

Natulab

DVITERD3

Natulab Laboratório S.A.

Cápsulas moles
5.000UI/ 7.000UI/ 10.000UI/50.000UI



I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

DVITERD3

colecalfiferol (Vitamina D₃)

APRESENTAÇÕES

Sem apresentações comercializadas.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

DVITERD3 5.000U.I. contém:

colecalfiferol (equivalente a 5.000U.I.)..... 5,00mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula

mole

(triglicerídeos de cadeia média, dextroalfatocoferol, gelatina, sorbitol, glicerol, água purificada, corantes amarelo de quinolina, vermelho allura 129 e dióxido de titânio).

DVITERD3 7.000U.I. contém:

colecalfiferol (equivalente a 7.000U.I.)..... 7,00mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula

mole

(triglicerídeos de cadeia média, dextroalfatocoferol, gelatina, sorbitol, glicerol, água purificada, corantes amarelo de quinolina, vermelho allura 129 e dióxido de titânio).

DVITERD3 10.000U.I. contém:

colecalfiferol (equivalente a 10.000U.I.)..... 10,00mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula mole

(triglicerídeos de cadeia média, dextroalfatocoferol, gelatina, sorbitol, glicerol, água purificada, corantes vermelho allura 129, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho).

DVITERD3 50.000U.I. contém:

colecalfiferol (equivalente a 50.000U.I.)..... 50,00mg

excipientes q.s.p. 1 cápsula

mole

(triglicerídeos de cadeia média, dextroalfatocoferol, gelatina, sorbitol, glicerol, água purificada, corantes Verde rápido 143, corante vermelho 33 e dióxido de titânio).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

DVITERD3 é um medicamento à base de colecalfiferol (vitamina D₃), indicado para prevenção e tratamento auxiliar na desmineralização óssea, prevenção e tratamento do raquitismo, osteomalácia e prevenção no risco de quedas e fraturas.



2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A deficiência de vitamina D é definida por um nível sérico de 25 (OH) D <50 nmol/L (<20 ng/mL) e insuficiência de vitamina D como 25 (OH)D <75 nmol/L (<30 ng/mL). Condição também observada em crianças e adultos jovens com pouca exposição à luz solar e que têm a pigmentação da pele aumentada. Pessoas de meia-idade e idosos possuem alto risco, devido à ingestão pobre de alimentos com vitamina D, exposição solar inadequada e a diminuição da síntese de vitamina D que ocorre com o aumento da idade. A quantidade suficiente de vitamina D melhora a força muscular e diminui o risco de quedas.¹

Raquitismo

Fatores de risco para deficiência de vitamina D e de raquitismo em crianças incluem a amamentação, sem a suplementação de vitamina D, a pigmentação da pele, e deficiência maternal de vitamina D. Há relatos de que as crianças de todas as idades têm alto risco de deficiência ou insuficiência de vitamina D e suas consequências insidiosas para a saúde. Os efeitos deletérios do raquitismo no crescimento e desenvolvimento dos ossos, incluindo os efeitos potenciais sobre o desenvolvimento do pico de massa óssea e a densidade óssea.²

Osteoporose

Durante 2 anos, Adams et al. (1999) acompanharam 118 pacientes com osteopenia ou osteoporose. Em 18 pacientes, os níveis de 25(OH)D estavam muito baixos (<14ng/mL). Doze desses pacientes foram submetidos a um tratamento com 50.000U.I. de vitamina D, duas vezes por semana durante 5 semanas. Esse tratamento promoveu um aumento significativo dos níveis de 25(OH)D (+24,3±16,9ng/mL; p<0,001). O tratamento foi associado a um aumento de 4-5% na densidade mineral óssea na coluna lombar (p<0,001) e no fêmur (p=0,003), indicando que a suplementação de vitamina D promove rápido aumento da densidade óssea, em pacientes com hipovitaminose.³

Gravidez

O estudo de Wagner et al. (2013) avaliou se a dose de 4.000 U.I. /d (vs 2.000U.I. /d) de vitamina D durante a gravidez é segura e mantém os níveis de 25(OH)D materno/neonatal de uma forma dependente da dose. Um total de 257 mulheres grávidas, entre 12 e 16 semanas de gestação participaram do estudo. A randomização para 2.000 vs 4.000U.I. /d seguiu o período de 1 mês de 2.000U.I. /d. As participantes foram monitoradas quanto à hipercalcúria, hipercalcemia e níveis circulantes de 25(OH)D. A suplementação materna com vitamina D 2.000 e 4.000U.I. /d durante a gravidez melhorou o estado materno/neonatal da vitamina D.⁴

Prevenção de quedas e fraturas

Há um interesse crescente no papel da vitamina D na prevenção de queda, relacionando-se à função e ao contrapeso do músculo. Uma declaração de consenso da Sociedade Americana de Geriatria recomenda 1.000 a 4.000U.I./dia de suplementos de vitamina D para a prevenção de quedas em idosos. Ginde et al. (2016) avaliaram a eficácia e a segurança da suplementação com vitamina D para a prevenção da infecção respiratória aguda (IRA) em idosos residentes em instituições para idosos. Os participantes foram randomizados para um dos dois grupos de dose de vitamina D: dose alta (equivalente a 3.000-4.000U.I./d) ou dose padrão (equivalente a 400-



1.000U.I./d). Com base na revisão institucional e nas recomendações, todos os participantes do ensaio receberam pelo menos 400 U.I./dia de vitamina D para atenderem o Instituto de Referência Dietética. Os autores demonstraram que os idosos que utilizaram doses elevadas mensais tiveram uma incidência de IRA 40% menor durante 12 meses de seguimento, comparados aos que receberam vitamina D em dose padrão.⁵

Referências:

- 1 - HOLICK, M. F. *Optimal vitamin D status for the prevention and treatment of osteoporosis*. Drugs Aging. 2007.
- 2 - HOLICK, M.F.; BINKLEY, N.C.; BISCHOFF-FERRARI, H.A.; GORDON, C.M.; HANLEY, D.A.; HEANEY, R.P., MURAD, M.H.; WEAVER, C.M. *Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab. 2011 Jul; 96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6.
- 3 - ADAMS, J. S. et al. *Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density*. J Clin Endocrinol Metab. 1999 Aug; 84(8):2729-30.
- 4 - WAGNER, C. L.; MCNEIL, R.; HAMILTON, S. A.; WINKLER, J.; RODRIGUEZ, C. C.; WARNER, G; BIVENS, B.; DAVIS, D. J.; SMITH, P. G.; MURPHY, M.; SHARY, J, R.; HOLLIS, B. W. *A randomized trial of vitamin D supplementation in 2 community health center networks in South Carolina*. Am J Obstet Gynecol 2013;208:137.e1-13.
- 5 - GINDE, A. A.; BLATCHFORD, P.; BREESE, K.; ZARRABI, L.; LINNEBUR, S. A.; WALLACE, J. I., SCHWARTZ, R. S. *High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial*. J. Am. Geriatr. Soc. 2016.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

A vitamina D atua regulando positivamente a homeostasia do cálcio. A 1,25(OH)₂D (forma ativa da vitamina D) ao formar um complexo com o seu receptor nuclear (VDR), ativa uma cascata de interações moleculares que modulam a transcrição de genes específicos gerando os efeitos biológicos.

A ação mais bem estabelecida da vitamina D é a regulação da homeostasia do cálcio. A 1,25(OH)₂D favorece a absorção intestinal e a retenção renal deste íon (aumento dos níveis circulantes) e estimula a reabsorção óssea. Através deste mecanismo, garante a mineralização óssea adequada, além de outras funções dependentes de cálcio.¹

Farmacocinética

A vitamina D₃ é absorvida no intestino delgado, incorporada aos quilomícrons e levada por estes ao fígado. A partir deste momento, o metabolismo é igual ao da vitamina D₃ sintetizada pela pele (durante a exposição solar, tanto na derme quanto na epiderme, o 7-deidrocolesterol absorve a radiação UVB sendo convertido em pré-vitamina D₃, uma vez formada, a pré-vitamina D₃, sob indução térmica, forma homodímeros em aproximadamente 24 horas, transformando-se em vitamina D₃, a exposição solar adicional converte a pré-vitamina D₃ e a vitamina D₃ em foto-produtos biologicamente inativos).² A vitamina D₃ é armazenada no fígado e tecido adiposo. No fígado, é convertida em 25-hidroxivitamina D (25OHD₃) denominada calcidiol, pela hidroxilação no carbono 25, mediada pela enzima D₃-25-hidroxilase (25-OHase), no retículo endoplasmático

Natulab

das células hepáticas. Aproximadamente, 75% da vitamina D circulante é convertida a 25(OH)D₃ em sua primeira passagem pelo fígado.³ A enzima 25(OH)1 α -hidroxilase (1 α -OHase) converte a 25(OH)D₃ em 1 α ,25-dihidroxitamino D (1,25(OH)₂D), denominada calcitriol, que é a forma ativa deste hormônio. Experiências laboratoriais demonstraram a expressão da 25(OH)1 α -hidroxilase em tecidos não-renais e, portanto, a síntese de 1,25(OH)₂D em áreas não-renais. A ação hormonal da vitamina D está envolvida na regulação da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo, mas potencialmente também tem funções no metabolismo extra mineral através da ativação de receptores extra renais de vitamina D (RVD). A vitamina D absorvida circula no sangue em associação com a proteína de ligação da vitamina D, uma α -globulina específica. A vitamina D tem início de ação de 2 a 6 h, após administração e desaparece do plasma com meia-vida de 19 a 48 h. Após múltiplas doses, a ação perdura por até 6 meses. A principal via de excreção da vitamina D é a bile; apenas um pequeno percentual da dose administrada é encontrado na urina. O melhor indicador clínico dos níveis de vitamina D é a mensuração da concentração plasmática de 25(OH)D.⁴

Dados de segurança pré-clínica

O Institute of Medicine – IOM recomenda não ultrapassar a dose de 4.000U.I., mas em uma revisão sistemática feita por Hathcock et al. (2007), foi evidenciada ausência de toxicidade em ensaios clínicos conduzidos com adultos saudáveis utilizando a vitamina D em doses iguais ou maiores a 10.000U.I. Os autores sugerem que tal dosagem é segura e não está relacionada ao surgimento de reações adversas.⁵ Uma superdose tóxica de vitamina D é uma possibilidade real, embora, em geral, isso represente a ingestão diária de uma dose igual ou superior a 40.000U.I. da vitamina por período prolongado.⁶ Dezoito indivíduos com fibrose cística (FC) participaram do estudo, recebendo tratamento de 700.000U.I., dividido em 14 dias (50.000U.I./dia) e nenhum deles apresentaram valores considerados altos de 25(OH)D (100–150mg/mL) ou tóxicos (>150ng/mL). Os resultados demonstram que doses elevadas de vitamina D constituem uma estratégia eficaz para atingir níveis terapêuticos de 25(OH)D em crianças e adultos jovens com FC.⁷ Em pacientes com deficiência, a reposição rápida de vitamina D é obrigatória, pois necessitam receber bisfosfonatos intravenosos pós-fratura. Indivíduos com osteomalácia ou miopatia secundária à deficiência de vitamina D também necessitam de rápida reposição. Em contrapartida, em indivíduos cujo risco de fratura é menor ou em quem os níveis da vitamina D são incertos, o tratamento pode ser gerenciado de forma satisfatória com 50.000U.I. mensais.⁸ Estudos em pacientes com câncer de mama com metástases ósseas, o tratamento com 10.000U.I. de vitamina D, diariamente, durante 4 meses, não apresentou efeitos tóxicos. A toxicidade esperada, em termos de aumento na excreção urinária de cálcio e conseqüente risco de nefrocalcinose, não foi observada. Cinco por cento dos pacientes apresentaram hipercalemia. No entanto, os mesmos já possuíam quadros de hiperparatiroidismo antes do tratamento.¹ Em um estudo de nove meses de duração, aleatorizado, duplo-cego, controlado por placebo e que incluiu 686 mulheres ambulatoriais com mais de 70 anos, os participantes receberam, por via oral, colecalciferol na dose de 150.000U.I. a cada 3 meses (n=353) ou placebo (n=333). O tratamento se mostrou seguro nessa dose, o que foi evidenciado pela ausência de eventos adversos relacionados.⁹ Em estudo realizado com 18 crianças (média de idade = 7.3 \pm 4.4 anos) de Ushuaia (sul da Argentina), o tratamento com 100.000U.I. em dose dupla, com intervalo de 3 meses entre elas, se mostrou completamente seguro, o que foi demonstrado pela ausência de eventos adversos.¹¹ Estudos com homens adultos que receberam 10.000U.I. de vitamina D/dia por mais de 5 meses não demonstraram sinais de toxicidade. A maioria dos estudos sugere que a



intoxicação apenas ocorre quando doses superiores a 10.000U.I. de vitamina D/dia são administradas durante vários meses a anos, correspondendo a níveis plasmáticos de 25(OH)D >150ng/mL¹⁰.

Referências:

- 1- KULIE T, GROFF A, REDMER J, HOUNSHELL J, SCHRAGER S. *Vitamin D: an evidence-based review*. J Am Board Fam Med. 2009 Nov-Dec;22(6):698-706
- 2- HOLICK, MF. Vitamin D. Em: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC, editores. *Modern nutrition in health and Disease*. 19. ed. Filadélfia: Lippincott Williams & Wilkins. p 329-45; 1999.
- 3- HOLICK MF. *Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease*. Am J Clin Nutr 2004;80(6):1678S-1688S.
- 4- MILLER WL, & PORTALLE AA. *Genetics of vitamin D biosynthesis and its disorders*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2001 Mar;15(1):95-109.
- 5- HATHCOCK, J.N. et al. *Risk assessment for vitamin D*. Am J Clin Nutr. 2007; 85(1):6-18.
- 6- HOLICK, M. *Ressurrection of vitamin D deficiency and rickets*. J Clin Invest. 2006;116(8):2062-72.
- 7- BISCHOFF-FERRARI, H. A., et al. *Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis*. JAMA. 2004, 291(16):1999-2006.
- 8- BACON, C. J. et al. *High-dose oral vitamin D3 supplementation in the elderly*. Osteoporos Int. 2009; 20(8):1407-15.
- 9- GLENDENNING, P. et al. *Effects of three monthly oral 150,000 U.I. cholecalciferol supplementation on falls, mobility and muscle strength in older postmenopausal women: a randomised controlled trial*. J Bone Miner Res. 2012; 27(1):170-6.
- 10- TAU, C. et al. *Twice single doses of 100,000 U.I. of vitamin D in winter is adequate and safe for prevention of vitamin D deficiency in healthy children from Ushuaia, Tierra Del Fuego, Argentina*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2007; 103(3-5):651-4.

4. CONTRAINDICAÇÕES

DVITERD3 é contraindicado quando houver hipersensibilidade comprovada a colecalciferol, ergocalciferol, metabólitos da vitamina D, como calcitriol ou a qualquer um dos componentes da fórmula. É contraindicado também para pacientes que apresentam hipercalcemia, hipervitaminose D, calcificação metastática e osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 12 anos de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

DVITERD3 deve ser usado com cuidado pelos pacientes que apresentam arteriosclerose e condições cardíacas (devido a exacerbação em potência relacionada aos efeitos hipercalcêmicos persistentes durante o uso terapêutico), hiperlipidemia (devido ao aumento em potência dos níveis de LDL), hiperfosfatemia (devido ao risco de calcificação metastática; tornar normais os níveis de fosfato antes do início da terapia), hepatopatia (devido a absorção reduzida, podendo requerer doses maiores), insuficiência renal (devido a potencial exacerbação da nefropatia relacionada aos efeitos hipercalcêmicos), sarcoidose e outras doenças granulomatosas (devido ao



aumento em potência da sensibilidade ao colecalciferol). Uso concomitante de produtos contendo cálcio, outras preparações contendo vitamina D ou seus análogos ou diuréticos tiazídicos, pois podem aumentar o risco de hipercalcemia. Em caso de hipervitaminose D, recomenda-se administrar dieta com baixa quantidade de cálcio, grandes quantidades de líquido e se necessário glicocorticóides. Evitar doses excessivas, pois pode ocasionar hipercalcemia potencialmente teratogênica. 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. No tratamento com colecalciferol (vitamina D) deve-se realizar a monitorização constante dos níveis séricos de cálcio e de fosfato.

Gravidez e lactação:

Categoria de risco A. Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não evidenciou risco para o feto no primeiro trimestre da gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores. Avaliou-se que a dose de 4.000U.I./dia de vitamina D durante a gravidez é segura, nos trimestres posteriores, e mantém os níveis de 25(OH)D materna/neonatal, sendo remota a possibilidade de dano fetal. Doses altas podem causar hipercalcemia na lactante e deve-se monitorar a concentração de cálcio sérico.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Durante o tratamento com DVITERD3 não se deve ingerir bebida alcoólica, pois pode aumentar sua toxicidade no fígado. O uso concomitante de cimetidina pode causar redução da concentração sistêmica do colecalciferol. O uso concomitante à fosfenitoína, fenobarbital ou fenitoína pode ocasionar redução da atividade da vitamina D. As substâncias colestiramina e colestipol podem reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis. Os anticonvulsivantes e os barbitúricos podem acelerar a metabolização de vitamina D, reduzindo a sua eficácia. O uso concomitante de produtos contendo cálcio, outras preparações contendo vitamina D ou seus análogos ou diuréticos tiazídicos, pode aumentar o risco de hipercalcemia e de toxicidade do fígado. O uso concomitante de antiácidos contendo magnésio não é recomendado, pois pode resultar em hipermagnesemia. Não há restrições específicas quanto à ingestão simultânea de alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

DVITERD3 deve ser conservado em temperatura ambiente (15 °C a 30 °C), protegido da luz e umidade.

O prazo de validade de DVITERD3 é de 24 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.



Aspecto físico

DVITERD3 apresenta-se como:

DVITERD3 5.000U.I. - Cápsula mole de gelatina, molde oval, cor amarela, contendo solução transparente, livre de material estranho.

DVITERD3 7.000U.I. - Cápsula mole de gelatina, molde oval, cor laranja, contendo solução transparente, livre de material estranho.

DVITERD3 10.000U.I. - Cápsula mole de gelatina, molde oval, cor vermelha, contendo solução transparente, livre de material estranho.

DVITERD3 50.000U.I. - Cápsula mole de gelatina, molde oval, cor roxa, contendo solução transparente, livre de material estranho.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar: DVITERD3 deve ser ingerido por via oral. Pode ser administrado em jejum ou junto de uma das refeições ou ainda, conforme descrito na receita médica.

Adultos: A dosagem varia em uma faixa terapêutica entre 1.000U.I. a 50.000U.I., com doses diárias, semanais ou mensais, dependendo da patologia e do nível sérico de vitamina D, sempre a critério médico, não ultrapassando a dose máxima de 200.000U.I./mês. A resposta ao tratamento com vitamina D é muito variável, portanto, diferentes esquemas posológicos podem ser prescritos, dependendo da resposta do paciente ao tratamento.

Posologia:

Cápsula mole de 5.000U.I.: Ingerir, por via oral, 04 cápsulas por semana.

Cápsula mole de 7.000U.I.: Ingerir, por via oral, 03 cápsulas por semana.

Cápsula mole de 10.000U.I.: Ingerir, por via oral, 02 cápsulas por semana.

Cápsula mole de 50.000U.I.: Ingerir, por via oral, 02 cápsulas por mês.

Doses de 3.000 U.I. / dia, 21.000 U.I. /semana ou 90.000 U.I./mês são eficazes na manutenção dos níveis séricos de 25 (OH)D na variação desejada de 40-60 ng/mL.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações de hipersensibilidade podem ser desenvolvidas e as manifestações clínicas são semelhantes às descritas para os quadros de hipervitaminose D, que é um estado anormal decorrente de ingestão ou administração de quantidades excessivas vitamina D e afeta negativamente os ossos, tecidos moles e rins. Os sintomas mais notáveis de hipervitaminose D são constipação, fraqueza muscular, vômitos, irritabilidade, desidratação e perda de apetite. Com o uso prolongado da vitamina D alterações endócrinas e metabólicas. Manifestações crônicas incluem proteinúria e disfunção renal, calcificação tecidual (nefrolitíase e nefrocalcinose), hipertensão e possivelmente arritmias, piora dos sintomas gastrintestinais, pancreatite e psicose. Efeitos dislipidêmicos, caracterizados por redução dos níveis de HDL e



aumento dos de LDL. Doses relativamente baixas podem produzir toxicidade em crianças hipersensíveis.

Reações comuns ($>0,01\%$ e $\leq 0,1\%$): secura da boca, cefaleia, perda de apetite, náuseas, fadiga, sensação de fraqueza, dor muscular, prurido e perda de peso.

Reações raras ($>0,01\%$ e $\leq 0,1\%$): hipercalcemia, hiperfosfatemia, hipercalcúria, vômitos, dores abdominais, polidipsia, poliúria, diarreias e eventual desidratação.

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

10. SUPERDOSE

A vitamina D quando ingerida em quantidade excessiva pode ser tóxica. Doses diárias de 10.000U.I. a 20.000U.I. em crianças e 60.000U.I. em adultos, podem provocar sintomas tóxicos¹. Na ocorrência de superdosagem, a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte. Doses excessivas de vitamina D podem resultar em sinais e sintomas similares à hipercalcemia idiopática, a qual pode ser causada pela hipersensibilidade de vitamina D². Os sintomas aparecem após 1 a 3 meses de ingestão da dose acima da recomendada, incluem a hipotonia, anorexia, irritabilidade, constipação, polidipsia, poliúria, hipercalcemia e hipercalcúria³. Estenose valvular aórtica e embaçamento da córnea e da conjuntiva podem ocorrer^{4 5}. Quando os sintomas acima citados aparecerem, a ingestão de vitamina D e de cálcio deve ser interrompida. Crianças gravemente afetadas pela alta ingestão de vitamina D podem ser tratadas com hidróxido de alumínio (via oral)⁶. No caso de ingestão de quantidade excessiva, indica-se o encaminhamento do paciente ao serviço médico de emergência para que realize esvaziamento do estômago por lavagem ou indução do vômito.

Referências:

- 1 - MCCULLOUGH, P.; AMEND, J.. *Results of daily oral dosing with up to 60,000 international units (iu) of vitamin D3 for 2 to 6 years in 3 adult males.* J Steroid Biochem Mol Biol. 2017 Oct; 173:308-312. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.009. Epub 2016 dec 21.
- 2 - WOZIKOWSKA, J.; WOJTANOWSKA, H.; KOZUSZKO, K.; SLOWIK, J.; BLAZEWSKA, K.; BALA, G. *A case of idiopathic hypercalcemia (hypersensitivity to vitamin D 3).* Wiad Lek. 1992 Mar; 45(5-6):229-32.
- 3 - FARHAT, A.; MOHAMADZADEH, A.; SAYEDI, S. J.; NOURBAKHS, Z.; REZAEI, M. *A case report of hypervitaminosis D in 2 months old infant.* Iranian Journal of Neonatology. v. 4, n. 2, summer 2013.
- 4 - ORTLEPP, J. R.; HOFFMANN, R.; OHME, F.; LAUSCHER, J.; BLECKMANN, F.; HANRATH, P. *The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis.* Heart. 2001 Jun; 85(6):635-8.
- 5 - GOODMAN, L. S.; GILMAN, A. Goodman. *Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica.* Editores responsáveis: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird; editor-consultor: Alfred Goodman Gilman; tradução: Carla de Mello Vorstatz et al. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, 2003.



6 - FARHAT, A.; MOHAMADZADEH, A.; SAYEDI, S. J.; NOURBAKHSH, Z.; REZAEI, M.
A case report of hypervitaminosis D in 2 months old infant. Article 8, v. 4, Issue 2, Summer
2013, p. 38-40.

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

III - DIZERES LEGAIS

M.S.: 1.3841.0074

Fabricado por:

Colbrás Indústria e Comércio Ltda.

Estrada dos Estudantes, 349

Rio Cotia – Cotia/SP

CEP.: 06707-050

CNPJ.: 00.413.925/0001-64

RESPONSÁVEL TÉCNICO:

Dra. Fernanda Cerveira Ribeiro/ CRF 37.702

Indústria Brasileira

Registrado e comercializado por:

NATULAB LABORATÓRIO S.A.

Rua José Rocha Galvão, Nº 02, Galpão III- Salgadeira

Santo Antônio de Jesus- BA

CEP: 44.444-312

RESPONSÁVEL TÉCNICO:

Olavo Souza Rodrigues CRF/BA 4826

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 17/08/2020.

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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula21	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/09/2020	2959133/20-3	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2020	2959133/20-3	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/09/2020	1º submissão no bulário eletrônico	VP/VPS	DviterD3 5.000UI 7.000UI 10.000UI 50.000 UI Cápsulas moles
29/01/2021	0379039/21-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2021	0379039/21-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/01/2021	DIZERES LEGAIS REAÇÕES ADVERSAS	VP/VPS	DviterD3 5.000UI 7.000UI 10.000UI 50.000 UI Cápsulas moles
02/03/2021	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2021	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/03/2021	APRESENTAÇÕES	VP	DviterD3 5.000UI 7.000UI 10.000UI 50.000 UI Cápsulas moles
04/01/2022	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/01/2022	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/01/2022	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	DviterD3 5.000UI 7.000UI 10.000UI 50.000 UI Cápsulas moles