

NORIPURUM® FÓLICO

Takeda Pharma Ltda.
Comprimido mastigável

ferripolimaltose 100 mg + ácido fólico 0,35 mg

NORIPURUM® FÓLICO

ferripolimaltose, ácido fólico

APRESENTAÇÕES

Comprimido mastigável de 100 mg (ferro III) + 0,35 mg (ácido fólico). Embalagens com 10 e 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido mastigável contém:

ferro III*	100 mg
ácido fólico	0,35 mg

* Na forma de ferripolimaltose.

Excipientes: ciclamato de sódio, vanilina, talco, macrogol, aroma de chocolate, manitol, cacau, celulose microcristalina e povidona.

1. INDICAÇÕES

Noripurum® Fólico é indicado:

- em anemias ferro e folicoprivas;
- em profilaxia e tratamento das anemias da gravidez, do puerpério e no período de amamentação, caracterizadas por feropenia e hipofolinemia;
- em anemias ferropênicas graves, pós-hemorrágicas, pós-ressecção gástrica, pós-parto e pós-operatórias;
- no pré-operatório de pacientes anêmicos;
- em anemia hipocrômica essencial, cloroanemia aquílica, anemias alimentares qualitativas e quantitativas;
- como adjuvante no tratamento da subnutrição.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de ferripolimaltose mais ácido fólico na prevenção e no tratamento da anemia por deficiência de ferro durante a gravidez foi demonstrada em diferentes estudos clínicos controlados, conduzidos em mulheres grávidas com ou sem deficiência de ferro [1,2,3,4]. O complexo ferripolimaltose mais ácido fólico foi também estudado em mulheres anêmicas não grávidas [7] e em mulheres lactantes [5].

Complexo ferripolimaltose mais ácido fólico comparado com formulações padrão de ferro (II) mais ácido fólico

Em um estudo que incluiu 90 mulheres grávidas não anêmicas (do terceiro ao quinto mês de gravidez), Geisser *et al* compararam ferripolimaltose mais ácido fólico (100 mg de ferro, 350 mcg de ácido fólico) com dois diferentes preparados de ferro mais ácido fólico: sulfato ferroso (105 mg de ferro) mais 305 mcg de ácido fólico e 500 mg de vitamina C, e fumarato ferroso (100 mg de ferro), mais 300 mcg de ácido fólico e 300 mcg de cianocobalamina [1]. Os indivíduos receberam 100 mg de ferro (mais ácido fólico) por dia durante oito semanas. No final do tratamento, não se observaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento quanto a Hb, hematócrito, volume corporcular médio (MCV) ou ferritina sérica. Os níveis de Hb mantiveram-se em todos os três grupos de tratamento e os níveis de folato revelaram aumento da absorção de folato em todos os três preparados.

Em outro estudo, em gestantes não anêmicas, o efeito da suplementação diária com ferripolimaltose mais ácido fólico sobre os níveis de Hb e peroxidação lipídica foi comparado ao da suplementação diária ou semanal com sulfato ferroso mais ácido fólico [4]. Noventa mulheres grávidas com 14 a 18 semanas de gestação foram divididas aleatoriamente em três grupos e tratadas até o parto: o grupo I recebeu diariamente sulfato ferroso e ácido fólico (100 mg de ferro / 500 mcg de ácido fólico por dia), o grupo II recebeu semanalmente sulfato ferroso e ácido fólico (200 mg de ferro / 1000 mcg de ácido fólico por semana) e o grupo III recebeu diariamente ferripolimaltose mais ácido fólico (100 mg de ferro / 350 mcg de ácido fólico por dia). Nos grupos I e III, os níveis de Hb se mantiveram, enquanto no grupo II caíram ligeiramente (-3,9 g/l, $p = 0,004$); o MCV diminuiu ligeiramente em todos os três grupos ($p \leq 0,09$). A peroxidação lipídica foi medida com base no nível de ácido tiobarbitúrico (TBARS), que aumenta com o aumento da peroxidação, e de glutatona, que diminui com o aumento da produção de peróxidos lipídicos. Considerando que o tratamento com sulfato ferroso / ácido fólico diário resultou em aumento significativo de TBARS (0,61 mmol/l, $p = 0,000$), o tratamento diário com a ferripolimaltose mais ácido fólico (0,007 mmol/l, $p = 0,519$) ou semanal com sulfato ferroso / ácido fólico (0,02 mmol/l, $p = 0,096$) não. A glutatona não se alterou significativamente em nenhum dos grupos. Não houve diferença significativa entre os três grupos na incidência de complicações da gestação ou dos resultados neonatais.

Complexo ferripolimaltose mais ácido fólico comparado com formulações padrão de ferro (II)

A eficácia de ferripolimaltose mais ácido fólico foi comparada com a de sulfato ferroso no tratamento de anemia por deficiência de ferro (Hb 90-110 g/l) em 39 mulheres grávidas durante o terceiro trimestre [2]. As pacientes foram alocadas aleatoriamente para receber por 30 dias comprimidos de sulfato ferroso na dose de 210 mg de ferro por dia ($n = 18$) ou ferripolimaltose mais ácido fólico, 100 mg de ferro por dia, ($n = 19$). Ao final do estudo, a Hb aumentou 16,2 g/l ($p < 0,05$) e 21,6 g/l ($p < 0,05$) respectivamente nos grupos tratados com sulfato ferroso e com ferripolimaltose mais ácido fólico. A diferença entre os grupos de tratamento não foi significativa ($p > 0,05$). A ferritina dos glóbulos vermelhos e a saturação da transferrina também melhorou em ambos os grupos de tratamento. Os níveis séricos de ferritina caíram em dois grupos, mas permaneceram dentro da escala normal. A diminuição da ferritina foi significativamente maior no grupo de sulfato ferroso ($p < 0,05$). Eventos adversos, incluindo náuseas e constipação, foram relatados apenas no grupo tratado com sulfato ferroso.

Reddy *et al*, 2001 compararam ferripolimaltose mais ácido fólico com fumarato ferroso em 100 crianças anêmicas (Hb <100g/l) do sexo feminino (não grávidas) [7]. Administrou-se diariamente ferripolimaltose mais ácido fólico (100 mg de ferro) durante 3 meses. Os níveis de hemoglobina aumentaram em ambos os grupos de tratamento (59,4 g/l com ferripolimaltose mais ácido fólico, 39,5 g/l com fumarato ferroso), embora o aumento tenha sido significativamente maior no grupo tratado com ferripolimaltose mais ácido fólico. Houve relatos de eventos adversos por 56% (28/50) do grupo tratado com fumarato ferroso de por 14% (7/50) do grupo tratado com ferripolimaltose mais ácido fólico. Os eventos adversos mais comuns

foram intolerância gastrointestinal, diarreia e prisão de ventre no grupo tratado com fumarato ferroso e intolerância gastrointestinal e diarreia no grupo tratado com ferripolimaltose mais ácido fólico.

A eficácia e a tolerabilidade de ferripolimaltose mais ácido fólico também foram demonstrada em pacientes idosos (60 a 75 anos) com anemia por deficiência de ferro [8].

Complexo ferripolimaltose mais ácido fólico oral versus sacarato de hidróxido férrico mais ácido fólico intravenoso

Al *et al*, 2005 [3] compararam o tratamento oral de ferro com ferripolimaltose (acrescida de um suplemento de ácido fólico) com terapia com ferro intravenoso à base de sacarato de hidróxido férrico (mais um suplemento de ácido fólico) em 90 mulheres grávidas com anemia por deficiência de ferro (Hb: 80-105 g/l ; ferritina <13 mcg/l). No grupo tratado com ferripolimaltose oral (n = 45) administraram-se aos pacientes 300 mg de ferro mais 500 mcg de ácido fólico por dia. No grupo tratado com medicação intravenosa (n = 45), as doses foram calculadas com base nos níveis reais de Hb das pacientes, em seu peso corporal e no nível de Hb alvo (110 g/l). A dose média administrada foi de 600 mg de ferro. No início do tratamento, todas as pacientes estavam em seu terceiro trimestre. Ambos os grupos apresentaram aumento significativo dos níveis de hemoglobina durante o estudo, embora em qualquer momento do período de medição os aumentos fossem significativamente maiores no grupo intravenoso do que no grupo tratado com ferripolimaltose oral. Na semana 4, os níveis de Hb alvo (110 g/l) foram atingidos por 20% das pacientes (n = 9) tratadas com ferripolimaltose oral e por 62,2% das pacientes (n = 28) tratadas com ferro endovenoso ($p <0,001$ entre os grupos). No parto, os níveis de Hb alvo foram alcançados por 62,2% (n = 28) das pacientes tratadas com ferripolimaltose e por 95,6% (n = 43) das tratadas por via intravenosa ($p <0,001$ entre os grupos). Os níveis de ferritina aumentaram em ambos os grupos de tratamento, mas aumentaram mais rapidamente e foram significativamente maiores no grupo de ferro intravenoso. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, embora a incidência de sintomas gastrointestinais fosse maior no grupo tratado com ferripolimaltose oral do que no grupo de ferro intravenoso.

Complexo ferripolimaltose mais ácido fólico em lactantes

Em um estudo, 14 mães lactantes com anemia por deficiência de ferro leve entre 7 e 12 semanas após o parto foram tratadas com ferripolimaltose mais ácido fólico na dose de 300 mg de ferro por dia, tendo a anemia se reduzido à metade depois de 2,5 a 3 meses de tratamento [5]. Adicionalmente, sete lactentes foram tratados com ferripolimaltose sem ácido fólico. De 3,5 a 4 meses após o tratamento, os parâmetros hematológicos das mães aumentaram para dentro da faixa normal (por exemplo Hb: 91 a 121 g/l; ferritina sérica: 6 a 34 mcg/l) e os níveis de ferro e lactoferrina medidos no leite materno aumentaram. Os índices de glóbulos vermelhos também melhoraram nos lactentes, com aumento da hemoglobina de 114,1 para 124,3 g/l.

Os efeitos preventivos da ferripolimaltose em lactentes e mães tratadas com ferripolimaltose foram semelhantes aos descritos no estudo de Malikova e Rassadina [6].

Referências bibliográficas:

- 1 Geisser P, Hohl H, Müller A. Clinical efficacy of three different iron preparations in pregnant women (Translated by PharmaPart AG, June 20, 2002). Schweiz Apoth Ztg. 1987 Jul;125(14):1-5.
- 2 Shilina EA, Breusenko LE, Shalina PI. Comparison of the efficacy of the use of different iron preparations in pregnant women with iron-deficiency anaemia in the third trimester. Moscow, Russia: Department of Obstetrics and Gynaecology of the Paediatric Faculty of the Russian State Medical University, Moscow; 2001.
- 3 Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy. A randomized trial. Obstetr Gynecol. 2005;106(6):1335-40.
- 4 Bhatla N, Kaul N, Lal N, Kriplani A, Agarwal N, Saxena R, et al. Comparison of effect of daily versus weekly iron supplementation during pregnancy on lipid peroxidation. J Obstet Gynaecol Res. 2009;35(3):438-45.
- 5 Soboleva MK. Iron-deficiency anaemia in children and breast-feeding mothers and its treatment and prophylaxis with Maltofer and Maltofer-Fol (Translated). Pediatr. 2001;6:1-11.
- 6 Malikova GB, Rassadina MV. The effect of the anti-anaemic drug Maltofer on iron metabolism indices in breast-feeding mothers and their breast-fed infants (Translated). Pediatr. 2005;4.
- 7 Reddy PSN, Adsul BB, Gandewar K, Korde KM, Desai A. Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia. Drug Trial Report. p. 154-5.
- 8 Bogdanova OM, Pashenko IG. Comparative evaluation of efficacy of iron salt and hydroxide polymaltose iron complex in elderly patients with iron deficiency anemia. Hematology and Transfusiology. 2004;49(1):29-31.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Noripurum® Fólico age como antianêmico especificamente indicado para o tratamento das anemias nutricionais e microcíticas causadas por deficiência de ferro e ácido fólico.

O ferro de Noripurum® Fólico apresenta-se sob a forma de um complexo macromolecular não iônico, o que confere ao produto características vantajosas: boa absorção e utilização pelo organismo, baixa toxicidade e boa tolerabilidade, ausência de interação com certos medicamentos (p.ex. tetraciclinas, anticoncepcionais, hormônios esteroides), preservação do seu volume utilizável sem perdas por eliminação renal nem por depósito no tecido adiposo.

Propriedades farmacodinâmicas

Os núcleos polinucleares de hidróxido de ferro III são envolvidos em moléculas de polimaltose de ligação não covalente, resultando em um complexo de massa molecular de aproximadamente 50 kD, de tamanho tal que a difusão através da membrana da mucosa é cerca de 40 vezes menor do que a difusão do ferro II hexáquo. O complexo é estável e não libera ferro iônico em condições fisiológicas. A estrutura da ligação do ferro nos núcleos polinucleares é similar à estrutura da ferritina. Devido a essa similaridade, apenas o ferro III do complexo é absorvido por um processo de absorção ativa. Por meio de troca competitiva de ligações, qualquer proteína ligante de ferro no fluido gastrintestinal e na superfície do epitélio pode retirar o ferro III do complexo polimaltoso. O ferro absorvido é armazenado principalmente no fígado, ligado à ferritina. Posteriormente, na medula, ele é incorporado à hemoglobina.

O complexo de ferripolimaltose não apresenta atividade pró-oxidativa, como os sais de ferro II. A susceptibilidade à oxidação das lipoproteínas como VLDL + LDL é reduzida.

Propriedades farmacocinéticas

Estudos que empregaram técnica de isótopos (^{55}Fe e ^{59}Fe) demonstram que a absorção de ferro medida como hemoglobina em eritrócitos é inversamente proporcional à dose administrada (quanto maior a dose, menor a absorção). Estatisticamente há uma correlação negativa entre a extensão da deficiência de ferro e a quantidade de ferro absorvida (quanto maior a deficiência de ferro, melhor a absorção). A maior absorção de

ferro ocorre no duodeno e no jejuno. O ferro não absorvido é excretado nas fezes. Devem ser consideradas as situações de maior necessidade de ferro. Fisiologicamente, a excreção via esfoliação das células epiteliais do trato gastrintestinal e da pele, assim como na transpiração, na bile e na urina chega a apenas cerca de 1 mg de ferro por dia; em mulheres deve-se levar em consideração a perda de ferro durante a menstruação.

O ácido fólico é absorvido principalmente no intestino delgado, particularmente no duodeno e no jejuno. Dentro de 30-60 minutos são atingidas altas concentrações no sangue. Pode-se esperar absorção de cerca de 80% com uma dose de 0,35 mg. O ácido fólico é metabolizado nas células hepáticas e no intestino, além de em outras. Esses folatos, ligados a proteínas transportadoras, são distribuídos a todos os órgãos. A eliminação ocorre principalmente nos rins e no trato digestivo.

Dados de segurança pré-clínicos

Não se pôde determinar a DL₅₀ da ferripolimaltose em estudos com ratos e camundongos tratados com doses orais de até 2.000 mg de ferro/kg de peso corporal, comprovando-se assim a elevada segurança do complexo de ferripolimaltose em comparação com os sais de ferro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Noripurum® Fólico é contraindicado nos casos de:

- hipersensibilidade aos sais de ferro, ao ácido fólico ou a qualquer um dos componentes do produto;
- todas anemias não ferropênicas, particularmente aquelas caracterizadas por acúmulo de ferro ou incapacidade da sua utilização, tais como hemocromatose, hemosiderose, anemia falciforme, anemia hemolítica, anemias provocadas por chumbo, anemia sídero-acrística, talassemia, anemias por tumores ou infecções (sem deficiência de ferro), anemias associadas à leucemia aguda ou crônica; hepatopatia aguda;
- processos que impedem a absorção de ferro ou ácido fólico por via oral, como diarreias crônicas ou retocolite ulcerativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o tratamento com Noripurum® Fólico pode ocorrer escurecimento das fezes, o que não tem nenhum significado clínico.

Noripurum® Fólico contém ácido fólico, o que pode mascarar a deficiência de vitamina B₁₂.

Em casos de anemias associadas a infecções ou neoplasias, o ferro substituído é armazenado no sistema retículo-endotelial, de onde é mobilizado e utilizado somente após a cura da doença primária.

Como todos os preparados férricos, Noripurum® Fólico deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, hepatite, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrintestinal (enterites, colite ulcerativa), pancreatite e úlcera péptica.

O uso de Noripurum® Fólico não deverá ter impacto sobre a administração de insulina diária em pacientes com diabetes. Consulte a bula da medicação antidiabética para mais informações.

A administração do produto em pacientes submetidos a repetidas transfusões de sangue deve ser realizada sob rigoroso controle médico e observação do quadro sanguíneo, visto que a concomitância da aplicação de sangue com alto nível de ferro eritrocitário e sais de ferro por via oral pode resultar em sobrecarga férrica.

Aos portadores de próteses dentárias - particularmente à base de "Luva Light" - recomenda-se lavar a boca e escovar as próteses imediatamente após uso do preparado a fim de evitar o escurecimento delas.

Gravidez e lactação: Os estudos de toxicidade embriofetal da ferripolimaltose em animais não revelaram nenhum risco para o feto. Com base nesses estudos com animais, não há nenhuma evidência de algum risco durante o primeiro trimestre. Estudos em gestantes após o primeiro trimestre não demonstraram nenhum efeito indesejável da ferripolimaltose ou da ferripolimaltose acrescida de ácido fólico nas mães e/ou nos neonatos. Portanto, é improvável uma influência negativa sobre o feto com a administração de Noripurum® Fólico.

O leite materno contém naturalmente ferro ligado à lactoferrina. A quantidade de ferro que passa do complexo para o leite materno é desconhecida. É improvável que a administração de Noripurum® Fólico a mulheres que estejam amamentando cause efeitos indesejáveis ao lactente.

Durante a gravidez e a lactação, Noripurum® Fólico só deve ser usado após consulta a um médico. É recomendável que se faça uma avaliação de risco/benefício.

Categoria B de risco na gravidez – **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento não há relatos de casos de interação medicamentosa com o uso do produto. Graças à alta estabilidade do seu complexo, Noripurum® Fólico - diferentemente dos sais ferrosos - não sofre diminuição da sua absorção por interação com certos medicamentos (p.ex. tetraciclinas, antiácidos, hormônios esteroides e anticoncepcionais, tais como etinilestradiol, norgestrel e medroxiprogesterona) ou com certos alimentos que contenham fitatos, oxalatos, taninos, etc. (p.ex. legumes, grãos, verduras, frutas, chá e chocolate) porventura ingeridos concomitantemente.

O teste para detecção de sangue oculto nas fezes não é afetado, portanto não se requer interrupção da terapia.

A administração concomitante de ferro parenteral e oral deve ser evitada, uma vez que a absorção de ferro será drasticamente inibida.

A ingestão excessiva de álcool causa incremento do depósito hepático de ferro, razão por que aumenta a probabilidade de efeitos adversos e até tóxicos do ferro quando em uso prolongado.

O tratamento com ácido fólico pode aumentar o metabolismo da fenitoína, resultando na diminuição das concentrações séricas de fenitoína, particularmente em pacientes com deficiência de folato. Embora normalmente esta interação não seja relevante na prática clínica, pode ocorrer aumento na frequência das crises em alguns pacientes. Pacientes em tratamento com fenitoína ou qualquer medicação anticonvulsivante devem consultar um médico antes de usar suplementação com ácido fólico.

Consta que a administração concomitante de ácido fólico e cloranfenicol em pacientes com deficiência de ácido fólico possa resultar em antagonismo da resposta hematopoietica ao ácido fólico. Apesar da importância e do mecanismo da interação não serem claros, a resposta hematológica ao ácido fólico em pacientes tratados com ambas as drogas deve ser cuidadosamente monitorada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses.

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

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

Noripurum® Fólico é um comprimido redondo, plano, liso, marrom escuro, com partículas brancas e odor de chocolate.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para fins de cálculo, note-se que cada comprimido mastigável contém 100 mg de ferro. A dose e a duração da terapia dependem da extensão da deficiência de ferro.

Para uso pediátrico, a dose diária de ferro a ser aplicada é calculada conforme a gravidade do caso na base de 2,5 a 5,0 mg por kg de peso. Esta dose pode ser aumentada ou diminuída, a critério médico, e pode ser administrada em uma ou mais tomadas.

Como posologia média sugere-se:

Adultos e adolescentes:

- Deficiência de ferro manifesta: um comprimido mastigável 2 a 3 vezes por dia até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve prosseguir com um comprimido mastigável por dia nos casos de anemia na gestação pelo menos até o final da gravidez, a fim de restaurar a reserva de ferro.

Com o fim de garantir um tratamento eficiente, com adequada reposição do estoque orgânico de ferro, recomenda-se continuar com a administração de Noripurum® Fólico durante mais dois a três meses após o desaparecimento dos sintomas clínicos e a normalização da taxa hemoglobínica.

- Deficiência de ferro latente e prevenção de deficiência de ferro e ácido fólico: um comprimido mastigável por dia.

Crianças de um a cinco anos: meio comprimido mastigável ao dia.

Crianças de cinco a doze anos: um comprimido mastigável ao dia.

	Dose (mg)		% IDR*	
	Ferro	Ácido Fólico	Ferro	Ácido Fólico
Crianças (1-12 anos)	100	0,35	1.667 - 714%	368 - 146%
Gestantes	300	1,05	1.111%	296%
Lactantes	300	1,05	2.000%	356%
Adultos	300	1,05	2.143%	438%

* IDR = Ingestão Diária Recomendada. Cálculos com base na dose máxima diária recomendada em bula.

Método de administração:

A dose diária pode ser administrada de uma só vez ou ser dividida em doses separadas.

Noripurum® Fólico comprimidos mastigáveis deve ser administrado durante ou imediatamente após as refeições.

Em casos de anemia ferropênica grave ou de necessidade elevada de ferro, as doses podem ser aumentadas a critério médico, ou pode haver necessidade de Noripurum® Parenteral (IM ou EV) como tratamento inicial.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As principais reações adversas ao medicamento relatadas em relação temporal e com pelo menos uma possível relação causal com a administração de Noripurum® Fólico ocorreram em duas classes de sistemas orgânicos:

Distúrbios gastrintestinais

Reação muito rara (< 1/10.000): dor abdominal, constipação, diarreia, náusea, dor de estômago, dispepsia e vômitos.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Reação muito rara (< 1/10.000): urticária, erupção cutânea, exantema e prurido.

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

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose não se observaram sinais ou sintomas de intoxicação e tampouco de sobrecarga férrica, pois o ferro de Noripurum® Fólico se apresenta sob a forma de complexo de ferripolimaltose, portanto não se encontra na forma de ferro livre no trato gastrintestinal e não é absorvido via difusão passiva.

Em caso de ingestão acidental ou proposital de sais de ferro II não complexados em doses muito acima das preconizadas, , podem ocorrer sintomas como náuseas ou sensação de plenitude gástrica. Nesses casos deve-se proceder ao esvaziamento gástrico e empregar medidas usuais de apoio.

Consta que doses excessivas de ácido fólico podem causar alterações no sistema nervoso central (descritas como mudanças do estado mental, alterações nos padrões de sono, irritabilidade e hiperatividade), náusea, distensão abdominal e flatulência.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0131

Farm. RespRafael de Santis CRF-SP nº 55.728

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

Takeda Pharma Ltda.

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

CNPJ 00.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica

Comercializado sob licença de **Vifor (International), Inc.** – Suíça



NFCO_CP_0110_1114_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
04/06/2014	0444152/14-4	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2014	0444152/14-4	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VPS	100 MG + 0,35 MG COM MAST CT BL AL/AL X 10 100 MG + 0,35 MG COM MAST CT BL AL/AL X 30
19/11/2014	xxxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2014	xxxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	19/11/2014	Composição	VPS	100 MG + 0,35 MG COM MAST CT BL AL/AL X 10 100 MG + 0,35 MG COM MAST CT BL AL/AL X 30