



ADEFORTE

Laboratório Gross S/A

Solução Oral - Aquosa

20.000 UI/mL + 1.600 UI/mL + 30 mg/mL

Solução Oral - Oleosa

10.000 UI/3mL + 800 UI/3mL + 15 mg/3mL

ADEFORTE® GOTAS



palmitato de retinol
colecalciferol
acetato de racealfatocoferol

APRESENTAÇÃO

20.000 UI de palmitato de retinol, 1.600 UI de colecalciferol e 30 mg de acetato de racealfatocoferol por mL.

Solução oral

Frasco de vidro âmbar com conta-gotas contendo 10 e 15 mL do produto.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (20 gotas) contém:

palmitato de retinol	20.000 UI
colecalciferol	1.600 UI
acetato de racealfatocoferol	30 mg
Excipiente q.s.p.	1 mL

Cada gota contém:

palmitato de retinol	1.000 UI
colecalciferol	80 UI
acetato de racealfatocoferol	1,5 mg
Excipiente q.s.p.	0,05 mL

Excipientes :cremophor RH 40, benzoato de sódio, ácido cítrico, fosfato de sódio dibásico, butilidroxitolueno, álcool etílico, aroma idêntico ao natural de banana, ciclamato de sódio, sacarina sódica di-hidratada e água de osmose reversa.

A equivalência de gotas para cada mililitro e massa por gota são, respectivamente, as seguintes: 20 gotas/mL e 50 mg/gota.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Prevenção e tratamento dos estados de carência das vitaminas A (palmitato de retinol), D (colecalciferol), e E (acetato de racealfatocoferol) em crianças e adultos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vitamina A. Um total de 80 pacientes idosos que tomaram 50 mg de vitamina A diariamente por 10 a 12 anos foi estudado. A suplementação de vitamina A trouxe as concentrações de células NK desta população aos níveis de indivíduos jovens, enquanto que indivíduos idosos que não tomaram os suplementos mostraram uma atividade imune continuadamente baixa.

Concluiu-se que a suplementação de vitamina A aumentou a atividade de células NK em idosos, o que poderia ser útil na vigilância imunológica viral e tumoral.¹

Vitamina D. Viljakainen e cols. randomizaram em duplo-cego 48 homens caucasianos adultos com ingestão diária habitual de 260±204 UI de vitamina D em três grupos de esquemas diários desta vitamina (800 UI, 400 UI, ou placebo, todos por seis meses), com o objetivo de determinar se variações sazonais influenciariam os níveis de hormônios calcitrópicos, marcadores de remodelação óssea, e densidade mineral óssea nestes indivíduos. Constataram que a suplementação no grupo de 800 UI inibiu a elevação invernal sanguínea de PTH (*ParaThyroid Hormone*) ($p=0,035$), diminuiu a concentração de S-BALP [Serum bone-specific ALP (Alkaline Phosphatase)] ($p<0,05$), e beneficiou discretamente a densidade mineral óssea, em relação ao grupo placebo. Os autores concluíram que a suplementação diária de vitamina D à dosagem de 700 a 800 UI parece ser necessária para prevenir as elevações invernais de PTH e para manter um turnover ósseo estável em homens caucasianos saudáveis e jovens.²

Vitamina E. A vitamina E age como um antioxidante e pode auxiliar na modulação do sistema imune.

Um estudo investigou os efeitos imunológicos e antioxidantes da suplementação de vitamina E em homens e mulheres chineses saudáveis. Os dados mostraram concentrações de vitamina E plasmática elevadas e depressão de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina de DNA e do malondialdeído urinários (ambos marcadores de atividade oxidativa).

O stress oxidativo de linfócitos T é significativamente diminuído pela suplementação com a vitamina E. Posto que é conhecido que níveis elevados de espécies reativas do oxigênio, tais como o H₂O₂, inibem a proliferação de linfócitos T, sugere-se que a vitamina E tenha uma papel importante na função imune.³

1- Santos MS, Gaziano JM, Leka LS, Beharka AA, Hennekens CH, Meydani SN. Beta-carotene-induced enhancement of natural killer cell activity in elderly men: an investigation of the role of cytokines. Am J Clin Nutr. 1998 Jul; 68(1): 164-70.

2- Viljakainen HT, Väistönen M, Kemi V, Rikkonen T, Kröger H, Laitinen EK, Rita H, Lamberg-Allardt C. Wintertime vitamin D supplementation inhibits seasonal variation of calcitropic hormones and maintains bone turnover in healthy men. J Bone Miner Res. 2009 Feb; 24(2): 346-52.

3- Lee CY, Man-Fan Wan J. Vitamin E supplementation improves cell-mediated immunity and oxidative stress of Asian men and women. J Nutr. 2000 Dec; 130(12): 2932-7.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina A tem várias funções no organismo, desempenhando papel essencial na função retiniana, crescimento e diferenciação do tecido epitelial, crescimento ósseo, função imunológica e reprodução e desenvolvimento embrionário. O ácido retinóico participa da transcrição genómica da osteocalcina (uma proteína óssea não-colágena), em associação ao calcitriol. Participa como co-fator em diversas reações bioquímicas tais como a síntese de mucopolissacarídeos, colesterol e RNA, desidrogenação de hidroxiesteróides, ativação de sulfatos, desmetilação e hidroxilação microssomal hepática de drogas.

Os sinais de hipovitaminose A se manifestam por alterações oculares, diminuição do crescimento e baixa resistência a infecções.

O palmitato de retinol é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal, através de um transportador específico. O retinol é parcialmente conjugado para formar um beta-glicuronídio que passa pela circulação entero-hepática e é oxidado em retinal e ácido retinóico.

A meia-vida do retinol é de cerca de 50 a 100 dias, assim, os sinais de deficiência só se manifestam após um período prolongado de ingestão inadequada.

Normalmente, menos de 5% dos retinóides totais no sangue estão presentes como éster de retinil que está associado a lipoproteínas. O retinal, o ácido retinóico e vários outros metabólitos hidrossolúveis são excretados pela urina e pelas fezes. Normalmente, não se pode recuperar retinol inalterado na urina.

Quando a quantidade ingerida ocorre dentro das necessidades orgânicas, a absorção é completa; entretanto, quando se ingere uma quantidade excessiva, parte do retinol é eliminado pelas fezes. Uma fração significativa do retinol é armazenada no fígado, principalmente nos hepatócitos, como éster palmítico. Existem reservas de várias formas de ésteres de retinil no fígado, uma das quais é constituída pelo retinol recém-absorvido, sendo a forma que supre outros tecidos preferencialmente.

Até que ocorra saturação hepática, a administração do retinol leva principalmente a seu acúmulo no fígado e não no sangue. Outras estruturas tais como os rins, pulmões, glândulas supra-renais e tecido adiposo intraperitoneal, contêm cerca de 1 µg de retinóides por grama de tecido enquanto que o epitélio pigmentar da retina contém cerca de 10 vezes essa concentração.

Antes de passar do fígado para a circulação, os ésteres de retinil hepáticos são hidrolisados e 50% a 90% do retinol associam-se a uma alfa-globulina, a RBP (*Retinol Binding Protein*). A RBP é secretada pelo fígado, circulando no sangue após formar um complexo com a TBP (*Thyroxin Binding Protein*), que a estabiliza. A formação desse complexo protege a RBP circulante do metabolismo e da filtração glomerular. Quando as reservas hepáticas da vitamina e a RBP ficam saturadas devido à excessiva ingestão de retinol ou a lesões, até 65% dos retinóides plasmáticos podem estar presentes como ésteres de retinil associados a lipoproteínas.

A vitamina D3 atua como regulador da homeostasia do cálcio e como modulador nuclear da transcrição genómica, inclusive em tecido cortical ósseo. O colecalciferol é rápida e completamente absorvido pelo intestino delgado. A bile é essencial para essa absorção, sendo o ácido desoxicólico o constituinte mais importante da bile quanto a este aspecto. A maior parte da vitamina aparece inicialmente na linfa, sobretudo na fração dos quilomícrons, como complexo lipoprotéico.

A vitamina D absorvida circula no sangue associada à sua proteína de ligação que é uma alfa-globulina específica, a VDBP (*Vitamin D Binding Protein*).

O fígado é o local de conversão da vitamina D em seu derivado 25-hidroxi, que também circula associado à VDBP e apresenta uma meia-vida biológica de 19 dias.

A vitamina D é armazenada por períodos prolongados, aparentemente no tecido adiposo. Cerca de 40% da dose administrada é excretada dentro de 10 dias. A bile é a principal via de excreção e apenas uma pequena porcentagem da dose administrada aparece na urina.

O metabolismo do fosfato é afetado pela vitamina D de modo paralelo ao do cálcio. A vitamina D mantém os íons cálcio e fosfato em concentrações plasmáticas que são essenciais para a atividade neuromuscular normal, a mineralização e outras funções dependentes do cálcio.

A vitamina D regula a secreção do PTH (*Parathyroid Hormone*), a transmissão do impulso nervoso e aumenta a síntese de RNA. A sua carência se manifesta por fragilidade óssea e irritabilidade neural. Há evidências de que as necessidades aumentam durante a lactação.

A vitamina E participa da formação de todos os tecidos de origem mesodérmica (substância fundamental amorfa, fibras colágenas e elásticas do tecido conjuntivo, musculatura lisa e estriada, vasos, etc), da manutenção de suas funções, especialmente nos indivíduos jovens e anula a formação de espécies reativas do oxigênio.

Atua sobre o epitélio genital e favorece o armazenamento de vitamina A.

A absorção eficiente pelo trato gastrointestinal requer a presença de sais biliares em dietas de conteúdo lipídico e função pancreática normal.

Liga-se às beta-lipoproteínas no sangue e seu armazenamento ocorre em todos os tecidos, especialmente no adiposo. Seu metabolismo é hepático, sendo eliminado pelas vias biliar e renal.

Sua carência se manifesta por diversos efeitos, principalmente sobre os sistemas reprodutores, muscular, ósseo, cardiovascular e hematopoiético.

CONTRA-INDICAÇÕES

Adeforte® Gotas está contra-indicado nas hipervitaminoses A, D e E, nos casos de hipersensibilidade a qualquer componente da sua fórmula, na insuficiência renal e na osteodistrofia com hiperfosfatemia.

CATEGORIA DE RISCO DE FÁRMACOS DESTINADOS ÀS MULHERES GRÁVIDAS: X. Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Vitamina A: foram descritos casos de mulheres que ingeriram quantidades excessivas de vitamina A durante a gravidez, cujos filhos manifestaram atraso no crescimento e fechamento prematuro das epífises.

Ainda que na gravidez as necessidades de vitamina A estejam aumentadas, não são recomendadas doses diárias superiores a 6.000 UI; superdose materna em animais tem originado má-formação no SNC, coluna vertebral, caixa torácica, olhos, região palatal e trato genitourinário do feto; ingestão de quantidade excessiva de vitamina A pode levar a hipervitaminose A, sendo que crianças pequenas são mais suscetíveis aos efeitos das doses elevadas de retinol.

É desaconselhável a ingestão de quantidades superiores a 25.000 UI/dia por períodos prolongados; a relação risco/benefício da ingestão de vitamina A deve ser considerada em situações clínicas tais como fibrose cística, diabetes, enfermidade intestinal com diarréia, hipertireoidismo, insuficiência pancreática, alcoolismo crônico, cirrose, insuficiência hepática, hepatite viral, insuficiência renal crônica e hipersensibilidade à vitamina A.

Em casos de proteinúria ou infecções, a concentração de retinol no sangue pode sofrer redução, em parte devido ao aumento da excreção urinária. Em doenças renais crônicas, o catabolismo da RBP altera-se e as concentrações desta proteína e do retinol aumentam.

Vitamina D: Uso pediátrico - por causa da variação de sensibilidade, algumas crianças podem ter hiperreação a pequenas doses; também o crescimento pode ser impedido em crianças, especialmente depois de administração prolongada de 1.800 UI ou mais de colecalciferol por dia.

Gravidez - hipercalcemia materna tem sido associada com aumento da sensibilidade dos efeitos da vitamina D.

A relação risco/benefício deve ser avaliada em situações clínicas tais como: aterosclerose, comprometimento da função cardíaca, hiperfosfatemia, doenças hepática, renal ou pancreática, sarcoidose, diarréia crônica e epilepsia; a margem entre a dose terapêutica e a dose tóxica é estreita; um ajuste de dose deve ser realizado assim que for observada melhora clínica; a administração crônica de colecalciferol pode provocar nefrocalcinoze e calcificação de outros tecidos, inclusive vasculares; o consumo dietético de alimentos enriquecidos com vitamina D, deve ser ajustado para evitar transtornos da superdose de colecalciferol ou de análogos da vitamina D.

Vitamina E: a relação risco/benefício deve ser avaliada em situações clínicas tais como hipoprotrombinemia por deficiência de vitamina K, anemia ferropriva, fibrose cística, problemas intestinais, doença hepática e hipertireoidismo.

Nenhum dos princípios ativos de Adeforte® Gotas consta na *The 2009 Prohibited List - International Standard* da *World Anti-Doping Agency*.

Contém 0,5 % de etanol. Adeforte® Gotas contém 0,0365 kcal por cada 10 gotas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vitamina A: antiácidos com hidróxido de alumínio diminuem a absorção do retinol devido à precipitação dos ácidos biliares no duodeno; devem ser evitadas doses elevadas de retinol na vigência do uso de anticoagulantes cumarínicos para evitar a ocorrência de hipoprotrombinemia; a colestiramina e o colesterol administrados por via oral podem interferir na absorção do retinol e as necessidades dessa vitamina podem aumentar em pacientes que receberem estes medicamentos; a administração simultânea de retinol com óleo mineral, neomicina, sucralfato e isotretinoína dá lugar a efeitos tóxicos aditivos; a administração simultânea com a vitamina E pode facilitar a absorção, armazenamento hepático e utilização do retinol, reduzindo a sua toxicidade; doses elevadas desta vitamina podem consumir as reservas de vitamina A; anticoncepcionais orais podem aumentar as concentrações plasmáticas de retinol; o tabaco diminui a absorção de vitamina A (fumantes podem necessitar de doses suplementares); alcoolismo crônico interfere na habilidade do organismo de transportar e metabolizar a vitamina A.

Vitamina D3: antiácidos com alumínio diminuem a absorção de vitamina D; os diuréticos tiazídicos e medicamentos contendo altas doses de cálcio, se co-administrados com colecalciferol em pacientes hipoparatiroidianos, podem conduzir à hipercalcemia; colestiramina, colesterol e óleo mineral alteram a absorção de vitamina D, podendo ser necessárias doses suplementares (recomenda-se administrar o colecalciferol pela manhã e o óleo mineral à noite); digitálicos aumentam o

risco de arritmias; medicamentos contendo fosfato aumentam os riscos de elevar os níveis de fosfato no plasma; a vitamina D pode antagonizar o efeito da calcitonina no tratamento da hipercalcemia; derivados de vitamina D, tais como calciferol, calcitrol, dihidrotaquisterol e ergocalciferol, quando administrados conjuntamente, aumentam o potencial de toxicidade por efeito aditivo; alcoolismo crônico causa depleção nos níveis hepáticos de vitamina D.

Vitamina E: antiácidos (hidróxido de alumínio) podem precipitar os ácidos biliares no intestino delgado e assim diminuir a absorção da vitamina E; não utilizar anticoagulantes com grandes doses de tocoferol, pela possibilidade de ocorrer hipoprotróbrinemia; a colestiramina, o colesterol, o óleo mineral e o sucralfato podem diminuir a absorção da vitamina E (recomenda-se administrar o colecalciferol pela manhã e o óleo mineral à noite); o tocoferol pode facilitar a absorção, armazenamento e utilização da vitamina A, reduzindo o potencial de toxicidade do retinol; doses excessivas de vitamina E causam depleção de vitamina A; suplementos de ferro podem prejudicar a absorção de vitamina E e a vitamina E diminui o efeito do suplemento de ferro; o tabaco diminui a absorção de vitamina E (fumantes podem necessitar de doses suplementares de vitamina E); alcoolismo crônico causa depleção nos níveis hepáticos de vitamina E.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Consevar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Adeforte® Gotas deve ser tomado imediatamente após a sua remoção do frasco.

Adeforte® Gotas apresenta aspecto límpido, coloração amarelada, odor característico de banana e sabor doce.

O conteúdo de Adeforte® Gotas não deve ser estocado fora de seu frasco.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Concentrações e posologia de Adeforte® Gotas estão descritas na tabela abaixo:

ADEFORTE® GOTAS	10 a 15 kg	15 a 20 kg	20 a 25 kg	25 a 30 kg	>30 kg e adultos
Posologia diária (dose única)	6 gotas	7 gotas	8 gotas	9 gotas	10 gotas
Concentração de vitamina A	6.000 UI	7.000 UI	8.000 UI	9.000 UI	10.000 UI
Concentração de vitamina D	480 UI	560 UI	640 UI	720 UI	800 UI
Concentração de vitamina E	9 mg	10,5 mg	12 mg	13,5 mg	15 mg

Adeforte® Gotas deve ser tomado por via oral. Adeforte® Gotas pode ser tomado junto às refeições.

O tratamento com Adeforte® Gotas deverá durar até a melhora dos sintomas; todavia, esta duração poderá ser alterada a critério do médico prescritor. A dosagem máxima é a determinada pela posologia do produto, porém podendo ser alterada a critério do médico prescritor.

Não há recomendações especiais em idosos e grupos de risco.

REAÇÕES ADVERSAS

Vitamina A: dor abdominal, perda de apetite, dor nos ossos ou articulações, desconforto, cansaço, fraqueza, ressecamento ou rachadura da pele e lábios, febre, alopecia, dor de cabeça, fechamento prematuro de epífise em crianças, aumento da frequência urinária, aumento de fotossensibilidade, irritabilidade, vômitos, e máculas amarelo-alaranjadas na planta dos pés, na palma das mãos ou ao redor do nariz e dos lábios.

Vitamina D3: perda de apetite, constipação, diarréia, boca seca, dor de cabeça, sede aumentada, confusão mental, gosto metálico, náusea, fadiga, e vômitos.

Vitamina E: dor abdominal, diarréia, vertigem, dor de cabeça, náusea, fadiga, e visão turva.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Vitamina A: a ingestão de doses excessivas de vitamina A em dose única ou mesmo por períodos prolongados, pode provocar toxicidade severa. Os primeiros sinais da intoxicação aguda provocados pelo excesso de vitamina A incluem prurido, descamação da pele, alteração do crescimento do cabelo, fissura nos lábios, dor ósteo-articular, cefaléia, diplopia, anorexia,

fadiga, irritabilidade, crises convulsivas, vômitos incoercíveis e hemorragias (em crianças, pode ocorrer protusão das fontanelas e vômitos). Em crianças maiores e adultos, aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral).

Outras alterações são: hepatoesplenomegalia com hipertensão portal (com alterações histopatológicas que incluem hipertrofia celular com depósitos de gordura, fibrose, esclerose das veias centrais e cirrose),

Os sinais de superdosagem crônica do retinol são dores nos ossos ou articulações, ressecamento da pele e lábios, febre, mal estar, dor de cabeça, fotossensibilidade, nictúria, irritabilidade, perda de apetite, queda de cabelo, epigastralgia, cansaço, vômitos, manchas de cor amarelo-alaranjado na palma das mãos, na planta dos pés e ao redor do nariz e lábios; papiledema, hipomenorréia, hemólise e anemia.

Os sintomas de toxicidade aparecem cerca de 6 horas após a ingestão de altas doses de vitamina A. A toxicidade é lentamente reversível após suspensão do tratamento, podendo persistir durante várias semanas.

Vitamina D3: os efeitos do colecalciferol podem durar mais de 2 meses após a suspensão da administração.

Os sintomas iniciais de toxicidade por vitamina D associada a hipercalcemia incluem náuseas e vômitos (mais freqüentes em crianças e adolescentes), diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, perda de apetite, gosto metálico e fadiga. Sinais e sintomas tardios de toxicidade por vitamina D associada à hipercalcemia são urina turva, hipertensão arterial, fotossensibilidade e irritação ocular, nictúria, arritmias cardíacas, ardência na pele, astenia, dores musculares, náuseas e vômitos, epigastralgia, crises convulsivas e perda de peso.

A administração crônica de colecalciferol pode provocar nefrocalcinose e calcificação de outros tecidos, inclusive vasculares. Estes efeitos têm tendência a serem produzidos quando a hipercalcemia é acompanhada de hiperfosfatemia.

O crescimento pode ser retardado, especialmente depois da administração prolongada de 1.800 UI ou mais de vitamina D ao dia.

A dosagem necessária para se produzir toxicidade varia com a sensibilidade individual, mas 50.000 UI de colecalciferol ao dia durante mais de 6 meses podem causar toxicidade.

Os efeitos do colecalciferol podem durar mais de 2 meses após a suspensão da administração;

Vitamina E: com doses superiores a 400 a 800 mg/dia por períodos prolongados pode haver visão turva, diarreia, cefaléia, náusea ou cólica e fadiga. As doses mais elevadas (superiores a 800 mg/dia) tem sido associadas a uma maior incidência de sangramento em pacientes com deficiência de vitamina K, alteração do metabolismo tireoidiano, função sexual diminuída e risco de tromboembolia.

As hipervitaminoses são tratadas suspendendo-se a administração das vitaminas e iniciando um tratamento sintomático e de manutenção. Alguns sinais e sintomas desaparecem em uma semana; outros podem persistir durante semanas ou meses.

Se persistir hipercalcemia, administrar soro fisiológico intravenoso, prednisona e calcitonina. Fazer testes de função hepática. Pode-se também incluir dieta pobre em cálcio, ingestão abundante de líquidos, acidificação da urina e tratamento sintomático e de manutenção.

As crises hipercalcêmicas necessitam hidratação vigorosa com soro fisiológico intravenoso para aumentar a excreção de cálcio com ou sem diurético. A terapia adicional pode incluir diálise ou administração de corticosteróides ou calcitonina e a não exposição excessiva à luz solar. O tratamento pode ser retomado com doses reduzidas, quando as concentrações séricas de cálcio voltarem aos níveis normais.

Recomenda-se ingerir líquidos em grande quantidade e buscar atendimento de urgência.

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

REG. MS -1.0444.0113.

FARM. RESP.: Marcio Machado CRF-RJ Nº 3045

LABORATÓRIO GROSS S.A.

Rua Padre Ildefonso Peñalba, Nº 389. CEP: 20775-020

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.145.194/0001-72

Indústria brasileira

www.gross.com.br

Serviço de informações Gross (SIG): 0800 022 7110 sig@gross.com.br

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em xx/xx/xxxx



SOLUÇÃO OLEOSA

palmitato de retinol
colecalciferol
acetato de racealfatocoferol

APRESENTAÇÕES

10.000 UI de palmitato de retinol, 800 UI de colecalciferol e 15 mg de acetato de racealfatocoferol por ampola.

Solução oral

Caixa com 01 ampola ou 25 ampolas de vidro incolor de 3 mL

VIA DE ADMINISTRAÇÃO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 3 mL contém:

palmitato de retinol 10.000 UI
colecalciferol 800 UI

acetato de racealfatocoferol.....15 mg

Excipiente q.s.p. 3 mL

Excipientes : óleo de amendoim e metilparabeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

INDICAÇÕES

Prevenção e tratamento dos estados de carência das vitaminas A (palmitato de retinol), D (colecalciferol), e E (acetato de racealfatocoferol) em crianças e adultos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

Vitamina A. Um total de 80 pacientes idosos que tomaram 50 mg de vitamina A diariamente por 10 a 12 anos foi estudado. A suplementação de vitamina A trouxe as concentrações de células NK desta população aos níveis de indivíduos jovens, enquanto que indivíduos idosos que não tomaram os suplementos mostraram uma atividade imune continuadamente baixa.

Concluiu-se que a suplementação de vitamina A aumentou a atividade de células NK em idosos, o que poderia ser útil na vigilância imunológica viral e tumoral.¹

Vitamina D. Viljakainen e cols. randomizaram em duplo-cego 48 homens caucasianos adultos com ingestão diária habitual de 260 ± 204 UI de vitamina D em três grupos de esquemas diários desta vitamina (800 UI, 400 UI, ou placebo, todos por seis meses), com o objetivo de determinar se variações sazonais influenciariam os níveis de hormônios calcitrópicos, marcadores de remodelação óssea, e densidade mineral óssea nestes indivíduos. Constataram que a suplementação no grupo de 800 UI inibiu a elevação invernal sanguínea de PTH (*ParaThyroid Hormone*) ($p=0,035$), diminuiu a concentração de S-BALP [*Serum bone-specific ALP (Alkaline Phosphatase)*] ($p < 0,05$), e beneficiou discretamente a densidade mineral óssea, em relação ao grupo placebo. Os autores concluíram que a suplementação diária de vitamina D à dosagem de 700 a 800 UI parece ser necessária para prevenir as elevações invernais de PTH e para manter um turnover ósseo estável em homens caucasianos saudáveis e jovens.²

Vitamina E. A vitamina E age como um antioxidante e pode auxiliar na modulação do sistema imune.

Um estudo investigou os efeitos imunológicos e antioxidantes da suplementação de vitamina E em homens e mulheres chineses saudáveis. Os dados mostraram concentrações de vitamina E plasmática elevadas e depressão de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina de DNA e do malondialdeído urinários (ambos marcadores de atividade oxidativa).

O stress oxidativo de linfócitos T é significativamente diminuído pela suplementação com a vitamina E. Posto que é conhecido que níveis elevados de espécies reativas do oxigênio, tais como o H₂O₂, inibem a proliferação de linfócitos T, sugere-se que a vitamina E tenha uma papel importante na função imune.³

1- Santos MS, Gaziano JM, Leka LS, Beharka AA, Hennekens CH, Meydani SN. Beta-carotene-induced enhancement of natural killer cell activity in elderly men: an investigation of the role of cytokines. Am J Clin Nutr. 1998 Jul; 68(1): 164-70.
2- Viljakainen HT, Väistö M, Kemi V, Rikkonen T, Kröger H, Laitinen EK, Rita H, Lamberg-Allardt C. Wintertime vitamin D supplementation inhibits seasonal variation of calcitropic hormones and maintains bone turnover in healthy men. J Bone Miner Res. 2009 Feb; 24(2): 346-52.

3- Lee CY, Man-Fan Wan J. Vitamin E supplementation improves cell-mediated immunity and oxidative stress of Asian men and women. J Nutr. 2000 Dec; 130(12): 2932-7.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

A vitamina A tem várias funções no organismo, desempenhando papel essencial na função retiniana, crescimento e diferenciação do tecido epitelial, crescimento ósseo, função imunológica e reprodução e desenvolvimento embrionário. O ácido retinóico participa da transcrição genômica da osteocalcina (uma proteína óssea não-colágena), em associação ao calcitriol. Participa como co-fator em diversas reações bioquímicas tais como a síntese de mucopolissacarídeos, colesterol e RNA, desidrogenação de hidroxiesteróides, ativação de sulfatos, desmetilação e hidroxilação microssomal hepática de drogas.

Os sinais de hipovitaminose A se manifestam por alterações oculares, diminuição do crescimento e baixa resistência a infecções.

O palmitato de retinol é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal, através de um transportador específico. O retinol é parcialmente conjugado para formar um beta-glicuronídio que passa pela circulação entero-hepática e é oxidado em retinal e ácido retinóico.

A meia-vida do retinol é de cerca de 50 a 100 dias, assim, os sinais de deficiência só se manifestam após um período prolongado de ingestão inadequada.

Normalmente, menos de 5% dos retinóides totais no sangue estão presentes como éster de retinil que está associado a lipoproteínas. O retinol, o ácido retinóico e vários outros metabólitos hidrossolúveis são excretados pela urina e pelas fezes. Normalmente, não se pode recuperar retinol inalterado na urina.

Quando a quantidade ingerida ocorre dentro das necessidades orgânicas, a absorção é completa; entretanto, quando se ingere uma quantidade excessiva, parte do retinol é eliminado pelas fezes. Uma fração significativa do retinol é armazenada no fígado, principalmente nos hepatócitos, como éster palmítico. Existem reservas de várias formas de ésteres de retinil no fígado, uma das quais é constituída pelo retinol recém-absorvido, sendo a forma que supre outros tecidos preferencialmente.

Até que ocorra saturação hepática, a administração do retinol leva principalmente a seu acúmulo no fígado e não no sangue. Outras estruturas tais como os rins, pulmões, glândulas supra-renais e tecido adiposo intraperitoneal, contêm cerca de 1 µg de retinóides por grama de tecido enquanto que o epitélio pigmentar da retina contém cerca de 10 vezes essa concentração.

Antes de passar do fígado para a circulação, os ésteres de retinil hepáticos são hidrolisados e 50% a 90% do retinol associam-se a uma alfa-globulina, a RBP (*Retinol Binding Protein*). A RBP é secretada pelo fígado, circulando no sangue após formar um complexo com a TBP (*Thyroxin Binding Protein*), que a estabiliza. A formação desse complexo protege a RBP circulante do metabolismo e da filtração glomerular. Quando as reservas hepáticas da vitamina e a RBP ficam saturadas devido à excessiva ingestão de retinol ou a lesões, até 65% dos retinóides plasmáticos podem estar presentes como ésteres de retinil associados a lipoproteínas.

A vitamina D3 atua como regulador da homeostasia do cálcio e como modulador nuclear da transcrição genômica, inclusive em tecido cortical ósseo. O colecalciferol é rápida e completamente absorvido pelo intestino delgado. A bile é essencial para essa absorção, sendo o ácido desoxicólico o constituinte mais importante da bile quanto a este aspecto. A maior parte da vitamina aparece inicialmente na linfa, sobretudo na fração dos quilomícrons, como complexo lipoprotéico.

A vitamina D absorvida circula no sangue associada à sua proteína de ligação que é uma alfa-globulina específica, a VDBP (*Vitamin D Binding Protein*).

O fígado é o local de conversão da vitamina D em seu derivado 25-hidroxi, que também circula associado à VDBP e apresenta uma meia-vida biológica de 19 dias.

A vitamina D é armazenada por períodos prolongados, aparentemente no tecido adiposo. Cerca de 40% da dose administrada é excretada dentro de 10 dias. A bile é a principal via de excreção e apenas uma pequena porcentagem da dose administrada aparece na urina.

O metabolismo do fosfato é afetado pela vitamina D de modo paralelo ao do cálcio. A vitamina D mantém os íons cálcio e fosfato em concentrações plasmáticas que são essenciais para a atividade neuromuscular normal, a mineralização e outras funções dependentes do cálcio.

A vitamina D regula a secreção do PTH (*ParaThyroid Hormone*), a transmissão do impulso nervoso e aumenta a síntese de RNA. A sua carência se manifesta por fragilidade óssea e irritabilidade neural. Há evidências de que as necessidades aumentam durante a lactação.

A vitamina E participa da formação de todos os tecidos de origem mesodérmica (substância fundamental amorfa, fibras colágenas e elásticas do tecido conjuntivo, musculatura lisa e estriada, vasos, etc), da manutenção de suas funções, especialmente nos indivíduos jovens e anula a formação de espécies reativas do oxigênio.

Atua sobre o epitélio genital e favorece o armazenamento de vitamina A.

A absorção eficiente pelo trato gastrointestinal requer a presença de sais biliares em dietas de conteúdo lipídico e função pancreática normal.

Liga-se às beta-lipoproteínas no sangue e seu armazenamento ocorre em todos os tecidos, especialmente no adiposo. Seu metabolismo é hepático, sendo eliminado pelas vias biliar e renal.

Sua carência se manifesta por diversos efeitos, principalmente sobre os sistemas reprodutores, muscular, ósseo, cardiovascular e hematopoiético.

CONTRA-INDICAÇÕES

Adeforte® está contra-indicado nas hipervitaminoses A, D e E, nos casos de hipersensibilidade a qualquer componente da sua fórmula, na insuficiência renal e na osteodistrofia com hiperfosfatemia.

CATEGORIA DE RISCO DE FÁRMACOS DESTINADOS ÀS MULHERES GRÁVIDAS: X. Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto que é maior do que qualquer benefício possível para a paciente.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Vitamina A: foram descritos casos de mulheres que ingeriram quantidades excessivas de vitamina A durante a gravidez, cujos filhos manifestaram atraso no crescimento e fechamento prematuro das epífises.

Ainda que na gravidez as necessidades de vitamina A estejam aumentadas, não são recomendadas doses diárias superiores a 6.000 UI; superdose materna em animais tem originado má-formação no SNC, coluna vertebral, caixa torácica, olhos, região palatal e trato genitourinário do feto; ingestão de quantidade excessiva de vitamina A pode levar a hipervitaminose A, sendo que crianças pequenas são mais suscetíveis aos efeitos das doses elevadas de retinol.

É desaconselhável a ingestão de quantidades superiores a 25.000 UI/dia por períodos prolongados; a relação risco/benefício da ingestão de vitamina A deve ser considerada em situações clínicas tais como fibrose cística, diabetes, enfermidade intestinal com diarréia, hipertireoidismo, insuficiência pancreática, alcoolismo crônico, cirrose, insuficiência hepática, hepatite viral, insuficiência renal crônica e hipersensibilidade à vitamina A.

Em casos de proteinúria ou infecções, a concentração de retinol no sangue pode sofrer redução, em parte devido ao aumento da excreção urinária. Em doenças renais crônicas, o catabolismo da RBP altera-se e as concentrações desta proteína e do retinol aumentam.

Vitamina D: uso pediátrico - por causa da variação de sensibilidade, algumas crianças podem ter hiperreação a pequenas doses; também o crescimento pode ser impedido em crianças, especialmente depois de administração prolongada de 1.800 UI ou mais de colecalciferol por dia.

Gravidez - hipercalcemia materna tem sido associada com aumento da sensibilidade dos efeitos da vitamina D.

A relação risco/benefício deve ser avaliada em situações clínicas tais como: aterosclerose, comprometimento da função cardíaca, hiperfosfatemia, doenças hepática, renal ou pancreática, sarcoidose, diarréia crônica e epilepsia; a margem entre a dose terapêutica e a dose tóxica é estreita; um ajuste de dose deve ser realizado assim que for observada melhora clínica; a administração crônica de colecalciferol pode provocar nefrocalcinoze e calcificação de outros tecidos, inclusive vasculares; o consumo dietético de alimentos enriquecidos com vitamina D, deve ser ajustado para evitar transtornos da superdose de colecalciferol ou de análogos da vitamina D.

Vitamina E: a relação risco/benefício deve ser avaliada em situações clínicas tais como hipoprotrombinemia por deficiência de vitamina K, anemia ferropênica, fibrose cística, problemas intestinais, doença hepática e hipertireoidismo.

Nenhum dos princípios ativos de Adeforte® consta na *The 2009 Prohibited List - International Standard* da World Anti-Doping Agency.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Vitamina A: antiácidos com hidróxido de alumínio diminuem a absorção do retinol devido à precipitação dos ácidos biliares no duodeno; devem ser evitadas doses elevadas de retinol na vigência do uso de anticoagulantes cumarínicos para evitar a ocorrência de hipoprotrombinemia; a colestiramina e o colesterol administrados por via oral podem interferir na absorção do retinol e as necessidades dessa vitamina podem aumentar em pacientes que receberem estes medicamentos; a administração simultânea de retinol com óleo mineral, neomicina, sucralfato e isotretinoína dá lugar a efeitos tóxicos aditivos; a administração simultânea com a vitamina E pode facilitar a absorção, armazenamento hepático e utilização do retinol, reduzindo a sua toxicidade; doses elevadas desta vitamina podem consumir as reservas de vitamina A; anticoncepcionais orais podem aumentar as concentrações plasmáticas de retinol; o tabaco diminui a absorção de vitamina A (fumantes podem necessitar de doses suplementares); alcoolismo crônico interfere na habilidade do organismo de transportar e metabolizar a vitamina A.

Vitamina D3: antiácidos com alumínio diminuem a absorção de vitamina D; os diuréticos tiazídicos e medicamentos contendo altas doses de cálcio, se co-administrados com colecalciferol em pacientes hipoparatireoidianos, podem conduzir à hipercalcemia; colestiramina, colesterol e óleo mineral alteram a absorção de vitamina D, podendo ser necessárias doses suplementares (recomenda-se administrar o colecalciferol pela manhã e o óleo mineral à noite); digitálicos aumentam o risco de arritmias; medicamentos contendo fosfato aumentam os riscos de elevar os níveis de fosfato no plasma; a vitamina D pode antagonizar o efeito da calcitonina no tratamento da hipercalcemia; derivados de vitamina D, tais como calciferol, calcitrol, dihidroquisterol e ergocalciferol, quando administrados conjuntamente, aumentam o potencial de toxicidade por efeito aditivo; alcoolismo crônico causa depleção nos níveis hepáticos de vitamina D.

Vitamina E: antiácidos (hidróxido de alumínio) podem precipitar os ácidos biliares no intestino delgado e assim diminuir a absorção da vitamina E; não utilizar anticoagulantes com grandes doses de tocoferol, pela possibilidade de ocorrer hipoprotrombinemia; a colestiramina, o colesterol, o óleo mineral e o sucralfato podem diminuir a absorção da vitamina E (recomenda-se administrar o colecalciferol pela manhã e o óleo mineral à noite); o tocoferol pode facilitar a absorção, armazenamento e utilização da vitamina A, reduzindo o potencial de toxicidade do retinol; doses excessivas de vitamina E causam depleção de vitamina A; suplementos de ferro podem prejudicar a absorção de vitamina E e a vitamina E diminui o efeito do suplemento de ferro; o tabaco diminui a absorção de vitamina E (fumantes podem necessitar de doses suplementares de vitamina E); alcoolismo crônico causa depleção nos níveis hepáticos de vitamina E.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C).

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Adeforte® deve ser tomado imediatamente por via oral após a sua remoção da ampola.

Adeforte® apresenta aspecto límpido, coloração levemente amarelada, consistência oleosa e sabor neutro.

O conteúdo de Adeforte® não deve ser estocado fora de sua ampola.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

POSOLOGIA E MODO DE USAR

Concentrações e posologia de Adeforte® estão descritas na tabela abaixo:

ADEFORTE®	Concentração por ampola	Adultos e crianças (a partir de 30 kg)
Posologia diária (dose única)	-	1 ampola oral
Concentração de vitamina A	10.000 UI	-
Concentração de vitamina D	800 UI	-
Concentração de vitamina E	15 mg	-

Adeforte® deve ser tomado por via oral. Adeforte® pode ser tomado junto às refeições.

Quebrar a haste da ampola de Adeforte® pressionando cuidadosamente no ponto vermelho, passar o conteúdo para uma colher e tomar uma hora antes das refeições.

O tratamento com Adeforte® deverá durar até a melhora dos sintomas; todavia, esta duração poderá ser alterada a critério do médico prescritor.

A dosagem máxima é a determinada pela posologia do produto, porém podendo ser alterada a critério do médico prescritor.

Não há recomendações especiais em idosos e grupos de risco.

REAÇÕES ADVERSAS

Vitamina A: dor abdominal, perda de apetite, dor nos ossos ou articulações, desconforto, cansaço, fraqueza, ressecamento ou rachadura da pele e lábios, febre, alopecia, dor de cabeça, fechamento prematuro de epífise em crianças, aumento da freqüência urinária, aumento de fotossensibilidade, irritabilidade, vômitos, e máculas amarelo-alaranjadas na planta dos pés, na palma das mãos ou ao redor do nariz e dos lábios.

Vitamina D3: perda de apetite, constipação, diarréia, boca seca, dor de cabeça, sede aumentada, confusão mental, gosto metálico, náusea, fadiga, e vômitos.

Vitamina E: dor abdominal, diarréia, vertigem, dor de cabeça, náusea, fadiga, e visão turva.

Em caso de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

SUPERDOSE

Vitamina A: a ingestão de doses excessivas de vitamina A em dose única ou mesmo por períodos prolongados, pode provocar toxicidade severa. Os primeiros sinais da intoxicação aguda provocados pelo excesso de vitamina A incluem prurido, descamação da pele, alteração do crescimento do cabelo, fissura nos lábios, dor ósteo-articular, cefaléia, diplopia, anorexia, fadiga, irritabilidade, crises convulsivas, vômitos incoercíveis e hemorragias (em crianças, pode ocorrer protusão das fontanelas e vômitos). Em crianças maiores e adultos, aumento da pressão intracraniana (pseudotumor cerebral).

Outras alterações são: hepatoesplenomegalia com hipertensão portal (com alterações histopatológicas que incluem hipertrofia celular com depósitos de gordura, fibrose, esclerose das veias centrais e cirrose),

Os sinais de superdosagem crônica do retinol são dores nos ossos ou articulações, ressecamento da pele e lábios, febre, mal estar, dor de cabeça, fotossensibilidade, nictúria, irritabilidade, perda de apetite, queda de cabelo, epigastralgia, cansaço, vômitos, manchas de cor amarelo-alaranjado na palma das mãos, na planta dos pés e ao redor do nariz e lábios; papiledema, hipomenorréia, hemólise e anemia.

Os sintomas de toxicidade aparecem cerca de 6 horas após a ingestão de altas doses de vitamina A. A toxicidade é lentamente reversível após suspensão do tratamento, podendo persistir durante várias semanas.

Vitamina D3: os efeitos do colecalciferol podem durar mais de 2 meses após a suspensão da administração.

Os sintomas iniciais de toxicidade por vitamina D associada a hipercalcemia incluem náuseas e vômitos (mais freqüentes em crianças e adolescentes), diarréia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, perda de apetite, gosto metálico e fadiga. Sinais e sintomas tardios de toxicidade por vitamina D associada à hipercalcemia são urina turva, hipertensão arterial, fotossensibilidade e irritação ocular, nictúria, arritmias cardíacas, ardência na pele, astenia, dores musculares, náuseas e vômitos, epigastralgia, crises convulsivas e perda de peso.

A administração crônica de colecalciferol pode provocar nefrocalcinoze e calcificação de outros tecidos, inclusive vasculares. Estes efeitos têm tendência a serem produzidos quando a hipercalcemia é acompanhada de hiperfosfatemia.

O crescimento pode ser retardado, especialmente depois da administração prolongada de 1.800 UI ou mais de vitamina D ao dia.

A dosagem necessária para se produzir toxicidade varia com a sensibilidade individual, mas 50.000 UI de colecalciferol ao dia durante mais de 6 meses podem causar toxicidade.

Os efeitos do colecalciferol podem durar mais de 2 meses após a suspensão da administração;

Vitamina E: com doses superiores a 400 a 800 mg/dia por períodos prolongados pode haver visão turva, diarréia, cefaléia, náusea ou cólica e fadiga. As doses mais elevadas (superiores a 800 mg/dia) tem sido associadas a uma maior incidência de sangramento em pacientes com deficiência de vitamina K, alteração do metabolismo tireoidiano, função sexual diminuída e risco de tromboembolia.

As hipervitaminoses são tratadas suspendendo-se a administração das vitaminas e iniciando um tratamento sintomático e de manutenção. Alguns sinais e sintomas desaparecem em uma semana; outros podem persistir durante semanas ou meses.

Se persistir hipercalcemia, administrar soro fisiológico intravenoso, prednisona e calcitonina. Fazer testes de função hepática. Pode-se também incluir dieta pobre em cálcio, ingestão abundante de líquidos, acidificação da urina e tratamento sintomático e de manutenção.

As crises hipercalcêmicas necessitam hidratação vigorosa com soro fisiológico intravenoso para aumentar a excreção de cálcio com ou sem diurético. A terapia adicional pode incluir diálise ou administração de corticosteróides ou calcitonina e a não exposição excessiva à luz solar. O tratamento pode ser retomado com doses reduzidas, quando as concentrações séricas de cálcio voltarem aos níveis normais.

Recomenda-se ingerir líquidos em grande quantidade e buscar atendimento de urgência.

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

REG. MS -1.0444.0113.

FARM. RESP.: Marcio Machado CRF-RJ Nº. 3045

LABORATÓRIO GROSS S.A.

Rua Padre Ildefonso Penalba, Nº. 389. CEP: 20775-020

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.145.194/0001-72

Indústria Brasileira

www.gross.com.br

Serviço de informações Gross (SIG): 0800 022 7110 sig@gross.com.br

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em xx/xx/xxxx





Histórico de alteração para a bula

Número de expediente	Nome do assunto	Data da notificação/petição	Data da aprovação da petição	Itens alterados
NA	NA	NA	-	- Características farmacológicas - Advertências e precauções