

1. Denominação do medicamento

VICOMBIL, comprimidos revestidos

2. Composição qualitativa e quantitativa

Retinol 5000 U.I., Ergocalciferol 500 U.I., Acetato de tocoferol 10 mg, Cloridrato de tiamina 3 mg, Riboflavina 2 mg, Cloridrato de piridoxina 3 mg, Cianocobalamina 1 µg, Ácido ascórbico 75 mg, Nicotinamida 20 mg, Ácido fólico 0,2 mg, Pantotenato de cálcio 5 mg (por comprimido revestido).

Excipientes, ver 6.1.

3. Forma farmacêutica

Comprimidos revestidos.

4. Informações clínicas

4.1. Indicações terapêuticas

Profilaxia de carências de multivitaminas.

4.2. Posologia e modo de administração

Adultos e adolescentes: 1 comprimido por dia.

4.3. Contra-indicações

A administração de VICOMBIL está contra-indicada nas situações de hipervitaminose e de hipersensibilidade em relação a uma, ou mais, das vitaminas incluídas na composição de VICOMBIL.

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Hipersensibilidade alérgica em relação a uma, ou mais, das vitaminas incluídas na composição de VICOMBIL.

4.5. Interações medicamentosas e outras

Algumas das vitaminas incluídas no VICOMBIL podem provocar interações com outros medicamentos. No entanto, as doses das vitaminas contidas no VICOMBIL, embora terapêuticamente adequadas, não são, normalmente, suficientemente grandes para que tais interações se verifiquem. A administração de colestiramina pode resultar numa diminuição da absorção da vitamina A e D. A administração oral de neomicina pode também resultar numa diminuição da absorção da vitamina A. Devido ao potencial para o aparecimento de efeitos secundários aditivos, os pacientes medicados com um retinóide (ex: etretinato, isotretinoína) devem evitar o uso concomitante de medicamentos que contêm vitamina A. A administração simultânea de diuréticos tiazídicos e doses farmacológicas de análogos da vitamina D, em doentes com hipoparatiroidismo, pode resultar em hipercalcemia. Os corticosteróides contrariam os efeitos dos análogos da vitamina D. A utilização simultânea de análogos da vitamina D e glicosídeos cardíacos pode resultar em arritmias cardíacas. A vitamina E ou um dos seus metabolitos pode ter efeitos anti-vitamina K. Embora a importância clínica não seja conhecida, a tiamina pode, alegadamente, aumentar o efeito dos bloqueadores neuromusculares. O cloridrato de piridoxina reverte os efeitos terapêuticos do levodopa, através da aceleração do seu metabolismo periférico. A absorção da vitamina B12 no aparelho digestivo pode ser diminuída pelos antibióticos aminoglicosídeos, colquicina, formulações de libertação retardada de potássio, ácido aminosalicílico e os seus sais, e anticonvulsivantes (ex: fenitoína e fenobarbital). Ocorre aumento da excreção urinária do ácido ascórbico e diminuição

da excreção do ácido acetilsalicílico quando os dois fármacos são ministrados em simultâneo. O ácido fólico pode aumentar a metabolização da fenitoína, levando a uma diminuição da sua concentração sérica, podendo verificar-se um aumento na frequência de convulsões, em alguns doentes. Nos pacientes epilépticos sob medicação anticonvulsivante, doses elevadas de ácido fólico podem, especialmente em crianças, desencadear convulsões e obrigar a aumentar a dose do anticonvulsivante.

4.6. Gravidez e aleitamento

VICOMBIL pode ser utilizado durante a gravidez e lactação. No entanto, o uso de doses elevadas de vitamina A deve, geralmente, ser evitado durante a gravidez normal. A utilização de doses elevadas de piridoxina durante a gravidez esteve, por vezes, implicada em casos de convulsões em recém-nascidos.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram observados efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Se as doses recomendadas não forem excedidas não são de prever efeitos adversos. A sobredosagem pode produzir sinais de hipervitaminose A e D.

4.9. Sobredosagem

Algumas das vitaminas incluídas em VICOMBIL (ex: vitaminas A e D) podem causar sintomas de hipervitaminose se forem tomadas em grandes doses, durante longos períodos de tempo. Por esse motivo, não deve ser ultrapassada a dose recomendada.

A toxicidade decorrente de doses elevadas de vitamina A é mais frequente em crianças que em adultos. Algumas horas depois da administração de vitamina A numa dose de aproximadamente 25.000 unidades/kg pode ocorrer irritabilidade, náuseas, diarreia, vômitos, vertigens, delírio e coma.

O ácido ascórbico é usualmente não tóxico. No entanto, pode ocorrer diarreia após uma dose oral de 1 g, ou mais.

A administração aguda ou crónica de doses excessivas de análogos da vitamina D pode conduzir a hipervitaminose D, manifestada por hipercalcemia. A dose de análogo de vitamina D necessária para produzir hipervitaminose varia consideravelmente de indivíduo para indivíduo. Os sintomas precoces de hipercalcemia podem incluir astenia, fadiga, sonolência, cefaleias, anorexia, secura da boca, sabor metálico, náuseas, vômitos, obstipação, diarreia, vertigens, ataxia, exantema, hipotonia (em crianças), dores musculares, dores ósseas, e irritabilidade. As complicações tardias, e às vezes mais graves, da hipercalcemia, podem incluir nefrocalcinose, perturbação da função renal (resultante em poliúria, noctúria, polidipsia e proteinúria), osteoporose em adultos, diminuição do crescimento nas crianças, emagrecimento, anemia, conjuntivite cálcica, fotofobia, calcificação metastática, pancreatite, calcificação vascular generalizada, e convulsões. O tratamento da intoxicação com análogos da vitamina D consiste na retirada do medicamento e dos suplementos de cálcio, manutenção de uma dieta com baixo teor de cálcio, administração de fluidos por via oral ou endovenosa e, se necessário, corticosteróides ou outros fármacos, particularmente diuréticos calciúricos (ex: furosemida e ácido etacrínico) para diminuir as concentrações de cálcio sérico. A hemodiálise ou diálise peritoneal podem também ser utilizadas. Na intoxicação aguda por análogo da vitamina D, se a ingestão for recente, a lavagem gástrica ou emese pode prevenir que se continue a verificar absorção.

5. Propriedades farmacológicas

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Categoria fármaco-terapêutica: XII – 1 – c - Multivitaminas.

Classificação ATC: A11B A Multivitaminas.

As vitaminas são um grupo de substâncias com composições químicas diversas que podem ser definidas como substâncias orgânicas que devem ser fornecidas em pequenas quantidades na dieta, para a síntese, pelos tecidos, de cofactores que são essenciais para várias reacções metabólicas. As vitaminas podem ser usadas em Medicina por dois motivos diferentes:

1. tratar uma deficiência vitamínica específica (ex: o ácido ascórbico para tratar o escorbuto, ou o ácido nicotínico para tratar a pelagra);
2. ser administrada, numa formulação multivitamínica, para compensar carências vitamínicas do conteúdo dietético.

O segundo tipo de utilização pode ser profilático ou, se a deficiência multivitamínica já existe, com finalidade terapêutica.

VICOMBIL é uma formulação multivitamínica para utilização como suplemento, quando ocorre uma ingestão inadequada de vitaminas. A sua composição é equilibrada, de acordo com as necessidades vitamínicas diárias como o estabelecido, por exemplo, pelo Dietary Allowances Committee of the Food and Nutrition Board of the USA (RDA).

A utilização de suplementos vitamínicos é medicamente recomendável numa variedade de circunstâncias em que as deficiências vitamínicas podem ocorrer, sendo esta prática universalmente aceite.

O retinol tem um papel essencial na função da retina. É necessário para o crescimento e diferenciação do tecido epitelial e para o crescimento ósseo e desenvolvimento embrionário. A dose recomendada como suplemento é de aproximadamente 5.000 UI (correspondentes a 1.000 equivalentes de retinol) A ingestão diária desta dose não causa acumulação de vitamina A ou risco de hipervitaminose.

O cloridrato de tiamina actua no organismo humano na forma de coenzima pirofosfato de tiamina. Este tem funções no metabolismo dos carboidratos, como coenzima na descarboxilação dos alfa ceto ácidos e na utilização da pentose no shunt da hexose monofosfato. Parece que pode funcionar como um modulador da transmissão colinérgica.

As necessidades de tiamina estão relacionadas com a taxa metabólica, sendo maiores quando os carboidratos são a principal fonte energética. A ingestão suplementar diária não deverá ser inferior a 1,5 mg, mas, em diversas circunstâncias, é necessário um aumento da ingestão desta vitamina. A deficiência de tiamina pode ocorrer em associação com uma dieta aparentemente adequada, uma vez que a vitamina não é armazenada no organismo humano numa grande quantidade.

A riboflavina produz as suas funções no organismo na forma de uma de duas coenzimas. Esta vitamina desempenha um papel fundamental no metabolismo, como coenzima numa ampla variedade de flavoproteínas respiratórias, algumas das quais contêm metais. A ingestão suplementar diária não deverá ser inferior a 1,6 mg.

O cloridrato de piridoxina é convertido no organismo humano nas três formas activas da vitamina: piridoxina, piridoxal e piridoxamina. Esta vitamina desempenha um papel importante no metabolismo, como coenzima para uma ampla variedade de transformações metabólicas de aminoácidos, incluindo descarboxilação e transaminação, assim como para a os

passos enzimáticos do metabolismo do triptofano e hidroxiaminoácidos. É recomendada uma ingestão suplementar diária não inferior a 2,2 mg.

A cianocobalamina é convertida em duas coenzimas activas: a metilcobalamina e a deoxiadenosilcobalamina. Estas coenzimas activas são essenciais para o crescimento e multiplicação celulares. A deoxiadenosilcobalamina é um co-factor para a enzima mutase mitocondrial que catalisa a isomerização do L-metilnalonil CoA em succinil CoA, uma reacção importante quer para o metabolismo dos hidratos de carbono, quer para o dos lipídeos. A metilcobalamina apoia a reacção da sintetase de metionina que é essencial para o metabolismo normal dos folatos. A interacção folato-cobalamina é fundamental para a síntese normal das purinas e pirimidinas e, por isso, do DNA. É, também, responsável pela manutenção de um certo número de reacções de metilação. Quando baixam as concentrações de vitamina B12, o folato fica aprisionado sob a forma de metiltetrafolato, causando uma deficiência funcional de outras formas vitais intracelulares de ácido fólico.

Uma dose suplementar de 1 mcg de vitamina B12 é usualmente adequada. Quando são necessárias doses mais elevadas, deverá ser utilizada uma preparação contendo unicamente vitamina B12. A via IM deverá ser utilizada em casos de anemia perniciosa, doença em que uma preparação multivitamínica com VICOMBIL não é adequada.

O ácido ascórbico (vitamina C) está envolvido em diversas reacções bioquímicas, a maioria das quais envolvendo oxidação. É um agente redutor potente e participa em reacções celulares de oxi-redução. Parece ser particularmente importante para a formação dos ossos, dos dentes e do colagénio. No córtex supra-renal existem quantidades elevadas de vitamina C de onde pode ser libertada por acção do ACTH. As fontes mais importantes de vitamina C são os frutos e os vegetais verdes frescos. É usualmente recomendada uma dose diária não inferior a 65 mg.

O ergocalciferol (vitamina D2) é uma forma estável de vitamina D que é activa quando ministrada por via oral, usada quando a administração de vitamina D é necessária. O ergocalciferol é transferido para o fígado, onde é convertido em calcifediol, que é então transferido para o rim e convertido em calcitriol, que é tido como a forma mais activa de vitamina D. No entanto, nas formulações medicinais, o ergocalciferol é preferido, devido a, contrariamente ao calcitriol, ser quimicamente estável. A vitamina D é um regulador na homeostase do cálcio. Os dois mecanismos mais importantes pelos quais a vitamina D2 actua para manter as concentrações normais do cálcio e do fosfato no plasma são a facilitação da absorção de ambos a nível intestinal e a promoção da sua mobilização pelo osso. Além disso, a vitamina D2 actua também no rim causando uma retenção de cálcio e fósforo por aumento da reabsorção tubular.

Não devem ser administradas doses inferiores 5.000 UI (12,5 mcg) nem superiores a 50.000 UI, de acordo com a indicação clínica (profilaxia ou tratamento).

A nicotinamida (vitamina PP) aparece no fígado, na carne e nas leveduras e pode ser sintetizada pelas bactérias intestinais. É um constituinte de coenzimas, dos nucleotídeos difosfopiridínico e trifosfopiridínico que estão presentes nas células vivas.

Estas coenzimas, quando unidas às proteínas específicas dos sistemas de oxi-redução, aceitam átomos de hidrogénio que transferem depois para outras enzimas. Esta vitamina é, por isso, necessária para uma série de reacções essenciais à vida das células.

O ácido fólico é uma enzima muito importante para o metabolismo celular. Após a absorção, o ácido pteroilglutâmico é rapidamente reduzido nas posições 5, 6, 7 e 8, originando o ácido tetra-hidrofólico, o qual actua como um receptor para um conjunto de unidades de um átomo de carbono. Estas prendem-se às posições 5 ou 10, originando formas activas de coenzima, cada uma das quais tem um papel metabólico específico.

A forma activa do pantotenato de cálcio é o coenzima A. Serve como co-factor numa série de reacções catalisadas enzimaticamente e que envolvem a transferência de grupos acetílicos.

Estas reacções são importantes no metabolismo oxidativo dos hidratos de carbono, na gliconeogénese, na síntese e degradação dos ácidos gordos, na síntese dos esteróis, das hormonas esteróides e nas porfirinas.

O pantotenato de cálcio pode ser sintetizado pelas bactérias intestinais.

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Todas as vitaminas que integram o VICOMBIL são bem absorvidas por via digestiva. Uma vez absorvidas são mais ou menos armazenadas e metabolizadas. No entanto, a vitamina B12 é prontamente absorvida unicamente se não existir deficiência de factor intrínseco ou doença do ileum.

A vitamina A é armazenada no fígado em vários depósitos, a partir dos quais se abastecem outros órgãos. A concentração de vitamina A no fígado é de cerca de 100 µg/g. O retinol é, em parte, conjugado, formando um beta-glucuronídeo que entra na circulação entero-hepática e é oxidado em retinal e ácido retinoico.

A vitamina B1, que tem como limite máximo de absorção por via digestiva 8-15 mg/dia, é completamente degradada nos tecidos se a quantidade ingerida não ultrapassar 1 mg/dia. Quando a quantidade ingerida ultrapassa 1 mg, os depósitos orgânicos são saturados. O que sobra aparece na urina sob a forma de tiamina intacta ou de pirimidina.

Da vitamina B2 só cerca de 9% aparece na urina quando a ingestão se aproxima das necessidades diárias. Quanto mais a quantidade ingerida ultrapassa essas necessidades, maior quantidade de vitamina B2 intacta é excretada

A nicotinamida é, também, distribuída por todos os tecidos. Quando ministrada em doses terapêuticas só pequenas quantidades aparecem na urina. Se essas doses aumentam começam a aparecer na urina quantidades progressivamente maiores.

A vitamina B6 que é, como as outras, muito bem absorvida por via oral, é excretada, sobretudo, sob a forma de ácido 4-piridóxico.

O pantotenato de cálcio é bem absorvido e é excretado sob a forma intacta. As deficiências de vitamina B12 em geral reflectem uma redução da capacidade de absorção da mucosa gastrointestinal. Uma vez absorvida, a vitamina B12 liga-se à transcobalamina II, uma globulina plasmática que a transporta aos tecidos. O fígado é o grande depósito. Mais de 90% da vitamina B12 no organismo (1-10 mg) encontram-se nesse órgão.

O ácido fólico, uma vez absorvido, é rapidamente transformado em CH₃H₄Pteglu1. O folato é armazenado dentro das células sob a forma de poliglutamatos.

A vitamina C, depois de absorvida, distribui-se por todas as células do organismo. Uma dose diária de 5-10 mg origina um depósito orgânico de 600-1.000 mg de ácido ascórbico. Se a ingestão sobe para 200 mg/dia, os depósitos sobem até 2.500 mg, com níveis plasmáticos de 2 mg/dl. Como o limiar renal é de 1,5 mg/dl, o rim excreta tudo o que vai além de 100 mg de ingestão.

A vitamina E entra na corrente sanguínea levada pela linfa. Distribui-se a todos os tecidos. Setenta a oitenta por cento da vitamina E é excretada pelo fígado.

A vitamina D, uma vez absorvida, circula no sangue ligada a uma proteína. A principal via de excreção da vitamina D é a bile.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Está bem elucidada a segurança de emprego das diferentes vitaminas. As hidrossolúveis são praticamente destituídas de toxicidade, salvo raros casos de hipersensibilidade à vitamina B1 e B2 e a possibilidade do ácido fólico, quando administrado isoladamente na anemia perniciosa, poder mascarar o quadro hematológico e permitir a evolução das complicações hematológicas.

Quanto às vitaminas lipossolúveis, especialmente a A e D, podem, quando administradas em doses elevadas, ser tóxicas para o Homem produzindo quadros de hipervitaminose, muito particularmente em crianças. Assim em alguns adultos a tomar doses superiores a 25.000/dia de vitamina A, ou seja, 5 vezes mais do que as doses diárias recomendadas, surgiram alguns quadros de hipervitaminose.

Também a administração de ergocalciferol de forma aguda ou crónica (1,25 a 2,5 mg/dia) provocou hipervitaminose D manifestada por hipercalcemia.

Para fins profiláticos o polivitamínico pode razoavelmente conter 50 a 150% das RDA e 3-5 vezes as RDA para fins terapêuticos, excepto no que diz respeito à vitamina D e ao ácido fólico que não devem exceder as RDA.

Quer a quantidade por dose unitária quer a posologia preconizada para o VICOMBIL contemplam exactamente essas exigências.

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista dos excipientes

Fosfato de cálcio, polivinilpirrolidona, celulose microcristalina, estearato de magnésio, talco, metil-hidroxipropilcelulose, opaspray, dietilftalato, etilcelulose.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não guardar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixa de cartolina contendo 20 ou 60 comprimidos, acondicionados em fita de alumínio/alumínio, e um folheto informativo.

6.6. Instruções de utilização e manipulação

O produto não necessita de instruções especiais de utilização ou manipulação.

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

BIAL-Portela & C^a, S.A.

À Av. da Siderurgia Nacional

4745-457 S. Mamede do Coronado

Portugal

8. Número(s) de autorização de introdução no mercado

2496693 – embalagem de 20 comprimidos; 2486991 – embalagem de 60 comprimidos

9.Data da renovação da Autorização de Introdução no Mercado

29 de Outubro de 2001

10. Data da revisão do texto: