

Gran-D
(coleciferol)

Comprimidos revestidos
22.400 U.I.

Cristália Prod. Quím. Farm. Ltda.

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Gran-D
colecalfiferol (vitamina D₃)

FORMA FARMACÊUTICA:

Comprimidos revestidos

APRESENTAÇÃO:

Embalagem contendo 1 comprimido revestido de 22.400 UI

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

colecalfiferol 22.400 (UI)
(equivalente a 560 mcg de colecalfiferol).

Excipientes qsp. 1 comprimido revestido

Excipientes (lactose monoidratada, povidona, crospovidona, estearil fumarato de sódio, hipromelose, dióxido de titânio, macrogol, talco)

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Gran-D é indicado para prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea (perda dos minerais do osso), como osteopenia e osteoporose em adultos e idosos, e em mulheres na pré e pós-menopausa; no raquitismo (depósito deficiente de cálcio nos ossos durante o crescimento); na osteomalácia (alteração do depósito de minerais nos ossos); e na redução do risco de quedas e fraturas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A vitamina D tem benefícios esqueléticos e extra-esqueléticos. Pacientes com níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25-(OH)D) menores que 50 nmol/L, têm *turnover* ósseo aumentado, perda óssea e, possíveis defeitos de mineralização, sendo prejudiciais para a saúde óssea em comparação com pacientes com níveis maiores do que 50 nm/L. A *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis* (ESCEO) recomenda que idosos ou mulheres na pós-menopausa com valores inferiores a 50 nmol/L devam receber 800 a 1000 UI/dia de vitamina D, a fim de atingir níveis acima desse limiar. Os pacientes osteoporóticos com níveis inferiores a 50 nmol/L também devem receber doses entre 800 e 1000 UI/dia.¹

Em revisão bibliográfica realizada para avaliar a incidência de fraturas não-vertebrais e de quadril, foram analisados dados de 11 estudos randomizados, controlados, duplo-cegos de uso oral de vitamina D (diariamente, semanalmente ou a cada 4 meses), com ou sem cálcio, em comparação com placebo ou somente cálcio em pessoas com 65 de idade ou mais. Foram incluídas 31.022 pessoas (idade média, 76 anos; 91% mulheres) com 1111 fraturas de quadril e 3770 fraturas não-vertebrais. Os participantes que foram aleatoriamente designados para receber vitamina D, em comparação com o grupo controle, tiveram uma redução não significativa de 10% no risco de fratura de quadril (*hazard ratio*, 0,90; IC 95%, 0,80 a 1,01) e uma redução de 7% no risco de fratura não-vertebral (*hazard ratio*, 0,93; IC 95%, 0,87 a 0,99). Por quartis de consumo real, a redução no risco de fratura foi mostrada apenas no nível mais alto de consumo (mediana de 800 UI por dia; variação de 792 a 2000), com uma redução de 30% no risco de fratura de quadril (*hazard ratio*, 0,70). IC 95%, 0,58 a 0,86) e uma redução de 14% no risco de qualquer fratura não vertebral (*hazard ratio*, 0,86; IC 95%, 0,76 a 0,96). Conclui-se que altas doses de vitamina D (≥ 800 UI por dia) podem reduzir o risco de fratura de quadril e fraturas não-vertebrais em pessoas com 65 anos de idade ou mais.²

A deficiência de vitamina D é uma das principais causas de osteomalacia. A Portaria nº 451, de 29 de abril de 2016 do Ministério da Saúde que Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia recomenda esquemas de administração de doses de tratamento de vitamina D que podem variar de acordo com a

idade do paciente, sua resposta clínica e laboratorial. Para adultos podem ser administradas doses semanais de 50.000 UI por 6 a 12 meses, seguidas de dose de reposição de 2.000 UI/dia. Além disso, doses adequadas de cálcio e exposição solar devem ser orientadas.³

Um estudo de biodisponibilidade buscou avaliar a absorção de colecalciferol 22.400 UI, comprimidos revestidos com 18 voluntários sadios (7 mulheres e 11 homens, com idade maior que 18 anos e IMC entre 18.5 e 30.0 kg/m²) em duas fases em jejum. Em cada fase, uma dose única do comprimido revestido foi administrada e amostras de sangue foram colhidas nos seguintes tempos: -24,0, -12,0, -6,00 horas, e 5 minutos antes da administração do medicamento que se seguiram às 2,00, 4,00, 6,00, 8,00, 9,00, 10,0, 11,0, 12,0, 13,0, 14,0, 15,0, 16,0, 18,0, 20,0, 24,0, 30,0, 36,0, 48,0, 72,0, 96,0, 120 e 144 horas após. As fases foram separadas por um período de 21 dias. Os seguintes parâmetros farmacocinéticos foram calculados: área sob a curva (AUC_{0-t}, AUC_{0-inf}); concentração plasmática máxima (C_{máx}); área residual; tempo para C_{máx} (T_{máx}); meia-vida (T_{1/2}) e constante de eliminação (K_{el}). Além disso, eventos adversos e avaliações laboratoriais de interesse.

Os resultados levaram em conta a substância endógena (colecalciferol e 25-hidroxicolecalciferol), e os dados foram corrigidos em relação aos valores basais apenas para ignorar os níveis basais no cálculo da meia-vida de eliminação, de modo a não introduzir um viés.

Os parâmetros farmacocinéticos foram calculados com base nas concentrações totais plasmáticas e nas concentrações plasmáticas subtraídas dos valores basais, conforme apropriado. A formulação foi bem tolerada e não foram observados efeitos adversos significativos. O estudo foi considerado adequado para a caracterização farmacocinética do colecalciferol. Os parâmetros farmacocinéticos para o 25-hidroxicolecalciferol foram AUC 0-t, C max e T max. A área residual média foi inferior a 20% para todas as administrações, indicando que a duração da amostragem era suficiente para colecalciferol.⁴

Referências Bibliográficas

1. Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, Bruyère O, Cooper C, Kanis JA, et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Curr Med Res Opin* 2013 Apr;29(4):305-13.
2. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of Vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl Med*. 2012 July; 367:40-9.
3. BRASIL. Portaria nº 451, de 29 de abril de 2016. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Raquitismo e Osteomalácia. Ministério da Saúde. 2016: 1-11.
4. Project No. 130005. Open-Label, 2-Way Replicated Comparative Bioavailability Study of Cholecalciferol 22400 IU Film-Coated Tablet Following a 22400 IU Dose in Healthy Subjects Under Fasting Conditions. Tecnimede, Sociedade Tecnico-Medicinal S.A, 2013.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O colecalciferol (vitamina D₃) é importante para a homeostase do cálcio e para a saúde do esqueleto. A sua função principal é aumentar a eficiência da absorção de cálcio a partir do intestino delgado. A vitamina D também melhora a absorção do fósforo do intestino delgado distal. A absorção adequada de cálcio e fósforo do intestino é importante para a mineralização óssea adequada.

A segunda função principal da vitamina D é o envolvimento na maturação de osteoclastos, que reabsorvem o cálcio a partir dos ossos. A presença da bile é essencial para a absorção intestinal adequada; a absorção pode estar diminuída em doentes com diminuição da absorção dos lipídios. Adicionalmente, a vitamina D tem outras funções importantes em tecidos não primariamente relacionados com o metabolismo mineral. Um exemplo é o sistema hematopoiético, em que a vitamina D afeta a diferenciação e a proliferação celular. A vitamina D participa também no processo de segregação de insulina. O metabólito ativo da vitamina D, 1,25 (OH)₂D, regula a transcrição de um grande número de genes através da ligação a um fator de transcrição, o receptor da vitamina D (RVD). Ainda, os efeitos extra esqueléticos da vitamina D também são relevantes, uma vez que envolvem entre outros, o sistema nervoso central e a função cognitiva, o sistema imunitário e as doenças autoimunes, o risco de câncer, o risco de infecções e o risco de acontecimentos cardiovasculares.

A radiação UV-B na pele desencadeia a fotólise do 7-desidrocolesterol (provitamina D₃) em pré-vitamina D₃ nas membranas plasmáticas dos queratinócitos da pele. Uma vez formada na pele, a pré-vitamina D₃ é rapidamente convertida em vitamina D₃ pela temperatura cutânea. A vitamina D₃ da pele e a vitamina D proveniente da dieta alimentar são submetidas a duas hidroxilações: primeiro no fígado, para 25(OH)D, e depois no rim para a sua forma biologicamente ativa, o 1,25[OH]₂D. O 1,25[OH]₂D estabelece ligação de elevada afinidade com o RVD e

desencadeia o aumento da absorção intestinal de cálcio e fósforo. Adicionalmente, a vitamina D é envolvida na formação, reabsorção e mineralização ósseas e na manutenção da função neuromuscular. O 1,25[OH]2D em circulação promove a redução dos níveis da PTH diretamente pela diminuição da atividade da paratireoide e indiretamente pela diminuição dos níveis de cálcio. O 1,25[OH]2D regula o metabolismo ósseo em parte por interação com o RVD nos osteoblastos e com liberação de sinais bioquímicos, originando a formação de osteoclastos maduros. Os osteoclastos libertam colagenases e ácido clorídrico que dissolvem a matriz libertando cálcio para o sangue.

Quando os níveis de vitamina D são insuficientes, a homeostase do cálcio e do fósforo está comprometida. O organismo responde aumentando a produção de PTH na circulação. O aumento da PTH restaura a homeostase do cálcio através do aumento da sua reabsorção tubular nos rins, do aumento da mobilização de cálcio a partir do osso, e do aumento da produção de 1,25(OH)2D.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Gran-D não deve ser utilizado em pacientes que apresentam hipersensibilidade aos componentes da fórmula. É contraindicado também em pacientes que apresentam hipervitaminose D, hipercalcemia ou osteodistrofia renal com hiperfosfatemia, nefrolitíase, hipercalcúria, hiperparatireoidismo primário, sarcoidose e síndrome de Williams. **Este medicamento contém lactose.**

Este medicamento é contraindicado para crianças.

Gravidez: Categoria de Risco C

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

A vitamina D não deve ser administrada em pacientes com hipercalcemia, nefrolitíase, osteodistrofia renal com hiperfosfatemia ou outras condições que requerem altas doses de vitamina D. Deve ser administrada com cautela em pacientes com insuficiência renal, arteriosclerose e doença cardíaca, que apresentam maior risco de dano ao órgão caso ocorra hipercalcemia, ou quando há uso concomitante de outros suplementos contendo cálcio, vitamina D ou análogos.

Recomenda-se monitorar os níveis de cálcio e fosfato séricos durante o tratamento com vitamina D.

Comprimidos de **Gran-D** contêm lactose monoidratada. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, intolerância à galactose, galactosemia ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Tratamento de longa duração

Durante o tratamento de longa duração com vitamina D, os níveis séricos de cálcio e a função renal devem ser regularmente monitorizados, em particular em pacientes idosos em tratamento concomitante com glicosídeos cardíacos ou diuréticos e em pacientes com elevada propensão a formação de cálculos. Em caso de hipercalcemia ou sinais de comprometimento renal, a dose de **Gran-D** deve ser reduzida ou o tratamento descontinuado.

Toxicidade pela vitamina D, incluindo a nefrocalcinose e insuficiência renal, pressão alta e psicose podem ocorrer com o uso prolongado deste medicamento. A hipervitaminose D é reversível com a descontinuação do tratamento ao menos que ocorra dano renal grave. Recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticoides.

Uso pediátrico

Gran-D não deve ser administrado em crianças.

Uso em idosos

Não há 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 adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar.

Gravidez

Os dados relativos ao uso de colecalciferol em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. A dose diária recomendada em mulheres grávidas é 400 U.I., no entanto em mulheres com deficiência em vitamina D poderá ser necessária uma dose mais elevada. Durante a gravidez as mulheres devem seguir as recomendações médicas, uma vez que as suas necessidades em vitamina D poderão variar de acordo com a gravidade da doença ou com a resposta ao tratamento. A hipercalcemia durante a gravidez pode originar disfunções congênicas no feto, assim como hipoparatiroidismo neonatal. No entanto, os riscos para o feto de um hipoparatiroidismo materno não tratado são superiores aos riscos de hipercalcemia devido ao tratamento com vitamina D.

Gravidez: Categoria de Risco C

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

Amamentação

A vitamina D e os seus metabólitos são excretados no leite materno. Os lactentes devem ser rigorosamente monitorizados para evitar hipercalcemia ou a manifestações clínicas de toxicidade por vitamina D, nas mães em tratamento farmacológico com vitamina D. O médico irá avaliar a relação risco benefício da administração de colecalciferol em lactantes.

Efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas

O colecalciferol não tem influência sobre a capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas.

Anormalidades das gorduras do sangue

Efeitos dislipidêmicos (alteração do metabolismo das gorduras) do colecalciferol, caracterizados pela redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol, têm sido observados quando as vitaminas são administradas isoladas em mulheres pós-menopausadas.

Este medicamento contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vitamina A: a vitamina A pode antagonizar as ações da vitamina D.

Magnésio: o aumento do magnésio plasmático aumenta a secreção de paratormônio (PTH), que estimula a síntese de 1,25(OH)2D (calcitriol ou 1,25-di-hidroxitamina D - forma ativa). Por outro lado, a deficiência em magnésio pode resultar na deficiente secreção de PTH seguida de hipocalcemia e redução da concentração sérica de 1,25(OH)2D.

Fármacos antiepiléticos: carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona podem aumentar a necessidade em vitamina D, através do aumento da metabolização da vitamina D e da redução da absorção de cálcio.

Rifampicina e isoniazida: podem aumentar o metabolismo da vitamina D e reduzir a sua eficácia.

Glicosídeos cardíacos (digitálicos): a hipercalcemia pode aumentar a toxicidade dos glicosídeos cardíacos durante o tratamento com cálcio e vitamina D. Os doentes devem ser monitorizados com avaliação regular do eletrocardiograma (ECG) e dos níveis séricos de cálcio.

Corticosteroides sistêmicos: podem antagonizar o efeito da vitamina D e desta forma, reduzir a absorção de cálcio. Poderá ser necessário aumentar a dose de colecalciferol. O uso concomitante de glicocorticoides pode diminuir o efeito da vitamina D.

Agentes citotóxicos (actinomicina) e agentes antifúngicos (benzimidazóis): interferem com a atividade da vitamina D inibindo a conversão da 25-hidroxitamina D (calcidiol - [25(OH)D]) em 1,25-dihidroxitamina D pela enzima renal 25-hidroxitamina D-1-hidroxilase.

Diuréticos tiazídicos: aumentam a reabsorção tubular de cálcio e podem aumentar o efeito hipercalcêmico de elevadas doses de vitamina D.

Resinas de permuta iônica/ orlistat: o tratamento com resinas de permuta iônica como a colestiramina ou laxantes (ex.: óleo de parafina) pode reduzir a absorção gastrointestinal de vitamina D.

Fármacos como o orlistat, indicado no tratamento da obesidade, e a colestiramina, indicada na redução dos níveis de colesterol, podem reduzir a absorção de vitamina D.

Hidróxido de alumínio: os análogos da vitamina D podem aumentar a concentração sérica de hidróxido de alumínio.

Sais de cálcio: podem aumentar o potencial tóxico dos análogos da vitamina D.

Danazol: pode elevar o efeito hipercalcêmico dos análogos de vitamina D.

Óleo mineral: pode diminuir a concentração sérica dos análogos de vitamina D.

Multivitaminas / Minerais (com vitaminas A, D, E, K, folato, ferro) / Análogos da vitamina D: tem efeito aditivo e podem aumentar o potencial tóxico da vitamina D.

Sucralfato: os análogos da vitamina D podem aumentar a concentração sérica de sucralfato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em sua embalagem original. Conservar o produto em temperatura ambiente (entre 15 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.

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

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

Características físicas: Comprimidos revestidos brancos, oblongos e convexos, gravados com um "V3" em um dos lados

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Via oral. Uso adulto.

Um comprimido (22.400 U.I.) a cada 28 dias (equivalente a 800 U.I./dia).

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, sempre a critério médico.

Populações especiais

Pacientes com insuficiência hepática

Não é conhecida a necessidade de efetuar ajustes de dose em pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes com insuficiência renal

O colecalciferol deve ser administrado com precaução e conforme recomendação médica em pacientes com doença renal, especialmente em pacientes com insuficiência renal grave.

Modo de Usar

Os comprimidos devem ser administrados oralmente, inteiros, com água. A duração do tratamento dependerá da indicação, da gravidade da doença e da resposta do paciente ao tratamento.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas ao medicamento estão apresentadas de acordo com a Classificação Sistema/Órgão e listadas por frequência, utilizando a seguinte convenção: muito comum (> 1/10); comum (> 1/100, < 1/10); incomum (> 1/1.000, < 1/100); rara (> 1/10.000, < 1/1.000); muito rara (< 1/10.000), desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

Reações comuns (>1/100 e <1/10): dislipidemia (diminuição dos níveis de HDL e aumento de LDL); urolitíase; desconforto epigástrico.

Reações incomuns (≥ 1/1.000 e <1/100): hipercalcemia e hipercalcúria.

Reações raras (≥ 1/10.000 e <1/1.000): prurido, exantema e urticária.

Reações adversas com frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis): sintomas relacionados à hipercalcemia em casos de hipervitaminose D: diarreia; obstipação; náuseas; vômitos; anorexia;

poliúria; polidipsia; noctúria; sensação de fraqueza; fadiga; cefaleia; transtornos mentais; proteinúria; insuficiência renal; calcificação em tecidos moles nos rins (nefrolitíase e/ou nefrocalcinose), coração, vasos e pele; aumento da pressão arterial; arritmias cardíacas; piora dos distúrbios gastrointestinais; pancreatite; psicose.

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.

Em vários estudos clínicos que avaliaram a segurança de doses elevadas de vitamina D, alguns de longo termo, os efeitos indesejáveis reportados foram raros e não se observaram casos de toxicidade. A consequência mais grave resultante de superdose aguda ou crônica é a hipercalcemia devida à toxicidade da vitamina D. Os sintomas podem incluir arritmia cardíaca, náuseas, vômitos, anorexia, obstipação, polidipsia, poliúria, desidratação, hipercalemiúria com formação de cálculos renais, nefrocalcinose, fraqueza muscular, apatia, debilidade ou alterações da consciência, entre outros. Adicionalmente, a superdose crônica pode resultar na calcificação dos vasos e dos tecidos. Os sintomas e dados disponíveis associados a intoxicação com vitamina D estão relacionados com a concentração sérica de cálcio e a duração da hipercalcemia. Em doentes com intoxicação pela vitamina D verificam-se usualmente hipercalcemia, níveis séricos de fósforo normais ou elevados, níveis normais ou baixos de fosfatase alcalina, níveis séricos elevados de 25-OHD, baixos níveis de PTH e elevados níveis de cálcio/creatinina na urina.

O tratamento da intoxicação pela vitamina D inclui: descontinuação do tratamento, dieta com baixos níveis de cálcio e fósforo, hidratação intravenosa com soluções salinas, diuréticos de alça, glicocorticoides, calcitonina e bifosfonatos.

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

III – DIZERES LEGAIS

Reg. MS Nº 1.0298.0507

Farm. Resp.: Dr. José Carlos Módolo - CRF-SP Nº 10.446

Registrado por:

CRISTÁLIA – Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda.

Rodovia Itapira-Lindóia, km 14 - Itapira - SP

CNPJ nº 44.734.671/0001-51

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Atlantic Pharma – Produções Farmacêuticas, S.A.

Rua da Tapada Grande, nº 2, Abrunheira

2710-089 Sintra, Portugal

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



RM_0507_02

Anexo B
Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data do Expediente	Nº Expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
03/05/2019	0394307/19-1	10461 ESPECÍFICO- Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	Inclusão Inicial de texto de bula	VPS	Embalagem contendo 1 comprimido revestido de 22.400 UI
21/07/2020	2377382/20-1	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC 60/12	----	----	----	----	7. Cuidados de armazenamento do medicamento	VPS	Embalagem contendo 1 comprimido revestido de 22.400 UI
19/04/2021	Pendente	10454 ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula - RDC	----	----	----	----	9. Reações Adversas (VigiMed)	VPS	Embalagem contendo 1 comprimido revestido de 22.400 UI