

# Myralis

**DPREV (coleciferol)**

**MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**COMPRIMIDO REVESTIDO**

**4.000 UI**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**DPREV** (colecalfiferol)

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 4.000 UI - embalagem com 4, 8, 30, 60 ou 90 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

#### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol (vitamina D3) ..... 4.000 UI

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, dióxido de titânio, macrogol, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**DPREV** é um medicamento a base de vitamina D3 (colecalfiferol) indicado para prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea (perda dos minerais do osso), do raquitismo (depósito deficiente de cálcio nos ossos durante o crescimento), osteomalácia (alteração do depósito de minerais nos ossos que pode ocorrer no adulto e idoso) e prevenção no risco de quedas e fraturas.

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Kalyani e cols. (2010) observaram através de uma revisão sistemática e meta-análise (n = 18.068), realizada com 17 ensaios clínicos randomizados, sendo 7 deles em uma análise post-hoc uma redução 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 ou periódicas (4 em 4 meses), variando entre a dose mínima de 800 UI a 100.000 UI, sendo todas com eficácia similar e bom perfil de tolerabilidade.<sup>1</sup>

A prevenção de fraturas e perda óssea em pessoas com mais de 50 anos foi alvo de uma meta-análise que incluiu 29 estudos randomizados (n = 63.897). Em estudos que relataram fratura como um resultado (17 estudos, n = 52.625), o tratamento com vitamina D foi associado com uma redução do risco de 12% nas fraturas de todos os tipos (razão de risco 0,88, IC 95% 0,83-0,95, valor P = 0,0004). Em estudos que relataram densidade mineral óssea como um resultado (23 ensaios, n = 41.419), o tratamento foi associado com uma taxa reduzida de perda óssea de 0,54% (0,35-0,73; valor P < 0,0001) no quadril e 1,19% (0,76-1,61%, valor P < 0,0001) na coluna vertebral. A redução do risco de fratura foi significativamente maior (24%) em ensaios em que a taxa de adesão foi alta (valor P < 0,0001). O efeito do tratamento foi melhor com doses de vitamina D maiores que 800 UI comparado a doses inferiores a 800 UI (0,84 vs 0,87, valor P = 0,03). As evidências suportam o uso de vitamina D na prevenção de quedas e fraturas nessa população. Segundo os autores, para se obter efeitos com o tratamento, as doses mínimas devem ser de 800 UI, sendo que doses mais altas podem apresentar resultados ainda melhores.<sup>2</sup>

Bischoff-Ferrari e cols (2010) realizaram uma revisão sistêmica/meta-análise baseado em ECR's para avaliar os benefícios e riscos da administração de doses mais altas e níveis de 25OHD alcançados contra qualquer risco associado. Com base em ensaios clínicos randomizados duplo-cegos (ECR's), oito para quedas (n = 2.426) e 12 para fraturas não vertebrais (n = 42.279), houve uma relação dose-resposta significativa entre a dose mais alta e os níveis de 25OHD mais altos com maior prevenção de queda e fratura. Os benefícios ideais foram observados na dose mais altas testadas até agora para 700 a 1.000 UI de vitamina D por dia ou 25OHD média entre 30–44 ng/mL. Dados de coorte prospectivos sobre saúde cardiovascular e prevenção do câncer colorretal sugeriram maiores benefícios com níveis mais altos de 25OHD avaliadas (mediana entre 30 e 44 ng/mL). Em 25 ECR's, os níveis médios de cálcio sérico não foram relacionados à vitamina D oral até 100.000 UI por dia ou atingiram 25OHD até 257 ng/mL. Níveis médios de 30 a 44 ng/mL foram alcançados na maioria dos ECR's com 1.800 a 4.000 UI de vitamina D por dia sem riscos ou eventos adversos depreciativos. Esses resultados sugerem que os níveis séricos médios de 25OHD de cerca de 30 a 44 ng/mL fornecem benefícios ideais para todos os desfechos investigados, sem aumentar os riscos à saúde. A evidência de estudos randomizados sugere que a dose de vitamina D necessária para trazer a grande maioria das pessoas à faixa de 25OHD sérica ideal pode estar na faixa de 1.800 a 4.000 UI por dia, de forma segura e sem intercorrências e garantindo os efeitos benéficos na redução do risco de quedas e nas fraturas não vertebrais.<sup>3</sup>

Hin e cols (2017) realizaram um estudo randomizado e controlado por placebo para avaliar a melhor dose de vitamina D para a prevenção de doenças ósseas (como a osteoporose) em pacientes idosos (BEST-D *study*). Um total de 290 idosos com 65 anos ou mais foram randomizados para receber vitamina D nas doses diárias de 4.000 UI (n = 97), 2.000 UI (n = 98) ou placebo (n = 95) durante o período de 1 ano. Foram observados que os níveis plasmáticos médios (desvio padrão) de 25OHD foram de 20 (7) ng/mL no início do estudo e aumentaram para 55 (16), 41 (10) e 21 (6) ng/mL após 12 meses naqueles que receberam 4.000 UI, 2.000 UI ou placebo, respectivamente (com 88%, 70% e 1% desses grupos atingindo o nível pré-especificado de >36 nmol/L). Nenhuma das doses de vitamina D foi associada a um desvio significativo fora da faixa normal de PTH, albumina corrigida ou cálcio. O efeito adicional sobre os níveis de 25OHD das doses de 4.000 UI versus 2.000 UI foi semelhante em todos os subgrupos, exceto para o índice de massa corporal, para o qual o aumento adicional foi menor em participantes com sobrepeso e obesos em comparação com participantes com peso normal. A administração de vitamina D não teve efeitos significativos nos fatores de risco cardiovascular ou nas medidas de função física e mostrou benefícios na densidade mineral óssea destes pacientes.<sup>4</sup>

Pop e cols (2017) realizaram um estudo duplo-cego, randomizado e controlado, com duração de 1 ano, abordando se a administração de vitamina D, em mulheres idosas saudáveis com sobrepeso obesas, afetaria a densidade mineral óssea e os parâmetros estruturais ósseos. Além disso, a renovação óssea e as respostas de 25OHD sérica total, livre e biodisponível a um dos três tratamentos com vitamina D (600, 2.000, 4.000 UI/dia) associado a 1,2 g/dia de cálcio durante o controle de peso também foi avaliado. Um total de 58 mulheres (idade, 58 ± 6 anos; índice de massa corporal, 30,2 ± 3,8 kg/m<sup>2</sup> e 25OHD sérico de 27,3 ± 4,4 ng/mL) foram randomizadas para um dos tratamentos (600 UI n = 19 / 2.000 UI n = 20 / 4.000 UI n = 19 / n total = 58). Após 1 ano, as concentrações séricas de 25OHD aumentaram para 26,5 ± 4,4, 35,9 ± 4,5 e 41,5 ± 6,9 ng/mL, nos grupos 600, 2.000 e 4.000 UI, respectivamente, e diferiram entre os grupos (p < 0,01). A mudança de peso foi semelhante entre os grupos (-3,0 ± 4,1%). A espessura cortical da tíbia mudou em -1,5 ± 5,1%, +0,6 ± 3,2% e +2,0 ± 4,5% nos grupos 600, 2.000 e 4.000 UI, respectivamente, e cada grupo era significativamente diferente um do outro (p < 0,05). Em conclusão, as doses de 4.000 UI de vitamina D obteve um efeito superior as demais na prevenção do declínio na espessura cortical ao longo de 1 ano em mulheres pós-menopausadas saudáveis, além de um aumento significativo nas concentrações séricas de 25OHD, sendo mais recomendado para o manejo destas pacientes. Ainda, nenhum evento adverso foi relatado entre os grupos de tratamento, evidenciando a segurança de todas as doses do estudo.<sup>5</sup>

Considerando que mais de 90% da população no Brasil pode apresentar algum tipo de inadequação nos níveis séricos de vitamina D, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) publicou recomendações e diretrizes para que sejam realizados o correto manejo destas deficiências nas mais variadas formas possíveis. Para a construção deste documento, a SBEM se dispôs de um grupo multidisciplinar de profissionais que realizaram revisões sistemáticas nas mais variadas áreas através do grau de recomendação e força de evidência (Classificação de Oxford) de artigos e estudos publicados em diversas mídias de buscas científicas (MedLine-PubMed, SciELO-Lilacs). Dados epidemiológicos, biológicos e de diagnóstico foram

discorridos neste documento, com maior foco sobre os dados de tratamento. Neste item, os autores abordaram diversos estudos que avaliaram a administração de vitamina D para normalização dos níveis de 25OHD. Com base nas referências, consultadas, a SBEM definiu a tabela abaixo como doses diárias de manutenção dos níveis plasmáticos normalizados de 25OHD. Considerando apenas os dados oriundos de estudos classificados como A (estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência), os autores recomendam as seguintes tratativas padrões:<sup>6</sup>

- Quando os níveis de 25OHD está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema 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 25OHD não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto. Como pode existir uma variação individual na resposta ao tratamento, a reavaliação dos valores plasmáticos após cada ciclo mostra-se ideal, especialmente nos casos de deficiências mais graves, até que a meta seja alcançada.
- Após esse período, a dose de manutenção deve ser instituída e varia de acordo com a faixa etária e com as condições concomitantes. Para adultos, as doses de manutenção variam entre 400 e 2.000 UI, a depender da exposição solar e da coloração da pele. Para idosos, as doses recomendadas variam de 1.000 a 2.000 UI/dia ou 7.000 a 14.000 UI/semana. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores.

Cabe lembrar que se tratam de sugestões de posologias e é de suma importância o médico avaliar os melhores esquemas posológicos para o paciente, assim, várias doses podem ser aplicadas, em posologias ou concentrações diferentes.

## GRUPOS DE RISCO

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicaram uma atualização sobre os grupos de risco para Hipovitaminose D e que se beneficiam com a manutenção de valores entre 30 e 60 ng/mL:<sup>7</sup>

Idosos – acima de 60 anos;	Osteoporose (primária e secundária);	Síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal;
Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes;	Doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo;	Medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes;
Gestantes e lactantes;	Doença Renal Crônica;	Neoplasias Malignas;
Sarcopenia;	Diabetes;	Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar*;
Obesidade*;	Indivíduos com pele escura*.	--

\* Situações em que a dosagem está indicada, mas não existem evidências para a manutenção de valores acima de 30 ng/ml

## Referências:

1. Kalyani RR, Stein B, Valiylil R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Jul;58(7):1299-310.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61.
3. Bischoff-Ferrari, H. A., Shao, A., Dawson-Hughes, B., Hathcock, J., Giovannucci, E., & Willett, W. C. Benefit–risk assessment of vitamin D supplementation. *Osteoporosis International*, 2010, 21(7), 1121-1132.
4. Hin, H., Tomson, J., Newman, C., Kurien, R., Lay, M., Cox, J., ... & Clarke, R. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care. *Osteoporosis International*, 2017, 28(3), 841-851.
5. Pop, L. C., Sukumar, D., Schneider, S. H., Schluskel, Y., Stahl, T., Gordon, C., ... & Shapses, S. A. Three doses of vitamin D, bone mineral density, and geometry in older women during modest weight control in a 1-year randomized controlled trial. *Osteoporosis international*, 2017, 28(1), 377-388.
6. Maeda, SS., Borba, VZ., Camargo, MBR., Silva, DMW., et al. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2014, 58, 411-433.
7. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial & Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D, 2018.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma molécula pertencente à classe dos esteroides, portanto, lipossolúvel. Sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, é considerada um hormônio complexo, que não só participa da homeostase do cálcio, mas também exerce muitas outras funções em diversos órgãos, incluindo a regulação do crescimento e da diferenciação celular. A principal fonte de vitamina D no ser humano é sua produção na própria pele, catalisada pelos raios ultravioletas B (UVB). Em geral, o termo “vitamina D” refere-se, coletivamente, a duas moléculas muito parecidas. A primeira, vitamina D<sub>3</sub>, também conhecida como colecalciferol, é produzida na pele a partir de um produto residual do colesterol, o 7-deidrocolesterol, em resposta aos raios UVB (ultravioleta B). A segunda, vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol, é derivada de um esteroide vegetal similar e apresenta pequenas diferenças estruturais em relação à D<sub>3</sub>. As fontes alimentares desse nutriente são bastante limitadas, restringindo-se, quase que exclusivamente, à carne de peixes gordurosos de água fria como o salmão selvagem, o atum e o bacalhau.

Tanto a D<sub>2</sub> quanto a D<sub>3</sub> são metabolicamente inativas. Estas formas, tanto quando produzidas na pele como quando ingeridas em alimentos, caem na circulação sanguínea e são transportadas por uma globulina específica (globulina ligadora de vitamina D) até o fígado, onde sofrem hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25OHD ou calcidiol. A maioria da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D e constituem o principal método de investigação laboratorial da hipovitaminose D. Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

O principal indicador das reservas corporais de vitamina D é a concentração sérica de 25OHD, que tem meia-vida biológica de aproximadamente 3 semanas no organismo humano. Entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais

ainda são motivo de discussão na literatura. Além da dosagem de 25OHD, o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário também tem sido considerado um marcador de insuficiência de vitamina D.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia. De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D3 não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos renais, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D3, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. O uso de vitamina D3 na sarcoidose ou outra doença granulomatosa deve ser realizado com cautela devido a um possível aumento da hiperlipidemia, pois existe um potencial para elevação dos níveis de LDL. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D3. Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticóides. O monitoramento dos níveis plasmáticos de 25OHD devem ser realizados periodicamente (a critério médico) para possíveis ajustes posológicos.

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

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**ATENÇÃO:** Não administrar uma quantidade de comprimidos superior à quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

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

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns antiepilépticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de corticosteroides, como a prednisona, frequentemente prescritos para reduzir os processos inflamatórios, podem reduzir a absorção de cálcio e consequentemente prejudicar o metabolismo da vitamina D. Estes medicamentos, quando utilizados a longo prazo, podem contribuir para a perda de massa óssea e induzir ao desenvolvimento da osteoporose. Os medicamentos indicados para a perda de peso (como o orlistate) e para a redução do colesterol (como a colestiramina) podem reduzir a absorção de vitamina D e de outras vitaminas lipossolúveis.

DPREV (colecalfiferol) com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Os anticonvulsivantes e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

#### 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

Este medicamento é válido por 24 meses após a data de fabricação.

DPREV (colecalfiferol) encontra-se na forma de comprimido revestido liso, biconvexo, circular de coloração branca.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

#### 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Comprimidos revestidos:** deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de DPREV (colecalfiferol) administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

A administração dos comprimidos deve ocorrer com o auxílio de um copo de água ou outro líquido em quantidade suficiente para auxiliar na sua deglutição.

A dose e a posologia de uso de DPREV (colecalfiferol) devem ser definidas A CRITÉRIO MÉDICO, de acordo com a condição clínica, com os níveis sanguíneos de 25OHD de cada paciente, com a presença do paciente nos grupos de risco, além da necessidade do uso de doses de ataque ou manutenção, respeitando sempre as faixas terapêuticas definidas pelos estudos de eficácia e segurança. A dosagem pode variar de 2.000 UI a 50.000 UI com intervalos de administração diferenciados, de acordo com a dosagem. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos de 25OHD periodicamente após o início do tratamento, com possíveis adequações com o decorrer do tratamento. O uso de os de cálcio pode ser necessário, devendo o médico avaliar a sua necessidade.

Com base nos estudos de eficácia e segurança que avaliaram o uso de colecalfiferol, são sugeridas as seguintes posologias:

##### **Redução de quedas:**

Administrar 01 (um) comprimido por dia como terapia de manutenção para redução das quedas, ou conforme orientação médica.

##### **Raquitismo:**

Administrar 01 (um) comprimido ao dia como terapia de manutenção para o tratamento do raquitismo, ou conforme orientação médica.

# Myralis

**Osteomalácia:**

Administrar 01 (um) comprimido a cada dois dias (equivale a 2.000 UI por dia) como terapia de manutenção para o tratamento da osteomalácia, ou conforme orientação médica.

**Desmineralização óssea:**

Administrar 01 (um) comprimido por dia como terapia de manutenção para tratamento da osteoporose, ou conforme orientação médica.

**ATENÇÃO:** Não administrar uma quantidade de comprimidos superior a quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

Para o uso prolongado deste medicamento, recomenda-se o acompanhamento laboratorial com exames de mensuração da 25-hidroxitamina D sérica periodicamente.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

**9. REAÇÕES ADVERSAS**

Apesar de não haver a descrição da frequência com que ocorrem as reações adversas na literatura, os seguintes casos foram observados quando ocorre a hipervitaminose D (níveis séricos maiores que 100 ng/mL): secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido, perda de peso, gosto metálico, hipercalcúria, hipercalcemia, nefrocalcinose ou calcinose vascular e pancreatite. Entretanto cabe ressaltar que esses casos são observados após administração de doses elevadas durante longos períodos contínuos.

**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 e buscando auxílio médico.

A vitamina D tem baixo risco de toxicidade, em um estudo foi utilizada a dose a 10.000 UI por dia (70.000 UI em doses cumulativas por semana) durante cinco meses e não foram reportados quadros de toxicidade ou eventos adversos graves.

Embora raramente tenha sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, a intoxicação por vitamina D pode ocorrer quando altas doses são ingeridas inadvertida ou intencionalmente. Recomenda-se cautela na administração deste medicamento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientação.**

**III - DIZERES LEGAIS**

Registro M.S: 1.1462.0027

Farmacêutica Responsável: Rita de Cássia Oliveira Mate – CRF – SP nº 19.594

**Registrado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011

CEP: 13.64-304 - Aguai/SP

CNPJ: 17.440.261/0001-25

Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.

Valinhos-SP

Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

 **0800 771 2010**  
sac@myralis.com.br  
www.myralis.com.br



**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/03/2022	Gerado após o peticionamento	ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	30/07/2021	3009082/21-2	ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Concentração	31/01/2022	NA	VP/VPS	4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 4 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 8 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 30 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 60 4.000 UI COM REV CT BL AL PLAS PVDC X 90

# Myralis

**DPREV (coleciferol)**

**MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**COMPRIMIDO REVESTIDO**

**1.000 UI / 2.000 UI / 5.000 UI / 7.000 UI / 10.000 UI / 50.000 UI**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### DPREV

(colecalférol)

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 1.000 UI - embalagem com 30, 60, 90 ou 120 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 2.000 UI - embalagem com 30, 60, 90 ou 120 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 5.000 UI - embalagem com 8, 30 ou 60 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 7.000 UI - embalagem com 4, 8, 12, 30 ou 60 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 10.000 UI - embalagem com 4, 8, 12 ou 30 comprimidos revestidos.  
Comprimidos revestidos 50.000 UI - embalagem com 4, 8, 12, 24 ou 48 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Componente	Concentração	IDR*
Colecalférol (vitamina D3)	1.000 UI	1.000 %
	2.000 UI	1.000 %
	5.000 UI	2.500 %
	7.000 UI	3.500 %
	10.000 UI	5.000 %
	50.000 UI	25.000 %

\*IDR: Ingestão Diária Recomendada para adultos.

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, talco, dióxido de titânio, macrogol, copolímero de metacrilato de butila, metacrilato de dimetilaminoetila e metacrilato de metila.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

DPREV é um medicamento a base de colecalférol (vitamina D3), indicado para pacientes que apresentam insuficiência e deficiência de vitamina D. Pode ser utilizado na prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea, prevenção e tratamento do raquitismo, osteomalacia e prevenção no risco de quedas e fraturas.

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

De acordo com a IOF –Internacional Osteoporosis Foundation a concentração desejável de 25(OH)D é de no mínimo 30ng/mL. Sendo assim, é considerada uma condição insuficiente concentrações acima de 20ng/mL e abaixo de 30ng/mL e deficiente inferior a 20ng/mL. Estima-se que 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo apresentam deficiência ou insuficiência de vitamina D.

Quando dosagens de 25(OH)D demonstrarem valores inferiores a 30ng/mL a dose de ataque de 7000UI/ dia ou 50000/semana faz-se necessária até atingir o valor desejado. Em casos de insuficiência doses de 3000UI a 5000UI/dia demonstraram ser necessárias. Ao atingir o valor de 30ng/ml a dose de até 2000UI como manutenção foi eficaz, fazendo-se necessária a monitorização dos níveis séricos de 25(OH)D.

Como no raquitismo, na deficiência de vitamina D, a suplementação deve ser feita com vitamina D (colecalférol) e não com calcitrol. Diversos estudos têm proposto esquemas diferentes de doses e aspecto mais importante parece ser a dose cumulativa e não sua frequência. Um estudo comparou 3 posologias diferentes em mulheres idosas com fratura de quadril prévia (1.500UI por dia, 10.500UI por semana e 45.000UI por mês) demonstrou que os 3 grupos de tratamento apresentaram aumento semelhante dos níveis séricos de 25-OH-vitamina D. Diversos estudos têm demonstrado que este tratamento corrige as alterações do metabolismo óssea e melhora os sintomas e a força muscular. Além disso, foi observado a redução do número de quedas, que é um fator de risco importante para fraturas. Existem evidências de que a suplementação de vitamina D pode ter outros benefícios, como melhora em eventos cardiovasculares e até redução de mortalidade.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D3 é considerada uma vitamina antirraquítica indispensável para o metabolismo do cálcio.

A deficiência de vitamina D é uma das principais causas tanto de raquitismo como de osteomalácia. Esta vitamina normalmente é sintetizada na pele humana exposta a raios UVB e transformada em 25-hidroxivitamina D no fígado, que é a forma mais abundante da vitamina e é medida como marcador de suficiência da mesma. No rim, sob controle mais estrito, é sintetizada a forma mais ativa dessa vitamina a 1-25-di-hidroxivitamina D.

O melhor indicador clínico dos níveis de vitamina D é a mensuração da concentração plasmática de 25(OH)D. A hipovitaminose ocorre quando os níveis plasmáticos de 25(OH) D estão inferiores a 30ng/mL., sendo a concentração desejável acima de 30ng/mL.

Condição	Concentração 25(OH)D
Desejável	No mínimo 30ng/mL
Insuficiente	Acima de 20 ng/mL e abaixo de 30ng/mL
Deficiente	Inferior a 20ng/mL

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 normal dos ossos.

A vitamina D3, o paratormônio e a calcitonina são os principais reguladores da concentração do cálcio no plasma. O mecanismo pelo qual a vitamina D3 atua para manter as concentrações de cálcio e fosfato normais, é facilitando sua absorção 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 a alfa-globulinas específicas para o seu transporte. Sua eliminação é essencialmente biliar e renal.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia. De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

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

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D3 não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D3, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D3.

Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticóides.

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

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns antiepilépticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de DPREV com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Os anticonvulsivos e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

Este medicamento é válido por 24 meses após a data de fabricação.

DPREV (colecalférol) encontra-se na forma de comprimido revestido liso, bicôncavo de coloração branca.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Comprimidos revestidos:** deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de DPREV (colecalférol) administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

A posologia sugerida é:

**Dose de manutenção para manter os níveis de 25(OH)D consistentemente acima de 30ng/mL.**

**Comprimidos Revestidos 1000UI:** Ingerir, por via oral, 01 a 02 comprimidos ao dia, preferencialmente próximo às refeições.

**Comprimidos Revestidos 2000UI:** Ingerir, por via oral, 01 comprimido ao dia, preferencialmente próximo às refeições.

**Comprimidos Revestidos 5000UI:** Ingerir, por via oral, 02 comprimidos por semana, preferencialmente próximo às refeições.

**Comprimidos Revestidos 7000UI:** Ingerir, por via oral, 01 comprimido por semana, preferencialmente próximo às refeições. **Comprimidos Revestidos 10000UI:** Ingerir, por via oral, 01 comprimido por semana, preferencialmente próximo às refeições.

**Doses de ataque:**

**Concentração de 25(OH)D acima de 20ng/mL e abaixo de 30ng/mL**

**Comprimidos Revestidos 5000UI:** Ingerir, por via oral, 01 comprimido ao dia, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou até atingir o valor desejado.

**Concentração de 25(OH)D abaixo de 20ng/mL**

**Comprimidos Revestidos 7000UI:** Ingerir, por via oral, 01 comprimido ao dia, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou até atingir o valor desejado.

**Comprimidos Revestidos 5000UI:** Ingerir, por via oral, 01 comprimido por semana, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou até atingir o valor desejado. Ingerir os comprimidos com quantidade suficiente de líquido.

**A resposta ao tratamento com vitamina D é muito variável. Portanto, diferentes esquemas posológicos podem ser prescritos, dependendo da patologia, do nível sérico de 25(OH)D e da resposta do paciente ao tratamento. Assim, a dosagem pode variar em uma faixa terapêutica entre 1.000 a 50.000UI, com doses diárias, semanais ou mensais.**

Ingerir os comprimidos com quantidade suficiente de líquido.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

# Myralis

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Na hipervitaminose D tem sido relatado casos de secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido e perda de peso.

**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. A intoxicação por vitamina D ocorre quando altas doses foram ingeridas inadvertida ou intencionalmente. A vitamina D tem baixo risco de toxicidade, em um estudo foi utilizada a dose a 10.000UI por dia por cinco meses e não houve toxicidade.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientação.**

## III - DIZERES LEGAIS

Registro M.S: 1.1462.0027

Farmacêutica Responsável: Rita de Cássia Oliveira Mate – CRF – SP nº 19.594

**Registrado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011  
CEP: 13864-304 - Aguaí/SP  
CNPJ: 17.440.261/0001-25  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Valinhos-SP  
Indústria Brasileira

Para a concentração de 7.000 UI:

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Valinhos-SP  
Indústria Brasileira

ou

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Aguaí-SP  
Indústria Brasileira

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

 **0800 771 2010**  
sac@myralis.com.br  
www.myralis.com.br



**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
21/05/2019	gerado após o peticionamento	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/08/2018	0843112/18-4	11197 - ESPECÍFICO – Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	18/02/2019	Dizeres Legais	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8
05/11/2019	3043211/19-1	10454-ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Dizeres Legais	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8

# Myralis

									7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8
06/04/2021	1315205/21-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	24/11/2020	4140771/20-7	1886 - ESPECÍFICO - Inclusão de Nova Apresentação Comercial	22/02/2021	Apresentações Reações Adversas (VPS) Dizeres Legais	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12

# Myralis

									10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48
27/10/2021	4255740/21-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/07/2021	2956699/21-1	10248 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	27/09/2021	Dizeres Legais	VP / VPS	1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 1000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 90 2000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 120 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 5000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 7000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 60 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8

# Myralis

										10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 10.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 30 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24 50.000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 48
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

# Myralis

**DPREV (coleciferol)**

**MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**COMPRIMIDO REVESTIDO**

**14.000 UI**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### DPREV

(colecalfiferol)

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 14.000 UI - embalagem com 2, 4, 8, 12, 16 ou 24 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol (vitamina D3) .....14.000 UI

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, macrogol e álcool polivinílico.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**DPREV** é um medicamento a base de colecalfiferol (vitamina D3), indicado para prevenção e tratamento auxiliar na osteoporose, osteomalácia ocasionada pela deficiência de vitamina D e na prevenção no risco de quedas e fraturas.

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Kalyani e cols. (2010) observaram através de uma revisão sistemática e meta-análise (n = 18.068), realizada com 17 ensaios clínicos randomizados, sendo 7 deles em uma análise post-hoc uma redução 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 ou periódicas (4 em 4 meses), variando entre a dose mínima de 800 UI a 100.000 UI, sendo todas com eficácia similar e bom perfil de tolerabilidade.<sup>1</sup>

A prevenção de fraturas e perda óssea em pessoas com mais de 50 anos foi alvo de uma meta-análise que incluiu 29 estudos randomizados (n = 63.897). Em estudos que relataram fratura como um resultado (17 estudos, n = 52.625), o tratamento com vitamina D foi associado com uma redução do risco de 12% nas fraturas de todos os tipos (razão de risco 0,88, IC 95% 0,83-0,95, valor P = 0,0004). Em estudos que relataram densidade mineral óssea como um resultado (23 ensaios, n = 41.419), o tratamento foi associado com uma taxa reduzida de perda óssea de 0,54% (0,35-0,73; valor P<0,0001) no quadril e 1,19% (0,76-1,61%, valor P <0,0001) na coluna vertebral. A redução do risco de fratura foi significativamente maior (24%) em ensaios em que a taxa de adesão foi alta (valor P <0,0001). O efeito do tratamento foi melhor com doses de vitamina D maiores que 800 UI comparado a doses inferiores a 800 UI (0,84 vs 0,87, valor P = 0,03). As evidências suportam o uso de vitamina D na prevenção de quedas e fraturas nessa população. Segundo os autores, para se obter efeitos com o tratamento, as doses mínimas devem ser de 800 UI, sendo que doses mais altas podem apresentar resultados ainda melhores.<sup>2</sup>

Uma meta-análise de 2005 avaliou a eficácia da administração oral de colecalfiferol (700 a 800 UI/dia), com e sem cálcio concomitante, na redução de fraturas de quadril (cinco ECRs, n = 9.294) e outras fraturas não-vertebrais (sete ECRs, n = 9.820) em pessoas com mais de 60 anos, institucionalizadas ou não. Em comparação com a administração isolada de cálcio e com o placebo, somente as doses mais altas de vitamina D acarretaram em redução do risco relativo de fratura de quadril, apresentando diminuição de 7,7%, o que corresponde a uma fratura a cada 50 pacientes tratados por dois anos (NNT = 50; IC95%: 34-109), bem como de outras fraturas não-vertebrais (NNT = 28; IC95%: 19-49) em pacientes tratados, ao menos, por um ano. Os dados de vitamina D com e sem cálcio foram analisados conjuntamente.<sup>3</sup>

Segundo Menezes-Filho e cols. (2008), o raquitismo por falta de vitamina D ou ação deficiente da vitamina D pode ser tratado de diversas formas. A vitamina D pode ser administrada por via oral (1.500 a 3.000 UI/dia) até a normalização da fosfatase alcalina sérica, da calcemia, da fosfatemia e do PTH plasmático. Pode-se utilizar dose oral semanal de vitamina D2 (50.000 UI) ou de vitamina D3 (15.000 UI) durante 8 semanas, devendo-se repetir o tratamento caso a 25OHD plasmática permaneça inferior a 20 ng/mL. A vitamina pode ser utilizada na dose de 200.000 UI/4 semanas nos pacientes com difícil aderência ao tratamento. O tratamento adequado promove melhora sintomática em poucas semanas. O calcidiol plasmático deve ser mantido em níveis superiores a 20 ng/mL e, idealmente, superior a 30 ng/mL, em que se consegue maior redução do PTH plasmático. O desaparecimento do espessamento metafisário ocorre por volta de 6 meses de tratamento, enquanto a correção das deformidades pode levar até 2 anos, podendo ser persistente e, nesse caso, demandar cirurgia corretiva.<sup>4</sup>

Em outro estudo turco, a variável densidade mineral óssea (DMO) foi avaliada em resposta a dois esquemas posológicos diferentes, administrados em crianças com raquitismo nutricional deficientes em vitamina D. Dez pacientes (Grupo 1) foram tratados com uma dose única de 600.000 UI de vitamina D3 oral e outros dez pacientes (Grupo 2) foram tratados com 20.000 UI/dia por via oral de vitamina D3 por 30 dias. A DMO foi medida na coluna lombar duas vezes em todas as crianças antes do tratamento e no dia 31 após o início do tratamento. Os aumentos da DMO, após o tratamento, em relação aos níveis pré-tratamento, foram estatisticamente significativos em ambos os grupos (valor P = 0,005 no Grupo 1 e valor P = 0,047 para o Grupo 2). Os incrementos de DMO foram estatisticamente semelhantes entre os grupos 1 e 2 (valor P = 0,096). O estudo sugere que estes dois regimes de tratamento diferentes oferecem eficácia semelhante.<sup>5</sup>

Vieth, em um trabalho realizado no Canadá, testou duas doses de vitamina D3 comparadas com placebo. A primeira dose foi de 1.400 UI/semana (ou 200 UI/dia), a mesma quantidade recomendada pelas tabelas nutricionais atuais do Ministério da Saúde do Brasil. A segunda dose foi de 14.000 UI/semana, ambos os grupos acompanhados por 12 meses. O grupo que recebeu 1.400 UI/semana não apresentou incremento significativo nas concentrações de 25OHD, enquanto o grupo que recebeu a dose média diária de 14.000 UI obteve um incremento de 15 para 30 ng/mL ao final de 12 meses, garantindo a eficácia e a segurança no uso de doses semanais de 14.000 UI.<sup>6</sup>

Um total de 49 participantes (25 tratamentos, 24 controles) foram incluídos (idade média de 40,5 anos, EDSS basal 1,34 e 25OHD basal 78 nmol/L). Todas as medidas relacionadas ao cálcio intra e intergrupos foram normais. Apesar de um pico médio de 25OHD de 413 nmol/L, nenhum evento adverso significativo ocorreu. Não houveram relatos de hipercalcemia nem hipercalcúria persistente, nem houveram interrupções da função renal ou hepática. Os pacientes tratados passaram 36/52 semanas em doses de 10.000 UI/dia de Vitamina D3 ou mais, com uma dose média diária de aproximadamente 14.000 UI/dia, atingindo um pico médio de soro 25OHD > 400 nmol/L, demonstrando que doses de 14.000 UI/dia durante o período de até 52 semanas (aproximadamente 1 ano) é segura e eficaz para este público.<sup>7</sup>

Considerando que mais de 90% da população no Brasil pode apresentar algum tipo de inadequação nos níveis séricos de vitamina D, a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) publicou recomendações e diretrizes para que sejam realizados o correto manejo destas deficiências nas mais variadas formas possíveis. Para a construção deste documento, a SBEM se dispôs de um grupo multidisciplinar de profissionais que realizaram revisões sistemáticas nas mais variadas áreas através do grau de recomendação e força de evidência (Classificação de Oxford) de artigos e estudos publicados em diversas mídias de buscas científicas (MedLine-PubMed, SciELO-Lilacs). Dados epidemiológicos, biológicos e de diagnóstico foram percorridos neste documento, com maior foco sobre os dados de tratamento. Neste item, os autores abordaram diversos estudos que avaliaram a administração de vitamina D para normalização dos níveis de 25OHD. Com base nas referências, consultadas, a SBEM definiu a tabela abaixo como

doses diárias de manutenção dos níveis plasmáticos normalizados de 25OHD. Considerando apenas os dados oriundos de estudos classificados como A (estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência), os autores recomendam as seguintes tratativas:<sup>8</sup>

- Quando os níveis de 25OHD está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), o esquema de ataque é necessário para repor os estoques corporais. O esquema 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 25OHD não tenha sido atingida, um novo ciclo pode ser proposto. Como pode existir uma variação individual na resposta ao tratamento, a reavaliação dos valores plasmáticos após cada ciclo mostra-se ideal, especialmente nos casos de deficiências mais graves, até que a meta seja alcançada.
- Após esse período, a dose de manutenção deve ser instituída e varia de acordo com a faixa etária e com as condições concomitantes. Para adultos, as doses de manutenção variam entre 400 e 2.000 UI, a depender da exposição solar e da coloração da pele. Para idosos, as doses recomendadas variam de 1.000 a 2.000 UI/dia ou 7.000 a 14.000 UI/semana. Indivíduos obesos, portadores de má-absorção ou em uso de anticonvulsivantes podem necessitar de doses duas a três vezes maiores.

## GRUPOS DE RISCO

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicaram uma atualização sobre os grupos de risco para Hipovitaminose D e que se beneficiam com a manutenção de valores entre 30 e 60 ng/mL.<sup>8</sup>

Idosos – acima de 60 anos;	Osteoporose (primária e secundária);	Síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal;
Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes;	Doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo;	Medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes;
Gestantes e lactantes;	Doença Renal Crônica;	Neoplasias Malignas;
Sarcopenia;	Diabetes;	Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contra-indicação à exposição solar*;
Obesidade*;	Indivíduos com pele escura*.	--

\* Situações em que a dosagem está indicada, mas não existem evidências para a manutenção de valores acima de 30 ng/ml

## Referências:

1. Kalyani RR, Stein B, Valiyl R, Manno R, Maynard JW, Crews DC. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010 Jul;58(7):1299-310.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, Thoma A, Kiel DP, Henschkowski J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61.
3. Wannmacher L. A eficácia de Cálcio e Vitamina D na prevenção de fraturas ósseas. ISSN 1810-0791 Vol. 2, Nº 10 Brasília, 2005.
4. Menezes-Filho HC, Nuvarte S, Durval D. Raquitismos e metabolismo ósseo. *Pediatria (São Paulo)*; 30(1): 41-55, 2008.
5. Akcam M, Yildiz M, Yilmaz A, Artan R. Bone mineral density in response to two different regimens in rickets. *Indian Pediatr.* 2006 May;43(5):423-7.
6. Vieth, R. (2012). Implications for 25-hydroxyvitamin D testing of public health policies about the benefits and risks of vitamin D fortification and supplementation. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 72(sup243), 144-153.
7. Maeda, S. S., Borba, V. Z., Camargo, M. B. R., Silva, D. M. W., Borges, J. L. C., Bandeira, F., & Lazaretti-Castro, M. (2014). Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 58(5), 411-433.
8. Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial & Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D, 2018.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma molécula pertencente à classe dos esteroides, portanto, lipossolúvel. Sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, é considerada um hormônio complexo, que não só participa da homeostase do cálcio, mas também exerce muitas outras funções em diversos órgãos, incluindo a regulação do crescimento e da diferenciação celular. A principal fonte de vitamina D no ser humano é sua produção na própria pele, catalisada pelos raios ultravioletas B (UVB). Em geral, o termo “vitamina D” refere-se, coletivamente, a duas moléculas muito parecidas. A primeira, vitamina D<sub>3</sub>, também conhecida como colecalciferol, é produzida na pele a partir de um produto residual do colesterol, o 7-deidrocolesterol, em resposta aos raios UVB (ultravioleta B). A segunda, vitamina D<sub>2</sub> ou ergocalciferol, é derivada de um esteroide vegetal similar e apresenta pequenas diferenças estruturais em relação à D<sub>3</sub>. As fontes alimentares desse nutriente são bastante limitadas, restringindo-se, quase que exclusivamente, à carne de peixes gordurosos de água fria como o salmão selvagem, o atum e o bacalhau.

Tanto a D<sub>2</sub> quanto a D<sub>3</sub> são metabolicamente inativas. Estas formas, tanto quando produzidas na pele como quando ingeridas em alimentos, caem na circulação sanguínea e são transportadas por uma globulina específica (globulina ligadora de vitamina D) até o fígado, onde sofrem hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25OHD ou calcidiol. A maioria da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D e constituem o principal método de investigação laboratorial da hipovitaminose D. Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os Intervalos de Referência da Vitamina D – 25(OH)D:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
  - Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
  - Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.
- O principal indicador das reservas corporais de vitamina D é a concentração sérica de 25OHD, que tem meia-vida biológica de aproximadamente 3 semanas no organismo humano. Entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais ainda são motivo de discussão na literatura. Além da dosagem de 25OHD, o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário também tem sido considerado um marcador de suficiência de vitamina D.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D3 não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D3, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D3.

Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticoides.

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

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**ATENÇÃO:** Não administrar uma quantidade de comprimidos superior à quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

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

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns antiepilépticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de **DPREV** com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Os anticonvulsivos e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

Este medicamento é válido por 24 meses após a data de fabricação.

**DPREV** (colecalférol) encontra-se na forma de comprimido revestido circular liso, biconvexo de coloração branca a levemente amarelada.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Comprimidos revestidos:** deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de **DPREV** (colecalférol) administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

A administração dos comprimidos deve ocorrer com o auxílio de um copo de água ou outro líquido em quantidade suficiente para auxiliar na sua deglutição.

A dose e a posologia de uso de **DPREV** (colecalférol) devem ser definidas A CRITÉRIO MÉDICO, de acordo com a condição clínica, com os níveis sanguíneos de 25OHD de cada paciente, com a presença do paciente nos grupos de risco, além da necessidade do uso de doses de ataque ou manutenção, respeitando sempre as faixas terapêuticas definidas pelos estudos de eficácia e segurança. A dosagem pode variar de 2.000 UI a 50.000 UI com intervalos de administração diferenciados, de acordo com a dosagem. Recomenda-se o monitoramento dos níveis séricos de 25OHD periodicamente após o início do tratamento, com possíveis adequações com o decorrer do tratamento. O uso de os de cálcio pode ser necessário, devendo o médico avaliar a sua necessidade.

Com base nos estudos de eficácia e segurança que avaliaram o uso de colecalférol, recomendam-se as seguintes posologias:

### **Redução de quedas:**

Administrar de 01 a 02 (um a dois) comprimidos por semana (equivalente de 2.000 UI a 4.000 UI por dia) como terapia de manutenção para redução das quedas, ou conforme orientação médica.

### **Osteomalácia:**

Administrar 01 (um) comprimido por semana (equivalente de 2.000 UI por dia) como terapia de manutenção para o tratamento da osteomalácia, ou conforme orientação médica.

### **Osteoporose:**

Administrar de 01 a 02 (um a dois) comprimidos por semana (equivalente de 2.000 UI a 4.000 UI por dia) como terapia de manutenção para tratamento da osteoporose, ou conforme orientação médica.

**ATENÇÃO:** Não administrar uma quantidade de comprimidos superior à quantidade indicada em bula sem a orientação médica ou do cirurgião-dentista. Siga estritamente o modo de uso e posologia descritos em bula.

Para o uso prolongado deste medicamento, recomenda-se o acompanhamento laboratorial com exames de mensuração da 25-hidroxivitamina D sérica periodicamente.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Apesar de raramente ter sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, caso haja ocorrência, poderá ser relatado quadros de secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido e perda de peso.

**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 e buscando auxílio médico.

A vitamina D tem baixo risco de toxicidade, em um estudo foi utilizada a dose a 10.000 UI por dia (70.000 UI em doses cumulativas por semana) durante cinco meses e não foram reportados quadros de toxicidade ou eventos adversos graves.

Embora raramente tenha sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, a intoxicação por vitamina D pode ocorrer quando altas doses são ingeridas inadvertida ou intencionalmente. Recomenda-se cautela na administração deste medicamento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientação.**

## **III - DIZERES LEGAIS**

Registro M.S: 1.1462.0027

Farmacêutica Responsável: Rita de Cássia Oliveira Mate – CRF – SP nº 19.594

**Registrado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011  
CEP: 13864-304 - Aguai/SP  
CNPJ: 17.440.261/0001-25  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Valinhos-SP  
Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

 **0800 771 2010**  
sac@myralis.com.br  
www.myralis.com.br



**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2021	1315205/21-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2020	0977728/20-8	1674 - ESPECÍFICO - Inclusão de nova concentração	30/11/2020	NA	VP/VPS	14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 16 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24
27/10/2021	4255740/21-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 8 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 12 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 16 14000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 24

# Myralis

**DPREV (coleciferol)**

**MYRALIS INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA**

**COMPRIMIDO REVESTIDO**

**100.000 UI**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### DPREV

(colecalfiferol)

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 100.000 UI - embalagem com 2 ou 4 comprimidos revestidos.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol (vitamina D3) .....100.000 UI

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmelose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, laurilsulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, macrogol e álcool polivinílico.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DA SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**DPREV** é um medicamento a base de colecalfiferol (vitamina D3), indicado para tratamento auxiliar da osteoporose e redução da ocorrência de fraturas ocasionadas pela osteoporose quando associadas a reduções dos níveis de vitamina D sérica.

### 2. RESULTADO DE EFICÁCIA

Através de um estudo randomizado duplo-cego e controlado, foi avaliado os efeitos do uso da vitamina D sobre a taxa de fraturas em homens e mulheres com 65 anos ou mais. Um total de 2.686 participantes (2.037 homens e 649 mulheres) com idade entre 65 e 85 anos foram incluídos no estudo. Os participantes receberam uma cápsula a cada 4 meses contendo 100.000 UI de vitamina D3 (n = 1.345) ou placebo (n = 1.341), durante 5 anos consecutivos. Os autores avaliaram a incidência de fraturas e a mortalidade total segmentado por causa. Após 5 anos de administração do medicamento, os resultados mostraram que 268 participantes apresentaram fraturas incidentais, das quais 147 tiveram fraturas em locais comuns de osteoporose (quadril, punho, antebraço e vértebras). O risco relativo no grupo que fez o uso da vitamina D em comparação ao placebo foi de 0,78 (IC95% 0,61 a 0,99; valor P = 0,04) para qualquer ocorrência de fratura e 0,67 (IC95% 0,48 a 0,93; valor P = 0,02) para a primeira fratura de quadril, punho ou antebraço ou fratura vertebral. Do total de participantes do estudo, 471 entraram em óbito. O risco relativo de mortalidade total no grupo da vitamina D em comparação com o placebo foi de 0,88 (0,74 a 1,06; valor P = 0,18). Os resultados foram consistentes entre homens e mulheres em geral.<sup>1</sup>

Com a finalidade de avaliar a administração da vitamina D3 em doses de 100.000 UI, um estudo multicêntrico pragmático com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do protocolo de uso da vitamina D francês para corrigir o déficit de 25OHD (inferior a 30 ng/mL). Um total de 257 pacientes osteopênicos/osteoporóticos e que apresentavam deficiência de vitamina D receberam vitamina D3 100.000 UI a cada 2 semanas de acordo com o seu nível sérico inicial de 25OHD (<10 ng/mL: 4 doses de 100.000 UI; entre 10 e 19 ng/mL: 3 doses de 100.000 UI; entre 20 e 29 ng/mL: 2 doses de 100.000 UI). Estes participantes foram randomizados em grupos de acordo com as concentrações de 25OHD basal (< 10 ng/mL: n = 78; de 10 a 19 ng/mL: n = 126; de 20 a 29 ng/mL: n = 53). Amostras de sangue foram coletadas no início do estudo e 1, 2 e 3 meses após o final do período de administração da vitamina D. Os resultados mostraram que no primeiro mês após o término da administração da vitamina D, 198 participantes (77%) apresentavam níveis séricos de 25OHD superior a 30 ng/mL, enquanto que 66% daqueles participantes com IMC superior a 25 kg/m<sup>2</sup> apresentavam nível de 25OHD superior 30 ng/mL. No segundo e terceiro mês foi observado um declínio significativo nos níveis de 25OHD, entretanto, estes níveis permaneceram superior a 30 ng/mL em 55% e 46% dos participantes, respectivamente.<sup>2</sup>

Um estudo de farmacocinética foi realizado com objetivo de caracterizar a evolução temporal e a resposta de 25OHD para uma grande dose oral de colecalfiferol. Um grupo de 30 indivíduos recebeu uma dose oral única de 100.000 UI de colecalfiferol e um segundo grupo (10 participantes) serviu de grupo controle para avaliar as mudanças sazonais da 25OHD. As concentrações séricas de 25OHD foram acompanhadas por 4 meses. Os sujeitos eram saudáveis, com exposição solar e consumo de leite limitados (<10 h/semana e <0,47 L por dia, respectivamente). A 25OHD sérica aumentou imediatamente após a administração, de uma média basal (± DP) de 27,1±7,7 ng/mL para uma concentração máxima de 42,0±9,1 ng/mL. Sete por cento da coorte que utilizou a vitamina D3 não conseguiu atingir 32,1 ng/mL em qualquer ponto do período. A maior concentração alcançada em qualquer sujeito foi de 64,2 ng/mL. O grupo controle apresentou uma variação não significativa do valor basal de -0,72±0,80 ng/mL durante 4 meses. Esses resultados sugerem que o colecalfiferol (100.000 UI) é uma maneira segura, eficaz e simples de aumentar as concentrações de 25OHD. O intervalo de dosagem deve ser ≤ 2 meses para garantir as concentrações de 25OHD acima do basal.<sup>3</sup>

Através de um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi avaliado a administração de uma dose oral única de 100.000 UI (2,5 mg) de vitamina D3, em 189 homens e mulheres saudáveis com idade entre 63 e 76 anos durante o período de inverno. Os autores avaliaram durante o período de baseline que a concentração sérica basal média de 25-hidroxivitamina D era de 34,5 nmol/L e de PTH de 3,18 pmol/L. Após 5 semanas da administração da vitamina D3, os resultados mostraram um incremento de 60% nos valores de 25-hidroxivitamina D no grupo que recebeu a vitamina D3 em comparação ao placebo (55 nmol/L; valor P <0,001). Também foi observada diferença estatisticamente significativa de 12% nas concentrações de PTH entre o grupo de tratamento em relação ao grupo placebo (valor P <0,001). Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de cálcio sérico em ambos os grupos de estudo.<sup>4</sup>

Outro estudo prospectivo, controlado e aberto avaliou a viabilidade da administração de uma preparação oral de vitamina D3 100.000 UI a cada 3 meses em idosos. Um total de 137 idosos foram distribuídos em 2 grupos, sendo 107 para o grupo de tratamento (média de idade 85 anos) e 30 para o grupo controle sem tratamento (média de idade de 87 anos). Após 6 meses do início do tratamento, foram realizadas comparações com os níveis basais de 25OHD. Os resultados mostraram que, no início do estudo, 95% dos residentes avaliados (n = 137) apresentavam níveis séricos de 25OHD abaixo do intervalo desejável de 60-160 nmol/L. Após 6 meses, todos os participantes tratados atingiram os níveis desejados, com a média (± desvio padrão) dos níveis de 25OHD aumentado de 36,4 ± 12,6 nmol/L (intervalo de 12 a 75 nmol/L) no início do estudo para 124,0 ± 27,9 nmol/L (intervalo de 68 a 244 nmol/L). Em nenhum participante, as concentrações de 25OHD se aproximaram dos níveis tóxicos. No grupo controle, os níveis médios de 25OHD permaneceu abaixo do requerido (42,8 ± 18,3 nmol/L (variação de 18 a 98 nmol/L). A diferença entre os níveis médios de 25OHD nos grupos de tratamento e controle após 6 meses de estudo foi de 81,2 nmol/L (IC95% 67,7 a 92,0 nmol/L).<sup>5</sup>

Através de um estudo intervencional e controlado foi avaliado os efeitos da administração de vitamina D em pacientes transplantados renais com índices ínfimos de 25OHD. Um total de 94 pacientes que realizaram transplante renal e apresentavam níveis séricos de 25OHD menores que 30 ng/mL e excreção de cálcio normalizadas foram selecionados para este estudo. Os pacientes foram divididos em dois grupos, sendo 47 para o grupo que recebeu a vitamina D3 e 47 para o grupo controle que não recebeu nenhuma intervenção. O grupo tratado com vitamina D3 recebeu doses orais de 100.000 UI de colecalfiferol uma vez a cada 2 semanas durante 2 meses (M4 a M6) após o transplante renal (fase de ataque) e após este período, uma vez a cada 2 meses durante 6 meses (fase de manutenção). Após a fase de ataque do grupo que recebeu a vitamina D, os resultados mostraram que os níveis séricos de 25OHD foram normalizados em 44 pacientes, com consequente redução do paratormônio sérico e aumento dos níveis séricos de cálcio, sem a presença de eventos adversos graves. No grupo controle, a concentração sérica de 25OHD apresentou apenas um ligeiro aumento em relação aos valores basais e o mesmo foi normalizado em apenas 3 pacientes. Durante a fase de manutenção, foi observado uma redução nos níveis séricos de 25OHD,

entretanto, os níveis se mantiveram dentro da normalidade e significativamente maiores do que os apresentados no grupo controle. Os níveis séricos de 25OHD foram significativamente maiores e os níveis de paratormônio foram significativamente menores nos pacientes que fizeram o uso da vitamina D3 em comparação com aqueles que não receberam nenhuma intervenção após 1 ano de acompanhamento.<sup>6</sup> Em outro estudo intervencional foi avaliado as doses médias de vitamina D3 necessárias para manter os níveis de 25-hidroxivitamina D sanguínea acima dos limites. Um total de 65 mulheres com idade entre 19 e 49 anos foram incluídas no estudo e seguiram esquemas posológicos de acordo com os níveis de 25-hidroxivitamina D (25OHD < 30 nmol/L: 100.000 UI a cada 15 dias durante 2 meses; 25OHD entre 30 e 50 nmol/L: 100.000 UI/mês durante 2 meses; 25OHD entre 50 e 75 nmol/L: dose única de 100.000 UI; 25OHD superior a 75 nmol/L: nenhuma dose foi ofertada). Nas visitas 1, 2, 3 e 4, as mulheres que usavam véu apresentaram, respectivamente, apresentaram médias de 25OHD de 20,27 ±12,70, 68,07 ±28,57, 63,07 ±18,51 e 68,13 ±27,80 nmol/L em comparação com mulheres que não utilizavam o véu 33,76 ±17,1; 85,58 ±28,57; 69,88 ±29,60, 76,86 ±37,90 nmol/L. Entre as mulheres que não fizeram o uso da vitamina D3, os níveis de 25OHD evoluíram de forma similar aos demais grupos. No decorrer de um ano, as mulheres que utilizavam o véu receberam doses cumulativas médias de 720.000 UI para melhorarem os níveis de 25OHD, enquanto que as mulheres que não utilizavam o véu receberam doses de 530.000 UI de vitamina D3.<sup>7</sup>

## Referências:

1. Trivedi, D. P., Doll, R., & Khaw, K. T. (2003). Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj*, 326(7387), 469.
2. Rouillon, V., Dubourg, G., Gauvain, J. B., Baron, D., Glemarec, J., Cormier, G., & Guillot, P. (2012). Vitamin D insufficiency: Evaluation of an oral standardized supplementation using 100,000 IU vials of cholecalciferol, depending on initial serum level of 25OH vitamin D. *Joint Bone Spine*, 79(4), 399-402.
3. Ilahi, M., Armas, L. A., & Heaney, R. P. (2008). Pharmacokinetics of a single, large dose of cholecalciferol. *The American journal of clinical nutrition*, 87(3), 688-691.
4. Khaw, K. T., Scragg, R., & Murphy, S. (1994). Single-dose cholecalciferol suppresses the winter increase in parathyroid hormone concentrations in healthy older men and women: a randomized trial. *The American journal of clinical nutrition*, 59(5), 1040-1044.
5. Wigg, A. E., Prest, C., Slobodian, P., Need, A. G., & Cleland, L. G. (2006). A system for improving vitamin D nutrition in residential care. *Medical journal of Australia*, 185(4), 195-198.
6. Courbebaisse, M., Thervet, E., Souberbielle, J.C., Zuber, J., Eladari, D., Martinez, F., ... & Prié, D. (2009). Efeitos da suplementação de vitamina D no balanço de cálcio-fosfato em pacientes transplantados renais. *Kidney international*, 75 (6), 646-651.
7. Perdrix, C., Large, O., Fauché, R., Dupraz, C., & LeGoaziou, M. F. (2012). Management of vitamin D deficiency in young women with 1-year follow up. *Open Journal of Preventive Medicine*, 2(03), 312.

## 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina D é uma molécula pertencente à classe dos esteroides, portanto, lipossolúvel. Sua forma biologicamente ativa, o calcitriol, é considerada um hormônio complexo, que não só participa da homeostase do cálcio, mas também exerce muitas outras funções em diversos órgãos, incluindo a regulação do crescimento e da diferenciação celular. A principal fonte de vitamina D no ser humano é sua produção na própria pele, catalisada pelos raios ultravioletas B (UVB). Em geral, o termo "vitamina D" refere-se, coletivamente, a duas moléculas muito parecidas. A primeira, vitamina D3, também conhecida como colecalciferol, é produzida na pele a partir de um produto residual do colesterol, o 7-deidrocolesterol, em resposta aos raios UVB (ultravioleta B). A segunda, vitamina D2 ou ergocalciferol, é derivada de um esteroide vegetal similar e apresenta pequenas diferenças estruturais em relação à D3. As fontes alimentares desse nutriente são bastante limitadas, restringindo-se, quase que exclusivamente, à carne de peixes gordurosos de água fria como o salmão selvagem, o atum e o bacalhau.

Tanto a D2 quanto a D3 são metabolicamente inativas. Estas formas, tanto quando produzidas na pele como quando ingeridas em alimentos, caem na circulação sanguínea e são transportadas por uma globulina específica (globulina ligadora de vitamina D) até o fígado, onde sofrem hidroxilação no carbono 25, tornando-se a 25OHD ou calcidiol. A maioria da 25OHD produzida é depositada no tecido gorduroso, seu principal reservatório. A produção da 25OHD no fígado, além de rápida, sofre pouca regulação. Deste modo, seus níveis plasmáticos refletem a reserva corporal de vitamina D e constituem o principal método de investigação laboratorial da hipovitaminose D.

Em 2018, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia publicou uma atualização sobre os intervalos de referência laboratoriais da Vitamina D – 25(OH)D:

- Acima de 20 ng/mL é o valor desejável para população saudável (até 60 anos);
- Entre 30 e 60 ng/mL é o valor recomendado para grupos de risco como: idosos (acima de 60 anos), indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes, gestantes e lactantes, osteoporose (primária e secundária), doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia, hiperparatireoidismo, doença renal crônica, síndromes de má-absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal, medicações que possam interferir com a formação e degradação da vitamina D, tais como: terapia antirretroviral, glicocorticoides e anticonvulsivantes, neoplasias malignas, sarcopenia e diabetes;
- Acima de 100 ng/mL: risco de toxicidade e hipercalcemia.

O principal indicador das reservas corporais de vitamina D é a concentração sérica de 25OHD, que tem meia-vida biológica de aproximadamente 3 semanas no organismo humano. Entretanto, as concentrações plasmáticas ideais deste hormônio para a manutenção das funções fisiológicas normais ainda são motivo de discussão na literatura. Além da dosagem de 25OHD, o aparecimento de hiperparatireoidismo secundário também tem sido considerado um marcador de suficiência de vitamina D.

## 4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.**

## 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D3 não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia e deve ser administrada com cautela em paciente com insuficiência renal ou cálculos, ou em pacientes com doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante o tratamento com vitamina D3, visando reduzir o risco de calcificação ectópica. Recomenda-se a monitorização regular da concentração de cálcio em pacientes recebendo doses farmacológicas de vitamina D3.

Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticoides.

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

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta categoria de risco C.

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

**Caso haja esquecimento da ingestão de uma dose deste medicamento, aguarde um período de segurança de 28 dias para retomar a posologia prescrita.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando usados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

O uso concomitante de vitamina D com análogos, especialmente calcifediol, não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico. Preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos quando usados concomitantemente com vitamina D, aumentam o risco de hipercalcemia e as que contêm fósforo também em doses elevadas aumentam o risco potencial de hiperfosfatemia. Alguns antiepilépticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de **DPREV** com outros produtos contendo vitamina D3 não é recomendado devido ao efeito aditivo e aumento do potencial tóxico.

Os anticonvulsivos e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D3, reduzindo a sua eficácia.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Nestas condições, o medicamento se manterá próprio para o consumo, respeitando o prazo de validade indicado na embalagem.

Este medicamento é válido por 24 meses após a data de fabricação.

**DPREV** (colecalférol) encontra-se na forma de comprimido revestido oblongo de coloração branca levemente amarelada.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

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

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

**Comprimidos revestidos:** deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de **DPREV** (colecalférol) administrada por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para eficácia desta apresentação, a administração deve ser somente pela via oral.

A administração dos comprimidos deve ocorrer com o auxílio de um copo de água ou outro líquido em quantidade suficiente para auxiliar na sua deglutição. A administração deste medicamento deve ser realizada apenas sob supervisão médica e com acompanhamento clínico de exames para avaliação dos níveis de 25OHD sérico. O uso de suplementos de cálcio pode ser necessário, devendo o médico avaliar a necessidade ou não deste.

Para o tratamento auxiliar da osteoporose e da redução das fraturas ocasionadas pela osteoporose, recomenda-se administrar 01 (um) comprimido a cada 4 meses ou de acordo com as orientações médicas. Não exceder a dose recomendada e não ingerir mais de um comprimido em sequência sem a devida orientação médica.

O médico deverá avaliar o tempo necessário de tratamento com o uso deste medicamento. Baseado no acompanhamento clínico e nos resultados dos exames de 25OHD sérico, o mesmo poderá interromper o tratamento ou mantê-lo até a obtenção dos resultados esperados.

Para o uso prolongado deste medicamento, recomenda-se o acompanhamento laboratorial com exames de mensuração da 25-hidroxivitamina D sérica periodicamente.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Apesar de raramente ter sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, caso haja ocorrência, poderá ser relatado quadros de secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido e perda de peso.

**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 e buscando auxílio médico.

A vitamina D tem baixo risco de toxicidade, em um estudo foi utilizada a dose a 10.000 UI por dia (70.000 UI em doses cumulativas por semana) durante cinco meses e não foram reportados quadros de toxicidade ou eventos adversos graves.

Embora raramente tenha sido descrito na literatura casos de hipervitaminose D, a intoxicação por vitamina D pode ocorrer quando altas doses são ingeridas inadvertida ou intencionalmente. Recomenda-se cautela na administração deste medicamento.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 7226001, se você precisar de mais orientação.**

## III - DIZERES LEGAIS

Registro M.S: 1.1462.0027

Farmacêutica Responsável: Rita de Cássia Oliveira Mate – CRF – SP nº 19.594

**Registrado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Rua Rogélia Gallardo Alonso, 650 - Caixa Postal 011

# Myralis

CEP: 13864-304 - Aguai/SP  
CNPJ: 17.440.261/0001-25  
Indústria Brasileira

**Fabricado por:** Myralis Indústria Farmacêutica Ltda.  
Valinhos-SP  
Indústria Brasileira

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**

 **0800 771 2010**  
sac@myralis.com.br  
www.myralis.com.br



**HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/04/2021	1315205/21-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	31/03/2020	0977728/20-8	1674 - ESPECÍFICO - Inclusão de nova concentração	30/11/2020	NA	VP/VPS	100000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 100000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4
27/10/2021	4255740/21-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	NA	NA	100000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 2 100000 UI COM REV CT BL AL PLAS OPC X 4