



PLEX-D3 VITAMIN®

Kley Hertz Farmacêutica S.A.

Cápsulas moles

colecalfiferol (Vitamina D3)

PLEX-D3 VITAMIN

colecalfiferol (Vitamina D3)

APRESENTAÇÕES:

PLEX-D3 VITAMIN 7.000UI: Embalagens contendo 4, 10 ou 30 cápsulas moles.

PLEX-D3 VITAMIN 50.000UI: Embalagem contendo 4 cápsulas moles.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

PLEX-D3 VITAMIN 7.000UI

Cada cápsula mole contém: colecalfiferol (equivalente a 7.000 UI) 7,00mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula mole

(racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, amarelo crepúsculo, vermelho de ponceau, óxido de ferro amarelo e água purificada).

PLEX-D3 VITAMIN 50.000UI

Cada cápsula mole contém:

colecalfiferol (equivalente a 50.000 UI) 50,00mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula mole

(racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, amarelo de quinolina e água purificada).

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Este 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 fraturas decorridas de quedas de idosos com deficiência de Vitamina D.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia

A vitamina D é de fundamental importância para o organismo, principalmente para o sistema musculoesquelético¹.

A vitamina D3 ou colecalfiferol é sintetizada na pele humana pela ação da radiação UV-B a partir do 7-dehidrocolesterol, além de ser encontrada em certos alimentos, como óleo de peixe e gema de ovo. Entretanto estudos realizados em regiões com predominância de luz na maior parte do ano comprovaram que essa abundância não foi o suficiente para suprir a necessidade 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 idade¹. Além disso, fatores como estação do ano, latitude, pigmentação da pele, uso de protetor solar, roupas e envelhecimento podem influenciar drasticamente a síntese de vitamina D na pele².

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] < 23 0nmol/L])². A insuficiência de vitamina D leva a algumas doenças e por essa vitamina ser pouco encontrada em alimentos deve ser repostada no organismo via suplementação evitando assim o raquitismo e osteomalácia, quedas em idosos gerando fraturas e osteoporose no caso de público senil. De maneira geral, quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O plano mais utilizado atualmente é de 50.000 UI/ semana (ou 7.000 UI/dia) de vitamina D por 6 a 8 semanas. Caso a meta de 25(OH)D não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto⁴ conforme orientação médica.

Raquitismo e Osteomalácia

A deficiência de vitamina D prejudica a mineralização óssea, levando ao raquitismo, em crianças, e à osteomalácia, nos adultos¹. Essa deficiência pode ter origem em três situações: exposição insuficiente aos raios solares, ingestão inadequada e distúrbios na absorção intestinal.

Segundo Porto et. al. (2005) a administração oral de vitamina D é a forma preferencial de tratamento medicamentoso³. Sugere-se a ingestão de 50.000 UI de vitamina D2 ou vitamina D3 uma vez por semana durante 8 semanas ou o equivalente ao mínimo de 6000 UI de vitamina D2 ou vitamina D3 diariamente para atingir um nível sanguíneo de 25 (OH) D acima de 30 ng / ml. A Vitamina D pode ser utilizada na dose de 200.000U.I. nos pacientes com difícil aderência ao tratamento⁴.

Osteoporose

Osteoporose é uma doença esquelética sistêmica em que há perda de qualidade óssea resultando em um aumento da fragilidade e susceptibilidade a fraturas⁵.

Um estudo realizado no estado de São Paulo 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), estando esta deficiência diretamente ligada a osteoporose⁵.

Adams et. al. (1999), realizou um estudo onde foram acompanhados 118 pacientes com osteoporose. Dos 18 pacientes que apresentaram níveis séricos de 25(OH)D baixos, 12 deles foram submetidos a um tratamento com 50.000U.I de Vitamina D, duas vezes por semana durante 5 semanas. 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 óssea⁶.

Em uma população de mulheres pós-menopausadas em tratamento para osteoporose acompanhadas em ambulatório específico, Camargo⁷ demonstrou que doses semanais superiores a 7.000 UI (> 1.000 UI/dia) são necessárias para que se atinja a suficiência de vitamina D (25(OH)D > 30 ng/mL), o que está de acordo com a proposição da Endocrine Society para populações idosas de risco⁴.

Prevenção de quedas e fraturas em idosos

As quedas em idosos são frequentemente motivo de fraturas. A vitamina D está diretamente ligada à via metabólica do cálcio estando sua suplementação associada ao aumento da massa mineral óssea e à prevenção de fraturas. Alguns estudos têm mostrado um papel importante da vitamina D no aumento da força muscular e também sobre o equilíbrio postural e dinâmico. Demonstrou-se que idosos com níveis séricos altos de vitamina D apresentaram maior força muscular e menor risco de quedas. Estudos comprovam que a suplementação de vitamina D, associada ou não ao cálcio, confere redução do risco de quedas em pacientes idosos⁸. A dose recomendada para adultos e idosos para casos severos de níveis de vitamina D deve ser de 7.000 a 10.000 UI/dia, aproximadamente 50.000 UI por semana, dependendo da idade e peso do paciente. A variação do tratamento varia de 1 a 3 meses dependendo da severidade da deficiência⁹.

Segurança

Em uma revisão realizada por Hathcock e Cols (2007), foi evidenciada ausência de toxicidade em ensaios clínicos conduzidos com adultos saudáveis utilizando a Vitamina D em doses iguais ou maiores que 10.000U.I. Os autores sugerem que tal dosagem é segura e não está relacionada ao surgimento de reações adversas. Estudo realizado ao longo de 5 anos com 43 pacientes com osteoporose não mostrou a evidência de efeitos adversos causados pela vitamina D¹⁰. Um estudo realizado por Bacon e colaboradores (2009), evidenciaram a segurança e eficácia da vitamina D3 utilizando uma dosagem de 50.000 UI. Indivíduos com uma administração mensal de uma dosagem de 50.000 UI atingiram níveis satisfatórios de vitamina D3 em torno de 3 meses¹¹.

Em estudo realizado por Shakiba M, et al.,(2011) com 102 estudantes mulheres com idade média de 12 anos, foi administrado doses de 50.000 UI a cada 3 meses o qual comprovou ser uma dose suficiente. Os efeitos colaterais mais comuns foram relatados pelos participantes foram: dor de cabeça, tonturas e fraqueza após o consumo de suplementos de vitamina D. No entanto, as diferenças entre estes efeitos secundários e as várias doses de vitamina D não foram considerados significativos. Os autores sugerem que em áreas não ensolaradas seja administrado o dobro de vitamina D3, ou seja, 100.000 UI. Em outro estudo semelhante foi realizado na Argentina duas doses de 100.000 UI de vitamina D foram fornecidas a cada três meses às crianças com idade média 7 anos o qual foi capaz de produzir suficiente nível sérico de vitamina D no inverno além de se mostrar seguro, uma vez que não foi demonstrado presença de efeitos adversos¹².

Novos dados de ensaios clínicos são suficientes para mostrar que a vitamina D não é tóxica em doses muito superiores às anteriormente consideradas inseguras. Este perfil de segurança demonstrado de vitamina D deve permitir com segurança maior ingestão para alcançar benefícios adicionais desta vitamina em níveis mais elevados do que previamente reconhecido¹⁰.

Referências Bibliográficas:

1. BANDEIRA F, et al. Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006;50(4):640-6.
2. HOLICK M. F. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 2007;24(12):1017-29.
3. PORTO J F, et al. Raquitismo carencial – Relato de caso. *Scientia Medica* v. 15, n. 2, abr./jun. 2005.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. CAMARGO MBR. Fatores determinantes do status de vitamina D em pacientes de um ambulatório especializado em osteoporose e sua interferência sobre a absorção de cálcio [tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2013.
8. MELLO BGR, et al. Vitamin D and prevention of falls in the elderly: a systematic review. *Scientia Medica (Porto Alegre)* 2010; volume 20, número 2, p. 200-206.
9. PLUDOWSK P, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe, recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynologia Polska* 2013; volume 64.
10. HATHCOCK JN, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):6-18.
11. BACON CJ, et al. High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1407-15.
12. SHAKIBA M, et al. Study to Evaluate Two Dosage Regimens of Vitamin D through an Academic Year in Middle School Girls: a Randomized Trial. *Acta Medica Iranica*, Vol. 49, No. 12 (2011)

3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A Vitamina D3 atua regulando positivamente a homeostasia do cálcio. É essencial para promover a absorção e utilização de cálcio e fósforo, 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 colesteciferol 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 colesteciferol. 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 colesteciferol após ingestão oral, assim como sobre a sua biodisponibilidade absoluta. O colesteciferol tem extensa ligação proteica pela proteína ligadora da Vitamina D (uma α globulina). É metabolizado pelo fígado, onde é metabolizado em 25- hidróxi-colesteciferol pela enzima 25- Vitamina D-hidroxilase. A seguir é metabolizado pelos rins.

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para crianças.

“Esse medicamento é contraindicado para uso por pacientes que apresentam hipervitaminose D, elevadas taxas de cálcio ou fosfato na corrente sanguínea e também em casos de má-formação nos ossos.”

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 medicamento 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 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, metoclopramida), 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 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.”

PLEX-D3 VITAMIN 7.000U.I.: apresenta-se como cápsula gelatinosa mole no formato oval, cor laranja opaco, contendo líquido oleoso amarelado.

PLEX-D3 VITAMIN 50.000U.I.: apresenta-se como cápsula gelatinosa mole no formato oval, cor laranja escuro opaco, contendo líquido oleoso amarelado.

“Antes de usar, observar o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL

No tratamento auxiliar da desmineralização óssea pré e pós-menopausa, do raquitismo, da osteomalácia, da osteoporose e na prevenção de fraturas decorridas de quedas de idosos com deficiência de Vitamina D.

Adultos: Cápsula mole 7.000 UI: Ingerir uma cápsula gelatinosa mole por dia ou por semana, ficando a critério médico o ajuste de dose e tempo de tratamento.

Cápsula mole 50.000 UI: Ingerir uma cápsula gelatinosa mole por semana ou por mês, ficando a critério médico o ajuste de dose e tempo de tratamento.

Adultos: A dosagem varia em uma faixa terapêutica, entre 7.000U.I. a 50.000U.I., dependendo da patologia e do nível sérico de Vitamina D, SEMPRE A CRITÉRIO MÉDICO. (Vide Item 2. Resultados de Eficácia).

“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 de PLEX-D3 VITAMIN, 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 (1/10.000 e 1/1.000): 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

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 hipersensitividade de 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.: 1.0689.0200

Farmacêutica Responsável: Márcia Cruz – CRF-RS: 5945

Fabricado por: Catalent Brasil Ltda.

Av. José Vieira, 446.

Distrito Industrial Indaiatuba – SP – Indústria Brasileira

Registrado por: Kley Hertz Farmacêutica S.A.

Rua Comendador Azevedo, 224.

Porto Alegre – RS – CEP 90220-150

CNPJ: 92.695.691/0001-03 – Indústria Brasileira

www.kleyhertz.com.br – SAC: 0800 7049001

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 11/11/2019



HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	7.000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 7.000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS OPC X 10 7.000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4
13/05/2020	1499888/20-2	ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2020	1499888/20-2	ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	13/05/2020	-	VP e VPS	7.000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4 7.000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS OPC X 10 7.000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS OPC X 4