

Vitaderme®

vitaminas A, D, E e alantoína

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

creme

5.000 UI/g; 1.000 UI/g; 20 UI/g e 2 mg/g

**MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE
SAÚDE**

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

Vitaderme®

Vitaminas A, D, E e alantoína

APRESENTAÇÃO:

Embalagem contendo 01 tubo plástico contendo 50 g de creme.

USO ADULTO

USO DERMATOLÓGICO

COMPOSIÇÃO:

Cada grama do creme contém:

palmitato de retinol (vitamina A) 5.000 UI

colecalfiferol (vitamina D3) 1.000 UI

acetato de racealfatocoferol (vitamina E) 20 UI

alantoína 2,0 mg

Veículo q.s.p. 1,0 g

Excipientes: edetato dissódico, parabenos e fenoxietanol, triglicérides de ácido cáprico/caprílico, racealfatocoferol, polímero de ácido poliacrílico, goma xantana, dióxido de titânio, octocrileno, enzacameno, benzofenona3, essência amaly, base concentrada auto-emulsionante não iônica, água purificada

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

O **Vitaderme®** creme dermatológico foi especialmente formulado para proteger a pele nas afecções dermatológicas sendo indicado como regenerador, revitalizador e protetor da pele, graças à ação combinada das vitaminas e da alantoína. É um ótimo emoliente para peles secas e ásperas, auxiliando na redução do ressecamento da pele ocasionado pela exposição ao sol.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma barreira cutânea saudável e funcional é um importante protetor contra a desidratação, penetração de vários microorganismos, alérgenos, irritantes, espécies reativas de oxigênio e radiação. Por esta razão cuidados diários com a pele podem aumentar sua regeneração, elasticidade e suavidade. A utilização de antioxidantes tópicos, aliado ao uso de fotoprotetores, corresponde a uma abordagem integral, reduzindo a inflamação e prevenindo a formação de rugas.¹

A literatura mostra a aplicação das vitaminas A, D, E e alantoína em diversas situações, que vão desde o efeito hidratante ao tratamento de alterações cutâneas diversas.

Os antioxidantes, como vitaminas, reduzem a degradação do colágeno através da redução da concentração de radicais livres nos tecidos e podem ser utilizados como agentes tópicos com ação antienvhecimento.¹

As vitaminas com potencial antioxidante – A e E podem, eventualmente, ter papel benéfico no tratamento de dermatite atópica, visto que há relação entre o estresse oxidativo e os baixos níveis de antioxidantes com a patogênese da doença, como foi sugerido em estudo-piloto em 2013, onde foram analisadas amostras de sangue de 25 pacientes com o diagnóstico de dermatite atópica, com idades entre 10 e 60 anos, *versus* amostras de 25 pacientes saudáveis.²

A vitamina E é considerada como um dos principais antioxidantes por sua capacidade em penetrar na pele, fator relacionado ao baixo peso molecular. Suas ações compreendem a suavização da pele, aumentando a capacidade do estrato córneo sobre a manutenção da umidade e aceleração da epitelização, além de contribuir para a fotoproteção da pele.¹

Revisão de Thiele et al sugere, baseado em evidências científicas, o papel benéfico da vitamina E tópica em fotoproteção, além de resultados positivos com a administração tópica da vitamina E antes da exposição a raios ultravioletas reduzindo significativamente as respostas agudas da pele, tais como eritema e edema, formação de células de queimadura solar, formação de adutos de DNA, imunossupressão, bem como ligação induzida por UVA de fotossensibilizadores e quimioluminescência.³ As reações cutâneas crônicas devido à exposição prolongada a UVB / UVA também foram diminuídas por formulações tópicas de vitamina E. O estudo clínico de Bogenrieder et al, retrospectivo, com 30 pacientes apresentando granuloma anular, demonstrou o benefício do tratamento tópico de Vitamina E aplicado 2 ou 3 vezes ao dia no período de 03 meses. Respostas foram observadas em 22 pacientes, com resolução completa em 17 pacientes (57%) e parcial em 5 pacientes (17%). Os autores enfatizam a fácil administração de tratamento, com uma boa relação terapêutica sem eventos adversos.⁴

Para avaliar sua eficácia no resultado cosmético de incisões cirúrgicas em pacientes submetidos a procedimentos eletivos com incisão inguinal (hérnia, hidrocele e criptorquidia), a vitamina E tópica (lipogel) foi aplicada antes e após a cirurgia por pelo menos 15 dias, três vezes ao dia no local da incisão, em um grupo de 228 pacientes (A), enquanto outro grupo de 200 pacientes recebeu tratamento tópico com emoliente padrão (petrolato) (B). Os resultados reportados foram recebidos por avaliação dos pais dos pacientes. Um questionário aplicado 10 dias após o procedimento mostrou que 96% dos pacientes que receberam a vitamina E tópica (grupo A), consideraram os resultados estáticos muito bons. Os 4% restantes, relataram o resultado como bom. Nenhum dos pacientes do grupo A desenvolveu queloides contra 6,5% do grupo controle, após 6 meses. Não houve infecção do sítio operatório. A mesma diferença entre os grupos se manteve após seis meses, quando o inquérito foi repetido. Foi verificado um melhor resultado cosmético das cicatrizes com a utilização da vitamina E tópica, embasando seus efeitos na cicatrização das feridas.⁵

Vitamina A (conhecida como retinol) apresenta efeito antioxidante, com papel importante na manutenção normal de diferenciação e crescimento epidérmico⁶ podendo induzir a biossíntese do colágeno e reduzir a expressão de MMP1 (colagenase 1). Encontra-se frequentemente utilizada em compostos de prevenção aos efeitos da idade. Retinol tem efeitos positivos, extrínsecos e intrínsecos, sobre o envelhecimento da pele e sobre o metabolismo do colágeno¹

Em estudo randomizado, duplo- cego, de Kafi *et al*, de 2007, com intuito de avaliar a eficácia da vitamina A tópica na melhoria dos sinais clínicos de envelhecimento da pele, foram selecionados 36 pacientes idosos, com idade mínima de 80 anos, que não estivessem em uso de corticosteroide tópico nas 2 semanas prévias ao estudo, assim como, no caso das mulheres, em hormonioterapia 6 meses antes do estudo. O estudo concluiu pela melhora clínica no aspecto da pele além do aumento de duas moléculas presentes na matriz, o procolágeno I e GAG.⁷

A vitamina D exerce seus efeitos no organismo após duas metabolizações, sendo inicialmente transformada em calcidiol (25-hidroxivitamina D) e, posteriormente, em calcitriol (1,25-hidroxivitamina D), a forma ativa da vitamina D. Calcitriol modula a proliferação e diferenciação de queratinócitos e tem sido utilizado com intuito de normalizar a hiperproliferação presente na pele com psoríase.

Oitenta e três pacientes do sexo feminino, com faixa de idade dos 18 a 45 anos (sendo que as de 45 anos não apresentavam sintomas de menopausa ou pré-menopausa), brancas e negras, foram recrutadas para a primeira fase do estudo clínico, selecionadas, através dos critérios de inclusão e exclusão, como população de pacientes que pudessem apresentar baixos níveis séricos de vitamina D3, e, portanto, situação em que a adição de vitamina D3 tópica poderia ser benéfica. Em período pré estudo, na fase de seleção, as pacientes foram submetidas a “washout” de seus hidratantes, receberam produto para limpeza corporal e posterior avaliação de condutância cutânea. Os níveis séricos de 25 (OH) D variaram de 4,8 a 48,8 ng / mL com 19 indivíduos classificados como deficientes (<10 ng / mL), 53 como insuficientes (10-30 ng / mL) e 11 indivíduos como suficientes (> 30 ng / ML) com base na literatura publicada. Níveis séricos de 25 (OH) D correlacionaram-se com a condutância da pele ($p = 0,02$, ANOVA). Os valores médios \pm SEM foram de $7,9 \pm 0,69 \mu S$, $10,7 \pm 0,72 \mu S$ e $13,0 \pm 1,57 \mu S$ para indivíduos deficientes, insuficientes e suficientes, respectivamente. Um subgrupo de 61 pacientes, consideradas em categorias de insuficientes ou deficientes e que concordaram em seguir com o teste, continuaram no estudo. Estas pacientes autoadministraram hidratante contendo 10 $\mu g/g$ de vitamina D3 (colecalfiferol) em veículo, duas vezes ao dia nas pernas. O grupo controle recebeu apenas o veículo que consistiu de emulsão de óleo em água contendo glicerina, petrolato e dimeticona. A aplicação foi realizada desde o joelho até o tornozelo. Durante o período basal e na 3ª semana foram conduzidos teste de condutância cutânea, avaliação visual de ressecamento cutâneo por especialistas (escala

de 0-4) e através de auto avaliação (escala de 0-10), com mascaramento de tratamento tanto para os investigadores como para as pacientes. As avaliações foram medidas em condições controladas de temperatura e umidade. A adição de vitamina D em uma fórmula hidratante melhorou significativamente (teste de sinais de Wilcoxon, $p < 0,05$) a percepção clínica e de autoavaliação do ressecamento em avaliação da 3ª semana. A melhora da aparência de descamação também foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$, teste de sinais de Wilcoxon). Os autores encontraram também um aumento significativo em condutância.⁸

A alantóina é um composto orgânico heterocíclico, sendo utilizada em mais de 1376 produtos cosméticos em concentrações de até 2% segundo revisão de segurança de Becker et al. que concluíram pela segurança do uso de alantóina.⁹ A alantóina sintética é idêntica à alantóina natural e considerada segura e não tóxica. Bioquimicamente, a alantóina acelera a cicatrização das feridas ao estimular o crescimento de novas células da pele. Tradicionalmente é utilizada no tratamento de feridas, queimaduras e cicatrizes, na redução da inflamação, no alívio da irritação da pele, no tratamento de envelhecimento e da pele danificada. É um anti-irritante natural e protetor cutâneo, aumentando o conteúdo de água da matriz extracelular e, assim, proporcionando suporte estrutural para as células. Em produtos para o cuidado da pele, a alantóina ajuda a hidratar e suavizar a pele, atuando como um queratinolítico.¹⁰

Referências Bibliográficas

1. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012 Jul 1;4(3):308-19.
2. Sivaranjani N, Rao SV, Rajeev G. Role of reactive oxygen species and antioxidants in atopic dermatitis. *J Clin Diagn Res.* 2013 Dec; 7(12):2683-5.
3. Thiele JJ, Ekanayake-Mudiyanselage S. Vitamin E in human skin: Organ-specific physiology and considerations for its use in dermatology. *Molecular Aspects of Medicine* 28 (2007) 646–667.
4. T Bogenrieder, M Landthaler & R-M Szeimies. Successful treatment of granuloma annulare with a topically applied vitamin E emulsion: A retrospective study. *Journal of Dermatological Treatment.* 1998; 9: 169-173.
5. Zampieri N1, Zuin V, Burro R, Ottolenghi A, Camoglio FS. A prospective study in children: Pre- and post-surgery use of vitamin E in surgical incisions. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010 Sep;63(9):1474-8.
6. Sweetman SC, editor. *Martindale: The complete drug reference.* 37ª ed. Londres-Chicago: Pharmaceutical Press, 2011; Vol A, p 2132-36.
7. Kafi R, Kwak HSR, Schumacher WE, Cho S, Hanft VN, Hamilton TA et al. Improvement of Naturally Aged Skin With Vitamin A (Retinol). *Arch Dermatol* 2007 May; 143(5):606-12.
8. Russell M. Assessing the relationship between vitamin D3 and stratum corneum hydration for the treatment of xerotic skin. *Nutrients.* 2012 Sep;4(9):1213-8.
9. Becker LC et al. Final Report of the Safety Assessment of Allantoin and Its Related Complexes. *International Journal of Toxicology.* 2010; 29(Supplement 2): 84S-97S.
10. Igile GO, Essiet GA, Uboh FE, Edet EE. Rapid Method for the Identification and Quantification of Allantoin in Body Creams and Lotions for regulatory activities. *Int.J.Curr.Microbiol.App.Sci.* 2014; 3(7) 552-557.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA E FARMACOCINÉTICA

Palmitato de Retinol (vitamina A)

As diferentes vitaminas A são rapidamente absorvidas do trato gastrointestinal, mas a absorção pode ser reduzida na presença de má absorção de gorduras, baixo consumo proteico, ou disfunção hepática ou pancreática. Os ésteres de vitamina A são hidrolisados pelas enzimas pancreáticas para retinol que então é absorvido e reesterificado. Um pouco do retinol é armazenado no fígado e é liberado na corrente sanguínea na presença de uma alfa-1-globulina específica (proteína de ligação do retinol). O retinol que não é armazenado no fígado sofre conjugação glicurônica e subsequente oxidação para ácido retinóico e retinal; esse e outros metabólitos são excretados na urina e nas fezes. A vitamina A não se difunde rapidamente através da placenta, mas está presente no leite materno.

Colecalciferol (vitamina D) 3

A vitamina D (toda a sua variedade de compostos) é bem absorvida pelo trato gastrointestinal. A presença de bile é essencial para sua adequada absorção intestinal, a absorção pode ser reduzida em pacientes com diminuída absorção de gorduras.

Vitamina D e seus metabólitos circulam no sangue ligado a uma alfa-globulina específica e pode ser armazenada no tecido adiposo e muscular por longos períodos, sua liberação é lenta desses locais de armazenamento e a partir da pele, onde é formada na presença de luz solar ou da luz ultravioleta.

Ergocalciferol e colecalciferol possuem um lento início e uma longa duração de ação; calcitriol e seu análogo alfacalcidol, entretanto, possuem uma ação mais rápida e meias-vidas menores.

Colecalciferol e ergocalciferol são hidroxilados no fígado pela enzima vitamina D 25-hidroxilase para a forma 25-hidroxicolecalciferol (calcifediol) e 25-hidroxi-ergocalciferol respectivamente. Esses compostos sofrem hidroxilação nos rins pela enzima vitamina D 1-hidroxilase para formar os metabólitos ativos 1,25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol) e 1,25-dihidroxi-ergocalciferol respectivamente. Além disso, o metabolismo também ocorre nos rins, incluindo a formação dos 1,24,25-tri-hidroxi-derivados. Dos sintéticos análogos, alfacalcidol é convertido rapidamente no fígado para calcitriol, diidrotaquisterol é também hidroxilado no fígado para sua forma ativa, o 25-hidroxi-dihidrotaquisterol.

A vitamina D e seus metabólitos em geral são excretados principalmente na bile e fezes com apenas pequenas porções presentes na urina; existe alguma reciclagem entero-hepática, mas considera-se ter uma desprezível contribuição no status da vitamina D.

Acetato de Tocoferol (vitamina E)

A absorção da vitamina E do trato gastrointestinal é dependente da presença de bile sob uma condição normal de funcionamento pancreático. A quantidade de vitamina E absorvida varia amplamente entre 20% a 80% e parece diminuir à medida que a dose é aumentada. A vitamina E chega ao sangue através dos quilomícrons na linfa e se ligam as lipoproteínas betas. É amplamente distribuída por todos os tecidos do corpo e armazenada nos tecidos adiposos.

Uma parte da vitamina E é metabolizada no fígado para glicuronídeos de ácido tocoferônico e γ -lactona; uma parte é excretada através da urina, mas a maior parte da dose é lentamente excretada através da bile. A vitamina E aparece na composição do leite materno, porém é mal transferida através da placenta.

Alantoína

A alantoína é um agente adstringente e queratolítico presente em inúmeras preparações farmacêuticas para tratar várias desordens de pele. Ela também é utilizada em preparações para tratamento de hemorroidas e outras desordens no ânus/reto. Na literatura médica científica pesquisada não foram encontradas informações da alantoína quanto à farmacocinética, provavelmente por seu uso ser em sua maioria em preparações de uso tópico.

4. CONTRAINDICAÇÕES

O Vitaderme[®] creme dermatológico não deve ser aplicado em pessoas hipersensíveis a qualquer componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O produto não deve ser ingerido. No caso de ingestão acidental, procurar um médico. Evitar contato com os olhos e a boca. Por ocorrer certa reabsorção transcutânea da vitamina A e o risco de hipervitaminose em uso prolongado é teoricamente possível.

Gravidez: Não existem dados em número suficiente para avaliar um eventual efeito da vitamina A administrada por via cutânea. Portanto, o produto somente deve ser usado, se necessário.

Categoria C de risco na gravidez.

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

Amamentação: Não aplicar o produto nas mamas durante a amamentação, pois há risco de ingestão do produto pelo lactente.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamentos sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Pelo fato da vitamina A ser eminentemente oxidável, não utilizar com ou após um antisséptico de propriedades oxidantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Cuidados de conservação

Conservar o produto em temperatura ambiente, entre 15 e 30°C.

O prazo de validade é de 24 meses a partir da data de fabricação, sendo que após este prazo de validade o produto pode não apresentar mais efeito terapêutico. Não utilize medicamento vencido.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Creme homogêneo, isento de partículas estranhas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Aplicar o produto sobre a pele perfeitamente limpa e seca, uniformemente, massageando suavemente, com movimentos circulares, até que seja absorvido, duas vezes ao dia.

Deve ser aplicado diariamente para proteger a pele sensível dos rudes efeitos do meio ambiente. Contém uma associação de filtros solares químicos conferindo ao produto fator de proteção solar FPS 20, auxiliando na prevenção do fotoenvelhecimento cutâneo, provocado pela exposição aos raios ultravioleta.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Caso ocorra alguma reação, como erupções cutâneas e irritações, descontinue o uso e procure seu médico.

As frequências das reações adversas estão listadas a seguir de acordo com a seguinte convenção:

Reação muito comum (>1/10)

Reação comum (> 1/100 e <1/10)

Reação incomum (>1/1.000 e <1/100)

Reação rara (> 1/10.000 e < 1/1.000)

Reação muito rara (< 1/10.000)

Reação com frequência desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

- **Vitamina A – Retinol**

Reações com frequência desconhecida: hipervitaminose A, fadiga, mal-estar, anorexia, vômitos, hepatoesplenomegalia, icterícia, leucopenia, ressecamento e descamação da pele, aumento da pressão intracraniana, artralgia, afilamento ósseo, anafilaxia e administração parenteral.

- **Vitamina D – Colecalciferol**

Reação comum (> 1/100 e <1/10): lipídios anormais.

Reação com frequência desconhecida: hipervitaminose D.

- **Vitamina E – Tocoferol**

Reações com frequência desconhecida: hemorragia intraventricular do prematuro, eritema multiforme, enterocolite necrotizante em feto ou recém-nascido, sangramento, hepatotoxicidade, sepse, infarto hemorrágico cerebral, hemorragia retiniana e embolia pulmonar.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, o para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há relatos de superdose, com efeitos sistêmicos, através do uso tópico destes tipos de preparados, porém, em casos de uso prolongado pode ocorrer hipervitaminose devido à presença da vitamina A.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS N.º 1.0298.0212

Farm. Resp.:Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP N.º 10.446

CRISTÁLIA Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira-SP

CNPJ N.º 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

SAC (Serviço de Atendimento ao Cliente): 0800 701 19 18

SIGA CORRETAMENTE O MODO DE USAR. NÃO DESAPARECIMENTO OS SINTOMAS, PROCURE ORIENTAÇÃO.

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/03/2017.



AR_AM_20032017

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data do expediente	Número do Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
20/03/2017	-----	10450 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	2 – Resultados de eficácia 9- Reações adversas	VPS	Creme Dermatológico: Bisnaga com 50 g
26/06/2014	0504210/14-1	10457 – SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-----	-----	-----	-----	Todos os itens foram alterados para adequação à RDC 47/09	VPS	Creme Dermatológico: Bisnaga com 50 g.