



Adeforte

Laboratório Gross S.A.

Solução Oral - Oleosa

**10.000 UI palmitato de retinol + 800 UI colecalciferol + 15 mg acetato de
racealfatocoferol em 3mL**

ADEFORTE®

palmitato de retinol
colecalfiferol
acetato de racealfatocoferol

APRESENTAÇÕES

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

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada ampola de 3 mL contém:

Vitamina A (sob a forma de palmitato de retinol)	10.000 UI
Vitamina D (sob a forma de colecalfiferol)	800 UI
Vitamina E (sob a forma de acetato de racealfatocoferol)	15 mg
Excipiente q.s.p.	3 mL

Excipientes: óleo de amendoim e metilparabeno.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adeforte® é utilizado como suplemento vitamínico em dietas restritivas e inadequadas.

2. 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 indivíduos idosos que não tomaram os suplementos mostraram uma atividade imune continuamente 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.

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.

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.

Viljakainen HT, Väisänen 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.

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 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 H_2O_2 , inibem a proliferação de linfócitos T, sugere-se que a vitamina E tenha um papel importante na função imune.

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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Vitamina A

A Vitamina A tem várias funções no organismo, desempenhando papel essencial na função retiniana, crescimento e diferenciação do tecido epitelial, reprodução e desenvolvimento embrionário, crescimento ósseo e função imunológica. Participa como co-fator em diversas reações bioquímicas tais como a síntese de mucopolissacarídeos, colesterol e RNA, desidrogenação de hidroxisteróides, ativação de sulfatos, desmetilação e hidroxilação microsossomal hepática de drogas. Os sinais de hipovitaminose A se manifestam por alterações oculares, diminuição do crescimento e baixa resistência a infecções.

Vitamina D

A Vitamina D3 atua regulando a homeostasia 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.

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.

Vitamina E

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

Farmacocinética

Vitamina A

O palmitato de retinol é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal, através de um transportador específico. O retinol é parcialmente conjugado para formar um beta-glicuronídeo que passa pela circulação êntero-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.

Vitamina D

O colecalciferol é rapidamente 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.

Vitamina E

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.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

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

CATEGORIA DE RISCO DE FÁRMACOS DESTINADOS ÀS MULHERES GRÁVIDAS.

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.

Este medicamento é contraindicado para crianças menores de 5 anos.

5. 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 diarreia, 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, diarreia 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 nefrocalcinose 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação Medicamento-medicamento

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 colestipol 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.

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, colestipol 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.

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 colestipol, 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.

Interação Medicamento-substância química

Vitamina A: 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: alcoolismo crônico causa depleção nos níveis hepáticos de vitamina D.

Vitamina E: 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.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

7. 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.

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.

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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. 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.

Com uma das mãos, segure a ampola entre o polegar e o indicador, deixando livre a ponta da ampola, parte superior. Com a outra mão, apoie a ponta do dedo polegar no estrangulamento da ampola ao lado oposto ao ponto colorido. Com o dedo indicador envolva a parte superior da ampola. Puxe a haste para trás (para si mesmo) com apoio dos dedos, se preferir, com auxílio de algodão.



Importante: segurar a ampola a 45° conforme demonstrado na imagem ao lado. Passe o conteúdo da ampola para uma colher e tome uma hora antes das refeições.

A dosagem máxima é a determinada pela posologia do produto (1 ampola).

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação rara (> 1/10.000 e < 1.000): desconforto, fadiga, fraqueza, letargia, dor de cabeça, perda de apetite, perda de peso, náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, tonteira, confusão mental, visão turva, aumento da fotossensibilidade, febre, sede aumentada, gosto metálico, aumento da frequência urinária, boca seca, dores musculares, nas articulações ou nos ossos, máculas amarelo-alaranjadas na planta dos pés, na palma das mãos ou ao redor do nariz e dos lábios, ressecamento da pele e dos lábios, rachadura da pele e dos lábios, alopecia (queda de cabelo) e irritabilidade.

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.

10. 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 de intoxicação 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 sinais iniciais de toxicidade por vitamina D associada a hipercalcemia incluem náuseas e vômitos (mais frequentes em crianças e adolescentes), diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, perda de apetite, gosto metálico e fadiga. Sinais 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 tem 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.

DIZERES LEGAIS

REG. MS -1.0444.0113

FARM. RESP.: Maria Paula Boetger CRF-RJ N°. 9944

Registrado por:

LABORATÓRIO GROSS S.A.

Rua Padre Ildefonso Penalba, N°. 389. CEP: 20775-020

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.145.194/0001-72

Indústria Brasileira

Serviço de atendimento ao consumidor (SAC): 0800 709 7770 sac@gross.com.br

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 18/11/2022.





Adeforte

Laboratório Gross S.A.

Solução Oral - Aquosa

**20.000 UI palmitato de retinol + 1.600 UI colecalciferol +
30 mg acetato de racealfatocoferol por mL**

ADEFORTE® GOTAS

palmitato de retinol
colecalfiferol
acetato de racealfatocoferol

APRESENTAÇÃO

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

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (20 gotas) contém:

Vitamina A (sob a forma de palmitato de retinol)	20.000 UI
Vitamina D (sob a forma de colecalfiferol)	1.600 UI
Vitamina E (sob a forma de acetato de racealfatocoferol)	30 mg
Excipiente q.s.p.	1 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.

Contém 0,5 % de etanol.

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

1. INDICAÇÕES

Adeforte® Gotas é utilizado como suplemento vitamínico em dietas restritivas e inadequadas.

2. 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 continuamente 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.

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.

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.

Viljakainen HT, Väisänen 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.

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 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 H_2O_2 , inibem a proliferação de linfócitos T, sugere-se que a vitamina E tenha um papel importante na função imune.

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.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacodinâmica

Vitamina A

A Vitamina A tem várias funções no organismo, desempenhando papel essencial na função retiniana, crescimento e diferenciação do tecido epitelial, reprodução e desenvolvimento embrionário, crescimento ósseo e função imunológica. Participa como co-fator em diversas reações bioquímicas tais como a síntese de mucopolissacarídeos, colesterol e RNA, desidrogenação de hidroxisteróides, ativação de sulfatos, desmetilação e hidroxilação microsossomal hepática de drogas. Os sinais de hipovitaminose A se manifestam por alterações oculares, diminuição do crescimento e baixa resistência a infecções.

Vitamina D

A Vitamina D3 atua regulando a homeostasia 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.

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.

Vitamina E

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

Farmacocinética

Vitamina A

O palmitato de retinol é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal, através de um transportador específico. O retinol é parcialmente conjugado para formar um beta-glicuronídeo que passa pela circulação êntero-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 μ g 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.

Vitamina D

O colecalfiferol é rapidamente 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.

Vitamina E

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.

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

CATEGORIA DE RISCO DE FÁRMACOS DESTINADOS ÀS MULHERES GRÁVIDAS: X.

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

5. 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 diarreia, 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 colecalfiferol 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, diarreia 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 colecalfiferol pode provocar nefrocalcinose 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 colecalfiferol 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.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação Medicamento-medicamento

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 colestipol 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.

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, colestipol 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.

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 colestipol, 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.

Interação Medicamento-substância química

Vitamina A: 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: alcoolismo crônico causa depleção nos níveis hepáticos de vitamina D.

Vitamina E: 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.

7. 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.

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.

O conteúdo de 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Adeforte® GOTAS	10 a 12 kg	12 a 15 kg	15 a 20 kg	20 a 25 kg	25 a 30 kg	>30 kg e adultos
Posologia diária (dose única)	5 gotas	6 gotas	7 gotas	8 gotas	9 gotas	10 gotas

Concentração vitamina A	de	5.000 UI	6.000 UI	7.000 UI	8.000 UI	9.000 UI	10.000 UI
Concentração vitamina D	de	400 UI	480 UI	560 UI	640 UI	720 UI	800 UI
Concentração vitamina E	de	7,5 mg	9,5 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.
A dosagem máxima é a determinada pela posologia do produto.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação rara ($> 1/10.000$ e < 1.000): desconforto, fadiga, fraqueza, letargia, dor de cabeça, perda de apetite, perda de peso, náusea, vômitos, dor abdominal, diarreia, prisão de ventre, tonteira, confusão mental, visão turva, aumento da fotossensibilidade, febre, sede aumentada, gosto metálico, aumento da frequência urinária, boca seca, dores musculares, nas articulações ou nos ossos, máculas amarelo-alaranjadas na planta dos pés, na palma das mãos ou ao redor do nariz e dos lábios, ressecamento da pele e dos lábios, rachadura da pele e dos lábios, alopecia (queda de cabelo) e irritabilidade.

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.

10. 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 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 sinais iniciais de toxicidade por vitamina D associada a hipercalcemia incluem náuseas e vômitos (mais frequentes em crianças e adolescentes), diarreia, secura da boca, dor de cabeça, sede intensa, perda de apetite, gosto metálico e fadiga. Sinais 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 tem 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.

DIZERES LEGAIS

MS -1.0444.0113

FARM. RESP.: Maria Paula Boetger CRF-RJ N°. 9944

Registrado por:

LABORATÓRIO GROSS S.A.

Rua Padre Ildefonso Peñalba, N° 389. CEP: 20775-020

Rio de Janeiro – RJ

CNPJ: 33.145.194/0001-72

Indústria brasileira

Serviço de atendimento ao consumidor (SAC): 0800 709 7770 sac@gross.com.br

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

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 09/08/2019



Histórico de alteração para a 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 expediente	Assunto	Data da aprovação	Itens de bula	VERSÕES (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
18/11/2022	N/A	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Como devo usar este medicamento? VPS: Posologia e modo de usar	VP/VPS	SOL OR CT AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT 25 AMP VD INC X 3 ML
05/05/2021	1732664/21-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VPS: Reações adversas	VPS	SOL OR CT AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT 25 AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 15 ML
09/08/2019	1954981/19-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	SOL OR CT AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT 25 AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 15 ML
20/05/2019	0443891/19-4	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS: Composição	VP/VPS	SOL OR CT AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT 25 AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 15 ML
03/05/2019	0396718/19-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP/VPS: Dizeres legais	VP/VPS	SOL OR CT AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT 25 AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 15 ML

28/09/2016	2333722/16-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP: Apresentação; Composição; Para que este medicamento é indicado?</p> <p>VPS: Composição; Indicação; Apresentação</p>	VP/VPS	SOL OR CT AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT 25 AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 15 ML
25/10/2013	0899861/13-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	<p>VP: Quando não devo usar este Medicamento?; Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento?</p> <p>VPS: Características farmacológicas; Advertências e precauções</p>	VP/VPS	SOL OR CT AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT 25 AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 15 ML
15/04/2013	0285801/13-1	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não se aplica (versão inicial)	VP/VPS	SOL OR CT AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT 25 AMP VD INC X 3 ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 10 ML SOL OR CT FR VD AMB CGT X 15 ML