

*Natulab*

**AD-VITAM**

Natulab Laboratório S.A.

Solução oral- gotas

50.000UI + 10.000UI





Acetato de retinol (vitamina A)	1250 UI	100%	93,75%	93,75%	83,33%	75%	2500 UI	150%	3750 UI	225%	187,5%
Colecalciferol (vitamina D)	250 UI	125%	125%	125%	125%	125%	500 UI	250%	750 UI	375%	375%

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

AD-VITAM é suplemento vitamínico e/ou mineral indicado em dietas restritivas e inadequadas.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

#### Estudos com associação de vitaminas incluindo vitamina A e D:

Em estudo prospectivo e longitudinal, 17 recém-nascidos prematuros com baixas concentrações plasmáticas de vitamina A (0,66 [0,41-0,96]) mmol/l, vitamina E (8,1 [4,2-16,9] mmol/l), proteína ligadora de retinol (RBP) (0,45 [0,22-0,71] mmol/l) e 25 hidroxivitamina D (25 OHD) (20 [20-40] nmol/l) foram avaliados. Os recém-nascidos prematuros receberam diariamente 3000 UI de vitamina A, 5 mg de vitamina E e 1000 UI de vitamina D. Com essa reposição, os níveis plasmáticos de vitamina A, E, D e as concentrações RBP aumentaram. No entanto, os níveis da vitamina A, aos 1, 3 e 6 meses, não alcançaram os valores considerados normais em bebês nascidos a termo ou adolescentes. Os autores sugerem que a reposição de vitamina A deveria ser aumentada para 5000 UI/dia, pelo menos no primeiro mês de vida, para este grupo de pacientes (Sallea et al, 2007).

Em estudo prospectivo, 2 grupos de recém-nascidos prematuros, alimentados com leite materno ou fórmula, receberam 3000 UI de vitamina A, 5 UI de vitamina E e 1000 UI de vitamina D por dia. Vitaminas A e E, e as concentrações de proteína ligadora de retinol aumentaram de forma constante ao longo do tempo nos dois grupos de crianças. No entanto, aos 3 meses, não atingiram os valores considerados normais em bebês e em crianças pequenas. Já as concentrações 25-hidroxi- vitamina D atingiram valores semelhantes aos observados em crianças nascidas a termo (Delvin et al, 2005).

Em estudo clínico randomizado, comparativo, controlado por placebo, os efeitos da suplementação de 2 grupos de micronutrientes (ferro 12,5 mg + 150 mcg de ácido fólico) e (ferro 12,5 mg + 150 mcg de ácido fólico + 5mg de zinco + vitaminas A, C e D3, mineral/ micronutrientes [MMN]) versus placebo sobre o estado da gordura ácida foram avaliados em 204 crianças cambojanas. A suplementação com ferro, ácido fólico, zinco e vitaminas, foi associada com um aumento dos níveis de ácido linoléico e alfa-linolênico, sem alterações significativas nas concentrações de seus derivados de cadeia mais longa (Agostoni et al, 2007)

#### Estudos com Vitamina A:

Em estudo duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, multicêntrico, recém-nascidos do norte de Bangladesh foram alocados para receber dose oral única de vitamina A (50000 IU) ou placebo, após o nascimento. As crianças foram

# Natulab

acompanhadas por 24 semanas. A sobrevivência infantil melhorou nos primeiros 6 meses de vida em Bangladesh (Klemm et al, 2008).

Duzentas e oitenta e sete crianças, com idades entre 2 e 59 meses, com pneumonia e peso/idade < percentil 50, foram distribuídas aleatoriamente para receber 50.000 UI (idade 2-12 meses) ou 100.000 UI (idade >12-59 meses) de vitamina A ou placebo. Foram observadas diferenças entre os 2 grupos quanto a duração dos sinais de pneumonia. Análise de regressão linear múltipla mostrou uma interação significativa entre a concentração basal sérica de retinol e vitamina A e o tempo (em h) para remissão dos sinais respiratórios (P = 0,001). Duração dos sinais clínicos foi menor nas crianças com concentrações de retinol sérico basal > 200 mcg/L que receberam suplementos de vitamina A do que em crianças com concentrações semelhantes que receberam o placebo (69,9 +/- 49,9 h, comparado com 131,3 +/- 143,9 h, P = 0,049) (Rodríguez et al, 2005).

O efeito da suplementação de vitamina A (100.000 UI) oral foi avaliada em 105 crianças com sarampo (idade de 5 meses a 4 anos) e em 96 crianças com infecção pelo vírus respiratório sincicial (VRS) (idades de um mês a 2,5 anos), em Fukushima, Japão. Pacientes com sarampo que receberam o suplemento de vitamina A apresentaram menor duração da tosse (p <0,05) e os pacientes com infecção pelo VRS grave que receberam suplemento de vitamina A apresentaram menor duração de sibilância (p <0,05). Toxicidade, incluindo excesso de vômitos e abaulamento de fontanela, não foram observados (Kawasaki et al, 1999).

Os efeitos da suplementação de vitamina A na morbidade de crianças nascidas de mães portadoras do vírus da imunodeficiência humana (HIV) foram avaliados em estudo randomizado, controlado por placebo, envolvendo 118 crianças (infectadas ou não pelo HIV) alocadas ou para receber placebo ou para receber vitamina A 50.000 UI em 1 e 3 meses, 100.000 UI em 6 e 9 meses, e 200.000 UI em 12 e 15 meses. O grupo suplementado apresentou menor morbidade em relação ao grupo placebo. A morbidade associada à diarreia foi significativamente menor nas crianças infectadas pelo HIV (Coutsoudis et al, 1995).

## **Estudos com Vitamina D (colecalfiferol):**

Em estudo clínico com objetivo de avaliar a absorção de cálcio e massa óssea em crianças portadoras de artrite, foram comparados tratamentos placebo, vitamina D3 (2.000 UI / dia), cálcio (1.000 mg / dia) e vitamina D3 mais cálcio. Dezoito crianças receberam todos os tratamentos, cada uma por 6 meses, em 4 diferentes ordens distribuídas aleatoriamente. Alterações nos níveis de 25-hidroxivitamina D (25 [OH] D), 1,25-dihidroxivitamina D (1,25 [OH] 2D), hormônio da paratireóide, marcadores de “turnover” ósseo e conteúdo mineral ósseo foram medidos. A absorção de cálcio foi determinada com um método de isótopos estáveis. A porcentagem de absorção de cálcio variou no intervalo normal e não diferiu entre os tratamentos. Com vitamina D3 e vitamina D3 mais cálcio, os níveis de 25 (OH) D foram aumentados e os níveis e 1,25 (OH) 2D foram mantidos. Níveis séricos de cálcio aumentaram apenas com vitamina D3 e vitamina D3 mais cálcio. Os níveis dos marcadores de “turnover” ósseo e aumento no conteúdo mineral ósseo não diferiram com os tratamentos. Os resultados indicam que a absorção de cálcio é abaixo do normal em crianças com artrite, e que Vitamina D3 (2.000 UI / dia) aumentou níveis séricos de 25 (OH) D e cálcio, mas não melhorou acréscimo da massa óssea (Hillman et al, 2008).

Em estudo clínico, randomizado, controlado por placebo, avaliou-se a segurança em terapias curtas (8 semanas) e longas (1 ano) com Vitamina D. Vinte e cinco crianças em idade escolar receberam ou 8 placebo ou vitamina D 3 (14.000 UI) por semana durante



8 semanas. Trezentos e quarenta crianças receberam aleatoriamente, ou vitamina D 3 1.400 UI/semana ou 14.000 UI/semana, durante 1 ano.

As variáveis bioquímicas foram monitorados a 0, 2, 4, 6 e 8 semanas para terapia de 8 semanas e em 0, 6 e 12 meses no estudo de longo prazo. Em ambos os estudos de curto e longo prazo, não observou-se alterações no cálcio sérico médio e 1,25-hidroxivitamina em qualquer grupo. No estudo de curto prazo, os níveis médios de 25-hidroxivitamina aumentaram de 44 (+/- 11) para 54 (+/- 19) ng/ml no grupo tratado (P = 0,033). No estudo de longo prazo, a média de 25-hidroxivitamina D aumentou de 15 +/- 8 a 19 +/- 7 ng/ml (P <0,0001) nos indivíduos que receberam 1.400 UI/semana e de 15 +/- 7-36 +/- 22 ng/ml (P <0,0001) no grupo que recebeu 14.000 UI/semana. Não foram observados sinais de intoxicação por vitamina D (Maalouf et al, 2008).

Em nove indivíduos com radiografia normal ou mínima alterações esqueléticas, a primeira biópsia realizada no início da hemodiálise intermitente mostrou evidências de mineralização defeituosa e / ou lesões de reabsorção. Quatro dessas crianças foram tratadas com 25-(OH) D3 (25-50 mcg/dia) e suplementação de cálcio por via oral (0,5 a 1,5 g/dia); cinco crianças receberam suplementos de cálcio por via oral (0,5 a 0,75 g/dia) isoladamente. Agravamento de lesões ósseas durante a hemodiálise intermitente foi observada em pacientes tratados com suplementos de cálcio sozinho. Em indivíduos que receberam 25-(OH) D3, mineralização melhorou e fibrose da medula desapareceu. No entanto, como os dois grupos de pacientes eram diferentes na composição e na forma em que foram tratados, é difícil afirmar se os efeitos benéficos observados foram exclusivamente atribuíveis a administração de 25-(OH) D3. Observou-se intoxicação severa em 2 pacientes no grupo 25-(OH) D3. Aumento na concentração de cálcio do plasma para 11,0-11,5 mg/100 mL, foi observada em dois outros pacientes. Os autores concluíram que doses farmacológicas de 25-(OH) D3 são altamente eficazes na cicatrização de lesões ósseas em crianças com insuficiência renal terminal, e que o tratamento exige vigilância clínica rigorosa em pacientes anéfricos (Witmer et al, 1976).

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Acetato de Retinol trata-se de um álcool isoprenóide insaturado, que se apresenta sob forma de cristais ou de óleo claro, solúvel nas gorduras. Sua absorção efetua-se no intestino delgado. Em condições normais, 80% da vitamina A ingerida é absorvida, sendo o restante eliminado pelas fezes. Após absorvida, a vitamina A é armazenada no fígado, sob a forma de palmitato, nos hepatócitos.

Colecalciferol pertence ao grupo dos esteróis. A vitamina D é absorvida pelo intestino delgado. Após, é transportada pela circulação a todos os órgãos, depositando-se principalmente no fígado, na pele e no cérebro. É excretada principalmente com a bile e através do leite (no caso de lactantes) e pelas fezes. Não há eliminação pela urina.

### 4. CONTRAINDICAÇÕES

AD-VITAM é contraindicado em casos de hipercalcemia, hipervitaminoses A e D ou osteodistrofia com hiperfosfatemia.

AD-VITAM também é contraindicado em pacientes com antecedentes de hipersensibilidade a qualquer dos componentes da fórmula.

**Este medicamento é contraindicado para crianças com peso inferior a 6,25 kg.**

### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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. O médico deve avaliar a administração das vitaminas A e D aos pacientes portadores de aterosclerose, disfunção cardíaca, hiperfosfatemia e insuficiência renal.

Em pacientes com insuficiência renal crônica as concentrações séricas de vitamina A ficam aumentadas. O consumo diário de quantidades maiores que 10.000 UI de vitamina.

#### **Categoria de risco na gravidez: D**

O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto, os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como, por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

**Reações adversas e alterações de exames laboratoriais** - Ainda não é conhecida a intensidade e a frequência das reações adversas com o uso do produto nas doses propostas. No caso do desenvolvimento de reação de hipersensibilidade, as manifestações clínicas são semelhantes às descritas para os quadros de hipervitaminoses A e D. O uso de doses acima das preconizadas pode determinar quadro de hipervitaminoses A e D, cujo tratamento consiste basicamente na suspensão imediata da medicação e outras medidas de suporte cabíveis.

#### **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Antiácidos que contenham magnésio quando utilizados concomitantemente com vitamina D podem resultar em hipermagnesemia, especialmente em pacientes com insuficiência renal crônica. O uso concomitante de vitamina A e etidronato deve ser evitado, pelo risco potencial do surgimento de hipervitaminose A. O uso simultâneo de vitamina A e isotretinoína pode resultar em efeitos tóxicos aditivos. A ingestão de vitamina A juntamente com anticoagulantes orais pode aumentar o risco de sangramentos. O uso simultâneo de vitamina D e seus análogos, especialmente o calcifediol, não é recomendável, pelo efeito aditivo e potencial tóxico. O uso concomitante de vitamina D com preparações que contenham cálcio em doses elevadas ou diuréticos tiazídicos aumenta o risco potencial de hipercalcemia. Assim como o uso concomitante com preparações 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.

#### **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

AD-VITAM Solução oleosa amarela e odor de laranja.

Conservar o produto em sua embalagem original, à temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

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

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido.**

**Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.**

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**



**Caso você observe alguma mudança no aspecto do medicamento que ainda esteja no prazo de validade, consulte o médico ou o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO**

0 – 6 ANOS (com peso mínimo de 6,25 kg): Utilizar 1 (uma) gota/dia. Correspondente a 1.250 UI de acetato de retinol e 250 UI de colecalciferol.

7 – 10 ANOS: Administrar a quantidade conforme peso corporal:

- 6,25kg a 12,5 kg: utilizar 1 (uma) gota/dia, correspondente a 1.250 UI de acetato de retinol e 250 UI de colecalciferol.
- 12,5 kg a 18,75 kg: utilizar 2 (duas) gotas/dia, correspondente a 2.500 UI de acetato de retinol e 500 UI de colecalciferol.
- A partir de 18,75 kg: utilizar 3 (três) gotas/dia, correspondente a 3.750 UI de acetato de retinol e 750 UI de colecalciferol.

ACIMA DE 10 ANOS E ADULTOS: Utilizar 3 (três) gotas/dia, correspondente a 3.750 UI de acetato de retinol e 750 UI de colecalciferol.

#### **Modo de usar**

- 1) Coloque o frasco na posição vertical com a tampa para o lado de cima, gire-a até romper o lacre.
  - 2) Vire o frasco com o conta-gotas para o lado de baixo e bata levemente com o dedo no fundo do frasco para iniciar o gotejamento.
- Não há estudos dos efeitos de AD-VITAM administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Na ocorrência de hipervitaminose A, tem sido relatados casos de sangramento gengival, agitação, diarreia, tonturas, visão dupla, vômitos, irritação severa, descamação cutânea e, em casos severos, podem ocorrer hipertensão intracraniana, convulsões e fechamento epofisário precoce. Na hipervitaminose D tem sido relatados casos de secura da boca, dor de cabeça, polidipsia, poliúria, perda de apetite, náuseas, vômitos, fadiga, sensação de fraqueza, aumento da pressão arterial, dor muscular, prurido e perda de peso.

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

## **10. SUPERDOSE**

Os sintomas observados no item “Reações Adversas” são decorrentes de uma super dosagem de vitaminas; no entanto, estes sintomas são reversíveis com a suspensão do tratamento. Na ocorrência de superdosagem a administração do produto deve ser imediatamente interrompida, instituindo-se tratamento sintomático e de suporte.

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

# Natulab

## **DIZERES LEGAIS**

MS: 1.3841.0065

Farm. Responsável: Olavo Souza Rodrigues - CRF/BA nº 4826

## **NATULAB LABORATÓRIO SA**

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

Santo Antônio de Jesus - Bahia – CEP - CEP 44.444-312

CNPJ 02.456.955/0001-83

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800 730 7370

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/07/2017.

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







## Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula <sup>21</sup>	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
05/10/2015	0881742/15-1	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	05/10/2015	0881742/15-1	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	05/10/2015	1º submissão no bulário eletrônico	Bulas para o Paciente (VP)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CT FR GOT PLAS AMB X 20 mL  50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL
27/12/2018	1212327/18-7	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	27/12/2018	1212327/18-7	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	27/12/2018	Indicação - Uso Adulto e pediátrico	Bulas para o Paciente (VP)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CT FR GOT PLAS AMB X 20 mL  50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL
18/07/2019	0626754/19-8	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	18/07/2019	0626754/19-8	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	18/07/2019	9-Reações Adversas - Alterando NOTIVISA para VIGIMED	Bulas para o profissional de saúde (VPS)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL
02/03/2021	0819331/21-2	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	02/03/2021	0819331/21-2	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	02/03/2021	9-Reações Adversas	Bulas para o profissional de saúde (VPS)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL
23/09/2021	-	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	23/09/2021	-	10454- ESPECIFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula- RDC 60/12	-	Dizeres Legais	Bulas para o Paciente (VP)/ Bulas para o profissional de saúde (VPS)	50.000 UI + 10.000 UI SOL CT FR GOT PLAS AMB X 20 mL  50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200

# Natulab

									X 10 mL 50.000 UI + 10.000 UI SOL CX FR GOT PLAS AMB 200 X 10 mL
--	--	--	--	--	--	--	--	--	---