



ADDERA D₃
(colecalciferol)

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Comprimido Revestido

1.000U.I., 5.000U.I., 7.000U.I., 10.000U.I. e 50.000U.I.

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Addera D₃ colecalfiferol (vitamina D₃)

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestido.

Addera D₃ 1.000U.I.:

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

Addera D₃ 5.000U.I.:

Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

Addera D₃ 7.000U.I.:

Embalagens contendo 4, 10 ou 30 comprimidos revestidos.

Addera D₃ 10.000U.I.:

Embalagens contendo 4 ou 10 comprimidos revestidos.

Addera D₃ 50.000U.I.:

Embalagens contendo 4, 6, 8 ou 10 comprimidos revestidos.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÕES

Addera D₃ 1.000U.I.

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol (equivalente a 1.000U.I.) (%IDR: 500%) 10,00mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, Opadry® II (álcool polivinílico, macrogol, talco) e dióxido de titânio).

Addera D₃ 5.000U.I.

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol (equivalente a 5.000U.I.) (%IDR: 2.500%) 50,00mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, Opadry® II (álcool polivinílico, macrogol, talco), dióxido de titânio, amarelo de quinolina laca de alumínio e amarelo crepúsculo laca de alumínio).

Addera D₃ 7.000U.I.

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol (equivalente a 7.000U.I.) (%IDR: 3.500%) 70,00mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, Opadry® II (álcool polivinílico, macrogol, talco), dióxido de titânio, amarelo de quinolina e amarelo crepúsculo).

Addera D₃ 10.000U.I.

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol (equivalente a 10.000U.I.) (%IDR: 5.000%) 100,00mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, Opadry® II (álcool polivinílico, macrogol, talco), dióxido de titânio, vermelho de eritrosina e amarelo de quinolina).

Addera D₃ 50.000U.I.

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol (equivalente a 50.000U.I.) (%IDR: 25.000%) 500,00mg

excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

(celulose microcristalina, croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, Opadry® II (álcool polivinílico, macrogol, talco), dióxido de titânio, corante laca vermelho FD&C n° 40, amarelo crepúsculo e azul brilhante).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

Addera D₃ (colecalfiferol) é indicado como suplemento vitamínico em dietas restritivas e inadequadas. Este medicamento é destinado à prevenção e ao tratamento auxiliar na desmineralização óssea pré e pós-menopausa, e na prevenção de raquitismo.

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.¹

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.²

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.³

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, 29-31}

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%. 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. 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 (800U.I.-1.100U.I.) ou a cada 4 meses (100.000U.I.).³¹

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.³²

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.⁴

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.³³

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.³⁴

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 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.⁵

Raquitismo e osteomalacia

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.

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.²⁹

Osteoporose

Adams e cols. (1999)⁷ 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.

Outras condições

Há evidências de que a suplementação com vitamina D reduza o risco de desenvolvimento de *Diabetes Mellitus* (DM) tipo I em crianças, que otimize a ação da insulina no DM-II e no diabetes gestacional, e que melhore a função endotelial em pacientes com DM-II.⁹⁻¹⁴

A suplementação com vitamina D mostrou-se eficaz na redução de mediadores inflamatórios, na pressão arterial e na incidência de doenças cardiovasculares.¹⁵⁻¹⁹

A administração de suplemento de vitamina D reduziu a incidência de câncer colorretal e de mama.²⁰⁻²¹

Estudos clínicos e experimentais têm fornecido evidências de que a vitamina D é um importante fator ambiental envolvido na patogênese de algumas doenças autoimunes. Alguns têm mostrado uma relação entre a deficiência de vitamina D e a prevalência de algumas dessas doenças, como *diabetes mellitus* insulino dependente, esclerose múltipla, doença inflamatória intestinal, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Artrite Reumatoide. Esses pacientes também expressam uma maior frequência de polimorfismos genéticos para genes reguladores da vitamina D.²²

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)²⁵, 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.

Em pacientes com câncer de mama com metástases ósseas, o tratamento com 10.000U.I. 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 hiperparatireoidismo antes do tratamento.²⁵

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.²⁶

Foi realizado, um estudo de nove meses de duração, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo e incluiu 686 mulheres ambulatoriais 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.²⁷

A reposição rápida de vitamina D é obrigatória em pacientes com deficiência, que necessitam receber bisfosfonatos intravenosos pós-fratura. Indivíduos com osteomalacia 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).²³

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 40.000U.I. da vitamina por período prolongado.⁸

Um estudo registrou que homens adultos que receberam 10.000U.I. de vitamina D₃/dia por mais de 5 meses não demonstraram sinais de toxicidade.²⁵ A maioria dos estudos sugere que a intoxicação apenas ocorre quando doses superiores a 10.000U.I. de vitamina D₂ ou D₃/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D >150ng/mL.²⁵

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. Aljabri KS, et al. Glycemic changes after vitamin D supplementation in patients with type 1 diabetes mellitus and vitamin D deficiency. *Ann Saudi Med.* 2010;30(6):454-8.
10. Pittas AG, et al. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes: a systematic review and meta analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2017-29.
11. Rudnicki PM, et al. Effect of 1,25-dihydroxycholecalciferol on glucose metabolism in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1997;40(1):40-4.
12. Schuch NJ, et al. Vitamina D e doenças endocrinometabólicas. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009;53(5):625-33.
13. Mitri J, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes

- Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(2):486-94.
14. Sugden JA, et al. Vitamin D improves endothelial function in patients with type 2 *diabetes mellitus* and low vitamin D levels. *Diabet Med.* 2008;25(3):320-5.
 15. Martini LA, et al. Vitamin D status and the metabolic syndrome. *Nutr Rev.* 2006;64(11):479-86.
 16. Akcam M, et al. Bone mineral density in response to two different regimes in rickets. *Indian Pediatr.* 2006;43(5):423-7.
 17. Hajjar V, et al. Does vitamin D deficiency play a role in the pathogenesis of chronic heart failure? Do supplements improve survival? *Cleve Clin J Med.* 2010;77(5):290-3.
 18. Pfeifer M, et al. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1633-7.
 19. Kulie T, et al. Vitamin D: an evidence-based review. *J Am Board Fam Med.* 2009;22(6):698-706.
 20. Grant WB, et al. An estimate of cancer mortality rate reductions in Europe and the US with 1,000 IU of oral vitamin D per day. *Recent Results Cancer Res.* 2007;174:225-34.
 21. Chen P, et al. Meta-analysis of vitamin D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;121(2):469-77.
 22. Marques CD, et al. The importance of vitamin D levels in autoimmune diseases. *Rev Bras Reumatol.* 2010;50(1):67-80.
 23. Bischoff-Ferrari HA, et al. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA.* 2004;291(16):1999-2006.
 24. 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.
 25. Hathcock JN, et al. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(1):6-18.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Bacon CJ, et al. High-dose oral vitamin D₃ supplementation in the elderly. *Osteoporos Int.* 2009;20(8):1407-15.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. 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 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 uso por 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 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.

Prazo de Validade: 24 meses.

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.

Addera D₃ 1.000U.I.: apresenta-se como comprimido revestido, oblongo, semiabaulado, branco.

Addera D₃ 5.000U.I.: apresenta-se como comprimido revestido, oblongo, semiabaulado, amarelo.

Addera D₃ 7.000U.I.: apresenta-se como comprimido revestido, oblongo, semiabaulado, alaranjado.

Addera D₃ 10.000U.I.: apresenta-se como comprimido revestido, oblongo, semiabaulado, rosa.

Addera D₃ 50.000U.I.: apresenta-se como comprimido revestido, oblongo, semiabaulado, vermelho.

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

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

Adultos: a dosagem varia em uma faixa terapêutica, entre 1.000U.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 Addera D₃, 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 10.000U.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 efeitos 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 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.



III - DIZERES LEGAIS:

Registro M.S. nº 1.7817.0028

Farm. Responsável: Luciana Lopes da Costa - CRF-GO nº 2.757.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Rua Bonnard (Green Valley I), nº 980 - Bloco 12 - Alphaville Empresarial - Barueri - SP
CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria Brasileira

Fabricado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

VPR 1 - Quadra 2-A - Módulo 4 - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-020



Anexo B
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 |
| 07/07/2014 | 0537949/14-1 | 10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/07/2014 | 0537949/14-1 | 10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 07/07/2014 | Versão Inicial | VP/VPS | - solução gotas 3.300U.I. |
| 06/02/2015 | 0114008/15-6 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/02/2015 | 0114008/15-6 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 06/02/2015 | - Dizeres Legais | VP/VPS | - solução gotas 3.300U.I. |
| | | | | | | | - Versão Inicial | | - comprimido revestido e - cápsula mole |
| 27/05/2015 | 0470165/15-8 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/05/2015 | 0470165/15-8 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/05/2015 | - Identificação Apresentações Faixa etária Equivalência gotas - Quando não devo usar esse medicamento? - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - Contraindicações - Posologia e Modo de Usar | VP/VPS | - comprimido revestido - cápsula mole - solução gotas 3.300U.I. |
| 10/08/2015 | 0705627/15-3 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC | 10/08/2015 | 0705627/15-3 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC | 10/08/2015 | - Como devo usar este medicamento? | VP | - cápsula mole |
| 03/09/2015 | 0785046/15-8 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – | 03/09/2015 | 0785046/15-8 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC | 03/09/2015 | - Inclusão de novas apresentações | VP/VPS | - cápsula mole - solução gotas 3.300U.I. |

| | | RDC | | | | | | | |
|------------|--------------|--|------------|--------------|--|------------|--|--------|---|
| 22/12/2015 | 1111297/15-2 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC | 22/12/2015 | 1111297/15-2 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC | 22/12/2015 | <ul style="list-style-type: none"> - Identificação (Composição) - O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento? - O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? - Resultados de eficácia - Características farmacológicas - Advertências e precauções - Interações medicamentosas - Posologia e Modo de Usar | VP/VPS | <ul style="list-style-type: none"> - cápsula mole - comprimido revestido - solução gotas 3.300U.I. |
| 25/07/2016 | 2114000/16-6 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/07/2016 | 2114000/16-6 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 25/07/2016 | - Versão Inicial | VP/VPS | - solução gotas 10.000U.I. |
| | | | | | | | - Inclusão de nova apresentação | | - comprimido revestido |
| 27/02/2017 | 0322850/17-9 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/02/2017 | 0322850/17-9 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 27/02/2017 | - Dizeres Legais | VP/VPS | - cápsula mole |
| 08/06/2017 | 1132749/17-9 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/06/2017 | 1132749/17-9 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 08/06/2017 | - Inclusão de novas apresentações | VP/VPS | <ul style="list-style-type: none"> - cápsula mole - comprimido revestido |
| 05/10/2017 | 2084620/17-7 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/10/2017 | 2084620/17-7 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/10/2017 | - Dizeres Legais | VP/VPS | <ul style="list-style-type: none"> - cápsula mole - comprimido revestido - solução gotas 3.300U.I. - solução gotas 10.000U.I. |

| | | | | | | | | | |
|------------|--------------|---|------------|--------------|---|------------|-----------------------------------|--------|---------------------------|
| 07/01/2019 | 0010357/19-8 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/09/2018 | 0943420/18-8 | 1886 - ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial | 07/01/2019 | - Inclusão de novas apresentações | VP/VPS | - comprimido revestido |
| 11/02/2019 | 0124392/19-6 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 28/09/2018 | 0943420/18-8 | 1886 - ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial | 07/01/2019 | - Inclusão de novas apresentações | VP/VPS | - comprimido revestido |
| 12/09/2019 | 2157176/19-7 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/09/2019 | 2157176/19-7 | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 12/09/2019 | - Dizeres Legais | VP/VPS | - comprimido revestido |
| 05/11/2019 | | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/11/2019 | | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | 05/11/2019 | - Identificação (Composição) | VP/VPS | - comprimido revestido |