



REDOXON TRIPLA AÇÃO CR®

Bayer S.A.

Comprimido revestido

1 g de ácido ascórbico + 455 UI de colecalciferol e 10 mg de zinco

RESTRICTED



REDOXON® TRIPLA AÇÃO CR

ácido ascórbico
colecalfiferol
zinco

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos contendo 1 g de ácido ascórbico, 455 UI colecalfiferol e 10 mg de zinco.
Embalagens contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

COMPOSIÇÃO	Concentração por comprimido	(*) Percentual por comprimido
vitamina C (ácido ascórbico) (na forma de 1125 mg de ascorbato de sódio)	1000 mg	2.222%
vitamina D (colecalfiferol)	455 UI**	227,5%
zinco (na forma de 32 mg de citrato de zinco tri-hidratado)	10 mg	143%

(*) Teor percentual do componente na posologia máxima indicada na bula relativo à Ingestão Diária Recomendada (IDR).

** 1 micrograma de colecalfiferol = 40 UI

Excipientes: celulose microcristalina, povidona, croscarmellose sódica, estearato de magnésio, hipromelose, ácido esteárico (vegetal), dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo, óxido de ferro vermelho, racealfatocoferol, ascorbato de sódio, triglicerídeos de cadeia média, sacarose, amido e dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Redoxon® Tripla Ação CR é indicado para prevenção e tratamento das infecções do trato respiratório, tais como gripes e resfriados comuns, reduzindo o risco, a duração e a intensidade dos sintomas, através do reforço do sistema imune e proteção contra os danos causados pelos radicais livres (ação antioxidante).

RESTRICTED



2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

O sistema imunológico protege o corpo contra patógenos prejudiciais tais como fungos, bactérias e vírus, defendendo-o contra infecções e doenças por intermédio de três componentes principais: barreira epitelial, células do sistema imunológico e proteínas que incluem os anticorpos.

O equilíbrio entre oxidante e antioxidante é um fator importante da função imunológica. Espécies reativas de oxigênio (ERO) são produzidas por células imunológicas fagocitárias, tais como neutrófilos e macrófagos, são formas de defesa que neutralizam agentes patogênicos. Por outro lado, essa produção de ERO pode danificar as próprias células se elas não estiverem suficientemente protegidas por antioxidantes.

O estado nutricional de um indivíduo modula as funções imunológicas. Nos casos de dietas restritivas e inadequadas, baixos níveis de micronutrientes como vitaminas C, D e zinco podem levar a uma imunidade suprimida, predispondo os indivíduos à infecções, que por sua vez, agravam o estado nutricional, levando a um ciclo vicioso.

Maggini S, Beveridge S, Sorbara PJP, Senatore G. Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources 2008;3

Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. The British Journal of Nutrition 2007;98 Suppl 1:S29-35

Rondanelli, et al. Self-Care for Common Colds: The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Colds—Practical Advice on Dosages and on the Time to Take These Nutrients/Botanicals in order to Prevent or Treat Common Colds. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine Volume 2018, Article ID 5813095, 36 pages <https://doi.org/10.1155/2018/5813095>

A vitamina C contribui para o bom funcionamento do sistema imune, como atividade de células antimicrobianas e *natural killer*. Além disso, atua nos mecanismos de quimiotaxia e fagocitose, favorecendo o aumento da motilidade e atividade bactericida dos neutrófilos. A vitamina C também age como um antioxidante e neutraliza os radicais livres ou agentes oxidantes protegendo a membrana dos neutrófilos.

Levy, R; Shriker, O; Porath, A et al. Vitamin C for the treatment of recurrent furunculosis in patients with impaired neutrophil functions. J. Infect Dis 1996, 173:1502-1505.

Washko, P; Rotrosen, D; Levine, M. Ascorbic acid in human neutrophils. Am J Clin Nutr 1991; 54:1221S-7S.



Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions. Ann Nutr Metab 2006;50:85–94

Hemilä em 1995 realizou análise de 21 trabalhos publicados desde 1970 com o objetivo de estabelecer se a vitamina C, na dosagem ≥ 1 g/dia, influencia o resfriado comum e encontrou que, em cada um desses estudos, o uso da vitamina C reduziu, em média, em 23% a duração dos episódios e a gravidade dos sintomas do resfriado comum.

Foram comparados 31 estudos por Hemilä e Chalker para avaliar o efeito da vitamina C na duração do resfriado (9745 episódios). Em adultos a redução média de duração dos resfriados foi de 8% (3% a 12%) e em crianças foi de 14% (7% a 21%). Em crianças, 1 a 2 g de vitamina C ao dia diminuiu a duração dos episódios em 18%. A gravidade dos resfriados também foi reduzida pela administração de vitamina C.

Hemilä, H. Vitamin C and the common cold: a retrospective analysis of chalmers review. J Am Coll Nutr 1995; 14:116-123.

Hemilä, H. Does vitamin C alleviate the symptoms of the common cold? - A review of current evidence. Scand J Infect Dis 1994; 26:1-6.

Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.

Em um estudo randomizado duplo-cego, homens adultos (18-35 anos) saudáveis, não tabagistas, com estado de baixo teor de vitamina C < 45 $\mu\text{mol/L}$ (ou seja, deficiência marginal) receberam 1000 mg de vitamina C diariamente ou placebo durante oito semanas. Durante o período, houve uma redução de 55% no risco de incidência de resfriado comum e a duração de resfriado foi reduzida em 59% no grupo com vitamina C comparado ao placebo. Este estudo, portanto, confirmou a capacidade da vitamina C melhorar os sintomas do resfriado, mas mostrou que, em termos de prevenção do resfriado, a vitamina C é eficaz em indivíduos com níveis subótimos desta vitamina.

Johnston CS, Barkyoumb GM, Schumacher SS. Vitamin C supplementation slightly improves physical activity levels and reduces cold incidence in men with marginal vitamin C status: a randomized controlled trial. Nutrients 2014;6:2572-83.

Em 2017, Hemilä publicou uma abrangente revisão sobre a vitamina C e infecções, incluindo o resfriado comum. Ele conclui que uma grande série de estudos experimentais mostram que em animais, a vitamina C desempenha um papel na prevenção, redução e alívio de diversas infecções, e que a vitamina C tem efeitos semelhantes em seres humanos. De acordo com sua análise, estudos controlados demonstraram que a vitamina C encurta e, alivia o resfriado comum, e previne resfriados em condições específicas em subgrupos da população. Cinco estudos controlados demonstraram



efeitos significativos da vitamina C contra a pneumonia. Há algumas evidências preliminares de que a vitamina C também pode ter efeitos sobre outras infecções.

Hemilä H. (2017) Vitamin C and infections Nutrients 9, 339; doi:10.3390/nu9040339

O zinco atua nos mecanismos de imunidade celular através dos seguintes mecanismos: é fundamental para a formação do hormônio tímico que comanda a transformação das células da medula óssea em linfócitos que, posteriormente se diferenciarão em linfócitos B e T, estimula a proliferação de linfócitos T, regula a função dos linfócitos T na periferia e é importante para a expressão do receptor para interleucina 2 nos linfócitos T maduros. É importante também ressaltar que o zinco é essencial para a síntese de imunoglobulinas pelos linfócitos B e para a regulação da interação entre estes e os linfócitos T.

Dardenne, M. Zinc and immune function. Eur J Clin Nutr (2002) 56, Suppl 3, S20 – S23

Dardenne M, Bach JM. Rationale for the mechanism of zinc interaction in the immune system. In: Cunningham-Rundles S, editor. Nutrient modulation of the immune response. New York: Marcel Dekker; 1993. p. 501-509

A deficiência de zinco prejudica os mediadores celulares da imunidade inata como a fagocitose, a atividade de células *natural killer*, e a geração de explosão oxidativa, podem gerar anormalidades imunológicas relacionadas à interleucina-2. A interleucina-2 é uma citocina produzida por linfócitos T4 helper que desempenham papel crucial na proliferação dos linfócitos T e linfócitos T citotóxicos e ativação das células *natural killer*. Tanto a vitamina C quanto o zinco desempenham um papel importante na função imune e na modulação da resistência do hospedeiro aos agentes infecciosos reduzindo o risco, a gravidade e a duração de doenças infecciosas.

Um grande número de estudos clínicos intervencionistas controlados e randomizados mostram que a ingestão adequada de vitamina C e zinco melhoram os sintomas e a duração de infecções do trato respiratório inclusive no resfriado comum.

Wintergerst E.S., Maggini S., Hornig D.H. Immune-Enhancing Role of Vitamin C and Zinc and Effect on Clinical Conditions. Ann Nutr Metab 2006;50:85–94

Rink L, Kirchner H. Zinc-altered immune function and cytokine production. J Nutr. 2000 May;130(5S Suppl):1407S-11S.

Estudos in vitro mostraram que sais de zinco em concentrações aproximadas de 0,1 mmol/l possuem propriedades antivirais e inibem a replicação do rinovírus.

Korant BD, Kauer JE, Butterworth BE: Inhibition by zinc of rhinovirus protein cleavage: interaction with capsid polypeptides. J Virol 1976; 18: 293–306.



Sais de zinco podem proteger a membrana plasmática contra a lise por agentes citotóxicos, como toxinas microbianas.

Kelly RW, Abel MH: Copper and zinc inhibit the metabolism of prostaglandin by the human uterus. Biol Reprod 1983; 28: 883-889.

Há mais de um século, é reconhecido que a vitamina D é essencial para o desenvolvimento e mineralização normal de um esqueleto saudável. A descoberta de quantidades significativas de receptores de vitamina D em tecidos não envolvidos no metabolismo ósseo (por exemplo: monócitos, macrófagos, timo) e o fato de células dendríticas ativadas produzirem metabólitos de vitamina D sugeriram um possível papel da vitamina D e seus metabólitos no sistema imunológico.

Provvedini DM, Tsoukas CD, Defos LJ, Manolagas SC. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. Science. 1983;221:1181-3.

Maggini S, Beveridge S, Sorbara PJP, Senatore G. Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources 2008;3

Charan et al. Vitamin D for prevention of respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis," Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics, vol. 3, no. 4, pp. 300–303, 2012

A pesquisa recente confirmou que a vitamina D e, principalmente, o seu metabólito biologicamente ativo 1,25-di-hidroxivitamina D [1,25(OH)2D] são potentes imunomoduladores. Tanto a imunidade inata quanto a adquirida são influenciadas pela vitamina D. A 1,25(OH)2D promove o processamento de antígenos, aumenta a fagocitose, a síntese de superóxido, a morte bacteriana, bem como a produção de IL-1 β e TNF- α . Na imunidade adaptativa, a 1,25(OH)2D inibe a diferenciação e a proliferação de células T, assim como a atividade de células Th1; e também a produção de anticorpos por meio da modulação dos níveis de citocina.

Cantorna MT, Zhu Y, Froicu M, Wittke A. Vitamin D status, 1,25-dihydroxy- vitamin D3, and the immune system. Am J Clin Nutr. 2004;80(6 Suppl):1717S-20S

Maggini S, Beveridge S, Sorbara PJP, Senatore G. Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources 2008;3

Wishart K, Maggini S, Wintergerst ES. Vitamin D and Immunity. In: Watson RR, ed. Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults. United States of America: Academic Press; 2015:253-63.

Há crescente evidência, baseada em estudos animais e epidemiológicos em seres humanos implicando a deficiência de vitamina D com um aumento no risco de doenças autoimunes (por exemplo, esclerose



múltipla, artrite e doença inflamatória intestinal), diabetes tipo 1, alguns tipos comuns de câncer e doença cardiovascular.

Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease and osteoporosis Am J Clin Nutr. 2004;79(3):362-71

Os níveis da vitamina D também tem efeito na capacidade do hospedeiro em combater infecções. A 1,25(OH)₂D estimula a expressão de potentes peptídeos antimicrobianos sintetizados em neutrófilos, monócitos, células NK e células epiteliais que revestem o trato respiratório, onde desempenham um papel importante na proteção do pulmão da infecção.

Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. FASEB J. 2005;19(9):1067-77.

Maggini S, Beveridge S, Sorbara PJP, Senatore G. Feeding the immune system: The role of micronutrients in restoring resistance to infections. CAB Reviews: Perspectives in Agriculture, Veterinary Science, Nutrition and Natural Resources 2008;3

Wishart K, Maggini S, Wintergerst ES. Vitamin D and Immunity. In: Watson RR, ed. Foods and Dietary Supplements in the Prevention and Treatment of Disease in Older Adults. United States of America: Academic Press; 2015:253-63.

A deficiência de vitamina D predispõe as crianças a infecções respiratórias. A radiação ultravioleta (a partir de fontes artificiais ou da luz solar) reduz a incidência de infecções virais respiratórias, como faz o óleo de fígado de bacalhau (que contém vitamina D). Voluntários inoculados com vírus vivo atenuado da gripe são mais propensos a desenvolver febre e evidência sorológica de uma resposta imune no inverno, um período do ano caracterizado por insuficiência de vitamina D.

Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S, et al. Epidemic influenza and vitamin D. Epidemiol Infect. 2006;134(6):1129-40.

Uma revisão sistemática e meta-análise de dados de participantes individuais de estudos controlados randomizados identificou 25 estudos elegíveis, com um total de 11.321 participantes (de 0 a 95 anos de idade). De modo geral, a suplementação com vitamina D reduziu o risco de infecção aguda do trato respiratório entre todos os participantes em 12%. Na análise de subgrupos, efeitos protetores foram observados entre aqueles que receberam a vitamina D diária ou semanalmente, sem doses adicionais em *bolus*. Entre aqueles que receberam a vitamina D diária ou semanalmente, os efeitos protetores foram mais pronunciados naqueles com níveis basais de 25-hidroxivitamina D < 25 nmol/L do que naqueles com níveis basais de 25-hidroxivitamina D ≥ 25 nmol/L. Os autores concluíram que a suplementação de vitamina D foi segura e geralmente protegeu contra infecção aguda do trato respiratório. Especialmente os participantes que eram deficientes em vitamina D e aqueles que receberam suplementação regular experimentaram o máximo benefício.



A infecção mais comum do trato respiratório é o resfriado comum, mas outras incluem bronquite, pneumonia e infecções dos seios nasais ou ouvidos. Pelo menos 70 por cento da população adquire uma ou mais infecção respiratória no decorso de um ano.

Martineau, AR et al. Vitamin D Supplementation to Prevent Acute Respiratory Tract Infections: Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Participant Data. BMJ 356, i6583. 2017 Feb 15.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Propriedades Farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico:

Código ATC: A11GB. Este produto contém vitamina C em combinação com vitamina D e zinco.

Funções gerais:

A vitamina C (ácido ascórbico) é uma importante vitamina hidrossolúvel e antioxidante. Devido à baixa capacidade de armazenamento de vitamina C no organismo, um aporte regular de quantidade suficiente é essencial para os seres humanos.

A vitamina C e seu metabólito ácido deidroascórbico, formam um sistema redox reversível que está envolvido em muitas reações enzimáticas e formam a base para o espectro de ação da vitamina C.

A vitamina C é o principal antioxidante hidrossolúvel no soro humano e desempenha um papel crucial na proteção de lipídios plasmáticos e do ácido nucleico dos danos causados por radicais livres gerados durante o metabolismo normal, bem como através da exposição a toxinas e poluentes (por exemplo, tabagismo e poluentes atmosféricos).

A vitamina C age como cofator em numerosas reações de hidroxilação e amidação transferindo elétrons para enzimas, que fornecem equivalentes redutores.

A importância da vitamina C no corpo humano é mais claramente evidenciada pela manifestação clínica de sua deficiência: o escorbuto. A vitamina C desempenha um papel importante na produção de hidroxiprolina a partir da prolina, que por sua vez, é essencial para o desenvolvimento de colágeno funcionalmente ativo. Os sintomas observados no escorbuto, como retardo na cicatrização de feridas, distúrbios do crescimento ósseo, fragilidade vascular e distúrbios da formação de dentina, são resultantes da formação prejudicada do colágeno.

Além disso, uma deficiência de vitamina C afeta as reações da defesa imune, particularmente a quimiotaxia, a ativação do complemento e a produção de interferon.

A vitamina D pode ser sintetizada na pele humana na presença da exposição regular e suficiente à luz solar (radiação UVB). De forma ideal, a síntese na pele cobre a maioria de todos os requisitos de vitamina D do organismo. A vitamina D alimentar, entretanto, torna-se um fator importante na ausência da exposição adequada à luz solar devido à radiação insuficiente de UVB (em grande parte determinada pela latitude, sazonalidade, poluição), estilos de roupas que reduzem a quantidade de exposição da pele desprotegida, uso excessivo de protetores solares, estilos de vida ou condições



limitantes gerais ao contato solar (tais como hospitalização prolongada, estilo de vida sedentário e trabalho em escritório). Além disso, fatores como aumento da idade e grau de pigmentação da pele resultam em eficácia insuficiente de síntese cutânea de vitamina D.

A vitamina D é considerada biologicamente inativa até ela sofrer duas reações de hidroxilação enzimática e ser convertida no metabólito biologicamente ativo 1,25-(OH)₂D, também conhecido como calcitriol. Em paralelo ao seu papel bem estabelecido na saúde óssea, como na prevenção de quedas e fraturas, a vitamina D é importante para o sistema imunológico.

A deficiência grave de vitamina D pode resultar em uma infinidade de doenças evitáveis; entre elas estão doenças bem conhecidas como a osteoporose, várias doenças autoimunes, muitos diferentes tipos de câncer e algumas doenças cardiovasculares, como a hipertensão.

Uma das funções bem conhecidas e melhor estabelecidas da vitamina D é o seu papel na regulação da homeostase sérica do cálcio e fósforo, portanto, essencial para manter a saúde óssea.

Mais recentemente, devido à presença de receptores da vitamina D por todo o corpo, a vitamina D foi associada com uma grande variedade de outras funções, tais como a regulação da proliferação celular, diferenciação celular e apoptose. A deficiência de vitamina D foi correlacionada com uma alta incidência de infecções e a vitamina D é eficaz na prevenção ou no tratamento de doenças infecciosas.

O zinco é um dos oligoelementos mais importantes no corpo. Ele é necessário como um componente catalítico para mais de 300 enzimas envolvidas na maioria das principais vias metabólicas e como constituinte estrutural de muitas proteínas, receptores de neuropeptídeos e hormônios.

O zinco desempenha um papel central na proliferação e diferenciação celular, e a sua deficiência causa retardo no crescimento, alterações cutâneas, resposta imunológica comprometida, aumento na sensibilidade às infecções, cicatrização retardada de feridas, adaptação anormal ao escuro, maturação sexual atrasada e perturbações da fertilidade.

Os níveis de zinco é de grande importância na manutenção da resposta imunológica eficaz, principalmente a resposta mediada por células T.

Assim como a vitamina C, baixos níveis de zinco também podem afetar adversamente a cicatrização de feridas, úlceras e úlceras de decúbito.

Funções imunes:

O sistema imunológico evoluiu para proteger o hospedeiro de uma gama de agentes perigosos, tais como bactérias, vírus, fungos, parasitas, bem como células cancerosas. Pode ser dividido em barreiras epiteliais, constituintes celulares e humorais sendo chamado imunidade inata (inespecífica) e adquirida (específica). Os micronutrientes como a vitamina C, a vitamina D e o zinco são importantes para um funcionamento adequado do sistema imunológico.

As células imunocompetentes, tais como linfócitos, neutrófilos e monócitos, possuem concentrações de vitamina C de 10 a 100 vezes mais altas do que a concentração plasmática e as concentrações de vitamina C no plasma e nos leucócitos declinam rapidamente durante infecções e estresse. A vitamina C é necessária para a resposta imunológica mediada por células, tais como as funções dos leucócitos e macrófagos, motilidade neutrofílica, fagocitose, atividade antimicrobiana, síntese de interferon, reações alérgicas e para a síntese de colágeno e cicatrização de feridas, sendo o colágeno importante para a barreira física representada pela pele e mucosas contra infecções. A vitamina C contribui para



a manutenção da integridade redox das células, protegendo-as das espécies reativas de oxigênio geradas no “burst” respiratório e resposta inflamatória. A vitamina C possui atividades antivirais. Todas essas diferentes propriedades da vitamina C contribuem para o seu papel no suporte das funções imunes. O aumento da ingestão de vitamina C mostrou beneficiar um certo número de grupos de risco de infecções e na redução da gravidade e duração do resfriado comum.

A imunidade inata ou não específica, primeira linha de defesa, é afetada pela alteração da concentração de zinco. Baixos níveis de zinco, como na deficiência subclínica de zinco e deficiência de zinco, afetam os mediadores celulares da imunidade inata como a fagocitose de macrófagos e neutrófilos, atividade de células NK, geração de “burst” oxidativo e atividade complemento. Essas alterações são consideradas fatores importantes para o aumento da suscetibilidade a infecções.

A função biológica clássica da vitamina D é manter a homeostase do cálcio e fósforo, assim sendo essencial para a formação e reabsorção óssea. Evidências mostram que macrófagos ativados são capazes de produzir o metabólito da vitamina D 1,25-di-hidroxitamina D [1,25(OH)2D] e a presença de receptores de vitamina D em células do sistema imunológico, indicam funções importantes para a 1,25(OH)2D na proliferação celular, na imunidade inata e na adaptativa, classificando-a como um potente imunomodulador.

A 1,25(OH)2D aumenta os efeitos antimicrobianos dos macrófagos e monócitos. Além de reforçar a quimiotaxia e as capacidades fagocíticas de células imunes inatas, em resposta a estímulos virais e bacterianos, ela ativa a produção de peptídeos antimicrobianos tais como a catelicidina humana (hCAP18) que combate patógenos externos. A 1,25(OH)2D também promove o processamento de antígenos, a produção de citocinas e, assim, a produção de anticorpos.

Os níveis de vitamina D também tem efeito na capacidade do hospedeiro em combater infecções e muitos estudos observacionais demonstraram baixos níveis séricos de 25-OHD associados com um maior risco de infecções respiratórias em adultos, assim como em grupos de risco como idosos, crianças e lactentes causadas pela imunidade inata prejudicada e por defeitos na resposta imune celular contra antígenos específicos.

Uma meta-análise de aproximadamente 11.000 participantes de 25 estudos randomizados controlados mostrou um efeito de proteção total com a suplementação de vitamina D contra a infecção aguda do trato respiratório.

Tanto a vitamina C como vitamina D e o zinco desempenham papéis funcionais muito importantes na nutrição e manutenção da saúde.

Em particular, a vitamina C, vitamina D e o zinco desempenham papel importante na função imunológica e na modulação da resistência do organismo a agentes infecciosos, reduzindo o risco, a gravidade e a duração de doenças infecciosas (infecção aguda do trato respiratório / infecção do trato respiratório superior), como o resfriado comum.



Várias situações ou condições aumentam o risco de deficiências de micronutrientes que podem surgir por o aumento das exigências (por exemplo, durante uma infecção, na velhice, distúrbios inflamatórios crônicos como o diabetes, em situações de estresse fisiológico e emocional, em situações de aumento do metabolismo por esforço físico, esportes, durante a exposição a poluentes do ar como fumaça) ou por maus hábitos alimentares (por exemplo, refeições rápidas, escolhas de alimentos pouco saudáveis, viagens frequentes ou dietas crônicas ou periódicas, diminuição do teor de micronutrientes em frutas/vegetais devido a mudanças de como eles são cultivados, armazenados, transportados e distribuídos, abuso de álcool, distúrbios digestivos, etc.).

Da mesma forma, várias situações representam um estresse adicional sobre o sistema imunológico, como, mudanças bruscas de temperatura, estar em espaços cheios de pessoas, ou exposto a poluentes. As baixas temperaturas enfraquecem a resposta imune e nesta condição meteorológica o vírus do resfriado comum pode se reproduzir com mais eficiência.

Lugares cheios de pessoas (como durante viagens, transportes coletivos, ou grandes escritórios) aumentam o risco de transmissão de doenças infecciosas, porque o contato próximo e a longa exposição aumentam a probabilidade de ser infectado por vírus e bactérias. Além disso, a qualidade do ar pode estar comprometida (ventilação ruim de ar poluído, recirculação de ar das aeronaves em voos comerciais, etc.) e pode-se estar exposto a mudanças de temperatura quando se entra/sai, por exemplo, de um meio de transporte público, etc.

A qualidade do ar e da água influenciam a saúde humana em muitos aspectos através da exposição a vários fatores de risco físicos, químicos e biológicos que podem diretamente iniciar, facilitar ou agravar o processo imune patológico. As reduções na qualidade do ar e da água são os principais fatores de risco para carga de doença (por exemplo, efeitos negativos na saúde respiratória). Uma das principais características básicas dos efeitos tóxicos dos poluentes atmosféricos é o estresse oxidativo, causado por um desequilíbrio dos processos pró-oxidantes e antioxidantes ligados à maior exposição a poluentes atmosféricos ou pela presença de defesas antioxidantes comprometidas. Os poluentes atmosféricos, na sua maioria, são eles próprios radicais livres (por exemplo, NO_2 , metais de transição) ou eles têm a capacidade de iniciar a produção de radicais livres (por exemplo, O_3 , material em partículas). Assim, eles podem resultar em estresse oxidativo nos pulmões, participar na indução de inflamação, acionar as vias de sinalização sensíveis a redox e prejudicar a apresentação dos antígenos – tornando o corpo mais suscetível a doenças alérgicas e infecciosas. Existe uma associação entre o estresse oxidativo e a infecção, pois todas as infecções causam inflamação que, inevitavelmente, envolverá um grau de estresse oxidativo. As vitaminas C, D e o zinco têm propriedades antioxidantes e, portanto, são importantes na eliminação dos efeitos nocivos dos poluentes atmosféricos. Além disso, a poluição diminui os níveis da vitamina C e zinco, além de diminuir a síntese endógena na pele da vitamina D. Portanto, a suplementação de micronutrientes, incluindo as vitaminas C, D e o zinco, podem desempenhar um papel benéfico sobre o impacto negativo fisiológico e funcional da poluição atmosférica.

- **Propriedades Farmacocinéticas**

Absorção vitamina C



A vitamina C é absorvida primariamente na porção superior do intestino delgado através do transporte ativo sódio - dependente. Quando a vitamina C está presente em altas concentrações, a absorção ocorre por difusão passiva. Após administração oral de doses entre 1 g a 12 g, a proporção de ácido ascórbico absorvida cai de aproximadamente 50% para cerca de 15%, embora a quantidade absoluta absorvida da substância continue a aumentar.

vitamina D

A vitamina D fornecida com a dieta é incorporada pelos quilomicrons e absorvida no intestino como um composto lipossolúvel e também é absorvida no sistema linfático através do ducto torácico. Cerca de 80% da vitamina D ingerida normalmente é absorvida e se acumula no fígado com a ajuda da ligação proteica à vitamina D.

zinco

O zinco é absorvido ao longo do intestino delgado. A absorção do zinco (iônico) administrado em solução com o estomago vazio varia de 41% a 79%, enquanto o zinco presente nos alimentos ou administrado como suplemento com as refeições é absorvido em uma faixa de 10-40%.

Distribuição

vitamina C

A ligação da vitamina C às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 24%. As concentrações séricas são normalmente de 10 mg/l (60 µmol/l). Concentrações abaixo de 6 mg/l (35 µmol/l) indicam que a ingestão de vitamina C não está sendo sempre adequada, e concentrações abaixo de 4 mg/l (20 µmol/l) indicam que a ingestão está realmente inadequada. No escorbuto clinicamente manifestado, as concentrações séricas estão abaixo de 2 mg/l (10 µmol/l).

vitamina D

Depois da absorção no intestino e seu transporte para o fígado, a vitamina D₃ é rapidamente convertida enzimaticamente em 25-hidroxi-vitamina D (25-OHD) pela vitamina D₃-25-hidroxilase, que representa a principal forma circulante de vitamina D₃ no sangue, com uma meia-vida aproximada de 10 a 20 dias. A velocidade que limita a hidroxilação enzimática de 25-OHD em 1,25-(OH)₂D pela 25-hidroxi-vitamina D₃ 1- α -hidroxilase nos rins é rigorosamente regulada pelo hormônio da paratireoide em resposta às concentrações séricas de cálcio e fósforo. Entretanto, a concentração sanguínea de 1,25-(OH)₂D permanece quase inalterada e tem uma meia-vida de 4 a 6 h. Os estudos sobre a distribuição e o armazenamento de vitamina D₃ e seus metabólitos demonstraram que o tecido adiposo e o músculo são os principais locais de armazenamento, com o tecido adiposo servindo predominantemente como local de armazenamento de vitamina D₃ e o músculo como local de armazenamento para 25-OHD.

zinco

O conteúdo corpóreo total de zinco no organismo é controlado, em parte, através do ajuste da eficiência da absorção intestinal e da excreção do “pool” endógeno de zinco para manter a sua homeostase. O conteúdo corpóreo total de zinco em adultos varia de 2,3 mmol (1,5 g) em mulheres a 3,8 mmol (2,5 g) em homens. O zinco está presente em todos os órgãos, tecidos, fluidos e secreções



corpóreas. O zinco é primariamente um íon intracelular, sendo que bem mais de 95% do zinco corpóreo total encontra-se no interior das células. O zinco está associado com todas as organelas da célula, mas cerca de 60% a 80% do zinco celular é encontrado no citossol.

Metabolismo

vitamina C

A vitamina C é metabolizada parcialmente via ácido deidroascórbico a ácido oxálico e outros produtos. Quando ingerido em quantidades excessivas, entretanto, o ácido ascórbico é amplamente excretado de forma inalterada na urina e nas fezes. Na urina o 2-sulfato-ácido ascórbico é também excretado como metabólito.

vitamina D

Os principais metabólitos da vitamina D3 podem sofrer hidroxilação enzimática adicional no rim e nos tecidos-alvo tais como ossos e intestino para formar 24,25-(OH)2D3 e 1,24,25-(OH)3D. O catabolismo continua com posterior oxidação, hidroxilação, clivagem da cadeia lateral no álcool C-23 e com oxidação final ao ácido calcitroico, que é excretado na urina.

zinco

A quantidade total de zinco presente nos principais tecidos é muito maior que o total no plasma. Assim, variações relativamente pequenas do conteúdo de zinco nos tecidos, como o fígado, podem produzir efeitos drásticos no zinco plasmático. Todo zinco absorvido passa através do plasma até os tecidos, e o fluxo de zinco através do plasma é repostado aproximadamente 130 vezes por dia. Não há um “depósito” específico de zinco. Estudos experimentais no homem com dietas baixas de zinco de 2,6 - 3,6 mg/dia (40 - 55 mmol/dia) mostraram que níveis circulantes de zinco e atividades de enzimas contendo zinco podem ser mantidas dentro da faixa da normalidade durante vários meses, assim destacando a eficiência do mecanismo de homeostase do zinco.

Eliminação

vitamina C

O “pool” fisiológico corpóreo da vitamina C é de aproximadamente 1500 mg. A meia-vida de eliminação da vitamina C depende da via de administração, da quantidade administrada e da taxa de absorção. Após uma dose oral de 1 g, a meia-vida é de cerca de 13 horas. Em doses de 1 g a 3 g de vitamina C por dia, a principal via de excreção é a renal. Em doses acima de 3 g, quantidades crescentes são excretadas de forma inalterada nas fezes.

vitamina D

A maior parte da vitamina D e de seus metabólitos é excretada nas fezes com a ajuda de sais biliares. A administração de 1,25-(OH)2D3 radiomarcado a seres humanos mostrou que 60 a 70% da dose absorvida são eliminados nas fezes como metabólitos mais polares, glicuronídeos e sulfatos de 1, 25-(OH)2D.



zinco

A principal via de eliminação do zinco endógeno é no trato gastrointestinal, com perda pelas fezes. Apenas cerca de 2 a 10% das doses marcadas de zinco administradas por via oral ou endovenosa são encontradas na urina; o restante é eliminado nas fezes. Em humanos, as perdas fecais endógenas podem variar de < 15 $\mu\text{mol}/\text{dia}$ (1 mg/dia), em situações de aporte extremamente baixo, para até mais de 80 $\mu\text{mol}/\text{dia}$ (5 mg/dia) com aportes extremamente altos. Normalmente, cerca de 6 a 9 μmol (400 a 600 μg) de zinco são eliminados diariamente na urina.

- **Dados de segurança pré-clínica**

Não há estudo específico com Redoxon® Tripla Ação CR, mas a segurança pré-clínica dos componentes individuais está extensamente documentada.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Redoxon® Tripla Ação CR é contraindicado em casos de:

- **Hipersensibilidade a qualquer da(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer dos excipientes;**
- **Insuficiência renal grave, inclusive indivíduos em diálise;**
- **Nefrolitíase ou histórico de nefrolitíase;**
- **Hiperoxalúria;**
- **Hemocromatose;**
- **Hipercalcemia;**
- **Hipervitaminose D.**

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Não exceda a dose recomendada na bula. A superdosagem aguda e crônica aumenta o risco de efeitos adversos.

Ter cuidado com a ingestão concomitante de suplementos alimentares ou medicamentos contendo vitamina C, vitamina D, análogos da vitamina D e/ou zinco.

Dar intervalo de 4 horas entre a ingestão do produto e de outra medicação, a não ser que especificado de outra forma.

A vitamina C pode interferir com exames laboratoriais, resultando em leituras falsas. Informe o seu médico ou profissional de saúde quando tomar o produto e exames laboratoriais forem planejados.

A vitamina C pode interferir com kits de testes e aparelhos de medição dos níveis de glicose, resultando em leituras falsas. Consulte o folheto informativo do kit de teste ou do aparelho de medição para orientações.

Contém traços de açúcar (0,0014 g/comprimido).



- **Fertilidade, gravidez e lactação**

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C

O produto geralmente é considerado seguro durante a gravidez. No entanto, considerando-se a quantidade de vitamina C acima da dose mínima diária recomendada de nutrientes durante a gravidez, deve-se consultar um profissional de saúde antes da utilização do produto.

A dose recomendada não deve ser excedida, pois a superdosagem crônica pode ser prejudicial para o feto.

O consumo deve considerar a ingestão das vitaminas e de zinco de outras fontes.

Lactação

O produto geralmente é considerado seguro durante a lactação. No entanto, considerando-se a quantidade de vitamina C acima da mínima diária recomendada de nutrientes durante a lactação, deve-se consultar um profissional de saúde antes da utilização do produto.

As vitaminas e o zinco no produto são excretados no leite materno. Isto deve ser levado em consideração.

Fertilidade

Não há evidências sugestivas de que níveis endógenos normais das vitaminas e do zinco causem algum efeito adverso reprodutivo em seres humanos.

- **Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas**

O produto não tem influência ou ela é não significativa sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- **Interações com outros medicamentos**

Interações medicamentosas por ingrediente ativo no produto



Ingrediente ativo	Medicamento	Descrição
Vitamina C	Desferroxamina	A vitamina C pode aumentar a toxicidade de ferro ao tecido, especialmente no coração, causando descompensação cardíaca.
	Ferro	A vitamina C pode aumentar a absorção de ferro, especialmente em indivíduos com deficiência de ferro. Pequenos aumentos incrementais de ferro podem ser importantes em indivíduos com condições como a hemocromatose hereditária ou em indivíduos heterozigotos para esta condição, pois isso pode agravar a sobrecarga de ferro.
	Ciclosporina	A suplementação de antioxidantes, inclusive a vitamina C, pode reduzir o nível sanguíneo de ciclosporina.
	Indinavir (inibidores de protease)	Doses altas de vitamina C reduziram significativamente a concentração sérica de indinavir, que pode interferir com a eficácia de indinavir.
	Varfarina	Doses altas de vitamina C podem interferir com a eficácia da varfarina.
Vitamina D3	Diuréticos tiazídicos	Os diuréticos tiazídicos reduzem a excreção urinária de cálcio. Deve-se ter cautela com o tratamento concomitante com a vitamina D. O nível de cálcio sérico deve ser monitorado regularmente durante o uso concomitante com diuréticos tiazídicos.
	Orlistate	Alguns medicamentos podem diminuir a absorção gastrointestinal da vitamina D. Um intervalo da ingestão entre estes medicamentos e a vitamina D de pelo menos 2 horas antes ou 4 a 6 horas depois da ingestão da vitamina D deve minimizar esta interação.
	Resinas de troca iônica (por exemplo, colestiramina)	
	Laxantes (por exemplo, óleo mineral, sene)	
	Análogos da vitamina D (por exemplo, ergocalciferol, calcitriol e calcipotrieno tópico)	O tratamento concomitante com análogos da vitamina D deve ser evitado devido ao aumento do risco de hipervitaminose D e/ou hipercalcemia.



Zinco	Antibióticos tetraciclínicos	Cátions polivalentes, tais como o zinco, formam complexos com determinadas substâncias, resultando em diminuição da absorção de ambas as substâncias. O intervalo na ingestão do produto por 2 horas antes ou 4 horas depois do outro medicamento, a não ser que especificado de modo diferente, reduz o potencial para esta interação.
	Antibióticos tipo quinolonas	
	Penicilaminas	
	Bifosfonatos	
	Levotiroxina	
	Eltrombopag	

- Interações laboratoriais

Vitamina C:

Como a vitamina C é um forte agente redutor (ou seja, doador de elétrons), ela causa interferência química em exames de laboratório que envolvem reações de oxidação-redução, tais como as análises de glicose, creatinina, ácido úrico e fosfatos inorgânicos na urina, soro e de sangue oculto nas fezes. O uso de testes específicos que não são dependentes das propriedades de redução ou a descontinuação de vitamina C dietética extra irá evitar qualquer interferência indesejável. Consultar as informações do fabricante para determinar se o ácido ascórbico interfere com o teste.

A vitamina C pode interferir com exames que medem glicose urinária e sanguínea originando leituras falsas, embora ela não tenha efeito sobre os níveis de glicemia. Consultar as informações do aparelho de medição ou do kit de testes para determinar se a vitamina C (ácido ascórbico) interfere e para orientações na exatidão das leituras.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C) e proteger da umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

Redoxon® Tripla Ação CR apresenta-se na forma de comprimido revestido, oblongo e alaranjado.

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

Uso adulto e pediátrico acima de 12 anos de idade. Administração oral, 1 comprimido por dia.



Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A frequência dos eventos listados é desconhecida (ela não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Distúrbios gastrintestinais

Diarreia, náusea, vômitos, dores gastrintestinais e abdominais.

Distúrbios do sistema imunológico

Reação alérgica e reação anafilática.

As reações de hipersensibilidade com as respectivas manifestações laboratoriais e clínicas incluem a síndrome de asma alérgica, reações leves a moderadas potencialmente afetando a pele, o trato respiratório, o trato gastrintestinal e o sistema cardiovascular, incluindo sintomas tais como erupção cutânea, urticária, edema alérgico e angioedema, prurido e distúrbio cardiorrespiratório.

Se houver suspeita de uma reação alérgica, o uso do produto deve ser interrompido e um profissional de saúde deve ser consultado.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

10. SUPERDOSE

Não há evidências de que Redoxon® Tripla Ação CR possa causar uma superdose quando usado conforme recomendado em bula. O consumo deve considerar a ingestão das vitaminas e de zinco de outras fontes.

As manifestações gerais de superdose podem incluir aumento de distúrbios gastrintestinais, incluindo diarreia, náusea e vômitos.

Se tais sintomas ocorrerem, a administração do produto deve ser interrompida e um profissional de saúde deve ser consultado.

A superdose aguda ou crônica do produto pode causar toxicidade específica associada com vitamina C, vitamina D e/ou zinco.



Os sinais clínicos e sintomas, os achados laboratoriais e as consequências da superdose são altamente diversificados, dependentes da sensibilidade do indivíduo e das circunstâncias ao redor.

Se houver suspeita de superdose com o produto, a ingestão deve ser interrompida e um profissional de saúde precisa ser consultado para o tratamento das manifestações clínicas.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.7056.0122

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko
Mimura CRF-SP nº 16.532

Fabricado por:

Bayer S.A.
Pilar – Pcia. De Buenos Aires – Argentina

Importado por:

Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1100

04779-900 – Socorro - São Paulo -
SP CNPJ 18.459.628/0001-15

www.bayerconsumer.com.br

SAC 0800 7231010

sac@bayer.com

Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas procure orientação médica.



VE0121-CCDS1.0

RESTRICTED



Anexo B

Histórico de Alteração da bula de Paciente e Profissional da Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
13/04/2021	A ser incluído após notificação	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	08/01/2017	1609694/17-1	Registro de Medicamento	10/02/2020	Não aplicável	VP/ VPS	1000MG + 455UI + 10MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 30