

AD-TIL[®]

Takeda Pharma Ltda.

Solução oral – 10 ml

50.000 U.I/ml (vitamina A) +

10.000 U.I/ml (vitamina D)

AD-TIL[®]

acetato de retinol-colecalciferol

APRESENTAÇÕES

Solução oral 50.000 U.I/ml (vitamina A) + 10.000 U.I/ml (vitamina D). Frasco gotejador de 10 ml.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml (40 gotas) da solução oral contém 50.000 U.I de acetato de retinol (vitamina A) e 10.000 U.I de colecalciferol (vitamina D).

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, butil-hidroxianisol e óleo de milho.

1. INDICAÇÕES

Ad-til[®] é indicado para tratamento e prevenção dos estados carenciais de vitaminas A e D principalmente nas fases de crescimento, em casos de raquitismo, espasmofilia e osteomalácia, e para aumento da resistência às infecções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A principal indicação do uso de vitaminas consiste na suplementação quando ocorre deficiência vitamínica, seja por ingestão diminuída ou por má absorção intestinal. O uso de Ad-til[®] - vitamina A e vitamina D associadas - foi observado em crianças, adultos e idosos, com resultados de eficácia importantes. Na prática clínica, sendo difícil uma avaliação formal de eficácia devido à complexidade de determinação de parâmetros de eficácia para uma análise comum da associação de vitaminas, relatam-se experiências clínicas realizadas com a vitamina A e com a vitamina D.

Vários estudos de intervenção bem controlados, duplo-cegos e com grande número de casos, demonstraram que a suplementação de vitamina A em crianças malnutridas pode reduzir de forma significativa a mortalidade e a incidência de cegueira, diarreia, sarampo e algumas outras infecções. Em um desses estudos, que envolveu 11.200 crianças, houve 30% menos mortalidade nas crianças que receberam o suplemento vitamínico. Em outro estudo relatou-se uma significativa redução relativa de 27% na mortalidade por todas as causas nas crianças que recebiam vitamina A suplementar. Seis de oito estudos de intervenção mostraram reduções significativas de mortalidade.¹

Os efeitos da vitamina A na prevenção de morbidade e mortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso foram avaliados em uma metanálise que evidenciou que a suplementação de vitamina A, em comparação com o uso habitual desta vitamina, é mais eficaz em diminuir as necessidades de oxigênio em recém-nascidos com idade gestacional de 36 semanas (RR 0,85; IC de 95% 0,73-0,98) e o uso de oxigênio nos sobreviventes com 30 dias de vida (RR 0,93; IC de 95% 0,86-1,01).^{2,3} Para o tratamento da xeroftalmia (que inclui cegueira noturna, xerose conjuntival e corneal, úlcera corneal e ceratomalácia) a OMS estabeleceu que doses orais de vitamina A, preferencialmente em preparações oleosas, são o tratamento de escolha que deve ser iniciado imediatamente após o reconhecimento deste transtorno.⁴

Os principais usos terapêuticos da vitamina D podem ser divididos em três categorias: (a) profilaxia e cura do raquitismo nutricional; (b) tratamento do raquitismo metabólico e da osteomalácia e (c) tratamento do hipoparatiroidismo.⁵ Quantidades adequadas de vitamina D previnem o raquitismo e a osteomalácia em indivíduos saudáveis e tratam a osteomalácia de indivíduos malnutridos.⁶ Markestad T e cols.⁷ observaram a normalização das concentrações de 25-hidroxivitamina D em prematuros suplementados com 500 UI de vitamina D2 diariamente. Doses iniciais de 4.000 UI ao dia por 105 dias, seguidos de 1.000 UI por 150 dias, foram consideradas as doses ideais para o tratamento da osteomalácia induzida pelo uso de anticonvulsivante em 40 pacientes com uso prolongado de fenitoína.⁸ Paunier L⁹ afirma que, em razão da dificuldade de determinar quanto da vitamina D é sintetizada pela pele sob influência dos raios ultravioleta, é essencial a suplementação de vitamina D para a prevenção do raquitismo. Para a prevenção, recomenda a administração de vitamina D na forma de gotas, em doses aproximadas de 400 UI ao dia. Recomenda ainda, para o tratamento do raquitismo instalado em que se observem sinais de alteração do esqueleto ósseo, alterações neuromusculares, entre os quais hipotonia muscular, espasmofilia ou tetania e convulsões e sinais e sintomas respiratórios, doses diárias de 5.000 UI durante quatro a seis semanas, seguidas de 1.000 UI ao dia por um período de seis meses.⁹

Referências bibliográficas:

1. VITAMIN A. PDRhealth. Disponível em: http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/vit_0260.shtml. 2. MELLO ED. Monografias: Vitaminas Lipossolúveis. Disponível em

http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Alergia.html. **3. VITAMIN A. MICROMEDEX.** Drugdex Drug Evaluations. Base de dados, versão 2005. **4. VITAMIN A.** In: Reynolds JEF (Ed). Martindale. The Extra Pharmacopoeia (electronic version). Micromedex, Inc, Denver, CO. 2004. Disponível em http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/16/PFPUI/FN3Xh501iyGoNO/ND_PG/PRIH/CS/795BF1/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIO NSHIELDSYNC/95CFA3/ND_B/HCS/PFAActionId/hcs.common. **5. WORLD HEALTH ORGANIZATION.** Vaccines, immunization and biologicals: vitamin A. Disponível em <http://www.who.int/vaccines-diseases/en/vitamina/advocacy/index.shtml>. **6. VITAMIN D. MICROMEDEX.** Altmedex. Vitamin D. Base de dados, versão 2005. **7. MARKESTAD T et al.** Vitamin D nutritional status of premature infants supplemented with 500 IU vitamin D2 daily. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:517-20. **8. CHRISTIANSEN C et al.** Initial and maintenance doses of vitamin D2 in the treatment of anticonvulsant osteomalacia. *Acta Neurol Scand* 1974;50:631-41. **9. PAUNIER L.** Rickets and osteomalacia. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Nutrition in preventive medicine: the major deficiency syndromes, epidemiology and approaches to control. Geneva: WHO, 1976. p.1111-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ad-til[®] contém a associação de duas vitaminas lipossolúveis - a vitamina A (sob a forma de acetato de retinol) e a vitamina D (sob a forma de colecalciferol). As vitaminas lipossolúveis afetam a permeabilidade ou o transporte em várias membranas celulares e atuam como agentes de oxidação-redução, coenzimas ou enzimas inibidoras. São estocadas principalmente no fígado, metabolizadas muito lentamente e excretadas nas fezes.

Vitamina A é a denominação habitual de pelo menos dois fatores que exercem funções biológicas semelhantes e apresentam estruturas químicas muito próximas: as vitaminas A₁ e A₂. A vitamina A₁ (retinol) é cerca de três vezes mais ativa do que a vitamina A₂ (de-hidrorretinol). É rapidamente absorvida no intestino delgado; em condições normais, 80% da quantidade ingerida é absorvida. Distribui-se no organismo e é armazenada no fígado, nos hepatócitos. Liga-se às proteínas plasmáticas em 5%. Quando liberada do fígado sob a forma de retinol, associa-se a uma proteína conhecida como *proteína de enlace do retinol* ou *PER*, que a transporta para os diferentes órgãos. Normalmente é eliminada do organismo pela urina na forma de metabólitos inativos.

A vitamina D, principalmente a D₃ (colecalciferol) é um hormônio esteroide que tem um papel importante na regulação dos níveis séricos de cálcio e fósforo, na mineralização dos ossos e na assimilação da vitamina A. Também é absorvida pelo intestino delgado e, assim com a vitamina A, necessita por ser lipossolúvel da presença de sais biliares para que sua absorção se efetue. Após a absorção é transportada pela circulação a todos os órgãos, depositando-se principalmente no fígado, nos ossos e nos tecidos gordurosos. É inicialmente hidroxilada no fígado em calcifediol, convertido no rim em diversas outras formas, levando à formação de calcitriol, a forma ativa da vitamina D₃. Estudos recentes demonstraram a participação dos diversos metabólitos no metabolismo ósseo. A vitamina D e seus metabólitos são excretados pelas fezes, não ocorrendo eliminação urinária.

Estas vitaminas lipossolúveis são preferencialmente administradas por via oral junto com óleos vegetais, o que lhes facilita a absorção e reduz o risco de toxicidade. Não existem relatos da existência de metabólitos tóxicos tanto da vitamina A como da vitamina D; somente a ingestão de quantidades muito grandes de ambas as vitaminas, que permitam seu acúmulo no fígado e em outros órgãos podem provocar a ocorrência de eventos adversos. O uso do produto dentro das doses recomendadas não induz intoxicação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ad-til[®] não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade conhecida à vitamina A, a colecalciferol, ergocalciferol ou metabólitos da vitamina D (como calcitriol, calcifediol, alfacalcidol, calciprotiol). Ad-til também não deve ser usado por pacientes com hipercalcemia e hipervitaminoses A e D, nem por portadores de osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os preparados orais de vitaminas A e D não são indicadas para tratar a deficiência destas vitaminas em pessoas em que a etiologia da doença seja a síndrome de má absorção.

Pacientes fazendo uso crônico de altas doses de vitaminas A e D devem ser avaliados periodicamente pelo médico a fim de se excluir a possibilidade do desenvolvimento de hipervitaminoses A e D.

Ingestão de doses excessivas de vitamina D (20.000 U.I./dia por adultos e 2.000 U.I./dia por crianças por vários meses) pode resultar em intoxicação grave.

A administração de Ad-til[®] deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes:

- com condições cardíacas preexistentes, arteriosclerose e insuficiência renal, em razão de uma potencial exacerbação relacionada aos efeitos da hipercalcemia persistente durante o uso terapêutico;
- com doença hepática com prejuízo da capacidade de absorção;

- com hiperfosfatemia em razão do risco de calcificação metastática e normalização dos níveis de fosfato antes da terapia;
- em bebês e crianças pelo risco de hipersensibilidade a pequenas doses de vitamina D;
- na sarcoidose ou outra doença granulomatosa por possível aumento da hiperlipidemia, pois há um potencial para elevação dos níveis de LDL;
- com osteodistrofia renal ou outras condições que requeiram altas doses de vitamina D pura;
- quando há uso concomitante de preparados contendo cálcio ou outros preparados vitamínicos contendo vitamina D ou análogos.

Gravidez e lactação: A ingestão diária de vitaminas A e D durante a gestação e a amamentação está bem estabelecida na tabela de Ingestão Diária Recomendada (IDR) e, de um modo geral, é suprida pelo uso de alimentos ricos nestas vitaminas (frutas amarelas, vegetais amarelos e verde-escuros, leite e derivados, peixe e derivados).

No caso de ingestão inadequada, indica-se administração de duas a quatro gotas de Ad-til® ao dia a fim de manter o aporte diário de vitaminas recomendado.

O uso de Ad-til® não deve exceder oito gotas ao dia (10.000 UI) durante a gestação.

Categoria D de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Também não deve ser utilizado durante a amamentação, exceto sob orientação médica.

Pacientes idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos.

Entretanto, o uso prolongado de vitamina A por idosos pode aumentar o risco de sobrecarga de vitamina A. Estudos revelaram que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar.

Pacientes com insuficiência hepática e renal: O uso de vitamina A e vitamina D em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática leve a moderada deve ser acompanhado de precauções e os pacientes devem ser avaliados regularmente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando utilizados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente em pacientes com insuficiência renal crônica. Não se recomenda o uso concomitante com antiácidos (hidróxido de alumínio), pois pode ocasionar intoxicação por alumínio (alterações de personalidade, convulsões, coma).

O uso simultâneo de vitamina D e seus análogos, especialmente o calcifediol, não é recomendável por causa do seu efeito aditivo e potencial tóxico.

O uso concomitante de vitamina D com preparados que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos aumenta o risco potencial de hipercalcemia. O uso concomitante com preparados que contenham fósforo em doses elevadas aumenta o risco potencial de hiperfosfatemia.

Os quadros de hipervitaminose D são particularmente graves em pacientes que fazem uso concomitante de glicosídeos cardíacos (digitálicos), pois os efeitos tóxicos dos glicosídeos cardíacos são potencializados pela hipercalcemia.

O uso concomitante a fosfenitoína, fenobarbital ou fenitoína pode ocasionar redução da atividade da vitamina D.

As substâncias colestiramina e colestipol podem reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis.

O uso concomitante de vitamina A e etidronato deve ser evitada por causa do risco potencial de ocorrência de hipervitaminose A.

O uso simultâneo de vitamina A e isotretinoína, bexaroteno ou minociclina pode resultar em efeitos tóxicos aditivos.

O uso concomitante de vitamina A e vacina com vírus vivo (sarampo) pode reduzir as taxas de soroconversão em crianças pequenas.

A ingestão de vitamina A juntamente com anticoagulantes orais pode aumentar o risco de sangramentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz.

Ad-til® tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.

Ad-til® é uma solução límpida, oleosa, amarela, com odor e sabor de óleo de milho. É acondicionado em frasco de plástico âmbar com um tipo especial de gotejador acoplado ao frasco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ad-til® destina-se a uso exclusivo pela via oral.

Cada duas gotas da solução oral contêm 2.500 U.I. de vitamina A e 500 U.I. de vitamina D.

Para a prevenção das deficiências de vitaminas A e D:

Recém-nascidos, lactentes e crianças até os 12 anos de idade: duas gotas ao dia.

Adolescentes e adultos: duas gotas ao dia.

Para o tratamento das deficiências de vitaminas A e D:

- Tratamento do raquitismo / osteomalácia secundária a deficiência dietética (carencial):

Crianças: duas gotas ao dia.

Adultos: duas a quatro gotas ao dia, até a cura clínica. Após, duas gotas ao dia como manutenção.

- Tratamento do raquitismo / osteomalácia secundária a uso de anticonvulsivante:

Crianças: duas gotas ao dia.

Adultos: duas a quatro gotas ao dia.

Não administre medicamentos diretamente na boca das crianças: utilize uma colher para pingar as gotinhas.



Gestantes e lactantes com ingestão inadequada de alimentos ricos em vitaminas A e D:

duas a quatro gotas diárias a fim de manter o aporte diário de vitaminas recomendado.

Durante a gestação, o uso de Ad-til® não deve exceder quatro gotas ao dia (5.000 U.I. de vitamina A).

Ingestão diária recomendada de vitamina A e vitamina D

	Dose (U.I.)		% IDR*	
	Vit A	Vit D	Vit A	Vit D
Recém-nascidos e lactentes	2.500	500	187 ¹⁾ - 200% ²⁾	250%
Crianças de até 12 anos ³⁾	2.500	500	150%	250%
Adolescentes e Adultos	5.000	1.000	250%	500%
Lactantes	5.000	1.000	176%	500%
Gestantes	5.000	1.000	188%	500%

* IDR: Ingestão Diária Recomendada.

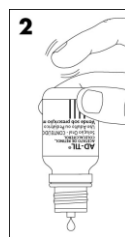
Cálculos com base na dose diária máxima recomendada em bula. ¹⁾ Relativo à IDR para crianças de 7 a 11 meses.

²⁾ Relativo à IDR para crianças de 0 a 6 meses. ³⁾ Relativo à IDR para crianças com idade superior a 7 anos.

Atenção: o frasco de Ad-til® vem acompanhado de um novo tipo de gotejador, mais moderno e de fácil manuseio.



1
Romper o lacre da tampa.



2
Virar o frasco e mantê-lo na posição vertical. Para começar o gotejamento, bater levemente com o dedo no fundo do frasco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ainda não se conhecem a intensidade e frequência das reações adversas ao medicamento Ad-til® nas doses preconizadas. No caso do desenvolvimento de reação de hipersensibilidade, as manifestações clínicas são semelhantes às descritas para os quadros de hipervitaminoses A e D. Raramente, a administração concomitante de imunização e vitamina A nas doses adequadas para a idade pode ocasionar eventos adversos leves e transitórios, tais como fezes amolecidas, cefaleia, irritabilidade, febre, náuseas e vômitos. Dependendo da idade e da dose administrada, a ocorrência destes sintomas de intolerância encontra-se na faixa de 1,5% a 7%. Tais sintomas desaparecem em praticamente todas as crianças em 24 a 48 horas.

As reações adversas descritas em decorrência do uso da vitamina A são:

- Efeitos sobre o sistema hematopoiético: a hipervitaminose A causou hipoprotrombinemia com transtorno da coagulação.
- Efeitos sobre o sistema nervoso central: a exposição prolongada à vitamina A pode ocasionar cefaleia, insônia e sonolência.
- Efeitos psiquiátricos: a exposição prolongada a altas doses de vitamina A pode causar depressão grave e psicose.
- Efeitos gastrintestinais: hepatotoxicidade é incomum com uso crônico de doses menores que 100.000 U.I. ao dia de vitamina A, entretanto este risco pode aumentar na vigência de doença renal ou hepática, desnutrição proteica, hiperlipoproteinemia, consumo de álcool ou deficiência de vitamina C.
- Efeito sobre a visão: a diplopia pode ser um sinal precoce de hipervitaminose A.
- Efeitos sobre a musculatura e os ossos: a osteoporose e o risco aumentado de fratura de quadril assim como a osteosclerose foram associadas ao uso excessivo de vitamina A.

As reações adversas descritas em decorrência do uso da vitamina D são:

- Alterações endócrinas e metabólicas: pode ocorrer intoxicação por vitamina D, incluindo a nefrocalcinose/insuficiência renal, hipertensão e psicose, com o uso prolongado de colecalciferol; doses relativamente baixas podem produzir intoxicação em crianças pequenas hipersensíveis. A hipervitaminose D é reversível com a descontinuação do tratamento a menos que ocorra dano renal grave.
- Anormalidades dos lipídios do sangue: efeitos dislipidêmicos do colecalciferol caracterizados por redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol têm sido observados quando as vitaminas são administradas isoladas em mulheres na pós-menopausa.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frnCadastro.asp>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

O uso de doses acima das preconizadas pode acarretar um quadro de hipervitaminoses A e D, cujo tratamento consiste basicamente na suspensão imediata da medicação e em outras medidas de suporte cabíveis.

A intoxicação aguda em adultos por vitamina A é rara, mas pode ocorrer se forem ingeridas quantidades superiores a 4 milhões de U.I.. Crianças têm desenvolvido intoxicação aguda seguida à ingestão de 300.000 U.I., resultando em aumento de pressão intracraniana, cefaleia, vômito, turvação da visão, irritabilidade e outros efeitos relacionados com o aumento da pressão intracraniana. Esfoliação da pele também foi relatada. Os sinais de intoxicação aguda ocorrem dentro de 4 a 8 horas após a ingestão. A intoxicação crônica por vitamina A pode ocorrer após o uso crônico excessivo (semanas a anos) de 30.000 a 50.000 U.I., embora possa acontecer com doses menores. Crianças podem desenvolver hipervitaminose A com uso crônico de doses de somente 10 vezes a RDA para vitamina A. Os sinais e sintomas da intoxicação crônica incluem vômitos, anorexia, fadiga, irritabilidade, diplopia, cefaleia, dor óssea, alopecia, lesões da pele, queilose e sinais de aumento da pressão intracraniana. Os achados laboratoriais incluem elevação das enzimas hepáticas, hipercalcemia, INR aumentado (international normalized ratio - avaliação de tempo de protrombina), aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos e calcificações periostais nas radiografias.

O tratamento consiste na administração de carvão ativado e suspensão do uso da vitamina, podendo ser mais raramente necessária terapia mais agressiva com a administração de manitol e dexametasona; nos casos de aumento da pressão intracraniana pode haver necessidade de monitorização dos sinais vitais e reposição hidroeletrólítica. Os sintomas resolvem-se dentro de alguns dias ou semanas após a descontinuação do uso do medicamento. Os sintomas podem persistir por um período prolongado subsequente ao uso crônico da vitamina A em razão de sua natureza altamente lipossolúvel. O prognóstico é em geral excelente, com poucas sequelas, se houver.

Os efeitos tóxicos da vitamina D são em geral resultado de uma suplementação excessiva e não da ingestão aguda, o que raramente resulta em intoxicação. A ingestão de doses excessivas pode causar anorexia, náuseas, vômitos e perda de peso. Muitos dos efeitos da ingestão crônica excessiva são decorrentes da hipercalcemia induzida. Lavagem gástrica raramente é necessária, a não ser que sejam ingeridas quantidades extremamente elevadas (acima de 100 vezes a RDA). A RDA é de 400 U.I. por dia para adultos e crianças. A ingestão crônica de vitamina D além de 1.600 U.I. por dia pode causar intoxicação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0243

Farm. Resp.: Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

VENDA PROIBIDA AO COMÉRCIO.

ADSO_NSPC_0215_VPS

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com





Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/06/2014	0437784/14-2	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2014	0437784/14-2	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VPS	50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 10 ML 50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 20 ML 50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 30 ML
27/02/2015	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	Material de Acondicionamento	VPS	50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 10 ML 50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 20 ML

AD-TIL[®]

Takeda Pharma Ltda.

Solução oral – 20 ml

50.000 U.I/ml (vitamina A) +

10.000 U.I/ml (vitamina D)

AD-TIL[®]

acetato de retinol-colecalciferol

APRESENTAÇÕES

Solução oral 50.000 U.I/ml (vitamina A) + 10.000 U.I/ml (vitamina D). Frasco gotejador de 20 ml.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml (40 gotas) da solução oral contém 50.000 U.I de acetato de retinol (vitamina A) e 10.000 U.I de colecalciferol (vitamina D).

Excipientes: metilparabeno, propilparabeno, butil-hidroxianisol e óleo de milho.

1. INDICAÇÕES

Ad-til[®] é indicado para tratamento e prevenção dos estados carenciais de vitaminas A e D principalmente nas fases de crescimento, em casos de raquitismo, espasmofilia e osteomalácia, e para aumento da resistência às infecções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A principal indicação do uso de vitaminas consiste na suplementação quando ocorre deficiência vitamínica, seja por ingestão diminuída ou por má absorção intestinal. O uso de Ad-til[®] - vitamina A e vitamina D associadas - foi observado em crianças, adultos e idosos, com resultados de eficácia importantes. Na prática clínica, sendo difícil uma avaliação formal de eficácia devido à complexidade de determinação de parâmetros de eficácia para uma análise comum da associação de vitaminas, relatam-se experiências clínicas realizadas com a vitamina A e com a vitamina D.

Vários estudos de intervenção bem controlados, duplo-cegos e com grande número de casos, demonstraram que a suplementação de vitamina A em crianças malnutridas pode reduzir de forma significativa a mortalidade e a incidência de cegueira, diarreia, sarampo e algumas outras infecções. Em um desses estudos, que envolveu 11.200 crianças, houve 30% menos mortalidade nas crianças que receberam o suplemento vitamínico. Em outro estudo relatou-se uma significativa redução relativa de 27% na mortalidade por todas as causas nas crianças que recebiam vitamina A suplementar. Seis de oito estudos de intervenção mostraram reduções significativas de mortalidade.¹

Os efeitos da vitamina A na prevenção de morbidade e mortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso foram avaliados em uma metanálise que evidenciou que a suplementação de vitamina A, em comparação com o uso habitual desta vitamina, é mais eficaz em diminuir as necessidades de oxigênio em recém-nascidos com idade gestacional de 36 semanas (RR 0,85; IC de 95% 0,73-0,98) e o uso de oxigênio nos sobreviventes com 30 dias de vida (RR 0,93; IC de 95% 0,86-1,01).^{2,3} Para o tratamento da xerofthalmia (que inclui cegueira noturna, xerose conjuntival e corneal, úlcera corneal e ceratomalácia) a OMS estabeleceu que doses orais de vitamina A, preferencialmente em preparações oleosas, são o tratamento de escolha que deve ser iniciado imediatamente após o reconhecimento deste transtorno.⁴

Os principais usos terapêuticos da vitamina D podem ser divididos em três categorias: (a) profilaxia e cura do raquitismo nutricional; (b) tratamento do raquitismo metabólico e da osteomalácia e (c) tratamento do hipoparatiroidismo.⁵ Quantidades adequadas de vitamina D previnem o raquitismo e a osteomalácia em indivíduos saudáveis e tratam a osteomalácia de indivíduos malnutridos.⁶ Markestad T e cols.⁷ observaram a normalização das concentrações de 25-hidroxivitamina D em prematuros suplementados com 500 UI de vitamina D2 diariamente. Doses iniciais de 4.000 UI ao dia por 105 dias, seguidos de 1.000 UI por 150 dias, foram consideradas as doses ideais para o tratamento da osteomalácia induzida pelo uso de anticonvulsivante em 40 pacientes com uso prolongado de fenitoína.⁸ Paunier L⁹ afirma que, em razão da dificuldade de determinar quanto da vitamina D é sintetizada pela pele sob influência dos raios ultravioleta, é essencial a suplementação de vitamina D para a prevenção do raquitismo. Para a prevenção, recomenda a administração de vitamina D na forma de gotas, em doses aproximadas de 400 UI ao dia. Recomenda ainda, para o tratamento do raquitismo instalado em que se observem sinais de alteração do esqueleto ósseo, alterações neuromusculares, entre os quais hipotonia muscular, espasmofilia ou tetania e convulsões e sinais e sintomas respiratórios, doses diárias de 5.000 UI durante quatro a seis semanas, seguidas de 1.000 UI ao dia por um período de seis meses.⁹

Referências bibliográficas:

1. VITAMIN A. PDRhealth. Disponível em: http://www.pdrhealth.com/drug_info/nmdrugprofiles/nutsupdrugs/vit_0260.shtml. 2. MELLO ED. Monografias: Vitaminas Lipossolúveis. Disponível em

http://www.anvisa.gov.br/divulga/public/livro_eletronico/Alergia.html. 3. VITAMIN A. MICROMEDEX. Drugdex Drug Evaluations. Base de dados, versão 2005. 4. VITAMIN A. In: Reynolds JEF (Ed). Martindale. The Extra Pharmacopoeia (electronic version). Micromedex, Inc, Denver, CO. 2004. Disponível em http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/16/PFPUI/FN3Xh501iyGoNO/ND_PG/PRIH/CS/795BF1/ND_T/HCS/ND_P/Main/DUPLICATIONSHIELDSYNC/95CFA3/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common. 5. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Vaccines, immunization and biologicals: vitamin A. Disponível em <http://www.who.int/vaccines-diseases/en/vitamina/advocacy/index.shtml>. 6. VITAMIN D. MICROMEDEX. Altmedex. Vitamin D. Base de dados, versão 2005. 7. MARKESTAD T et al. Vitamin D nutritional status of premature infants supplemented with 500 IU vitamin D2 daily. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:517-20. 8. CHRISTIANSEN C et al. Initial and maintenance doses of vitamin D2 in the treatment of anticonvulsant osteomalacia. *Acta Neurol Scand* 1974;50:631-41. 9. PAUNIER L. Rickets and osteomalacia. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Nutrition in preventive medicine: the major deficiency syndromes, epidemiology and approaches to control. Geneva: WHO, 1976. p.1111-9.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Ad-til[®] contém a associação de duas vitaminas lipossolúveis - a vitamina A (sob a forma de acetato de retinol) e a vitamina D (sob a forma de colecalciferol). As vitaminas lipossolúveis afetam a permeabilidade ou o transporte em várias membranas celulares e atuam como agentes de oxidação-redução, coenzimas ou enzimas inibidoras. São estocadas principalmente no fígado, metabolizadas muito lentamente e excretadas nas fezes.

Vitamina A é a denominação habitual de pelo menos dois fatores que exercem funções biológicas semelhantes e apresentam estruturas químicas muito próximas: as vitaminas A₁ e A₂. A vitamina A₁ (retinol) é cerca de três vezes mais ativa do que a vitamina A₂ (de-hidrorretinol). É rapidamente absorvida no intestino delgado; em condições normais, 80% da quantidade ingerida é absorvida. Distribui-se no organismo e é armazenada no fígado, nos hepatócitos. Liga-se às proteínas plasmáticas em 5%. Quando liberada do fígado sob a forma de retinol, associa-se a uma proteína conhecida como *proteína de enlace do retinol* ou *PER*, que a transporta para os diferentes órgãos. Normalmente é eliminada do organismo pela urina na forma de metabólitos inativos.

A vitamina D, principalmente a D₃ (colecalciferol) é um hormônio esteroide que tem um papel importante na regulação dos níveis séricos de cálcio e fósforo, na mineralização dos ossos e na assimilação da vitamina A. Também é absorvida pelo intestino delgado e, assim com a vitamina A, necessita por ser lipossolúvel da presença de sais biliares para que sua absorção se efetue. Após a absorção é transportada pela circulação a todos os órgãos, depositando-se principalmente no fígado, nos ossos e nos tecidos gordurosos. É inicialmente hidroxilada no fígado em calcifediol, convertido no rim em diversas outras formas, levando à formação de calcitriol, a forma ativa da vitamina D₃. Estudos recentes demonstraram a participação dos diversos metabólitos no metabolismo ósseo. A vitamina D e seus metabólitos são excretados pelas fezes, não ocorrendo eliminação urinária.

Estas vitaminas lipossolúveis são preferencialmente administradas por via oral junto com óleos vegetais, o que lhes facilita a absorção e reduz o risco de toxicidade. Não existem relatos da existência de metabólitos tóxicos tanto da vitamina A como da vitamina D; somente a ingestão de quantidades muito grandes de ambas as vitaminas, que permitam seu acúmulo no fígado e em outros órgãos podem provocar a ocorrência de eventos adversos. O uso do produto dentro das doses recomendadas não induz intoxicação.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Ad-til[®] não deve ser usado por pacientes com hipersensibilidade conhecida à vitamina A, a colecalciferol, ergocalciferol ou metabólitos da vitamina D (como calcitriol, calcifediol, alfacalcidol, calciprotirol). Ad-til também não deve ser usado por pacientes com hipercalcemia e hipervitaminoses A e D, nem por portadores de osteodistrofia renal com hiperfosfatemia.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Os preparados orais de vitaminas A e D não são indicadas para tratar a deficiência destas vitaminas em pessoas em que a etiologia da doença seja a síndrome de má absorção.

Pacientes fazendo uso crônico de altas doses de vitaminas A e D devem ser avaliados periodicamente pelo médico a fim de se excluir a possibilidade do desenvolvimento de hipervitaminoses A e D.

Ingestão de doses excessivas de vitamina D (20.000 U.I./dia por adultos e 2.000 U.I./dia por crianças por vários meses) pode resultar em intoxicação grave.

A administração de Ad-til[®] deve ser cuidadosamente avaliada em pacientes:

- com condições cardíacas preexistentes, arteriosclerose e insuficiência renal, em razão de uma potencial exacerbação relacionada aos efeitos da hipercalcemia persistente durante o uso terapêutico;
- com doença hepática com prejuízo da capacidade de absorção;

- com hiperfosfatemia em razão do risco de calcificação metastática e normalização dos níveis de fosfato antes da terapia;
- em bebês e crianças pelo risco de hipersensibilidade a pequenas doses de vitamina D;
- na sarcoidose ou outra doença granulomatosa por possível aumento da hiperlipidemia, pois há um potencial para elevação dos níveis de LDL;
- com osteodistrofia renal ou outras condições que requeiram altas doses de vitamina D pura;
- quando há uso concomitante de preparados contendo cálcio ou outros preparados vitamínicos contendo vitamina D ou análogos.

Gravidez e lactação: A ingestão diária de vitaminas A e D durante a gestação e a amamentação está bem estabelecida na tabela de Ingestão Diária Recomendada (IDR) e, de um modo geral, é suprida pelo uso de alimentos ricos nestas vitaminas (frutas amarelas, vegetais amarelos e verde-escuros, leite e derivados, peixe e derivados).

No caso de ingestão inadequada, indica-se administração de duas a quatro gotas de Ad-til® ao dia a fim de manter o aporte diário de vitaminas recomendado.

O uso de Ad-til® não deve exceder oito gotas ao dia (10.000 UI) durante a gestação.

Categoria D de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez. Também não deve ser utilizado durante a amamentação, exceto sob orientação médica.

Pacientes idosos: Não existem restrições ou cuidados especiais quanto ao uso do produto por pacientes idosos.

Entretanto, o uso prolongado de vitamina A por idosos pode aumentar o risco de sobrecarga de vitamina A. Estudos revelaram que idosos podem ter níveis mais baixos de vitamina D do que os adultos jovens, especialmente aqueles com pouca exposição solar.

Pacientes com insuficiência hepática e renal: O uso de vitamina A e vitamina D em pacientes com insuficiência renal e/ou hepática leve a moderada deve ser acompanhado de precauções e os pacientes devem ser avaliados regularmente.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Antiácidos que contenham magnésio quando utilizados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente em pacientes com insuficiência renal crônica. Não se recomenda o uso concomitante com antiácidos (hidróxido de alumínio), pois pode ocasionar intoxicação por alumínio (alterações de personalidade, convulsões, coma).

O uso simultâneo de vitamina D e seus análogos, especialmente o calcifediol, não é recomendável por causa do seu efeito aditivo e potencial tóxico.

O uso concomitante de vitamina D com preparados que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos aumenta o risco potencial de hipercalcemia. O uso concomitante com preparados que contenham fósforo em doses elevadas aumenta o risco potencial de hiperfosfatemia.

Os quadros de hipervitaminose D são particularmente graves em pacientes que fazem uso concomitante de glicosídeos cardíacos (digitálicos), pois os efeitos tóxicos dos glicosídeos cardíacos são potencializados pela hipercalcemia.

O uso concomitante a fosfenitoína, fenobarbital ou fenitoína pode ocasionar redução da atividade da vitamina D.

As substâncias colestiramina e colestipol podem reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis.

O uso concomitante de vitamina A e etidronato deve ser evitada por causa do risco potencial de ocorrência de hipervitaminose A.

O uso simultâneo de vitamina A e isotretinoína, bexaroteno ou minociclina pode resultar em efeitos tóxicos aditivos.

O uso concomitante de vitamina A e vacina com vírus vivo (sarampo) pode reduzir as taxas de soroconversão em crianças pequenas.

A ingestão de vitamina A juntamente com anticoagulantes orais pode aumentar o risco de sangramentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto à temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz.

Ad-til® tem validade de 24 meses a partir da data de sua 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.

Ad-til® é uma solução límpida, oleosa, amarela, com odor e sabor de óleo de milho. É acondicionado em frasco de plástico âmbar com um tipo especial de gotejador acoplado ao frasco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Ad-til® destina-se a uso exclusivo pela via oral.

Cada duas gotas da solução oral contêm 2.500 U.I. de vitamina A e 500 U.I. de vitamina D.

Para a prevenção das deficiências de vitaminas A e D:

Recém-nascidos, lactentes e crianças até os 12 anos de idade: duas gotas ao dia.

Adolescentes e adultos: duas gotas ao dia.

Para o tratamento das deficiências de vitaminas A e D:

- Tratamento do raquitismo / osteomalácia secundária a deficiência dietética (carencial):

Crianças: duas gotas ao dia.

Adultos: duas a quatro gotas ao dia, até a cura clínica. Após, duas gotas ao dia como manutenção.

- Tratamento do raquitismo / osteomalácia secundária a uso de anticonvulsivante:

Crianças: duas gotas ao dia.

Adultos: duas a quatro gotas ao dia.

Não administre medicamentos diretamente na boca das crianças: utilize uma colher para pingar as gotinhas.



Gestantes e lactantes com ingestão inadequada de alimentos ricos em vitaminas A e D:

duas a quatro gotas diárias a fim de manter o aporte diário de vitaminas recomendado.

Durante a gestação, o uso de Ad-til® não deve exceder quatro gotas ao dia (5.000 U.I. de vitamina A).

Ingestão diária recomendada de vitamina A e vitamina D

	Dose (U.I.)		% IDR*	
	Vit A	Vit D	Vit A	Vit D
Recém-nascidos e lactentes	2.500	500	187 ¹⁾ - 200% ²⁾	250%
Crianças de até 12 anos ³⁾	2.500	500	150%	250%
Adolescentes e Adultos	5.000	1.000	250%	500%
Lactantes	5.000	1.000	176%	500%
Gestantes	5.000	1.000	188%	500%

* IDR: Ingestão Diária Recomendada.

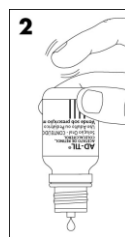
Cálculos com base na dose diária máxima recomendada em bula. ¹⁾ Relativo à IDR para crianças de 7 a 11 meses.

²⁾ Relativo à IDR para crianças de 0 a 6 meses. ³⁾ Relativo à IDR para crianças com idade superior a 7 anos.

Atenção: o frasco de Ad-til® vem acompanhado de um novo tipo de gotejador, mais moderno e de fácil manuseio.



1
Romper o lacre da tampa.



2
Virar o frasco e mantê-lo na posição vertical. Para começar o gotejamento, bater levemente com o dedo no fundo do frasco.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Ainda não se conhecem a intensidade e frequência das reações adversas ao medicamento Ad-til® nas doses preconizadas. No caso do desenvolvimento de reação de hipersensibilidade, as manifestações clínicas são semelhantes às descritas para os quadros de hipervitaminoses A e D. Raramente, a administração concomitante de imunização e vitamina A nas doses adequadas para a idade pode ocasionar eventos adversos leves e transitórios, tais como fezes amolecidas, cefaleia, irritabilidade, febre, náuseas e vômitos. Dependendo da idade e da dose administrada, a ocorrência destes sintomas de intolerância encontra-se na faixa de 1,5% a 7%. Tais sintomas desaparecem em praticamente todas as crianças em 24 a 48 horas.

As reações adversas descritas em decorrência do uso da vitamina A são:

- Efeitos sobre o sistema hematopoiético: a hipervitaminose A causou hipoprotrombinemia com transtorno da coagulação.
- Efeitos sobre o sistema nervoso central: a exposição prolongada à vitamina A pode ocasionar cefaleia, insônia e sonolência.
- Efeitos psiquiátricos: a exposição prolongada a altas doses de vitamina A pode causar depressão grave e psicose.
- Efeitos gastrintestinais: hepatotoxicidade é incomum com uso crônico de doses menores que 100.000 U.I. ao dia de vitamina A, entretanto este risco pode aumentar na vigência de doença renal ou hepática, desnutrição proteica, hiperlipoproteinemia, consumo de álcool ou deficiência de vitamina C.
- Efeito sobre a visão: a diplopia pode ser um sinal precoce de hipervitaminose A.
- Efeitos sobre a musculatura e os ossos: a osteoporose e o risco aumentado de fratura de quadril assim como a osteosclerose foram associadas ao uso excessivo de vitamina A.

As reações adversas descritas em decorrência do uso da vitamina D são:

- Alterações endócrinas e metabólicas: pode ocorrer intoxicação por vitamina D, incluindo a nefrocalcinose/insuficiência renal, hipertensão e psicose, com o uso prolongado de colecalciferol; doses relativamente baixas podem produzir intoxicação em crianças pequenas hipersensíveis. A hipervitaminose D é reversível com a descontinuação do tratamento a menos que ocorra dano renal grave.
- Anormalidades dos lipídios do sangue: efeitos dislipidêmicos do colecalciferol caracterizados por redução do HDL-colesterol e aumento do LDL-colesterol têm sido observados quando as vitaminas são administradas isoladas em mulheres na pós-menopausa.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

O uso de doses acima das preconizadas pode acarretar um quadro de hipervitaminoses A e D, cujo tratamento consiste basicamente na suspensão imediata da medicação e em outras medidas de suporte cabíveis.

A intoxicação aguda em adultos por vitamina A é rara, mas pode ocorrer se forem ingeridas quantidades superiores a 4 milhões de U.I.. Crianças têm desenvolvido intoxicação aguda seguida à ingestão de 300.000 U.I., resultando em aumento de pressão intracraniana, cefaleia, vômito, turvação da visão, irritabilidade e outros efeitos relacionados com o aumento da pressão intracraniana. Esfoliação da pele também foi relatada. Os sinais de intoxicação aguda ocorrem dentro de 4 a 8 horas após a ingestão. A intoxicação crônica por vitamina A pode ocorrer após o uso crônico excessivo (semanas a anos) de 30.000 a 50.000 U.I., embora possa acontecer com doses menores. Crianças podem desenvolver hipervitaminose A com uso crônico de doses de somente 10 vezes a RDA para vitamina A. Os sinais e sintomas da intoxicação crônica incluem vômitos, anorexia, fadiga, irritabilidade, diplopia, cefaleia, dor óssea, alopecia, lesões da pele, queilose e sinais de aumento da pressão intracraniana. Os achados laboratoriais incluem elevação das enzimas hepáticas, hipercalcemia, INR aumentado (international normalized ratio - avaliação de tempo de protrombina), aumento da taxa de sedimentação de eritrócitos e calcificações periostais nas radiografias.

O tratamento consiste na administração de carvão ativado e suspensão do uso da vitamina, podendo ser mais raramente necessária terapia mais agressiva com a administração de manitol e dexametasona; nos casos de aumento da pressão intracraniana pode haver necessidade de monitorização dos sinais vitais e reposição hidroeletrólítica. Os sintomas resolvem-se dentro de alguns dias ou semanas após a descontinuação do uso do medicamento. Os sintomas podem persistir por um período prolongado subsequente ao uso crônico da vitamina A em razão de sua natureza altamente lipossolúvel. O prognóstico é em geral excelente, com poucas sequelas, se houver.

Os efeitos tóxicos da vitamina D são em geral resultado de uma suplementação excessiva e não da ingestão aguda, o que raramente resulta em intoxicação. A ingestão de doses excessivas pode causar anorexia, náuseas, vômitos e perda de peso. Muitos dos efeitos da ingestão crônica excessiva são decorrentes da hipercalcemia induzida. Lavagem gástrica raramente é necessária, a não ser que sejam ingeridas quantidades extremamente elevadas (acima de 100 vezes a RDA). A RDA é de 400 U.I. por dia para adultos e crianças. A ingestão crônica de vitamina D além de 1.600 U.I. por dia pode causar intoxicação.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001 se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0243

Farm. Resp.: Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

ADSO_NSPC_0215_VPS



EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/06/2014	0437784/14-2	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2014	0437784/14-2	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	03/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VPS	50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 10 ML 50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 20 ML 50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 30 ML
27/02/2015	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/02/2015	Material de Acondicionamento	VPS	50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 10 ML 50000 + 10000 UI/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 20 ML