup>

Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade = 7.3±4.4 anos) de Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000U.I. em dose dupla, com intervalo de 3 meses entre elas, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos.<sup>12</sup>

Foi realizado, um estudo de nove meses de duração, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo e incluiu 686 mulheres ambulantes com mais de 70 anos. Os participantes receberam, por via oral,

colecalfiferol na dose de 150.000UI 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.<sup>13</sup>

A reposição rápida de vitamina D é obrigatória em pacientes com deficiência, que necessitam receber bisfosfonatos intravenosos pós-fratura. Indivíduos com osteomalácia ou miopatia secundária à deficiência de vitamina D também necessitam de rápida reposição. Em contrapartida, em indivíduos cujo risco de fratura é menor ou em quem os níveis da vitamina D são incertos, o tratamento pode ser gerenciado de forma satisfatória com 50.000UI mensais.<sup>14</sup> Dezoito indivíduos com fibrose cística (FC) participaram do estudo, recebendo tratamento de 700.000UI, dividido em 14 dias (50.000UI/dia).<sup>9</sup>

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.

Uma superdose tóxica de vitamina D com a suplementação é uma possibilidade real, embora, em geral, isso represente a ingestão diária de uma dose igual ou superior a 40.000UI da vitamina por período prolongado.<sup>8</sup>

Um estudo registrou que homens adultos que receberam 10.000UI de vitamina D<sub>3</sub>/dia por mais de 5 meses não demonstraram sinais de toxicidade.<sup>11</sup> A maioria dos estudos sugere que a intoxicação apenas ocorre quando doses superiores a 10.000UI de vitamina D<sub>2</sub> ou D<sub>3</sub>/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D > 150ng/mL.<sup>11</sup>

### Referências bibliográficas

1. Bandeira F, et al. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):640-6.
2. Saraiva GL, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.
3. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24(12):1017-29.
4. Wannmacher L. A eficácia de cálcio e vitamina D na prevenção de fraturas ósseas: uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2005;2:1-6.
5. Moreira-Pfrimer LD, et al. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(4):291-300.
6. Menezes Filho HC, et al. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatria (São Paulo)* 2008;30(1):41-55.
7. Adams JS, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2729-30.
8. Holick M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-72.

9. Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA*. 2004;291(16):1999-2006.
10. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
11. Hathcock JN, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(1):6-18.
12. 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.
13. 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.
14. Bacon CJ, et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int*. 2009;20(8):1407-15.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Papadimitropoulos E, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23(4):560-9.
19. Chapuy MC, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1637-42.
20. 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.

### **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 colesterciferol 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 colesterciferol. 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 colesterciferol após ingestão oral, assim como sobre a sua biodisponibilidade absoluta. O colesterciferol tem extensa ligação proteica pela proteína ligadora da Vitamina D (uma  $\alpha$ -globulina). É metabolizado pelo fígado, onde é metabolizado em 25-hidróxi-colesterciferol pela enzima 25- Vitamina D-hidroxilase. A seguir é metabolizado pelos rins.

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

#### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

INPRUV D<sup>®</sup> não deve ser utilizado em pacientes que apresentam hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

É contraindicado também em pacientes que apresentam 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 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 tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona), 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 a 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 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<sup>®</sup> 5.000UI: comprimido circular, branco, biconvexo e liso.

INPRUV D<sup>®</sup> 7.000UI: comprimido circular, amarelo, biconvexo e liso.

INPRUV D<sup>®</sup> 10.000UI: comprimido circular, laranja, biconvexo e liso.

**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<sup>®</sup> devem ser utilizados apenas por via oral.

A quantidade de INPRUV D<sup>®</sup> indicada para o tratamento auxiliar da desmineralização óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de quedas e fraturas em idosos com deficiência de Vitamina D3 depende das concentrações séricas de 25[OH]D. Sugere-se as seguintes doses:

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

INPRUV D<sup>®</sup> 7.000 UI: ingerir 1 comprimido, por via oral, 1 vez por dia durante 6 a 8 semanas. Após esse período, seguir as posologias sugeridas para manutenção das concentrações de 25[OH]D.

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

INPRUV D<sup>®</sup> 5.000 UI: ingerir 1 comprimido, por via oral, 1 vez por dia durante 6 a 8 semanas. Após esse período, seguir as posologias sugeridas para manutenção das concentrações de 25[OH]D.

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

INPRUV D<sup>®</sup> 5.000 UI: ingerir 2 comprimidos por semana, por via oral ou

INPRUV D<sup>®</sup> 7.000 UI: ingerir 1 comprimido por semana, por via oral ou

INPRUV D<sup>®</sup> 10.000 UI: ingerir 1 comprimido por semana, por via oral.

A escolha da posologia a ser utilizada deve ficar a critério médico, com base nas concentrações séricas de 25[OH]D e nas comorbidades apresentadas pelos pacientes.

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 D3 diárias variando de 10.000 a 50.000 UI podem ser necessárias para atingir concentrações séricas adequadas de 25[OH]D.

**Este medicamento não pode ser partido ou aberto.**

## 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 de 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, 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 UI a 20.000 UI em crianças e 60.000 UI 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Na ocorrência de superdosagem, a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte. Doses excessivas de vitamina D podem resultar em sinais e sintomas similares à hipercalcemia idiopática, a qual pode ser causada pela hipersensibilidade a vitamina D.

Sintomas, os quais aparecem após de 1 a 3 meses de ingestão da dose acima da recomendada, incluem a hipotonia, anorexia, irritabilidade, constipação, polidipsia, poliúria. Hipercalcemia e hipercalcúria são notadas. Estenose valvular aórtica, vômitos, hipertensão, retinopatia e embaçamento da córnea e da conjuntiva podem ocorrer.



Proteinúria pode estar presente e, se com contínuas doses excessivas, danos renais com calcificação metastática. Radiografias de ossos longos revelam calcificação metastática e osteopetrose generalizada.

A calcificação metastática ocorre também em nefrite crônica, hiperparatireoidismo e hipercalcemia idiopática. Estas condições, particularmente as duas últimas são acompanhadas por hipercalcemia.

A toxicidade pode ser manifestada com o uso contínuo, por semanas, de doses acima de 500µg/dia (equivalente a 20.000U.I./dia). A administração prolongada de 45µg/dia (equivalente a 1.800U.I./dia) pode ser tóxica, com sintomas de náuseas, diarreia, perda de peso, poliúria, noctúria, calcificação dos tecidos moles, incluindo coração, túbulos renais, veias, brônquios e estômago.

Quando os sintomas acima citados aparecerem, a ingestão de vitamina D e de cálcio deve ser interrompida. Crianças gravemente afetadas pela alta ingestão de vitamina D podem ser tratadas com hidróxido de alumínio (via oral).

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg. M.S.: 1.0118.0623

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](http://www.apsen.com.br)

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada em 16/09/2019.**

INPRUV D\_com\_mast\_VPS\_02



**INPRUV®**

Apsen Farmacêutica S.A.  
Comprimidos revestidos  
50.000UI

# INPRUV D®

colecalfiferol (vitamina D3)

## APRESENTAÇÕES

### INPRUV D® 50.000UI

Comprimidos revestidos de 50.000 UI de vitamina D. Caixas contendo 4 comprimidos.

## USO ORAL

## USO ADULTO

## COMPOSIÇÃO:

### Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol ..... 50.000UI

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

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

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

INPRUV D® (colecalfiferol) é um medicamento à base de Vitamina D, com altas dosagens, indicado no tratamento auxiliar da desmineralização 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

#### 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 que vivem em áreas com farta exposição à luz solar não foi suficiente para prevenir a deficiência de Vitamina D. A prevalência da deficiência da Vitamina D aumenta significativamente com a idade, sendo encontrada em 30% das mulheres entre 50 e 60 anos e em mais de 80% nas mulheres com 80 anos.<sup>1</sup>

Um estudo realizado no estado de SP 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.<sup>2</sup>

A deficiência de Vitamina D é definida pela maioria dos especialistas como (25 (OH)D < 50nmol/L] < 20nmol/L]) e insuficiência de Vitamina D como (25 (OH)D < 75nmol/L] < 30nmol/L]). Condição também observada em crianças e adultos jovens com pouca exposição à luz solar e que tem a pigmentação da pele aumentada. Pessoas de meia-idade e idosos estão em alto risco, devido à ingestão pobre de alimentos com Vitamina D, inadequada exposição solar e a relação idade-síntese de Vitamina D que diminui com o aumento da idade. Quantidade suficiente de Vitamina D3 melhora a força muscular e diminui o risco de quedas.<sup>3</sup>

### **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.<sup>5, 15-17</sup>

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 a 1.000 UI de vitamina D reduzia a incidência de quedas em 19% a 26%. Esse efeito foi independente da idade, tipo de moradia ou suplementação adicional com cálcio. O suplemento de vitamina D não reduziu as quedas nas doses inferiores a 700 UI/dia. Para reduzir o risco de queda, recomenda-se uma dose diária de, pelo menos, 700 a 1.000 UI de vitamina D. Resultados semelhantes foram observados por Kalyani e cols. (2010), através de uma revisão sistemática e metanálise (n=18.068). Foi observada uma diminuição de 14% na incidência de queda em idosos sob tratamento com vitamina D. O regime posológico foi variado, sendo que as administrações poderiam ser diárias (800-1.100 UI) ou a cada 4 meses (100.000 UI).<sup>17</sup>

A Vitamina D reduziu a incidência de fraturas vertebrais [risco relativo (RR) 0,63, 95% de intervalo de confiança (IC) 0,45-0,88, P<0,01] e mostrou uma tendência de redução da incidência de fraturas não vertebrais (RR 0,77, 95%, IC 0,57-1,04, P=0,09) em mulheres na pós-menopausa observada em uma metanálise. Os autores concluem que a Vitamina D em doses maiores do que 400U.I. diminui fraturas vertebrais e pode diminuir fraturas não vertebrais.<sup>18</sup>

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.<sup>4</sup>

Em um estudo com mulheres idosas que ingeriram 1.200mg de cálcio e 800U.I. de Vitamina D3 diariamente por 18 meses, verificou-se que houve redução do risco de fraturas no quadril em 43% e 32% em incidentes de fraturas não vertebrais.<sup>19</sup>

Em estudo realizado com uma comunidade de 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.<sup>20</sup>

No Brasil, efeitos sobre a força muscular também foram encontrados com a suplementação de Vitamina D3 na dose média de 3.700 UI /dia em idosos, quando o grupo tratado por 6 meses apresentou aumento significativo da força muscular de membros inferiores. O grupo que recebeu placebo não apresentou mudanças.<sup>5</sup>

### **Raquitismo e Osteomalácia**

Segundo Menezes-Filho e cols. (2008), o raquitismo por falta de Vitamina D ou ação deficiente da Vitamina D pode ser tratado de diversas formas.<sup>6</sup> A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500 a 3.000UI/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 (15.000UI) 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 200.000UI nos pacientes com difícil aderência ao tratamento.

Fatores de risco para deficiência de vitamina D e de raquitismo em crianças incluem a amamentação, sem a suplementação de vitamina D, a pigmentação da pele, e deficiência materna de vitamina D. Há relatos de que as crianças de todas as idades têm alto risco de deficiência ou insuficiência de vitamina D e suas consequências insidiosas para a saúde. Os efeitos deletérios do raquitismo no crescimento e desenvolvimento dos ossos, incluindo os efeitos potenciais sobre a densidade óssea e desenvolvimento do pico de massa óssea.<sup>15</sup>

### **Osteoporose**

Adams e cols. (1999)<sup>7</sup> 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 50.000UI 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.

## Segurança

Apesar de os valores recomendados pelo Institute of Medicine IOM<sup>10</sup> não ultrapassarem 4.000UI, em uma revisão sistemática feita por Hathcock e cols. (2007)<sup>11</sup>, foi evidenciada ausência de toxicidade em ensaios clínicos conduzidos com adultos saudáveis utilizando a vitamina D em doses iguais ou maiores do que 10.000UI. Os autores sugerem que tal dosagem é segura e não está relacionada ao surgimento de reações adversas.

Em pacientes com câncer de mama com metástases ósseas, o tratamento com 10.000 UI de vitamina D, diariamente, durante 4 meses, não apresentou efeitos tóxicos. A toxicidade esperada, em termos de aumento na excreção urinária de cálcio e consequente risco de nefrocalcinose, não foi observada. Cinco por cento dos pacientes apresentaram hipercalcemia. No entanto, os mesmos já possuíam quadros de hiperparatiroidismo antes do tratamento.<sup>11</sup>

Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade = 7.3±4.4 anos) de Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000U.I. em dose dupla, com intervalo de 3 meses entre elas, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos.<sup>12</sup>

Foi realizado, um estudo de nove meses de duração, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo e incluiu 686 mulheres ambulantes com mais de 70 anos. Os participantes receberam, por via oral, colecalciferol na dose de 150.000UI 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.<sup>13</sup>

A reposição rápida de vitamina D é obrigatória em pacientes com deficiência, que necessitam receber bisfosfonatos intravenosos pós-fratura. Indivíduos com osteomalácia ou miopatia secundária à deficiência de vitamina D também necessitam de rápida reposição. Em contrapartida, em indivíduos cujo risco de fratura é menor ou em quem os níveis da vitamina D são incertos, o tratamento pode ser gerenciado de forma satisfatória com 50.000UI mensais.<sup>14</sup> Dezoito indivíduos com fibrose cística (FC) participaram do estudo, recebendo tratamento de 700.000UI, dividido em 14 dias (50.000UI/dia).<sup>9</sup>

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.

Uma superdose tóxica de vitamina D com a suplementação é uma possibilidade real, embora, em geral, isso represente a ingestão diária de uma dose igual ou superior a 40.000UI da vitamina por período prolongado.<sup>8</sup>

Um estudo registrou que homens adultos que receberam 10.000UI de vitamina D3/dia por mais de 5 meses não demonstraram sinais de toxicidade.<sup>11</sup> A maioria dos estudos sugere que a intoxicação apenas ocorre quando doses superiores a 10.000UI de vitamina D<sub>2</sub> ou D3/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D > 150ng/mL.<sup>11</sup>

## Referências bibliográficas

1. Bandeira F, et al. Vitamin D deficiency: A global perspective. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50(4):640-6.

2. Saraiva GL, et al. Influence of ultraviolet radiation on the production of 25 hydroxyvitamin D in the elderly population in the city of São Paulo (23 degrees 34'S), Brazil. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1649-54.
3. Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24(12):1017-29.
4. Wannmacher L. A eficácia de cálcio e vitamina D na prevenção de fraturas ósseas: uso racional de medicamentos: temas selecionados. 2005;2:1-6.
5. Moreira-Pfrimer LD, et al. Treatment of vitamin D deficiency increases lower limb muscle strength in institutionalized older people independently of regular physical activity: a randomized double-blind controlled trial. *Ann Nutr Metab.* 2009;54(4):291-300.
6. Menezes Filho HC, et al. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatria (São Paulo)* 2008;30(1):41-55.
7. Adams JS, et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2729-30.
8. Holick M. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *J Clin Invest.* 2006;116(8):2062-72.
9. Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291(16):1999-2006.
10. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary Reference Intakes for calcium and vitamin D.* Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
11. Hathcock JN, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):6-18.
12. 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.
13. 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.
14. Bacon CJ, et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1407-15.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Papadimitropoulos E, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev.* 2002;23(4):560-9.

19. Chapuy MC, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. N Engl J Med. 1992;327(23):1637-42.

20. 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.

### **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  $\alpha$ -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**

INPRUV D® não deve ser utilizado em pacientes que apresentam hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

É contraindicado também em pacientes que apresentam 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 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 tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona), 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 a 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 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® 50.000UI: comprimido revestido vermelho, oblongo, biconvexo e liso.

**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® devem ser utilizados apenas por via oral.

A quantidade de INPRUV D® indicada para o tratamento auxiliar da desmineralização 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 depende das concentrações séricas de 25[OH]D. Sugere-se as seguintes doses:

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

INPRUV D® 50.000 UI: ingerir 1 comprimido, por via oral, 1 vez por semana durante 6 a 8 semanas.

Após esse período, seguir as posologias sugeridas para manutenção das concentrações de 25[OH]D

A escolha da posologia a ser utilizada deve ficar a critério médico, com base nas concentrações séricas de 25[OH]D e nas comorbidades apresentadas pelos pacientes.

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 25[OH]D.

**Este medicamento não pode 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 de 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, 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 UI a 20.000 UI em crianças e 60.000 UI 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 ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Na ocorrência de superdosagem a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte. Doses excessivas de vitamina D podem resultar em sinais e sintomas similares à hipercalcemia idiopática, a qual pode ser causada pela hipersensibilidade a vitamina D.

Sintomas, os quais aparecem após de 1 a 3 meses de ingestão da dose acima da recomendada, incluem a hipotonia, anorexia, irritabilidade, constipação, polidipsia, poliúria. Hipercalcemia e hipercalcúria são notadas. Estenose valvular aórtica, vômitos, hipertensão, retinopatia e embaçamento da córnea e da conjuntiva podem ocorrer.

Proteinúria pode estar presente e, se com contínuas doses excessivas, danos renais com calcificação metastática. Radiografias de ossos longos revelam calcificação metastática e osteopetrose generalizada.

A calcificação metastática ocorre também em nefrite crônica, hiperparatireoidismo e hipercalcemia idiopática. Estas condições, particularmente as duas últimas são acompanhadas por hipercalcemia.

A toxicidade pode ser manifestada com o uso contínuo, por semanas, de doses acima de 500µg/dia (equivalente a 20.000U.I./dia). A administração prolongada de 45µg/dia (equivalente a 1.800U.I./dia) pode ser tóxica, com sintomas de náuseas, diarreia, perda de peso, poliúria, noctúria, calcificação dos tecidos moles, incluindo coração, túbulos renais, veias, brônquios e estômago.

Quando os sintomas acima citados aparecerem, a ingestão de vitamina D e de cálcio deve ser interrompida. Crianças gravemente afetadas pela alta ingestão de vitamina D podem ser tratadas com hidróxido de alumínio (via oral).

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

#### **DIZERES LEGAIS**

Reg. M.S.: 1.0118.0623

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](http://www.apsen.com.br)

® Marca registrada de Apsen Farmacêutica S.A.

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada em 16/09/2019.**

INPRUV D\_com\_rev\_VPS\_01







### HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA<sup>1</sup>

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 <sup>2</sup>	Versões (VP/VP) <sup>3</sup>	Apresentações relacionadas <sup>4</sup>
11/09/2020	-	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão de nova apresentação	VP/VPS	5.000 UI x 10; comprimidos mastigáveis; 5.000 UI x 30; comprimidos mastigáveis; 7.000UI x 10 comprimidos mastigáveis; 10.000UI x 10 comprimidos mastigáveis; 50.000UI x 4 comprimidos revestidos.
24/03/2020	0883641/20-8	Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	-	-	-	-	Nova submissão por indisponibilidade do sistema	VP/VPS	7.000UI x 10 comprimidos mastigáveis; 10.000UI x 10 comprimidos mastigáveis; 50.000UI x 4 comprimidos revestidos.



10/02/2020	0423602205	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/10/2015	0893804/15-1	Específico – Registro e Medicamento	16/09/2019	TODOS OS ITENS	VP/VPS	7.000UI x 10 comprimidos mastigáveis; 10.000UI x 10 comprimidos mastigáveis; 50.000UI x 4 comprimidos revestidos.
------------	------------	---	------------	--------------	---	------------	----------------	--------	--

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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).

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

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