



AD-TIL[®]

**(acetato de retinol (vitamina A)+
colecalciferol (vitamina D))**

Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Solução oral

50.000U.I./mL + 10.000U.I./mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

AD-TIL[®]

acetato de retinol - colecalciferol

APRESENTAÇÕES

Solução oral

Embalagem contendo 1 frasco goteador de 10mL ou 20mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (40 gotas) da solução oral contém:

acetato de retinol (vitamina A) 50.000U.I.

colecalciferol (vitamina D) 10.000U.I.

veículo q.s.p 1mL

(metilparabeno, propilparabeno, butil-hidroxianisol e óleo de milho).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICA AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ad-til® é indicado para tratamento e prevenção dos estados carenciais de vitaminas A e D principalmente nas fases de crescimento, em casos de raquitismo, osteomalacia e auxiliar do sistema imunológico.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

A fim de demonstrar a importância da suplementação em mulheres grávidas e lactentes, o estudo clínico placebo-controle conduzido por Ding e cols. randomizou mães lactantes que planejaram continuar exclusivamente com amamentação após o nascimento do bebê, foram aleatoriamente designados para receber gotas orais diárias de vitamina A e D (uma cápsula mole de 1800 UI de vitamina A e 600 UI de vitamina D2) ou um placebo correspondente por 2 meses. Um total de 245 participantes completou o estudo, que concluiu que a suplementação oral diária de baixa dose de vitamina A é útil para melhorar o status materno (Ding, 2021).

A segurança da vitamina A é discutida em uma revisão sistemática que analisou 215.633 crianças entre 6 meses e 5 anos. Eles concluem que a suplementação de vitamina A reduz em cerca de 24% de todos os casos de mortalidade em crianças menores de 5 anos (Imdad, 2017).

Para o tratamento da xeroftalmia (que inclui cegueira noturna, xerose conjuntival e corneal, úlcera corneal e ceratomalácia) a OMS estabeleceu que doses orais de vitamina A, preferencialmente em preparações oleosas, são o tratamento de escolha que deve ser iniciado imediatamente após o reconhecimento deste transtorno.

Os principais usos terapêuticos da vitamina D podem ser divididos em três categorias: (a) profilaxia e cura do raquitismo nutricional; (b) tratamento do raquitismo metabólico e da osteomalacia e (c) tratamento do hipoparatiroidismo. Quantidades adequadas de vitamina D previnem o raquitismo e a osteomalacia em indivíduos saudáveis e tratam a osteomalacia de indivíduos malnutridos. Markestad T e cols. observaram a normalização das concentrações de 25-hidroxivitamina D em prematuros suplementados com 500UI de vitamina D2 diariamente (Markestad, 1983).

A terapia a longo prazo com drogas antiepilépticas pode estar associada ao aumento dos níveis séricos totais de fosfatase alcalina (ALP) e redução dos níveis séricos de cálcio, fósforo inorgânico e vitamina D. Um estudo prospectivo de caso-controle teve como objetivo determinar o desenvolvimento de hipovitaminoses e suas consequências após o início do tratamento com monoterapia com fenitoína ou ácido valpróico, e o efeito da suplementação simultânea com cálcio e vitamina D sobre os parâmetros bioquímicos. Esses parâmetros bioquímicos séricos foram estimados no início do estudo, 30, 60 e 90 dias após o início do tratamento com os anticonvulsivantes. Após análises, pode-se concluir que as alterações bioquímicas são observadas 60 dias após o início da terapia, indicando predisposição ao desenvolvimento de osteomalacia nesses pacientes, o que é evitável através suplementação oral simultânea com cálcio e vitamina D (Krishnamoorthy, 2010).

Paunier L afirma que, em razão da dificuldade de determinar quanto da vitamina D é sintetizada pela pele sob influência dos raios ultravioleta, é essencial a suplementação de vitamina D para a prevenção do raquitismo. Para a prevenção, recomenda a administração de vitamina D na forma de gotas, em doses aproximadas de 400UI ao dia. Recomenda ainda, para o tratamento do raquitismo instalado em que se observem sinais de alteração do esqueleto ósseo, alterações neuromusculares, entre os quais hipotonia muscular, espasmofilia ou tetania e convulsões e sinais e sintomas respiratórios, doses diárias de 5.000UI durante quatro a seis semanas, seguidas de 1.000UI ao dia por um período de seis meses (Paunier, 1976).

Referências bibliográficas:

Ding Y, et al. Impact of Maternal Daily Oral Low-Dose Vitamin A Supplementation on the Mother-Infant Pair: A Randomised Placebo-Controlled Trial in China. *Nutrients*. 2021; 13(7):2370.

Imdad A, et al. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in children from six months to five years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 3(3):CD008524.

Krishnamoorthy G, Nair R, Sundar U, Kini P, Shrivastava M. Early predisposition to osteomalacia in Indian adults on phenytoin or valproate monotherapy and effective prophylaxis by simultaneous supplementation with calcium and 25-hydroxy vitamin D at recommended daily allowance dosage: a prospective study. *Neurol India.* 2010 Mar-Apr;58(2):213-9. doi: 10.4103/0028-3886.63796. PMID: 20508338.

Markestad T, et al. Vitamin D nutritional status of premature infants supplemented with 500 IU vitamin D2 daily. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:517-20.

Paunier L. Rickets and osteomalacia. In: WORLD HEALTH ORGANIZATION. Nutrition in preventive medicine: the major deficiency syndromes, epidemiology and approaches to control. Geneva: WHO, 1976. p.1111-9.

VITAMIN A. In: Reynolds JEF (Ed). Martindale. The Extra Pharmacopoeia (electronic version). Micromedex, Inc, Denver, CO. 2004. Disponível em http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/ND_PR/Main/SBK/16/PFPUI/FN3Xh501iyGoNO/ND_PG/PRIH/CS/795BF1/ND_T/HCS/ND_P/Main/ DUPLICATIO NSHIELDSYNC/95CFA3/ND_B/HCS/PFActionId/hcs.common.

VITAMIN A. MICROMEDEX. Drugdex Drug Evaluations. Base de dados, versão 2005.

VITAMIN D. MICROMEDEX. Altmedex. Vitamin D. Base de dados, versão 2005.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Vaccines, immunization and biologicals: vitamin A. Disponível em <http://www.who.int/vaccines-diseases/en/vitamina/advocacy/index.shtml>.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

AD-TIL[®] solução oral - Bula para o profissional de saúde

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

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

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

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

- com condições cardíacas preexistentes, arteriosclerose e insuficiência renal, em razão de uma potencial exacerbação relacionada aos efeitos da hipercalemia persistente durante o uso terapêutico;
- com doença hepática com prejuízo da capacidade de absorção;
- com hiperfosfatemia em razão do risco de calcificação metastática e normalização dos níveis de fosfato antes da terapia;
- em bebês e crianças pelo risco de hipersensibilidade a pequenas doses de vitamina D;
- na sarcoidose ou outra doença granulomatosa por possível aumento da hiperlipidemia, pois há um potencial para elevação dos níveis de LDL;
- com osteodistrofia renal ou outras condições que requeiram altas doses de vitamina D pura;
- quando há uso concomitante de preparados contendo cálcio ou outros preparados vitamínicos contendo vitamina D ou análogos.

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

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C). Proteger da luz.

Prazo de validade: 24 meses.

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

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

Para a prevenção das deficiências de vitaminas A e D:

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

Adolescentes e adultos: duas gotas ao dia.

Para o tratamento das deficiências de vitaminas A e D:

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

Crianças: duas gotas ao dia.

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

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

Crianças: duas gotas ao dia.

Adultos: duas a quatro gotas ao dia.

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



Gestantes e lactantes não devem exceder quatro gotas ao dia (5.000U.I. de vitamina A).

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



1 Romper o lacre da tampa.



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

9. REAÇÕES ADVERSAS

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

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

- Efeitos sobre o sistema hematopoiético: a hipervitaminose A causou hipoprotrombinemia com transtorno da coagulação.

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

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

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

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

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

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

III – DIZERES LEGAIS:

Registro: 1.7817.0914

**USO SOB PRESCRIÇÃO.
PROIBIDA A VENDA.**



Registrado por: Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A.

Rua Bonnard (Green Valley I) nº 980 - Bloco 12 - Nível 3 - Sala A - Alphaville
Empresarial - Barueri - SP - CEP 06465-134 - C.N.P.J.: 61.082.426/0002-07 - Indústria
Brasileira

Produzido por: Takeda Pharma Ltda.

Jaguariúna - SP

OU

Produzido por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.

Itapecerica da Serra - SP



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 do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
08/09/2021	3541682/21-3	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/02/2021	0738315/21-1	11200 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (operação comercial)	07/06/2021	III – Dizeres legais	VP/VPS	Solução oral
--		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--		10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	--	4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? Dizeres legais	VP	Solução oral
						5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO Dizeres legais	VPS		