

DePURA®
colecalfiferol (vitamina D3)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Solução Oral

14.000 UI

DePURA®
colecalfiferol (vitamina D₃)

APRESENTAÇÃO

Solução oral (gotas): frasco com 10 mL.

USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 2 ANOS E 13 KG.

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém 14.000 UI de colecalfiferol (vitamina D₃).

Excipientes: óleo de limão, racealfatocoferol e óleo de amendoim.

Cada 1 mL de DePURA corresponde a 28 gotas e 1 gota contém 500 UI de colecalfiferol (vitamina D₃).

1. INDICAÇÕES

DePURA é um medicamento à base de vitamina D destinado como suplemento vitamínico em dietas restritivas e inadequadas, na prevenção do raquitismo e na prevenção/tratamento auxiliar na desmineralização óssea pré e pós-menopausal.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A deficiência de vitamina D é definida pela maioria dos especialistas como < 20 ng/mL e insuficiência de vitamina D como < 30 ng/mL. E isto é observado tanto em crianças como adultos jovens que evitam exposição solar e que tem a pigmentação da pele aumentada. Pessoas de meia-idade e idosos estão em alto risco também, devido à ingestão pobre de alimentos com vitamina D, inadequada exposição solar e a relação idade-síntese de vitamina D que diminui com o aumento da idade (Holick, 2007).

Em uma meta análise de 12 estudos duplo-cego, foi descrito a redução de fraturas não vertebrais em 20% e redução de fraturas de quadril em 18% em indivíduos com 65 anos ou mais de idade, que receberam dose superior a 400 UI / d de vitamina D. As análises de subgrupos para a prevenção de fraturas não-vertebrais com a dose mais elevada (dose superior a 400 UI / d de vitamina D) sugeriu possivelmente maior eficácia na redução de fratura com colecalfiferol, enquanto o uso adicional de cálcio não proporcionou melhor eficácia antifratura (Bischoff-Ferrari, 2009).

Uma revisão sistemática, demonstrou que um consumo de vitamina D entre 400-700 UI / dia foi eficaz na prevenção da perda óssea em mulheres na pós-menopausa (Nakamura, 2006).

Em um estudo duplo cego, placebo controlado, verificou-se entre as mulheres que completaram o estudo, que o número de fraturas de quadril foi de 43 por cento mais baixo (P = 0,043) e o número total de fraturas não-vertebrais foi de 32 por cento mais baixo (P = 0,015) entre as mulheres tratadas com vitamina D₃ e cálcio do que entre aqueles que receberam placebo. Os autores concluíram que a suplementação com vitamina D₃ e cálcio reduziu o risco de fraturas de quadril e de outras fraturas não-vertebrais nas mulheres idosas (Chapuy, 1992).

Em estudo realizado com uma comunidade de idosos (homens e mulheres), recebendo cálcio e 400 UI de vitamina D₃, verificou-se que houve redução de 16% na incidência de fraturas (Larsen, 2004).

Estudo de 3 anos realizado com idosos que receberam suplemento diário de cálcio e vitamina D demonstrou redução de 12% na incidência de quedas graves (Larsen, 2005).

Referências Bibliográficas

- 1- Holick MF. Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drug Aging* 2007;24(12):1017-29.
2. Prevention of Nonvertebral Fractures With Oral Vitamin D and Dose Dependency: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Bischoff-Ferrari HA. *J. Arch Intern Med.* 2009 Mar 23;169(6):551-61)
3. Nakamura K. Efficacy of optimization of vitamin D in preventing osteoporosis and osteoporotic fractures: A systematic review *Environ Health Prev Med.* 2006 Jul;11(4):155-70.
4. Chapuy MC. Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327(23):1637-42.
5. Larsen ER. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: A pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004;19(3):370-78)
6. Larsen ER *Aging Clin Exp Res.* 2005 Apr;17(2):125-32).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O colecalciferol é a forma natural da vitamina D. É produzido a partir de 7-deidrocolesterol, um esterol presente na pele de mamíferos pela irradiação ultravioleta.

A vitamina D é essencial para a regulação adequada da homeostasia de cálcio e fosfato, e para mineralização dos ossos.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A vitamina D3 aparenta ser bem absorvida após dose oral. O colecalciferol é absorvido pelo intestino delgado e a bile é essencial no processo de absorção. A absorção é prejudicada na presença de disfunção biliar ou hepática ou síndrome da má-absorção de gordura.

Distribuição

A ligação às proteínas plasmáticas é extensa. O colecalciferol se liga à proteína de ligação da vitamina D (uma alfa-globulina). A distribuição nos tecidos também é extensa. O colecalciferol é transportado e armazenado no fígado, tecidos adiposo e muscular.

Ele é libertado lentamente a partir destes locais de armazenamento e da pele, onde é formado na presença da luz solar ou ultravioleta. O colecalciferol tem um início de ação lento e uma longa duração.

Metabolismo

O colecalciferol fica inativo até a conversão metabólica. É primeiro hidroxilado no fígado; subsequentemente o metabolismo ocorre no rim.

Eliminação

Os compostos da vitamina D e seus metabólitos são excretados principalmente na bile e fezes, aparecendo apenas pequenas quantidades na urina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade ao colecalciferol, ergocalciferol, ou metabólitos da vitamina D (por exemplo, calcitriol, calcifediol, alfacalcidol, calcipotriol) ou aos componentes da fórmula. Hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

Doenças e/ou condições que conduzem a hipercalcemia (por exemplo, nefrocalcinose, mieloma, metástases ósseas, hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, imobilização prolongada acompanhada por hipercalcemia)

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 2 anos ou que pesem menos de 13 kg.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A monitorização é especialmente importante em pacientes com tratamento concomitante com diuréticos tiazídicos (Vide 6. Interações medicamentosas).

DePURA® deve ser usado sob orientação médica em pacientes com:

- História do cálculo renal.
- Comprometimento cardiovascular (a calcemia do indivíduo deve ser monitorada, pois o cálcio pode causar arritmias).

DePURA® deve ser usado com cautela em pacientes com falência renal.

Os níveis de cálcio devem ser monitorados no soro e na urina quando altas doses são administradas.

O conteúdo de **DePURA®** deve ser considerado quando prescrever outros produtos medicinais contendo vitamina D e preparação contendo cálcio. Prescrição de **DePURA®** com outros suplementos de vitamina D deve ser feita sob rigorosa supervisão médica. Nesses casos, os níveis séricos de cálcio deverão ser monitorados (Vide 6. Interações medicamentosas).

Pacientes com aterosclerose, insuficiência cardíaca, uso concomitante com preparações contendo cálcio, outras vitaminas D, análogos da vitamina D ou diuréticos tiazídicos, com hiperlipidemia, hiperfosfatemia, doença hepática, insuficiência renal, osteodistrofia renal/ outras condições que requeiram altas doses de vitamina D e sarcoidose/ outras doenças granulomatosas, devem procurar orientação médica para avaliar o risco-benefício da administração da vitamina D.

Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se além da suspensão da ingestão de vitamina D, administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, aumento da ingestão de líquidos e se necessário glicocorticoides.

A vitamina D não deve ser administrada a pacientes com hipercalemia. Ela deve ser usada com precaução em crianças, as quais podem ter sensibilidade aumentada, e em pacientes com insuficiência renal ou cálculos, ou doença cardíaca, que podem estar em maior risco de danos aos órgãos, se ocorrer hipercalemia. As concentrações plasmáticas de fosfato devem ser controladas durante a terapia com vitamina D para reduzir o risco de calcificação ectópica em pacientes com comprometimento do metabolismo do cálcio.

Recomenda-se que os pacientes que recebem doses farmacológicas de vitamina D tenham a concentração de cálcio plasmática monitorada em intervalos regulares, especialmente inicialmente ou se surgirem sintomas de toxicidade.

Gravidez e Amamentação

Gravidez

DePURA® pode ser usado durante a gravidez em caso de deficiência de vitamina D. Durante a gravidez, a dose diária não deve exceder as doses diárias recomendadas

Superdosagens de vitamina D foram associadas a efeitos teratogênicos em estudos com animais.

Categoria de risco na gravidez: C. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

Amamentação

DePURA® pode ser usado durante a amamentação sob supervisão médica rigorosa. A vitamina D e seus metabólitos são excretados no leite materno. Isso deve ser considerado quando se dá vitamina D adicional à criança.

A vitamina D passa para o leite materno. Recomenda-se que o recém-nascido seja estritamente monitorado em relação à hipercalemia (nível alto de cálcio no sangue) ou manifestações clínicas de toxicidade com vitamina D.

Populações especiais

Uso em Idosos

Não existem restrições ou cuidados especiais com a ingestão das quantidades normais da vitamina D recomendadas para idosos. A deficiência da vitamina D é comum em idosos, especialmente em pacientes impossibilitados de sair de casa e durante o inverno. A deficiência é agravada com dieta pobre em cálcio, pouca exposição à luz solar e diminuição da capacidade da pele sintetizar a vitamina D devido ao avanço da idade.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- medicamento-medicamento

Diuréticos tiazídicos reduzem a excreção urinária de cálcio. Devido ao aumento de risco de hipercalemia, cálcio sérico deve ser monitorado regularmente durante uso concomitante de diuréticos tiazídicos.

Tratamento concomitante com fenitoína ou barbitúricos podem diminuir o efeito de **DePURA®** devido a ativação metabólica.

Os corticosteróides sistêmicos reduzem a absorção de cálcio. Além disso, o efeito da vitamina D pode ser diminuído.

A absorção e, portanto, a eficácia do cetoconazol será diminuída pela ingestão concomitante de **DePURA®**.

O tratamento simultâneo com resinas de troca iônica, como a colestiramina, pode reduzir a absorção gastrointestinal da vitamina D. Portanto, recomenda-se um intervalo de tempo o maior tempo possível entre as ingestões.

O tratamento concomitante com rifampicina pode diminuir o efeito da vitamina D3 devido à ativação metabólica.

Antiácidos que contenham magnésio e/ou alumínio, quando usado concomitantemente com vitamina D podem resultar em aumento dos níveis séricos de alumínio e de magnésio, especialmente na presença de insuficiência renal crônica.

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

Alguns antiepilépticos podem aumentar a necessidade de vitamina D (ex. carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona).

Os corticosteroides podem neutralizar o efeito da vitamina D.

- medicamento-alimento

Não há restrições específicas quanto à ingestão concomitante de alimentos. **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

DePURA deve ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), proteger da luz e umidade.

Prazo de validade: 18 meses a partir da data de fabricação.

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 do medicamento

Líquido oleoso límpido, amarelado e com odor de limão.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adulto e Pediátrico (acima de 2 anos e 13 kg): 1 gota (500 UI de vitamina D₃) uma vez ao dia.

Risco e uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de DePURA administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas não são tipicamente relatadas com o uso normal.

A ingestão excessiva de vitamina D leva ao desenvolvimento de hiperfosfatemia ou a hipercalcemia. Efeitos associados à hipercalcemia incluem a hipercalcúria, calcificação ectópica e danos renal e cardiovascular. Os sintomas da superdose incluem anorexia, cansaço, náuseas e vômitos, constipação ou diarreia, poliúria, noctúria, sudorese, dor de cabeça, sede, sonolência, vertigem, arritmias cardíacas, convulsões e distúrbios do sistema nervoso central.

A tolerância interindividual para a vitamina D varia consideravelmente, bebês e crianças são geralmente mais sensíveis aos efeitos tóxicos.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose é rara. A toxicidade é leve após superdose aguda, mas a toxicidade mais grave, ocasionalmente, se desenvolve após a ingestão crônica de grandes quantidades.

Os sintomas observados no item Reações Adversas são decorrentes de uma superdose de vitamina.

Na ocorrência de superdose, a administração de DePURA deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte.

No caso de toxicidade leve a moderada, monitorar as concentrações séricas de cálcio e fósforo. Descontinuar o uso de vitamina D e suplementos de cálcio, iniciar uma dieta pobre em cálcio, aumentar a ingestão de fluidos orais ou fluidos IV. Caso o paciente esteja impossibilitado de receber fluidos recomenda-se o aumento da excreção de cálcio. A diurese forçada com solução salina normal IV 0,9% e furosemida pode auxiliar na excreção do cálcio.

No caso de toxicidade grave:

Hipercalcemia: monitorar os níveis séricos de cálcio e fosfato, até normalização, interromper todos os suplementos e continuar a diurese forçada. O uso de corticosteroides (hidrocortisona 100mg/dia ou prednisona 20 mg/dia) pode melhorar a hipercalcemia e hipercalcúria.

Bifosfonatos (pamidronato 90 mg IV e alendronato) têm sido utilizados com sucesso para tratar a hipercalcemia grave. Calcitonina também foi utilizada.

Hemodiálise pode ser indicada para pacientes com hipercalcemia grave que não respondem a outro tratamento.

Arritmias cardíacas podem ocorrer, indica-se a obtenção de um eletrocardiograma de base e contínua monitorização cardíaca. Em caso de convulsões o tratamento inicial deve ser realizado com benzodiazepínicos, seguindo por barbitúricos conforme necessidade.

Monitorar sistema nervoso central e função renal.

Sinais e Sintomas:

Na hipervitaminose D foram relatados casos de fraqueza, fadiga, dor muscular, polidipsia, poliúria, diminuição do apetite.

A superdose pode levar a hipervitaminose e hipercalcemia (os sintomas de hipercalcemia podem incluir anorexia, sede, náuseas, vômitos, obstipação, dor abdominal, fraqueza muscular, fadiga, a função renal pode ser comprometida em fases precoces (poliúria, polidipsia, noctúria), superdosagem pode causar hipercalcemia crônica, calcificação vascular e dos tecidos moles).

Tratamento:

No caso de intoxicação, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a deficiência de fluidos deve ser compensada.

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

DIZERES LEGAIS

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

MS 1.8326.0458

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP: 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca registrada

IB110520A



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/10/2020.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2020	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	14.000 UI/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML
10/08/2020	2656073/20-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2019	2641238/19-1	1877 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	11/05/2020	Dizeres Legais	VP/ VPS	14.000 UI/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML
28/05/2019	0473376/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2019	0473376/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2019	VPS Ressubmissão	VPS	14.000 UI/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML
23/05/2019	0459849/19-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2019	0459849/19-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/05/2019	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 9. O que fazer se	VP/ VPS	14.000 UI/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML

							alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS 2. Resultados de eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose		
29/08/2018	0850827/18-5	(10545) – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	23/03/2017	0473735/17-1	1888 – ESPECÍFICO – Ampliação de Uso	30/07/2018	VP Apresentação 3. Quando não devo usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento? VPS Apresentação 4.contraindicações 8. Posologia e modo de usar	VP/ VPS	14.000 UI/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML
07/10/2015	0890471/15-5	(10461) - ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	31/10/2013	0922170/13-1	1577 - ESPECÍFICO - Registro de Medicamento	27/07/2015	Início de comercialização	VP/ VPS	14.000 UI/ML SOL OR CT FR VD AMB GOT X 10 ML

DePURA®
colecalfiferol (vitamina D3)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Cápsula Gelatinosa Mole

1000 UI / 7000 UI / 50000 UI

DePURA®

colecalfiferol (vitamina D₃)

APRESENTAÇÕES

DePURA® 1.000 UI - caixa com 30 cápsulas gelatinosas moles.

DePURA® 7.000 UI - caixa com 8 cápsulas gelatinosas moles.

DePURA® 50.000 UI - caixa com 4 cápsulas gelatinosas moles.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa mole contém

DePURA® (colecalfiferol) 1.000 UI

Colecalfiferol (equivalente a 1.000 UI).....1,0 mg por cápsula

Excipientes: racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, amarelo de quinolina, vermelho de ponceau, dióxido de titânio e água purificada.

DePURA® (colecalfiferol) 7.000 UI

Colecalfiferol (equivalente a 7.000 UI).....7,0 mg por cápsula

Excipientes: racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, amarelo crepúsculo, dióxido de titânio e água purificada.

DePURA® (colecalfiferol) 50.000 UI

Colecalfiferol (equivalente a 50.000 UI).....50,0 mg por cápsula

Excipientes: racealfatocoferol, óleo de soja, gelatina, glicerol, vermelho amaranato, vermelho 40, amarelo crepúsculo, óxido de ferro vermelho, dióxido de titânio e água purificada.

1. INDICAÇÕES

DePURA® (colecalfiferol) é um medicamento a base de vitamina D₃ (colecalfiferol), indicado para 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

A *Endocrine Society* e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sugerem que a concentração desejável de 25(OH)D é de 30ng/mL. Segundo essas sociedades, as concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL como insuficiência e entre 30 e 60 ng/mL como suficiência. Níveis de 25(OH)D de 30ng/mL, em geral, estão relacionados à correção do hiperparatireoidismo secundário, da redução do risco de quedas e fraturas e a máxima absorção de cálcio ^{1,2}.

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

Assim, segundo a Diretriz da *Endocrine Society* e da SBEM, nos casos de deficiência de vitamina D, é recomendada a dose de 50.000 UI de colecalfiferol por semana ou 7.000 UI por dia durante seis a oito semanas para adultos, seguido de um tratamento de manutenção de 1.000-2.000 UI por dia^{1,2}. De acordo com Ish-Shalom et al., a vitamina D pode ser administrada com frequência de dosagem diária, semanal ou mensal sem diferenças. Pacientes que usam anticonvulsivantes, corticoides, antifúngicos e antirretrovirais podem necessitar de dose de manutenção duas a três vezes maior que a recomendada a pessoas saudáveis de mesma idade e o tratamento deve ser individualizado nesses pacientes³.

Takács et al. avaliaram sessenta e quatro indivíduos adultos com deficiência de vitamina D (25(OH)D<20 ng/mL) em ensaio clínico multicêntrico controlado, randomizado, aberto e com 3 meses de duração quanto ao perfil comparativo de eficácia e segurança de 1.000 UI/dia, 7.000 UI/semana e 30.000 UI/mês de vitamina D₃. As respostas de dose para o aumento da vitamina 25(OH)D sérica foram estatisticamente equivalentes para cada um dos três grupos. O tratamento de indivíduos com as doses selecionadas restaurou valores de 25(OH)D para níveis acima de 20 ng/mL em todos os grupos. O tratamento com

frequência de administração distinta de vitamina D₃ não apresentou diferenças nos parâmetros de segurança. As administrações diárias, semanais e mensais de equivalente diário de 1.000 UI de vitamina D₃ proporcionam perfis de eficácia e segurança iguais⁴.

Uma equipe internacional de pesquisadores analisou os resultados de oito estudos, através de uma metanálise (n=2.426) para prevenção de quedas, a fim de avaliar a efetividade da Vitamina D na prevenção de quedas entre indivíduos a partir de 65 anos. Os resultados mostraram que os benefícios do tratamento com Vitamina D na prevenção de quedas dependiam da dose adotada. A dose diária de 700 UI a 1.000UI de Vitamina D reduziu a incidência de quedas em 19% a 26%. Esse efeito foi observado independentemente da idade, tipo de moradia ou tratamento adicional com cálcio. O tratamento com Vitamina D não reduziu as quedas nas doses inferiores a 700 UI/dia. Para reduzir o risco de queda, recomenda-se uma dose diária de, pelo menos, 700 UI a 1.000 UI de Vitamina D⁵. Resultados semelhantes foram observados por Kalyani et al., em uma revisão sistemática e metanálise (n=18.068), onde foi observada uma diminuição de 14% na incidência de queda em idosos sob tratamento com Vitamina D. O regime posológico foi variado, sendo que as administrações poderiam ser diárias (800UI - 1.100UI) ou a cada 4 meses (100.000 UI)⁶.

A utilização de doses mensais de manutenção de 30.000 UI ou 60.000 UI de colecalciferol também é descrita na literatura e pode ser uma opção no tratamento da hipovitaminose D. Tran et al., avaliaram 644 participantes entre 60 a 84 anos que receberam doses mensais de placebo ou 30.000 ou 60.000 UI de vitamina D₃ durante 1 ano. Na linha de base, a média de 25(OH)D foi de 16 ng/mL nos três braços de estudo. A alteração média em 25(OH)D no grupo placebo foi de 0,05 ng/mL, em comparação com as alterações de 8,8 e 14,4 ng/mL nos grupos 30.000 e 60.000 UI, respectivamente⁷.

Referências bibliográficas:

1. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:1911-30.
2. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Bandeira F, Lazaretti Castro M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2014;58(5):421-43.
3. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D₃ in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Sep;93(9):3430-5.
4. Takács I, Tóth BE, Szekeres L, Szabó B, Bakos B, Lakatos P. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D. *Endocrine.* 2017 Jan;55(1):60-65.
5. Bischoff-Ferrari HA, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;339:b3692.
6. Kalyani RR, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(7):1299-310.
7. Tran B, Armstrong BK, Carlin JB, Ebeling PR, English DR, Kimlin MG, Rahman B, van der Pols JC, Venn A, GebSKI V, Whiteman DC, Webb PM, Neale RE. Recruitment and results of a pilot trial of vitamin D supplementation in the general population of Australia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec;97(12):4473-80.

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.

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 paratohormônio 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.

Doenças e/ou condições que conduzem a hipercalcemia (por exemplo, nefrocalcinose, mieloma, metástases ósseas, hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, imobilização prolongada acompanhada por hipercalcemia).

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 monitorização é especialmente importante em pacientes com tratamento concomitante com diuréticos tiazídicos (Vide 6. Interações medicamentosas).

DePURA® deve ser usado sob orientação médica em pacientes com:

- História do cálculo renal.
- Comprometimento cardiovascular (a calcemia do indivíduo deve ser monitorada, pois o cálcio pode causar arritmias).

DePURA® deve ser usado com cautela em pacientes com falência renal.

Os níveis de cálcio devem ser monitorados no soro e na urina quando altas doses são administradas.

O conteúdo de **DePURA®** deve ser considerado quando prescrever outros produtos medicinais contendo vitamina D e preparação contendo cálcio. Prescrição de **DePURA®** com outros suplementos de vitamina D deve ser feita sob rigorosa supervisão médica. Nesses casos, os níveis séricos de cálcio deverão ser monitorados (Vide 6. Interações medicamentosas).

A vitamina D3 deve ser usada com precaução em pacientes com cálculos renais.

As concentrações séricas de fosfato devem ser controladas durante a terapia com vitamina D para reduzir o risco de calcificação ectópica em pacientes com comprometimento do metabolismo do cálcio.

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.

A vitamina D3 deve ser usada com cautela em pacientes com hiperlipidemia, devido ao potencial de aumento nos níveis de LDL, descrito na literatura. Pacientes com sarcoidose e doenças granulomatosas tem maior sensibilidade à vitamina D e o uso nesses pacientes deve considerar o risco versus o benefício.

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.

Gravidez e Amamentação

Gravidez

DePURA® pode ser usado durante a gravidez em caso de deficiência de vitamina D. Durante a gravidez, a dose diária não deve exceder as doses diárias recomendadas.

Superdosagens de vitamina D foram associadas a efeitos teratogênicos em estudos com animais.

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.

Amamentação

DePURA® pode ser usado durante a amamentação sob supervisão médica rigorosa. A vitamina D e seus metabólitos são excretados no leite materno. Isso deve ser considerado quando se dá vitamina D adicional à criança.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diuréticos tiazídicos reduzem a excreção urinária de cálcio. Devido ao aumento de risco de hipercalcemia, cálcio sérico deve ser monitorado regularmente durante uso concomitante de diuréticos tiazídicos.

Tratamento concomitante com fenitoína ou barbitúricos podem diminuir o efeito de **DePURA®** devido a ativação metabólica.

Os corticosteróides sistêmicos reduzem a absorção de cálcio. Além disso, o efeito da vitamina D pode ser diminuído.

A absorção e, portanto, a eficácia do cetoconazol será diminuída pela ingestão concomitante de **DePURA®**.

O tratamento simultâneo com resinas de troca iônica, como a colestiramina, pode reduzir a absorção gastrointestinal da vitamina D. Portanto, recomenda-se um intervalo de tempo o maior tempo possível entre as ingestões.

O tratamento concomitante com rifampicina pode diminuir o efeito da vitamina D3 devido à ativação metabólica.

O tratamento concomitante com fenitoína ou barbitúricos pode diminuir o efeito de **DePURA®** devido à ativação metabólica.

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 antiepiléticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de **DePURA®** (colecalfiferol) 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 medicamento em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C 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.

DePURA® (colecalfiferol) encontra-se na forma de cápsula gelatinosa mole, sendo branco amarelado opaco a amarelo claro opaco para concentração de 1.000 UI, amarelo claro opaco a amarelo opaco para 2.000 UI, laranja claro opaco a laranja escuro opaco para 7.000 UI, laranja avermelhado opaco a vermelho opaco para 30.000 UI e vermelho opaco a vermelho escuro opaco para 50.000 UI.

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

DePURA® (colecalfiferol): deve ser utilizado por via oral. Não há estudos dos efeitos de **DePURA®** (colecalfiferol) administrado 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 tratamento de manutenção para manter os níveis de 25(OH)D consistentemente acima de 30ng/mL.

DePURA® (colecalfiferol) **1.000 UI**: ingerir, por via oral, 01 a 02 cápsulas ao dia ou a critério médico, preferencialmente próximo às refeições.

DePURA® (colecalfiferol) **7.000 UI**: ingerir, por via oral, 01 a 02 cápsulas por semana ou a critério médico, preferencialmente próximo às refeições.

Doses de tratamento de ataque:

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

DePURA® (colecalfiferol) **7.000 UI**: ingerir, por via oral, 01 cápsula ao dia, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou a critério médico.

DePURA® (colecalfiferol) **50.000 UI**: ingerir, por via oral, 01 cápsula por semana, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou a critério médico.

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 as cápsulas com quantidade suficiente de líquido.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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 superdose 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.

Sinais e Sintomas:

Na hipervitaminose D foram relatados casos de fraqueza, fadiga, dor muscular, polidipsia, poliúria, diminuição do apetite.

A superdose pode levar a hipervitaminose e hipercalcemia (os sintomas de hipercalcemia podem incluir anorexia, sede, náuseas, vômitos, obstipação, dor abdominal, fraqueza muscular, fadiga, a função renal pode ser comprometida em fases precoces (poliúria, polidipsia, noctúria), superdosagem pode causar hipercalcemia crônica, calcificação vascular e dos tecidos moles).

Tratamento:

No caso de intoxicação, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a deficiência de fluidos deve ser compensada.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.8326.0458

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº; 40.796

Registrado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Fabricado por:

Catalent Brasil Ltda.

Avenida Jerome Case, 1277 - Zona Industrial – Sorocaba – SP

CNPJ: 45.569.555/0001-97

Indústria Brasileira

® Marca registrada

IB110520A



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/10/2020.

Anexo B
Histórico de Alteração da 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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2020	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	1000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 30 7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 8 50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 4
10/08/2020	2656073/20-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2019	2641238/19-1	1877 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	11/05/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	1000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 30 7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 8 50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 4
28/05/2019	0473376/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2019	0473376/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2019	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento?	VP/VPS	1000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 30 7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 8 50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 4

							VPS 2. Resultados de eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 9. Reações adversas 10. Superdose		
17/05/2019	0441292/19-3	10461 - ESPECIFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2019	0441292/19-3	10461 - ESPECIFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2019	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	1000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 30 7000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 8 50000 UI CAP MOLE CT BL AL PLAS BCO X 4

DePURA®
colecalciferol (vitamina D3)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido Orodispersível

2000 UI / 7000 UI / 50000 UI

DePURA®

colecalfiferol (vitamina D₃)

APRESENTAÇÕES

DePURA® 2.000 UI - caixa com 30 comprimidos orodispersíveis.

DePURA® 7.000 UI - caixa com 8 comprimidos orodispersíveis.

DePURA® 50.000 UI - caixa com 4 comprimidos orodispersíveis.

USO ORAL. USO ADULTO.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido orodispersível contém

DePURA® (colecalfiferol) 2.000 UI

Colecalfiferol (equivalente a 2.000 UI).....20,0 mg por comprimido orodispersível.

Excipientes: manitol, xilitol, croscarmellose sódica, macrogol (6000), sucralose e Aroma de menta.

DePURA® (colecalfiferol) 7.000 UI

Colecalfiferol (equivalente a 7.000 UI).....70,0 mg por comprimido orodispersível.

Excipientes: manitol, xilitol, croscarmellose sódica, macrogol (6000), sucralose e aroma de menta.

DePURA® (colecalfiferol) 50.000 UI

Colecalfiferol (equivalente a 50.000 UI).....500,0 mg por comprimido orodispersível.

Excipientes: manitol, xilitol, croscarmellose sódica, macrogol (6000), sucralose e Aroma de menta.

1. INDICAÇÕES

DePURA® (colecalfiferol) é um medicamento a base de vitamina D₃ (colecalfiferol), que 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

A *Endocrine Society* e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) sugerem que a concentração desejável de 25(OH)D é de 30ng/mL. Segundo essas sociedades, as concentrações séricas abaixo de 20 ng/mL são classificadas como deficiência, entre 20 e 29 ng/mL como insuficiência e entre 30 e 60 ng/mL como suficiência. Níveis de 25(OH)D de 30ng/mL, em geral, estão relacionados à correção do hiperparatiroidismo secundário, da redução do risco de quedas e fraturas e a máxima absorção de cálcio.

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

Assim, segundo a Diretriz da *Endocrine Society* e da SBEM, nos casos de deficiência de vitamina D, é recomendada a dose de 50.000 UI de colecalfiferol por semana ou 7.000 UI por dia durante seis a oito semanas para adultos, seguido de um tratamento de manutenção de 1.000-2.000 UI por dia^{1,2}. De acordo com Ish-Shalom et al., a vitamina D pode ser administrada com frequência de dosagem diária, semanal ou mensal sem diferenças. Pacientes que usam anticonvulsivantes, corticoides, antifúngicos e antirretrovirais podem necessitar de dose de manutenção duas a três vezes maior que a recomendada a pessoas saudáveis de mesma idade e o tratamento deve ser individualizado nesses pacientes³.

Takács et al., avaliaram sessenta e quatro indivíduos adultos com deficiência de vitamina D (25(OH)D<20 ng/mL) em ensaio clínico multicêntrico controlado, randomizado, aberto e com 3 meses de duração quanto ao perfil comparativo de eficácia e segurança de 1.000 UI/dia, 7.000 UI/semana e 30.000 UI/mês de vitamina D₃. As respostas de dose para o aumento da vitamina 25(OH)D sérica foram estatisticamente equivalentes para cada um dos três grupos. O tratamento de indivíduos com doses selecionadas restaurou valores de 25(OH)D para níveis acima de 20 ng/mL em todos os grupos. O tratamento com frequência de administração distinta de vitamina D₃ não apresentou diferenças nos parâmetros de segurança. As administrações diárias, semanais e mensais de equivalente diário de 1.000 UI de vitamina D₃ proporcionam perfis de eficácia e segurança iguais⁴.

Uma equipe internacional de pesquisadores analisou os resultados de oito estudos, através de uma metanálise (n=2.426) para prevenção de quedas, a fim de avaliar a efetividade da Vitamina D na prevenção de quedas entre indivíduos a partir de 65 anos. Os resultados mostraram que os benefícios do tratamento com Vitamina D na prevenção de quedas dependiam da dose adotada. A dose diária de 700 UI a 1.000UI de Vitamina D reduziu a incidência de quedas em 19% a 26%. Esse efeito foi observado independentemente da idade, tipo de moradia ou suplementação adicional com cálcio. O tratamento com Vitamina D não reduziu as quedas nas doses inferiores a 700 UI/dia. Para reduzir o risco de queda, recomenda-se uma dose diária de, pelo menos, 700 UI a 1.000 UI de Vitamina D⁵. Resultados semelhantes foram observados por Kalyani et al., em uma revisão sistemática e metanálise (n=18.068), onde foi observada uma diminuição de 14% na incidência de queda em idosos sob tratamento com Vitamina D. O regime posológico foi variado, sendo que as administrações poderiam ser diárias (800UI - 1.100UI) ou a cada 4 meses (100.000 UI)⁶.

A utilização de doses mensais de manutenção de 30.000 UI ou 60.000 UI de colecalciferol também é descrita na literatura e pode ser uma opção no tratamento da hipovitaminose D. Tran et al., avaliaram 644 participantes entre 60 a 84 anos que receberam doses mensais de placebo ou 30.000 ou 60.000 UI de vitamina D₃ durante 1 ano. Na linha de base, a média de 25(OH)D foi de 16 ng/mL nos três braços de estudo. A alteração média em 25(OH)D no grupo placebo foi de 0,05 ng/mL, em comparação com as alterações de 8,8 e 14,4 ng/mL nos grupos 30.000 e 60.000 UI, respectivamente⁷.

Referências bibliográficas:

1. Holick MF, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1911-30.
2. Maeda SS, Borba VZC, Camargo MBR, Silva DMW, Bandeira F, Lazaretti Castro M. Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tratamento da hipovitaminose D. Arq Bras Endocrinol Metab 2014;58(5):421-43.
3. Ish-Shalom S, Segal E, Salganik T, Raz B, Bromberg IL, Vieth R. Comparison of daily, weekly, and monthly vitamin D₃ in ethanol dosing protocols for two months in elderly hip fracture patients. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Sep;93(9):3430-5.
4. Takács I, Tóth BE, Szekeres L, Szabó B, Bakos B, Lakatos P. Randomized clinical trial to comparing efficacy of daily, weekly and monthly administration of vitamin D. Endocrine. 2017 Jan;55(1):60-65.
5. Bischoff-Ferrari HA, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2009;339:b3692.
6. Kalyani RR, et al. Vitamin D treatment for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis. J Am Geriatr Soc. 2010;58(7):1299-310.
7. Tran B, Armstrong BK, Carlin JB, Ebeling PR, English DR, Kimlin MG, Rahman B, van der Pols JC, Venn A, Gebiski V, Whiteman DC, Webb PM, Neale RE. Recruitment and results of a pilot trial of vitamin D supplementation in the general population of Australia. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Dec;97(12):4473-80.

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.

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 paratohormônio 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.

Doenças e/ou condições que conduzem a hipercalcemia (por exemplo, nefrocalcinose, mieloma, metástases ósseas, hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, imobilização prolongada acompanhada por hipercalcemia).

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 monitorização é especialmente importante em pacientes com tratamento concomitante com diuréticos tiazídicos (Vide 6. Interações medicamentosas).

DePURA® deve ser usado sob orientação médica em pacientes com:

- História do cálculo renal.
- Comprometimento cardiovascular (a calcemia do indivíduo deve ser monitorada, pois o cálcio pode causar arritmias).

DePURA® deve ser usado com cautela em pacientes com falência renal.

Os níveis de cálcio devem ser monitorados no soro e na urina quando altas doses são administradas.

O conteúdo de **DePURA®** deve ser considerado quando prescrever outros produtos medicinais contendo vitamina D e preparação contendo cálcio. Prescrição de **DePURA®** com outros suplementos de vitamina D deve ser feita sob rigorosa supervisão médica. Nesses casos, os níveis séricos de cálcio deverão ser monitorados (Vide 6. Interações medicamentosas).

A vitamina D3 deve ser usada com precaução em pacientes com cálculos renais.

As concentrações séricas de fosfato devem ser controladas durante a terapia com vitamina D para reduzir o risco de calcificação ectópica em pacientes com comprometimento do metabolismo do cálcio.

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.

A vitamina D3 deve ser usada com cautela em pacientes com hiperlipidemia, devido ao potencial de aumento nos níveis de LDL, descrito na literatura. Pacientes com sarcoidose e doenças granulomatosas tem maior sensibilidade à vitamina D e o uso nesses pacientes deve considerar o risco versus o benefício. 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.

Gravidez e Amamentação

Gravidez

DePURA® pode ser usado durante a gravidez em caso de deficiência de vitamina D. Durante a gravidez, a dose diária não deve exceder as doses diárias recomendadas.

Sobredosagens de vitamina D foram associadas a efeitos teratogênicos em estudos com animais.

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.

Amamentação

DePURA® pode ser usado durante a amamentação sob supervisão médica rigorosa. A vitamina D e seus metabólitos são excretados no leite materno. Isso deve ser considerado quando se dá vitamina D adicional à criança.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Diuréticos tiazídicos reduzem a excreção urinária de cálcio. Devido ao aumento de risco de hipercalcemia, cálcio sérico deve ser monitorado regularmente durante uso concomitante de diuréticos tiazídicos.

Tratamento concomitante com fenitoína ou barbitúricos podem diminuir o efeito de **DePURA®** devido a ativação metabólica.

Os corticosteróides sistêmicos reduzem a absorção de cálcio. Além disso, o efeito da vitamina D pode ser diminuído.

A absorção e, portanto, a eficácia do cetoconazol será diminuída pela ingestão concomitante de **DePURA®**.

O tratamento simultâneo com resinas de troca iônica, como a colestiramina, pode reduzir a absorção gastrointestinal da vitamina D. Portanto, recomenda-se um intervalo de tempo o maior tempo possível entre as ingestões.

O tratamento concomitante com rifampicina pode diminuir o efeito da vitamina D3 devido à ativação metabólica.

O tratamento concomitante com fenitoína ou barbitúricos pode diminuir o efeito de **DePURA®** devido à ativação metabólica.

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 antiepiléticos (ex.: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem aumentar a necessidade de vitamina D3. O uso concomitante de **DePURA®** (colecalfiferol) 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 medicamento em sua embalagem original. Conservar em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Proteger da luz. 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.

DePURA® (colecalfiferol) encontra-se no aspecto de forma redonda, biplano, de cor 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

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

Para abertura da embalagem (blister), puxar as abas que se encontram nas laterais.



A posologia sugerida é:

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

DePURA® (colecalfiferol) **2.000 UI**: tomar 01 comprimido orodispersível (que se desintegra na boca) ao dia ou a critério médico, preferencialmente próximo às refeições.

DePURA® (colecalfiferol) **7.000 UI**: tomar 01 a 02 comprimido (s) orodispersível(s) (que se desintegra(m) na boca) por semana ou a critério médico, preferencialmente próximo às refeições.

Doses de tratamento de ataque:

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

DePURA® (colecalfiferol) **7.000 UI**: tomar 01 comprimido orodispersível (que se desintegra na boca) ao dia, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou a critério médico.

DePURA® (colecalfiferol) **50.000 UI**: tomar 01 comprimido orodispersível (que se desintegra na boca) por semana, preferencialmente próximo às refeições, durante seis a oito semanas ou a critério médico.

DePURA® (colecalfiferol), comprimido orodispersível, deve ser colocado sobre a língua até dissolver. O uso do comprimido orodispersível deve ser feito sem ingestão concomitante de líquidos, imediatamente após retirada do comprimido do blister.

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.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

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 superdose 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.

Sinais e Sintomas:

Na hipervitaminose D foram relatados casos de fraqueza, fadiga, dor muscular, polidipsia, poliúria, diminuição do apetite.

A superdose pode levar a hipervitaminose e hipercalcemia (os sintomas de hipercalcemia podem incluir anorexia, sede, náuseas, vômitos, obstipação, dor abdominal, fraqueza muscular, fadiga, a função renal pode ser comprometida em fases precoces (poliúria, polidipsia, noctúria), superdosagem pode causar hipercalcemia crônica, calcificação vascular e dos tecidos moles).

Tratamento:

No caso de intoxicação, o tratamento deve ser interrompido imediatamente e a deficiência de fluidos deve ser compensada.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.8326.0458

Farm. Resp.: Ricardo Jonsson

CRF-SP nº; 40.796

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

Indústria Brasileira

® Marca registrada

IB110520A



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/10/2020.

Anexo B
Histórico de Alteração da 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. expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
16/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2020	Gerado no momento do peticionamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/10/2020	VPS 1. INDICAÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	2000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 30 7000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 8 50000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 4
10/08/2020	2656073/20-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2019	2641238/19-1	1877 - ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	11/05/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	2000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 30 7000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 8 50000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 4
28/05/2019	0473376/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2019	0473376/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/05/2019	VP 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 6. Como devo usar este medicamento?	VP/VPS	2000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 30 7000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 8 50000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 4

							9. O que fazer se alguém usar uma quantidade maior do que a indicada deste medicamento? VPS 2. Resultados de eficácia 4. Contraindicações 5. Advertências e precauções 6. Interações medicamentosas 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas 10. Superdose		
17/05/2019	0441292/19-3	10461 - ESPECIFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	17/05/2019	0441292/19-3	10461 - ESPECIFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	16/05/2019	VERSÃO INICIAL	VP/VPS	2000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 30 7000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 8 50000 UI COM ORODISP CT BL AL AL X 4