

Femme Fólico

Aché Laboratórios Farmacêuticos
comprimidos revestidos
5 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FEMME FÓLICO

ácido fólico

Comprimidos revestidos 5 mg: embalagem com 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA de 6 ANOS

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de FEMME FÓLICO contém:

ácido fólico.....5 mg

Excipientes: celulose microcristalina, estearato de magnésio, amidoglicolato de sódio, lactose monoidratada, talco, copolímero de ácido metacrílico, dióxido de titânio, dióxido de silício, bicarbonato de sódio, laurilsulfato de sódio, corante azul FD&C 2, corante amarelo FD&C 10, dimeticona e macrogol.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado nas seguintes situações clínicas:

Ginecologia e Obstetrícia

Complemento vitamínico durante a gestação e lactação;

Profilaxia da ocorrência de malformações fetais como Defeitos do Tubo Neural (DTN) e fenda palatina, em especial nas mulheres que utilizam medicamentos anticonvulsivantes; redução do risco de ocorrência de baixo peso ao nascer e prematuridade;

Nefrologia

Pacientes submetidos a hemodiálise podem necessitar de complementação de ácido fólico após as sessões terapêuticas

Clínica Médica e Geriatria

Complemento vitamínico, Tratamento da Hiperhomocisteinemia, com consequente redução do risco de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares, com efeitos benéficos sobre a função endotelial. Nessas indicações, o tratamento da deficiência de ácido fólico é fundamental.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo de meta-análise avaliando o uso de ácido fólico durante a gestação sobre a prevenção de defeitos abertos do tubo neural, constatou-se redução de 69% no risco de recorrência de tais defeitos, em pacientes que utilizaram suplementação de ácido fólico em doses variáveis, incluindo estudos com doses de até 5 mg/dia. (GROSSE SD; 2007)

Em meta-análise realizada em 2007, buscou-se associação de fendas orais e suplementação com ácido fólico em diversas dosagens durante a gravidez. Em 5 estudos prospectivos analisados, o risco relativo para fendas labial e palatina foi de 0,51 (IC95% 0,32-0,95), para fenda palatina isolada o RR foi de 1,19 (IC95% 0,43-3,28) e para todas as combinações de fendas orais o RR foi de 0,55 (IC95% 0,32-0,95) nas gestantes que suplementaram ácido fólico. Em 12 estudos caso-controle analisados, o risco relativo para fendas labial e palatina foi de 0,77 (IC95% 0,65-0,90), para fenda palatina isolada o RR foi de 0,80 (IC95% 0,69-0,93) e para todas as combinações de fendas orais o RR foi de 0,78 (IC95% 0,71-0,85). Os

achados dessa meta-análise confirmaram a hipótese de que o ácido fólico é eficaz na prevenção de fendas orais durante a gravidez. (BADOVINAC RL; 2007)

Estudo populacional evidenciou benefício da suplementação de ácido fólico em 148 gestantes que faziam uso de drogas anti-epilépticas em relação a ocorrências de mal-formações em geral (razão de chances de 1,47; IC95% 1,13-1,90 para os casos que não suplementaram ácido fólico). (KJAER D; 2008) Outro estudo mostrou que 85 mulheres com epilepsia que passaram por aconselhamento pré-concepcional e receberam 5 mg diários de ácido fólico no início da gestação, apresentaram uma redução no risco de mal-formações fetais, com nenhuma ocorrência nos casos estudados, em comparação com taxa de 18% em 59 casos de mulheres que não fizeram uso da suplementação de folato. (BETTS T; 1999)

Estudo comparativo foi realizado, avaliando a eficácia da suplementação de baixas e altas doses de ácido fólico, com e sem suplementação de vitamina B₁₂, em reduzir as concentrações plasmáticas de homocisteína em pacientes dialíticos. Avaliaram-se 36 pacientes divididos em 4 grupos: grupo I (ácido fólico 5 mg/d), grupo II (ácido fólico 5 mg/d + vitamina B₁₂ 1 mg/d), grupo III (ácido fólico 15 mg/d), grupo IV (ácido fólico 15 mg/d + vitamina B₁₂ 1 mg/d). De todos os pacientes estudados, 72,2% apresentavam hiperhomocisteinemia. Após a suplementação, houve decréscimo dos níveis de homocisteína plasmática total nos grupos II, III e IV de 6,99%, 14,54% e 30,09%, respectivamente, sendo significativa apenas no grupo IV (P = 0,014). Não houve diferença nos níveis séricos de ácido fólico nos 4 grupos, mas a diferença na concentração de vitamina B₁₂ foi significativa no grupo IV (P = 0,006) A porcentagem de pacientes que atingiram níveis de homocisteína plasmática total normal foi 5,6 vezes maior no grupo IV, quando comparado ao grupo de referência (grupo I). (AZADIBAKHSH N; 2009)

Em estudo randomizado, duplo-cego e placebo-controlado, conduzido por 2 anos com 186 pacientes renais crônicos com mais de 18 anos de idade, avaliou-se o efeito do uso de ácido fólico na dose de 10 mg três vezes por semana (após a diálise) em relação à homocisteinemia e parâmetros cardiovasculares.⁷⁹ Em 96,7% dos pacientes, a homocisteinemia apresentava-se elevada (> 13,9 mcmmol/L) no início do estudo.⁷⁹ No grupo que recebeu suplementação de folato observou-se queda significativa nos níveis circulantes de homocisteína em comparação ao grupo placebo (10,5 mcmmol/L; IC95% 2,8-20,3 mcmmol/L; versus 25 mcmmol/L; IC95% 9,3-104 mcmmol/L; P < 0,01).⁷⁹ Não houve diferença em relação à mortalidade e ocorrência de eventos cardiovasculares entre os grupos.⁷⁹ Porém, a espessura da camada íntima-média da artéria carótida comum reduziu ultra-sonograficamente de 1,94 ± 0,59 mm para 1,67 ± 0,38 mm (P < 0,01). A suplementação de ácido fólico foi capaz de normalizar as concentrações de homocisteína plasmática em 92,3% dos paciente que a receberam. (VIANNA AC; 2007)

Em meta-análise de 12 estudos randomizados e controlados, com um total de 1.114 participantes, foi analisado o efeito da suplementação do ácido fólico nas concentrações plasmáticas de homocisteína. Os resultados mostraram uma redução proporcional e absoluta na homocisteína plasmática (P < 0,001) tanto para concentrações de homocisteína pré-tratamento elevadas quanto para concentrações reduzidas. Após padronização da homocisteína sérica para 12 mcmmol/L e de folato para 12 nmol/L (concentrações médias da população ocidental), observou-se redução de 25% (IC95% de 23%-28%; P < 0,001) nos níveis de homocisteína sérica com a suplementação de ácido fólico no intervalo de 0,5-5mg diários, o que reduziria o risco de doença cardiovascular. (CLARKE R; 2000)

Os benefícios da suplementação de ácido fólico em relação à prevenção de doença cardiovascular não se restringem à idade adulta. Em estudo recente, publicado em fevereiro de 2010, foram avaliadas 520 crianças em relação aos níveis circulantes de homocisteína e em 26 delas foi encontrada hiperhomocisteinemia. Dessas, 20 crianças (6 a 15 anos) foram randomizadas para receber 5 mg diários de suplementação com ácido fólico e 6 crianças serviram de controle. A homocisteína sérica, a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica foram significativamente menor no grupo que recebeu a intervenção que no grupo controle (P < 0,001; P < 0,001 e P = 0,045, respectivamente), enquanto os níveis de ácido fólico foram significativamente maiores (P < 0,001). A concentração de homocisteína sérica total foi correlacionada com a idade, folato sérico, índice de massa corpórea e pressão arterial. Aparentemente o ácido fólico é suplemento seguro e efetivo em reduzir a homocisteína e, possivelmente, a pressão arterial, o que consequentemente, previne a doença cardiovascular em crianças. (PAPANDREOU D; 2010) Com o objetivo de demonstrar se há associação da suplementação de ácido fólico e redução dos níveis circulantes de homocisteína e, consequentemente, melhora da função endotelial em pacientes com angina instável, um grupo de pesquisadores chineses avaliou 52 casos de pacientes com angina instável e 30 controles. Foram realizadas dosagens plasmáticas de homocisteína, ácido fólico e vitamina B₁₂ antes e após 4 e 8 semanas de suplementação com 5 mg de ácido fólico A função endotelial arterial foi avaliada por meio da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial pela ultra-sonografia bidimensional. Nesse estudo foi possível observar níveis significantemente maiores de homocisteína no grupo com angina instável (19,2 ± 4,9 vs. 10,7 ± 5,3 mcmmol/L; P < 0,01), sendo que

42,3% (22/52) destes apresentavam hiperhomocisteinemia. As concentrações plasmáticas de ácido fólico e de vitamina B₁₂ foram significativamente menores no grupo com angina instável. Após 4 e 8 semanas de administração de ácido fólico, a redução das concentrações de homocisteína foram de 20,3% e 55,3%, respectivamente, no grupo com angina instável que apresentava hiperhomocisteinemia. A dilatação da artéria braquial apresentou melhora significativa de $6,4 \pm 1,9$ a $9,0 \pm 1,2$ % ($P < 0,05$) após 8 semanas do tratamento com ácido fólico. (GUO H; 2009)

Em experimento duplo-cego, placebo-controlado, 90 pacientes com doença coronariana foram randomizados para receber 5 mg diários de ácido fólico ou placebo por 12 semanas. Foi avaliada a função endotelial dos sujeitos de estudo por meio da dilatação endotélio-dependente e fluxo-mediada da artéria braquial, a concentração sérica combinada de nitrito/nitrato e a concentração plasmática do fator de Von Willebrand. Ao final do estudo a homocisteína plasmática foi menor no grupo com suplementação quando comparada ao grupo placebo (9,3 mcmmol/L; IC95% 8,5-10,1 versus 12,3 mcmmol/L; IC95% 11,3-13,4 mcmmol/L; $P < 0,001$).⁸⁷ Não houve diferença entre as concentrações séricas combinadas de nitrito/nitrato e as concentrações plasmáticas do fator de Von Willebrand, mas pode-se notar uma tendência à melhora da dilatação endotélio-dependente e fluxo-mediada da artéria braquial no grupo intervenção (1,2%; IC95% 0,7-1,8% versus 0,4%; IC95% -0,3-1,1%; $P = 0,07$). (THAMBYRAJAH J; 2001)

Referências Bibliográficas:

- Azadibakhsh N, Hosseini RS, Atabak S, Nateghiyani N, Golestan B, Rad AH. Efficacy of folate and vitamin B12 in lowering homocysteine concentrations in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(5):779-88.
- Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. 2007;79(Part A):8-15.
- Betts T, Fox C. Proactive pre-conception counselling for women with epilepsy-is it effective? *Seizure* 1999;8(6):322-7
- Clarke R. Lowering blood homocysteine with folic acid-bases supplementes: meta-analysis of randomised trial. *Indian heart J* 2000;52(Suppl):S59-S64
- Guo H, Chi J, Xing Y, Wang P. Influence of folic acid on plasma homocysteine levels & arterial endothelial function in patients with unstable angina. 2009;129:279-284.
- Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, Vestergaard M, Czeizel AE, Sorensen HT, et al. Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Bjog* 2008;115(1):98-103.
- Papandreou D, Malindretos P, Arvanitidou M, Makedou A, Roussio I. Homocysteine lowering with folic acid supplements in children: effects on blood pressure. *Intern J Food Sci Nutr* 2010;61(1):11-17.
- Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. *Birth Defects Research (Part A)* 2007; 79:737-742.
- Thambyrajah J, Landray MJ, Jones HJ, McGlynn FJ, Wheeler DC, Townend JN. A randomized double-blind placebo-controlled trial of the effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid on endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Coll Cardiol* 2001;37:1858-1863.
- Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, Morais-Filho D, Largura A, Delfino VA, et al. Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodial Int* 2007;11(2):210-6.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Química: o ácido fólico medicamentoso é conhecido também como ácido pteroilglutâmico. Difere essencialmente do ácido fólico alimentar, uma vez que está sob a forma monoglutamato, enquanto que o ácido fólico contido nos alimentos está sob a forma poliglutamato. Uma vez absorvido o ácido fólico se transforma rapidamente na sua principal forma ativa, o ácido tetrahidrofólico.

Fontes da natureza: embora o ácido fólico seja encontrado em quase todos os alimentos em pequenas quantidades sob a forma de poliglutamatos, o grande empecilho que envolve a carência desta vitamina é o hábito universal do cozimento da maioria dos alimentos. O cozimento ou fervura inativa o ácido fólico. O hábito de se administrar à criança o leite de vaca fervido ou leite pulverizado não enriquecido, também leva a carência de ácido fólico. O leite de vaca fervido é tão pobre em ácido fólico quanto o leite de cabra *in natura*.

Ações do ácido fólico no organismo: O ácido fólico é uma vitamina essencial na multiplicação celular de todos os tecidos, já que é indispensável à síntese do DNA e consequentemente à divisão celular. A criança em especial o lactente possui um organismo em constante crescimento sendo, portanto, mais vulnerável à carência do ácido fólico. A carência do ácido fólico vai afetar diretamente todos os tecidos, mas os efeitos prejudiciais são mais imediatos nos tecidos que se renovam numa velocidade mais rápida. Assim os elementos figurados do sangue, o epitélio intestinal (especialmente o delgado) e mucosas em geral vão se renovar de forma incompleta na carência de ácido fólico, originando graves distúrbios orgânicos que apresentam sinais clínicos pouco evidentes, havendo dificuldade no diagnóstico de sua carência.

Ao ser absorvido, após cerca de 60 a 90 minutos (tempo para o pico de concentração sérica máxima) o ácido fólico já inicia sua ação farmacológica.

Propriedades farmacocinéticas

O ácido fólico sob forma de monoglutamato, como FEMME FÓLICO, é absorvido no intestino delgado e é convertido rapidamente nas diversas formas de folato ativo. Para tanto, os comprimidos de FEMME FÓLICO têm sua desintegração e dissolução programada para este segmento do trato digestivo. A eliminação do ácido fólico é por via renal. A taxa de excreção é proporcional às doses administradas. Doses pequenas como 0,2 mg tem um aproveitamento biológico total. Doses elevadas, acima de 15 mg tem uma taxa de excreção que varia entre 50 e 90%. O ácido fólico alimentar é muito lábil às ações oxidantes, à luz ultravioleta e ao aquecimento.

4. CONTRA INDICAÇÕES

Este medicamento é contra indicado para uso por pacientes com hipersensibilidade ao ácido fólico ou a pacientes com anemia perniciosa.

Este medicamento é contra indicado para menores de 6 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O ácido fólico não é terapia apropriada para anemia perniciosa e anemias megaloblásticas causadas por deficiência de vitamina B12.

Gravidez e lactação: FEMME FÓLICO é um medicamento vitamínico complementar na gestação e na lactação.

Categoria A de risco na gravidez.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Idosos: não há restrições para uso em idosos, desde que sejam observadas as indicações comuns ao produto.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento/medicamento

Gravidade moderada:

Medicamento: difenilhidantoína

Efeitos na interação: o uso de certos anticonvulsivantes pode interferir na absorção e armazenamento de ácido fólico.

Medicamento: anticonvulsivantes (barbitúricos, fenitoína, primidona)

Efeitos na interação: redução do nível sérico de ácido fólico e diminuição da eficácia do anticonvulsivante.

Gravidade menor:

Medicamento: metotrexato

Efeito na interação: redução do nível sérico de ácido fólico.

Interações medicamento/álcool

Álcool

Efeito na interação: o consumo de álcool reduz o nível sérico de ácido fólico por diminuição da absorção de folato.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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.

FEMME FÓLICO se apresenta na forma de comprimido revestido, circular de cor verde.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso adulto e pediátrico acima de 6 anos: ingerir 1 comprimido de FEMME FÓLICO 1 vez ao dia.

De acordo com a indicação, a dose de ácido fólico pode variar de acordo com o descrito abaixo:

GINECOLOGIA e OBSTETRÍCIA:

- Complemento vitamínico na gestação e lactação, profilaxia na ocorrência de malformações fetais como defeitos abertos do tubo neural (DTN) e fenda palatina, em especial em mulheres que utilizam medicamentos anticonvulsivantes – 5 mg (1 comprimido) ao dia;

NEFROLOGIA:

- Complementação de ácido fólico em pacientes submetidos a hemodiálise: 5 mg (1 comprimido) 1 a 3 vezes por semana ou a critério médico;

CLÍNICA MÉDICA e GERIATRIA:

- Complemento vitamínico - 5 mg (1 comprimido) ao dia;
- Tratamento da hiperhomocisteinemia - 5 mg (1 comprimido) ao dia;

Observação: Na prevenção de malformação do tubo neural deve-se administrar 1 comprimido de FEMME FÓLICO diariamente durante todo o período fértil da mulher sexualmente ativa. Prolongar o uso da medicação pelo menos durante as 4 primeiras semanas de gestação.

A dose máxima diária de FEMME FÓLICO é 15 mg. Doses acima de 15 mg demonstraram maior ocorrência de reações adversas do sistema nervoso central e toxicidade.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A ocorrência de alguns eventos adversos pode estar associada ao uso de FEMME FÓLICO, entre eles:

- Trato Gastrointestinal: náusea, distensão abdominal, alteração do paladar (gosto amargo na boca), flatulência;
- Sistema Nervoso Central: irritabilidade, alterações do sono;
- Sistema Imunológico: reações de hipersensibilidade, com quadros de urticária, rash cutâneo, prurido e eritema.

As reações adversas geralmente estão relacionadas à ingestão de doses elevadas (mais de 15mg/dia).

Embora haja inúmeras comprovações de mínima toxicidade do ácido fólico, existem relatos na literatura de que doses de 15mg ou mais possam produzir alterações no SNC, decorrentes de aumento na síntese de aminas cerebrais, além de eventuais distúrbios gastrointestinais.

Doses elevadas (acima de 15 mg/dia) podem comprometer a absorção intestinal do zinco e levar a uma precipitação de cristais de ácido fólico nos rins.

A frequência de ocorrência das reações adversas citadas não está disponível, sendo as reações relatadas apenas em casos isolados.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses elevadas (acima de 15 mg/dia) podem produzir alterações no SNC, decorrentes de aumento na síntese de aminas cerebrais além de eventuais distúrbios gastrointestinais e comprometimento da absorção intestinal do zinco e levar a uma precipitação de cristais de ácido fólico nos rins.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0397

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 31/03/2014.