

COMBIRON

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Suspensão oral

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**COMBIRON****glicinato férrico + associações**

Suspensão oral (27,58 mg/mL de glicinato férrico ou 5,24 mg/mL de ferro elementar):
frascos com 120 mL + copo medida de 10 mL

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada 10 mL da suspensão oral contém:

glicinato férrico.....*	275,80 mg
cianocobalamina.....	0,03 mg
dexpantenol.....	1,00 mg
nicotinamida.....	10,00 mg
nitrato de tiamina.....	4,00 mg
riboflavina.....	1,00 mg

*ferro elementar = 52,40 mg

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, sacarose, aroma de cereja, aroma de chocolate, carmelose sódica, celulose microcristalina, ciclamato de sódio, citrato de sódio diidratado, glicerol, goma xantana, metilparabeno, propilenoglicol, propilparabeno, sacarina sódica diidratada, sorbitol, vanilina e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

COMBIRON é indicado nas correções das anemias ferroprivas e das provocadas por distúrbios nutricionais ou anemias medicamentosas. Esse medicamento é destinado à prevenção e ao tratamento das anemias que ocorrem na infância, na adolescência, na vida adulta e senil, além dos quadros de anemia gestacional, puerperal e no período de lactação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**FERRO – GLICINATO FÉRRICO ou FERRO QUELATO**

Para o tratamento adequado da anemia ferropriva, a escolha do tipo de composto de ferro a ser adicionado ao produto final é de extrema importância, pois o tipo de ferro é que irá determinar as características farmacocinéticas do produto, garantindo sua absorção, biodisponibilidade e segurança, reatividade com outras vitaminas, e sua palatabilidade, característica essa que influenciará diretamente na aderência e sucesso do tratamento. O glicinato férrico, presente em COMBIRON é uma molécula constituída do mineral ferro associado a três moléculas de glicina, o que confere características específicas ao micronutriente. Sua absorção é maior que a do sulfato ferroso, chegando a aproximadamente 40%, e sua estrutura confere resistência para a passagem gástrica da molécula, chegando intacta ao intestino, onde é absorvida. Em situações de repleção de ferro no organismo, as taxas de absorção se

reduzem de tal forma a garantir o perfil de segurança da molécula, evitando a intoxicação por ferro, uma vez que o excesso ingerido do mineral não é absorvido. O glicinato férrico também não reage com outras vitaminas como os sulfatos, não causando perdas das vitaminas B₂ e B₆ da dieta. Por fim, o glicinato férrico é o único composto totalmente sem sabor, com tecnologia “taste-free”, o que confere maior palatabilidade ao produto que o contém, auxiliando a aderência ao tratamento pelo público infantil.

Em razão de todas essas vantagens apontadas, o glicinato férrico foi avaliado em uma série de estudos clínicos que tiveram a finalidade de comprovar sua eficácia no tratamento da anemia ferropriva e de atestar sua superioridade em relação ao sulfato ferroso, o composto mais usado em medicamentos contendo ferro.

Para avaliação inicial da eficácia do ferro aminoácido quelato, foi conduzido um ensaio clínico em humanos, no qual se utilizou o ferro aminoácido quelato em pacientes (n=30) que sofriam de anemia por deficiência de ferro. A duração do tratamento foi de quatro semanas e todos os pacientes receberam 24 mg por dia de ferro, como ferro aminoácido quelato, sob a supervisão de uma enfermeira. Hemoglobina, contagem de hemácias, índice colorimétrico das células, contagem diferencial de células e ferro sérico foram mensurados como parte da bateria de análises. Foram monitorizados os sintomas de intolerância ao ferro, isto é, distúrbios gastrintestinais, diarreia, náuseas, vômitos etc. O grupo que recebeu o ferro aminoácido quelato apresentou, ao final do estudo, uma significativa elevação do ferro sérico, do número de eritrócitos e dos valores de hemoglobina e hematócrito. As taxas de eventos adversos foram muito baixas.

Em outro estudo conduzido com 88 adolescentes, entre dez a 18 anos de idade e com níveis de hemoglobina abaixo de 12 g/dL, distribuíram-se os sujeitos de pesquisa em um dos quatro tratamentos: 120 mg de ferro como sulfato ferroso (FeSO₄), 120 mg de ferro como ferro aminoácido quelato, 60 mg de ferro como ferro aminoácido quelato ou 30 mg de ferro, também como ferro aminoácido quelato. O seguimento foi realizado por meio da mensuração do status nutricional, hemoglobina, hematócrito, protoporfirina eritrocitária livre, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, saturação da transferrina e ferritina sérica. Neste estudo, observou-se que 30 mg de ferro como ferro aminoácido quelato foi tão eficiente para elevação dos valores de hemoglobina quanto 120 mg de ferro na forma de FeSO₄. As apresentações de 60 mg e 120 mg de ferro como ferro aminoácido quelato auxiliaram na recomposição do estoque de ferro, ao se observar valores elevados de ferritina ao fim do estudo, indicando não somente que o ferro aminoácido quelato corrige rapidamente as necessidades da hematopoiese do corpo, mas também que é o mais efetivo no reestabelecimento das reservas de ferro corporal. Destes dados, os autores calcularam a biodisponibilidade de ferro aminoácido quelato, chegando a valores de 41%. Interessantemente, o tratamento com o ferro aminoácido quelato apresentou baixos índices de intolerância ao ferro. Os autores concluíram que 60 mg de ferro na forma de aminoácido quelato por quatro semanas ou 30 mg de ferro também na forma aminoácido quelato por 6 semanas foram tão eficazes quanto 120 mg de ferro na forma de sulfato ferroso, sem os eventos adversos gástricos comuns ao sulfato ferroso.

Em estudo comparativo, avaliou-se o tratamento de adolescentes com anemia por deficiência de ferro, comparando o sulfato ferroso e o ferro aminoácido quelato. Também foi monitorado o status de ferro dos participantes. Quanto ao controle de tolerabilidade, o pesquisador formulou um questionário no qual incluiu sintomas como náuseas, gosto residual, vômitos, dores abdominais, coloração anormal das fezes, gases intestinais e constipação. Na dose de 120 mg de ferro como sulfato ferroso, observou que 40% dos voluntários informaram significantes efeitos adversos gastrintestinais. Para a mesma concentração de ferro aminoácido quelato, somente 15% dos pacientes se queixaram de eventos adversos. Quando a dose foi reduzida a metade de ferro aminoácido quelato, o percentual informado de efeitos

adversos foi para 6%. Quando se reduziu a dose de ferro para um quarto da inicial (30 mg de ferro como ferro aminoácido quelato), não ocorreram perturbações gástricas.

Em outro ensaio clínico, o ferro aminoácido quelato foi comparado com o sulfato ferroso para a correção de anemia por deficiência de ferro em crianças que tinham sido admitidas em uma unidade de tratamento. As crianças foram separadas por grupo de idade, status nutricional e níveis de hemoglobina, e então randomizadas e subdivididas em dois grupos. Um grupo recebeu cinco mg de ferro/kg de peso corporal na forma de sulfato ferroso em xarope. O outro grupo recebeu cinco mg de ferro/kg de peso corporal na forma aminoácido quelato, também em xarope. Os xaropes foram administrados por um período de 30 dias. Os valores de hemoglobina e ferritina foram mensurados antes e após o tratamento. Foi evidenciado, ao final do estudo, que os valores dos níveis de hemoglobina apresentaram elevações adequadas para ambos os tratamentos e que não ocorreu diferenças significativas entre eles. Os valores de ferritina também foram mensurados. O grupo que utilizou o ferro aminoácido quelato como forma de tratamento resultou em adequada reserva corporal de ferro, enquanto que o grupo que utilizou sulfato ferroso não apresentou reservas de ferro adequadas ao fim do tratamento ($p < 0.005$). O autor calculou a biodisponibilidade do ferro quelato e constatou uma taxa de 70% a 75% quando comparada aos 25% a 28% do sulfato ferroso.

Em estudo comparativo, avaliou-se a eficácia do tratamento da anemia por deficiência de ferro em crianças com o uso de ferro aminoácido quelato. Crianças de seis a 36 meses de idade, com deficiência de ferro (hemoglobina < 11 g/dL), foram selecionadas e divididas em dois grupos. Um grupo recebeu sulfato ferroso, e o outro, ferro aminoácido quelato, na dose de cinco mg de ferro/kg de peso corporal, diariamente, por um período de 28 dias. Ambos os grupos apresentaram elevação dos níveis séricos de hemoglobina ($p < 0.001$), mas somente o grupo tratado com ferro aminoácido quelato apresentou um aumento significativo na concentração de ferritina ($p < 0.005$). A aparente biodisponibilidade de ferro foi calculada em 26.7% para o sulfato ferroso e em 90.9% para ferro aminoácido quelato. Os autores concluíram que o ferro aminoácido quelato é o ferro de escolha para o tratamento de crianças com anemia por deficiência de ferro, devido a sua alta biodisponibilidade e comprovada segurança.

O Departamento Público de Saúde da cidade de São Paulo, Brasil, conduziu um ensaio clínico que analisou os efeitos do ferro aminoácido quelato na reversão de anemia por deficiência de ferro em crianças menores do que cinco anos de idade. Essas crianças receberam um litro de leite/dia/criança das agências de saúde do governo do Estado de São Paulo. O leite foi fortificado com ferro aminoácido quelato na proporção de três mg de ferro/litro. Os valores de hemoglobina foram mensurados no início e com três, seis, nove e 12 meses de tratamento. Após 12 meses de tratamento, observou-se uma redução de anemia por deficiência de ferro em 58%. O grupo de crianças que apresentavam diagnóstico de anemia severa (Hb < 9.5 g/dL) mostrou uma redução de 75% na incidência de anemia, o que correspondeu a uma média de elevação de hemoglobina de 2.7 g/dL. Notou-se que a redução média de anemia da população foi maior se o leite não tinha sido dividido entre os membros da família. O autor calculou que a biodisponibilidade do ferro na forma de aminoácido quelato foi em torno de 40%, correspondendo ao mesmo cálculo observados em outros estudos. As crianças com baixos níveis de hemoglobina apresentaram elevação significativa desse parâmetro hematimétrico após a administração do leite fortificado, enquanto aquelas com altos níveis de hemoglobina iniciais apresentaram uma menor elevação. Esse ponto torna-se importante devido à regulação e controle do metabolismo que, no caso do ferro aminoácido quelato, apresenta os critérios de absorção similares aos outros componentes de ferro. (Tabela 1)

Tabela 1. Redução de anemia por deficiência de ferro em crianças recebendo 1 L/dia de leite fortificado com 3 mg de ferro como ferro aminoácido quelato por 12 meses

Idade (meses)	Redução da Anemia (%)	Aumento de Hemoglobina (g/dL)
6 - 11	56,0	0,9
12 - 23	70,3	1,5
24 - 36	55,0	1,0
36 - 48	50,0	0,3

A efetividade do consumo de açúcar fortificado com glicinato férrico durante seis meses na prevenção e controle da anemia ferropriva foi avaliada em 93 crianças (de 10 a 48 meses de idade), acompanhadas em nível ambulatorial na cidade de São Paulo, Brasil. Cada criança consumiu 20 gramas diários de açúcar fortificado, por cinco dias da semana, adicionados ao suco de laranja oferecido no café-da-manhã. Dois níveis de fortificação foram testados usando o ferro trisglicinato quelato, ou glicinato férrico, como fonte de ferro. O primeiro nível de fortificação continha 10 mg de ferro por quilograma de açúcar e o segundo nível de fortificação continha 100 mg de ferro por quilograma de açúcar. As crianças foram distribuídas entre os dois grupos. O primeiro grupo (N=42) recebeu a fortificação no primeiro nível e o segundo grupo (N=52) recebeu a fortificação no segundo nível. A ingestão diária de ferro por meio da fortificação correspondeu a 2% e 20% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) de ferro. Ao fim dos seis meses de tratamento, aumentos significativos na relação peso/altura foram observados nos dois grupos. No grupo que consumiu o primeiro nível de fortificação, a concentração média de hemoglobina aumentou em 0.4 g/dL (de 11.3 g/dL para 11.7 g/dL), e no grupo que consumiu o segundo nível de fortificação, a concentração média de hemoglobina aumentou também em 0.4 g/dL (de 11.6 g/dL para 12.0 g/dL). Ambos os resultados foram estatisticamente significativos ($P < 0.001$). Quando apenas as crianças anêmicas foram consideradas (32/93), o aumento da hemoglobina foi de 1.4 g/dL. Em crianças anêmicas houve um aumento significativo nos níveis de ferritina sérica. O aumento foi mais notório nas crianças do segundo grupo. Verificou-se que a aceitabilidade do açúcar fortificado com ferro foi excelente. Não se observou alterações nas características organolépticas do açúcar fortificado em comparação ao açúcar não fortificado. Não houve diferença nas respostas observadas entre os grupos, indicando que provavelmente níveis mais baixos de ferro foram absorvidos mais eficientemente que níveis mais elevados. O glicinato férrico foi muito bem tolerado com nenhum evento adverso relatado. Concluiu-se que, mesmo em baixas doses, o consumo de açúcar fortificado é efetivo, sendo uma intervenção de baixo custo para o controle e prevenção da anemia por deficiência de ferro em crianças pré-escolares.

Com o objetivo de avaliar a resposta à suplementação diária com glicinato férrico e seu impacto sobre o crescimento linear, realizou-se um estudo prospectivo com 790 crianças, de 6 a 36 meses de idade, que freqüentavam creches municipais da cidade de São Paulo, no período de 1999 a 2003. Ao início e ao final do estudo, a hemoglobina, o peso corporal e a relação estatura/comprimento foram coletados. Utilizou-se suplemento contendo glicinato férrico em gotas, na dose de 5mg de ferro elementar/kg de peso/dia, administrado na própria instituição pelo profissional de saúde da creche, por um período de 12 semanas. A suplementação resultou em um significativo e positivo efeito sobre os níveis de hemoglobina. A resposta ao tratamento foi positiva em 85.3% das crianças, com um aumento médio de 1.6g/dL nos valores de hemoglobina ($P < 0.001$). Nas crianças de 25 a 36 meses de idade e naquelas com valores de hemoglobina mais baixos ao início da suplementação, observou-se ganho significativamente maior. Durante o período de intervenção não foi observada nenhuma intercorrência gastrointestinal ou intolerância ao suplemento. Verificou-se

também impacto sobre o ganho de estatura e o indicador nutricional estatura/idade (escore-Z) nas crianças com idade acima de 12 meses, porém o mesmo não foi observado em relação ao peso e aos indicadores peso/estatura e peso/idade. Os resultados desse estudo indicam que o glicinato férrico é um suplemento adequado para tratamento da anemia ferropriva em crianças na primeira infância, pela sua excelente tolerabilidade, contribuindo também para o ganho de estatura entre crianças acima de 12 meses.

No município de São Paulo, foi desenvolvido um estudo inédito de profilaxia medicamentosa intermitente com glicinato férrico. O estudo foi realizado em oito creches municipais pertencentes à Secretaria Municipal da Família e Bem Estar Social da Regional de Vila Mariana/Jabaquara (FABES/SURBES VM/JA) no período de junho de 1999 a dezembro de 2000. A amostra foi constituída de 334 crianças na faixa etária de seis a 36 meses de idade que possuíam autorização formal dos pais e/ou responsáveis e que freqüentavam regularmente as creches. Todas as crianças incluídas no estudo receberam, durante o período da pesquisa, suplementação medicamentosa com ferro por via oral. O medicamento utilizado foi o glicinato férrico na forma líquida que contém, em cada 1 mL (20 gotas), 250 mg de glicinato férrico, equivalentes a 50 mg de ferro elementar. Cada gota de glicinato férrico possui 2.5 mg de ferro elementar. O suplemento foi administrado diretamente na boca da criança sem necessidade de diluição em sucos ou água. Após o primeiro exame, para avaliação dos níveis da concentração de hemoglobina, as crianças foram divididas, segundo os resultados obtidos. As crianças diagnosticadas anêmicas, cuja hemoglobina foi inferior ao ponto de corte de 11.0 g/dL, iniciaram tratamento diário e as crianças não anêmicas (hemoglobina igual ou superior a 11.0 g/dL) iniciaram a profilaxia semanal, por um período de 12 semanas. A dose utilizada para profilaxia foi de 50 mg de ferro elementar, uma vez por semana. Verificou-se que, em todas as faixas etárias, houve aumento significativo nos valores de hemoglobina. O valor médio de hemoglobina da população de crianças anêmicas passou de 9.7 ± 1.0 g/dL para 11.0 ± 1.4 g/dL. Em relação aos incrementos, verificou-se que a faixa etária de 24 a 36 meses de idade apresentou os maiores incrementos (1.4 g/dL), seguida da faixa de 13 a 24 meses de idade, com incremento de 1.3 g/dL e da faixa de seis a 12 meses, com incremento de 0.7 g/dL. Avaliando os incrementos, verificou-se que as crianças maiores de 24 meses apresentaram os maiores valores (1.4 g/dL). Outros autores também verificaram melhor resposta à terapêutica com ferro entre as crianças de 24 a 36 meses, após período de 30 dias (incremento médio foi de 0.98 g/dL), sendo que neste grupo a hemoglobina média inicial era de 11.1 ± 1.1 g/dL. Na distribuição das crianças em profilaxia, segundo as faixas etárias, verificou-se que a hemoglobina inicial foi superior a 11.0 g/dL, porém, após o período de profilaxia, as crianças na faixa etária de seis a 12 meses apresentaram um decréscimo significativo ($p < 0.05$) nos valores de hemoglobina, que passaram de 12.1 ± 0.8 g/dL para 11.2 ± 1.1 g/dL, indicando que, neste grupo, a profilaxia não foi tão eficiente para manter os níveis de hemoglobina; enquanto que nas outras faixas etárias, a profilaxia possibilitou a manutenção dos níveis de hemoglobina, uma vez que nas crianças de 13 a 24 meses a hemoglobina inicial era de 11.9 ± 0.9 g/dL passando para 11.7 ± 1.0 g/dL e nas de 25 a 36 meses, de 12.1 ± 0.8 g/dL para 12.1 ± 0.9 g/dL. É possível que, para a faixa etária de 6 a 12 meses, a dose profilática tenham sido subestimada. O estudo mostra a importância não só do tratamento da anemia ferropriva, como também da profilaxia dessa carência nutricional com o uso de suplementação de ferro, que pode ser utilizado também com posologia semanal.

Diversos autores afirmam que a suplementação com ferro pode resultar em um duplo efeito positivo, influenciando tanto os níveis de hemoglobina quanto a taxa de crescimento. Hipoteticamente, a redução da anorexia, freqüentemente observada na anemia por deficiência de ferro, poderia melhorar o apetite e a ingestão de alimentos. Outra hipótese relaciona a redução da morbidade nas populações suplementadas, com um efeito positivo sobre o crescimento, ou ainda que a normalização dos níveis

de enzimas ferro-dependentes poderia facilitar a utilização dos nutrientes para o crescimento. Entretanto, ainda não está claro como isto ocorre.

É inquestionável a eficácia da suplementação com ferro para crianças anêmicas. O tratamento diário com glicinato férrico apresentou impacto significativo e positivo sobre os níveis de hemoglobina nos grupos etários avaliados, com a vantagem de não provocar efeitos colaterais, indicando que este tipo de ferro é adequado para a suplementação em crianças e adolescentes. A maior velocidade de crescimento entre os suplementados indica que mesmo crianças com bom estado nutricional, podem se beneficiar da suplementação de ferro. Assim, é importante que se desenvolvam mais estudos prospectivos para avaliar o real papel da deficiência de nutrientes, e em particular do ferro, sobre o crescimento tanto de populações com deficiências nutricionais como entre aquelas aparentemente saudáveis, dando subsídios para ações efetivas de combate a este sério problema de saúde pública.

VITAMINA B1 – NITRATO DE TIAMINA

A tiamina pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

A tiamina é necessária para o desenvolvimento normal da linguagem no primeiro ano de vida. A deficiência de tiamina parece afetar as habilidades das crianças de forma seletiva, de acordo com os estudos de Fattal-Valevski A e col., gerando deficiências específicas nos domínios da sintaxe de linguagem e recuperação lexical, sem déficits cognitivos conceituais ou geral. Estudo de Bazarbachí demonstrou o efeito da tiamina na resolução da anemia e pancitopenia em crianças que não respondiam ao tratamento com ferro, vitamina B6, vitamina B12 e ácido fólico. Após a associação da tiamina no esquema terapêutico, houve melhora após 1 mês.

Vichai e colaboradores pesquisaram a condição de tiamina no sangue e cordão umbilical de 43 primigestas entre 6 e 12 horas antes do parto (dia 0) e nos dias 2, 4 e 12 após o parto. A atividade sanguínea total da transcetolase (ATCT) e o efeito do pirofosfato de tiamina (ETPP) foram determinados. Foi verificado que os recém-nascidos possuíam melhores condições de tiamina que as mães. Isso foi evidenciado por aumento significativo da ATCT e diminuição no ETPP. O aumento significativo no ETPP depois do parto indicou condição diminuída de tiamina nessas mães, fato que estava correlacionado a lactação e ingestão inadequada de tiamina.

VITAMINA B2 - RIBOFLAVINA

A riboflavina pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

Muito poucos sinais clínicos de deficiência de riboflavina são observados em adultos, mas em estudo realizado na China, com crianças de seis a 12 anos de idade, observou-se que metade delas apresentavam estomatite angular. Da mesma forma, na Tailândia, o status nutricional de riboflavina foi monitorado em crianças pré-escolares com mais de dois anos de idade, de duas aldeias, e o surgimento da estomatite angular foi correlacionado de alguma forma com riboflavina dietética inadequada. No entanto, as crianças com sinais clínicos eram apenas 5% daquelas com deficiência bioquímica e raramente foram observados indícios de lesões nos adultos. Os sinais clínicos desapareceram com o uso de suplementos contendo riboflavina, em estudo realizado no Gâmbia, em indivíduos cuja ingestão de riboflavina estavam próximos do nível inferior da referência. Acredita-se que, em razão dos sinais clínicos de deficiência de riboflavina serem inespecíficos e pouco influenciados por quadros infecciosos, eles precisam ser verificados por meio da resposta específica à suplementação de riboflavina prolongada. Os sinais clínicos que são classicamente associados com status nutricional de riboflavina são lesões da cavidade perioral, tipicamente, estomatite angular e queilose. Tal como a cárie dentária, estes sinais podem refletir o ambiente local, em particular da boca da criança em crescimento que está se desenvolvendo, e expandir para o sistema imunológico exposto a infecções. A

riboflavina é importante para a regeneração da glutathione redutase, um componente importante dos sistemas preventivos de antioxidantes e de defesa contra radicais livres dos tecidos e do sistema imunitário. Essa defesa pode ser mais vulnerável na criança em crescimento com deficiência de riboflavina do que no adulto.

A mulher durante a gestação e lactação precisa de uma quantidade maior de riboflavina. Estudo demonstrou que os níveis de riboflavina caem progressivamente durante a gravidez. A concentração de riboflavina no leite humano não é adequada às necessidades de prematuros, especialmente prematuros de muito baixo peso ao nascer. Essa concentração depende diretamente do nível de vitamina ingerida pela mãe. A suplementação durante a lactação é eficaz a fim de aumentar os níveis da riboflavina no leite materno.

VITAMINA B3 - NICOTINAMIDA

A nicotinamida pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

Um estudo metabólico foi realizado com 127 meninas de nove anos de idade que receberam cinco tipos de dietas controladas, com conteúdo de nicotinamida variável (10 a 31 mg/dia). A dieta de controle e duas das quatro dietas experimentais foram suplementadas com nicotinamida cristalina em cápsulas gelatinosas. A excreção urinária de N'-metil-nicotinamida, N'-metil-2-piridona-5-carboxamida, niacina e ácido quinolínico foram medidos durante um período de adaptação e durante 6 períodos experimentais consecutivos de 6 dias. Meninas alimentadas com uma dieta de baixo teor de proteína e riboflavina ou com uma dieta com moderado teor de proteína e quantidade adequada de riboflavina, e que receberam suplementação com 10.3 mg/dia de nicotinamida, excretaram 8.9 mg e 8.2 mg a mais dos metabólitos de niacina por dia do que as meninas alimentadas com as mesmas dietas sem suplementação de niacina. As meninas alimentadas com uma dieta de baixo teor de proteína e riboflavina e suplementadas com nicotinamida cristalina excretaram mais niacina do que o previsto por meio da equação de regressão. Assim, é possível uma dieta de baixo teor de proteína ou riboflavina, ou ambos, tenha resultado em uma exigência reduzida de niacina por essas meninas ou interferiu com a utilização da nicotinamida adicionada a dieta. Uma excreção quase constante de niacina foi atingida depois que as meninas foram alimentadas com as dietas controladas por apenas 6 dias. Esse estudo comprova que o aproveitamento da nicotinamida depende de aportes adequados de riboflavina, demonstrando as interações metabólicas das diversas vitaminas do complexo B durante a infância.

VITAMINA B5 (PRÓ-VITAMINA B5) - DEXPANTENOL

A pró-vitamina B5 pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

O dexpantenol ou pró-vitamina B5 é um precursor o ácido pantotênico e está ligado à saúde e integridade de pele e mucosas. Entre suas funções no organismo, há relação com o funcionamento normal e fisiológico do trânsito intestinal, bem como com a integridade de mucosas.

VITAMINA B12 - CIANOCOBALAMINA

A vitamina B12 pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

A importância do papel desempenhado pela vitamina B₁₂ em processos orgânicos está se tornando cada vez mais claro, uma vez que seu envolvimento em uma ampla gama de reações em diferentes sistemas vem sendo reconhecida e documentada. A vitamina B₁₂ está envolvida no crescimento e desenvolvimento normal das crianças, bem como no funcionamento normal dos sistemas nervoso periférico e central, da medula

óssea, ossos, pele, membranas mucosas e vasos. Pelo fato dos produtos de origem animal serem a única fonte de vitamina B₁₂, os bebês amamentados por mães com baixa ingestão desses produtos e as crianças que não os consomem correm o risco de apresentarem deficiência de vitamina B₁₂.

Allen LH. Advantages and limitations of iron amino acid chelates as iron fortificants. *Nutr Rev* 2002;60(7)Suppl II:S18-S21.

Bates CI, Thurnham DI. Human requirements for riboflavin. *Am J Clin Nutr* 1991;53(2):574-6.

Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr* 2003;133(11 Suppl 2):3927S-3931S.

Fattal I, Friedmann N, Fattal-Valevski A. The crucial role of thiamine in the development of syntax and lexical retrieval: a study of infantile thiamine deficiency. *Brain* 2011;134:1720-1739.

Fattal-Valevski A, Azouri-Fattal I, Greenstein YJ et al. Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. *Develop Med Child Neurol* 2009;51:629-634.

Hanck AB, Goffin H. Dexpantenol (Ro 01.4709) in the treatment of constipation. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982;4(1-2):87-97.

Kirchhoff HW. Behandlung der Eisenmangelanämie mit Eisen Chelat-tabletten: Therapiewoche 1983;33(37):4833-4842.

Miller J, Abernathy RP. Metabolic patterns in preadolescent children. XIV. Excretion of niacin or tryptophan metabolites by girls fed controlled diets supplements with nicotinamide. *J Nutr* 1965;86(65):309-312.

Name JJ: Food Fortification with Amino Acid Chelated Minerals. International Conference on Human Nutrition: Jan 21-22, 1995.

Paula RAC, Fisberg M. The use of sugar fortified with iron tris-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children. *Asch Latinoam Nutr* 2001;51(1):54-59.

Pineda O. et al. Effectiveness of Iron Amino Acid Chelate on the Treatment of Iron Deficiency anemia in Adolescents. *J.Appl. Nutr.* 46 (1 & 2):2-13, 1994.

Pineda O: The Use of Iron amino Acid Chelate in the Treatment of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: International Conference on Human Nutrition, Jan 21-22, 1995.

Pineda O; Ashmead HD: Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glycinate chelate: *Nutrition* vol 17:381-4, 2001.

Ponce-Lemus C. Tratamiento de anemia Ferropriva en Adolescentes: Uso de Hierro Quelado con Aminoácidos: Universidad de San Carlos de Guatemala, 1991

Ribeiro LC, Sigulem DM. Tratamento da anemia ferropriva com ferro quelato glicinato e crescimento de crianças na primeira infância. *Rev Nutr* 2008;21(5):483-490.

Sigulem DM, Ribeiro LC, Devincenzi UM. Anemia ferropriva na primeira infância: Controle e prevenção com doses intermitentes de ferro quelato glicinato. *Compacta – Temas em Nutrição e Alimentação* 2001;2(2):1-20.

Volkov I, Press Y, Rudoy I. Vitamin B12 could be a “Master Key” in the regulation of multiple pathological processes. *J Nippon Med Sch* 2006;73:65-69.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

COMBIRON suspensão oral contém 275,8 mg de glicinato férrico (ferro aminoácido quelato) por 10 mL, o que equivale a 52,4 mg de ferro elementar. O objetivo terapêutico fundamental de COMBIRON é o de proporcionar ferro, um mineral essencial ao organismo e indispensável à constituição da hemoglobina, mioglobina e enzimas, tais como xantina-oxidase, citocromoxidase e outras, em forma facilmente assimilável e em quantidade suficiente para corrigir a anemia ferropriva e restabelecer os índices normais de armazenamento de ferro corporal. COMBIRON, ao fornecer ferro sob a forma de glicinato férrico, apresenta inúmeras vantagens sobre outros sais de ferro, como maior absorção do mineral e estabilidade molecular, elevação mais

rápida dos níveis e dos estoques de ferro e maior segurança em relação à toxicidade, o que permite a realização de uma terapêutica mais eficaz e por períodos mais curtos para a correção da anemia ferropriva.

O ferro é irregular e incompletamente absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo o duodeno e o jejuno os principais locais de absorção. A absorção é auxiliada pela secreção ácida do estômago e por alguns ácidos dietéticos (tais como o ácido ascórbico) e ocorre mais facilmente quando o ferro está no estado ferroso ou como parte do complexo ferro-heme (ferroporfirina, em que o ferro está no estado ferroso). Somente cerca de 5% a 15% do ferro ingerido no alimento são normalmente absorvidos. Após a absorção, a maior parte do ferro liga-se à transferrina e é transportada à medula óssea, onde é incorporada à hemoglobina. O ferro remanescente fica contido dentro das formas de armazenamento, ferritina ou hemossiderina, ou como mioglobina, e é encontrado em menores quantidades em enzimas que contêm o complexo heme. Quando 33% da transferrina apresenta-se saturada, não ocorre mais absorção de ferro. O corpo humano adulto de um homem contém cerca de 50 mg de ferro por quilograma de peso, enquanto uma mulher adulta apresenta 35 mg de ferro por Kg de peso. Mais de dois terços desse ferro está concentrado no sangue, principalmente como hemoglobina. Aproximadamente 3% do ferro heme está nos músculos sob a forma de mioglobina.

O ferro, tanto em sua forma heme como não-heme, exerce um importante papel no metabolismo e no crescimento celulares, em razão do seu envolvimento enzimático na produção de energia e na síntese de DNA. Outras funções igualmente importante, incluem a catalização da conversão de caroteno em vitamina A, a síntese de purinas em ácido nucléico, a síntese de carnitina para transporte de ácidos graxos, a síntese de colágeno, participação na formação de anticorpos e envolvimento de metais na desintoxicação de drogas pelo metabolismo hepático.

O fluxo de ferro através do plasma resulta em um total de 30 a 40 mg/dia, ou seja, 0,46 mg/kg se encontra na transferrina. A medula óssea é capaz de extrair 85% de ferro dos 5% do fluxo sanguíneo circulante para iniciar a formação de novos eritrócitos, que duram aproximadamente 120 dias antes de serem catabolisados pelo reticuloendotélio. Neste momento, uma parte é absorvida na circulação sangüínea e outra vai para reserva, sendo liberada lentamente. A absorção do ferro ocorre no intestino delgado, particularmente no duodeno, sob duas formas: sob a forma inorgânica ou sob a forma heme na mucosa. A absorção média diária do homem é em torno de 1,0 mg/dia e na mulher 1,4 mg/dia. O aumento da capacidade de absorção de ferro só ocorre quando as reservas se encontram diminuídas, a eritropoese aumentada ou quando há deficiência de ferro. A ingestão de 105 e 195 mg/dia de ferro elementar corresponde a uma absorção aproximada de 18% e 24%, respectivamente, determinando uma absorção estimada de 25 e 35 mg/dia. O consumo de determinados alimentos que contém fenóis, como o café e o chá, se ligam ao ferro, tornando-o insolúvel. Fosfatos, fitatos e grãos inibem a absorção de ferro. Por outro lado, ácidos orgânicos, como o ácido ascórbico, os aminoácidos e a proteína da carne, aumentam a taxa de absorção férrica.

A dose terapêutica usual de ferro resulta num aumento de 0,15 a 0,25 g de hemoglobina/dL/dia. Na forma de ferro amino ácido quelato, conteúdo de COMBIRON suspensão oral gotas disponibiliza 25 mg de ferro elementar (20%) em cada mL, e oferece um perfil de absorção em torno de 46 %. Os minerais quelatos são formados por um íon metal unido por ligações coordenada covalente no grupo amino e coordenada covalente e/ou iônicas no grupo carboxila, formando um anel heterocíclico com pelo menos um ligante não metálico, geralmente um aminoácido que deverá ser eletricamente neutro. Sua característica é de apresentar grande estabilidade molecular, mas que permita a hidrolização do ferro com transporte aos tecidos, alto padrão de absorção não dependente da acidificação gástrica, baixo índice de eventos adversos e resistência às substâncias seqüestradoras da dieta. Em comparação com

o sulfato ferroso, o ferro quelato é absorvido na mucosa intestinal cerca de 5,3 vezes mais. As vitaminas do complexo B são essenciais para o metabolismo de carboidratos e proteínas. A cianocobalamina (vitamina B12) é essencial para o crescimento e replicação das células e manutenção de uma mielina normal em todo o sistema nervoso central, por meio de suas coenzimas ativas metilcobalamina e 5-desoxiadenosilcobalamina. A metilcobalamina é necessária para a formação da metionina a partir da homocisteína. Quando as concentrações da vitamina B12 são inadequadas, o folato fica retido como metiltetraidrofolato, causando uma deficiência funcional de outras formas vitais intracelulares do ácido fólico, determinando anormalidades hematológicas observadas nos pacientes com deficiência de vitamina B12. A cianocobalamina é absorvida no tubo digestivo, graças ao fator gástrico intrínseco, que atinge a região ileal e, por meio de transporte ativo, penetra na circulação. Participa do metabolismo dos lipídeos e dos carboidratos. Seu reservatório é o fígado, levado pela transcobalamina II. Sua eliminação principal é renal, em torno de 50% a 98%. A cianocobalamina se difunde através da placenta e também aparece no leite materno.

O dexpantenol, ou pró-vitamina 5, é precursor do ácido pantotênico, uma vitamina que funciona na incorporação da coenzima A e está presente na forma isômera “d” biológica. A forma ativa, coenzima A, funciona como cofator em uma variedade de reações catalisadoras, transferindo grupos acetil (dois carbonos) aos produtos moleculares. Estas reações são importantes no metabolismo dos carboidratos, na gliconeogênese, na síntese e na degradação dos ácidos graxos e na síntese dos esteróides. Sua absorção é gastrointestinal e sua excreção é urinária, sendo quase 70% na forma inalterada. As necessidades recomendadas pelo Committee on Dietary Allowances é de 4 a 7 mg/dia.

A nicotinamida (vitamina B3) é um metabólito da niacina, vital para uma ampla variedade de reações metabólicas, como a reação de oxidação-redução, essencial para a respiração tissular. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral e amplamente distribuída nos tecidos orgânicos. A principal via de metabolismo é sua conversão a N-metilnicotinamida e aos derivados 2-piridona e 4-piridona. Pequenas quantidades da nicotinamida são excretadas inalteradas na urina após doses terapêuticas. Contudo, a quantidade excretada inalterada é aumentada com doses maiores que as recomendadas.

A tiamina (vitamina B1 hidrossolúvel) tem como metabólito ativo o pirofosfato de tiamina, que age no metabolismo dos carboidratos como coenzima na descarboxilação dos alfa-cetoácidos, como piruvato e alfa-cetoglutarato e na utilização da pentose no desvio das hexoses monofosfatos. Sua necessidade está relacionada com a velocidade metabólica e é aumentada quando o carboidrato é a fonte de energia. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, principalmente no duodeno, exceto nas síndromes de má-absorção. O álcool inibe sua absorção. A absorção oral pode ser aumentada administrando o nitrato de tiamina em porções divididas junto com alimento. A absorção máxima, por via oral, é de 8 mg a 15 mg por dia. O nitrato de tiamina sofre biotransformação hepática e é eliminado pela urina, quase inteiramente (80 a 96%), como metabólitos. O excesso é excretado nas formas íntegra e de metabólitos, também pela urina.

A riboflavina (vitamina B2), por meio de suas formas ativas FAD e FMN, atua no metabolismo como coenzima em uma ampla variedade de flavoproteínas respiratórias. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, principalmente no duodeno. A riboflavina e seus metabólitos são distribuídos em todos os tecidos orgânicos e no leite materno. Pequena quantidade de riboflavina é armazenada no fígado, baço, rins e coração. A ligação a proteínas é moderada (60%). A riboflavina sofre biotransformação, resultando em flavina mononucleotídeo (FMN) na mucosa intestinal. Este metabólito, no fígado, se converte em flavina adenina dinucleotídeo (FAN). A meia-vida, após administração oral ou intramuscular, é de 66 a 84 minutos. A riboflavina é eliminada pela urina, quase inteiramente como metabólitos. O excesso é

excretado em grande parte na forma íntegra, e pequena porção é excretada pelas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

COMBIRON é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula. Não deve ser utilizado em pacientes que apresentem outras anemias que não sejam acompanhadas por deficiência de ferro como anemia perniciosa ou megaloblástica, anemia hemolítica ou talassemia, hemocromatose ou hemossiderose, e porfiria cutânea, uma vez que podem causar ou agravar um acúmulo de ferro no organismo, especialmente no território hepático.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como outras preparações orais de ferro, COMBIRON deve ser mantido fora do alcance das crianças para evitar superdosagem acidental por ferro.

Como todos os preparados contendo ferro, COMBIRON deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrointestinal como enterite, colite ulcerativa, pancreatite e úlcera péptica. A ingestão excessiva de álcool, causando incremento do depósito hepático de ferro, aumenta a probabilidade de efeitos colaterais, quando em uso prolongado. Deve-se administrar compostos de ferro com cautela em pessoas com disfunção renal e hepática. A administração do produto em pacientes submetidos a transfusões repetidas de sangue deve ser realizada sob rigoroso controle médico e observação do quadro sangüíneo, 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. A ferroterapia parenteral deve ser justificada pela existência de uma anemia por deficiência de ferro, comprovada por exames laboratoriais apropriados, excluindo a presença de anemias de outras espécies, particularmente hemoglobinopatias. Recomenda-se a realização periódica de exames hematológicos, adequando-se a ferroterapia aos respectivos resultados obtidos, quando o tratamento for superior a 30 dias.

A ingestão prolongada de um só tipo de vitamina B pode resultar em desequilíbrio de outras vitaminas do complexo B. Por essa razão, as vitaminas B devem ser ingeridas sob a forma de complexos que contenham todas ou grande parte dessas vitaminas.

A cianocobalamina é considerada segura e não-tóxica. O dexpantenol é considerado seguro nas doses recomendadas para ingestão diária e em doses moderadamente elevadas. Altas doses de nicotinamida ou vitamina B3 (50 mg/dia ou mais) podem causar efeitos colaterais como rubor facial e torácico. O uso de ácido acetilsalicílico 30 minutos antes da ingestão da nicotinamida pode auxiliar a reduzir o risco de "rash" cutâneo e de eritema facial. Em doses muito elevadas, a nicotinamida pode causar disfunção hepática e úlceras pépticas. Recomenda-se cautela na prescrição da nicotinamida em pacientes portadores de úlcera péptica e doenças hepáticas. Pessoas com gota não devem usar suplementos vitamínicos que contenham nicotinamida. Pessoas com diabetes mellitus e colecistopatia calculosa só devem usar a nicotinamida sob rigorosa supervisão médica.

A tiamina é geralmente não-tóxica. Doses muito elevadas dessa vitamina podem causar epigastralgia.

A riboflavina é considerada segura, mesmo em altas doses. No entanto, em razão de doses diárias acima de 10 mg poderem causar lesão ocular por exposição solar, pessoas que ingerem doses elevadas de riboflavina devem usar óculos escuros para proteger os olhos da luz ultra-violeta.

Cautela e controle na administração de COMBIRON em pacientes portadores de diabetes mellitus são recomendados.

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Atenção: Este medicamento contém açúcar (sacarose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Não há riscos relatados com o uso em gestantes e lactantes, podendo ser usado com segurança. Recomenda-se não ultrapassar a posologia adequada e não associar outros multivitamínicos durante a gravidez e amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

FERRO

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade moderada:

Efeito da interação: possível diminuição do efeito dos medicamentos abaixo.

Medicamentos: carbidopa, levodopa, metildopa; levotiroxina; penicilamina.

Efeito da interação: redução do efeito dos medicamentos abaixo e/ou do ferro.

Medicamentos: antibióticos (doxiciclina, minociclina, rolitetraciclina, metaciclina, tetraciclina, oxitetraciclina; ciprofloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina); bifosfonatos (ibandronato).

Efeito da interação: diminuição do efeito do ferro.

Medicamentos: ácidos aceto-hidroxiâmicos, cloranfenicol, demeclociclina,

Efeito da interação: redução da quantidade de ferro no sangue.

Medicamentos: antiácidos, medicamentos contendo sais de alumínio, magnésio ou bicarbonato; inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol); sequestradores de ácidos biliares (colestiramina), vanádio, zinco.

Interações medicamento-alimento:

- Gravidade moderada:

Efeito da interação: diminuição da absorção do ferro.

Alimentos: ácido fítico (fitatos)

- Gravidade menor:

Efeito da interação: diminuição da quantidade de ferro no sangue.

Alimentos: laticínios, proteína de soja, soja.

CIANOCOBALAMINA - VITAMINA B12

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade menor:

Efeito da Interação: reduzem os níveis de vitamina B12, por redução da absorção.

Medicamentos: ácido aminosalicílico, ácido ascórbico, colchicina, omeprazol.

Efeito da Interação: reduzem resposta no sangue à cianocobalamina.

Medicamentos: cloranfenicol.

NICOTINAMIDA (niacinamida) - VITAMINA B3

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade moderada:

Efeito da Interação: aumento do risco de toxicidade pela carbamazepina (incoordenação motora, nistagmo, diplopia vômitos, dor de cabeça, dispnéia, convulsões, coma).

Medicamento: carbamazepina.

NITRATO DE TIAMINA - VITAMINA B1

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade moderada:

Efeito da Interação: podem reduzir os níveis de tiamina no organismo.

Medicamentos: fluorouracil.

RIBOFLAVINA - VITAMINA B2

Não há interações medicamentosas descritas com a riboflavina para uso por via oral.

DEXPANTENOL – PRÓ-VITAMINA B5

Não há interações medicamentosas descritas com o pantotenato de cálcio ou com o ácido pantotênico para uso por via oral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C), ao abrigo da luz.

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.

COMBIRON é uma suspensão homogênea marrom com odor e sabor de chocolate e cereja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Adultos: um copo-medida (10 mL), uma a duas vezes ao dia, de preferência com água ou suco.

Crianças até 15 Kg: 1,0 mL/ kg, uma vez ao dia ou dividida em duas tomadas, de preferência com água ou suco. (Lembrar que 1/2 copo medida equivale a 5 mL e a dose recomendada para crianças até 15 kg é de 4-6 mg/ kg/ dia de ferro elementar).

Crianças de 15 Kg a 30 Kg: 0,6 mL/ kg, uma vez ao dia ou dividida em duas tomadas, de preferência com água ou suco. (Lembrar que 1/2 copo medida equivale a 5 mL e a dose recomendada para crianças entre 15 e 30 kg é de 2-3 mg/ kg/ dia de ferro elementar).

Segue tabela para auxiliar a administração:

Peso em kg	Quantidade de COMBIRON em mL (1 tomada diária)	Quantidade de COMBIRON em mL (dividido em 2 tomadas diárias)
5-7,5	5,0	2,5
7,5-10	7,5	5,0 + 2,5
10-15,0	10,0	5,0
15-20	12,5	5,0 + 7,5
20-25	15,0	7,5
25-30	17,5	10,0 + 7,5
>30	20,0	10,0



COMBIRON deve ser ingerido puro ou diluído em água ou suco nas doses recomendadas.

O emprego por via não-recomendada comprometerá a segurança do paciente e a eficácia do produto.

Dosagem máxima diária é limitada a 20 ml (2 copo-medidas).

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Agite antes de usar

9. REAÇÕES ADVERSAS

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO FERRO POR VIA ORAL

Efeitos dermatológicos: prurido (6%), erupção maculopapular eritematosa, descoloração das unhas.

Efeitos endócrinos /metabólicos: deficiência de zinco.

Efeitos gastrointestinais: intolerância gastrointestinal (10% - náuseas, distensão abdominal, constipação, diarreia, anorexia, pirose), gosto desagradável, úlcera péptica, exacerbação de sangramento gastrointestinal, obstrução intestinal (em paciente com Doença de Chron), perfuração intestinal.

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À TIAMINA

Efeitos dermatológicos: dermatite de contato.

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À RIBOFLAVINA

Efeitos geniturinários: urina alaranjada.

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À CIANOCOBALAMINA

Efeitos dermatológicos: pioderma facial, urticária.

Efeitos imunológicos: anafilaxia.

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À NICOTINAMIDA (niacinamida)

Efeitos dermatológicos: rash, eritema facial.

Efeitos endócrinos /metabólicos: hiperglicemia (raro, em elevadas doses).

Efeitos gastrointestinais: hepatotoxicidade, diarreia, náuseas e vômitos (raros, em elevadas doses).

Efeitos neurológicos: tontura, cefaleia (raro).

Efeitos oftalmológicos: visão turva (raro).

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO DEXPANTENOL (Pró-vitamina B5)

Efeitos gastrointestinais: diarreia (em elevadas doses).

Reações Adversas separadas por frequência de ocorrência:

REAÇÕES ADVERSAS MUITO COMUNS (> 1/10):

intolerância gastrointestinal (10%), caracterizada por náuseas, distensão abdominal, constipação, diarreia, anorexia, pirose.

REAÇÕES ADVERSAS COMUNS (>1/100 e <1/10): prurido ou coceira (6%).



REAÇÕES ADVERSAS SEM FREQUÊNCIA CONHECIDA: erupção maculopapular eritematosa, descoloração das unhas, pioderma facial), dermatite de contato, eritema facial, urticária, úlcera péptica, exacerbação de sangramento gastrointestinal, obstrução intestinal (em paciente com Doença de Chron), perfuração intestinal, gosto amargo na boca, hepatotoxicidade, urina alaranjada, tontura, cefaleia, visão turva.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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

A superdosagem de ferro pode produzir vômitos e diarreia dentro de 6 horas da ingestão, nos casos leves a moderados. Nos casos mais graves, além de diarreia e vômitos, podem ocorrer letargia, acidose metabólica, choque, hemorragia gastrointestinal, coma, convulsões, hepatotoxicidade e obstrução gastrointestinal tardia.. A ingestão de doses menores que 40 mg/Kg de ferro elementar geralmente não causa toxicidade significativa. Sintomas leves podem ocorrer com concentrações séricas de ferro da ordem de 300 mcg/dL e concentrações maiores que 500 mcg/dL geralmente causam sintomas graves. No caso de superdosagem acidental, deve ser administrado um emético, o mais rápido possível, seguido de lavagem gástrica, se necessário. Pode-se utilizar antiácidos a base de hidróxido de magnésio (5 mg de hidróxido de magnésio por grama de ferro elementar ingerido). Carvão ativado parece não ser útil nos casos de intoxicação por ferro. Podem ser empregados agentes quelantes (deferroxamina) e são preconizadas medidas gerais de suporte, visando combater desidratação, acidose e o choque. O glicinato férrico é menos tóxico que outras formulações de ferro, em razão de sua absorção controlada pelos estoques de ferro do organismo.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0373

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 25/09/2014

<símbolo da reciclagem de papel>

achē

 **CAC**
Central de
atendimento
a clientes
0800 701 6900 
cac@ache.com.br
8:00 h às 18:00 h (seg. a sex.)



COMBIRON

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Suspensão oral (gotas)

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COMBIRON

glicinato férrico + associações

APRESENTAÇÕES

Suspensão oral - gotas (131,58 mg/mL de glicinato férrico ou 25 mg/mL de ferro elementar): frascos com 30 mL + conta gotas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada 1 mL da suspensão oral (gotas) contém:

glicinato férrico.....*	131,580	mg
cianocobalamina.....	0,003	mg
dexpantenol.....	4,60	mg
nicotinamida.....	10,00	mg
nitrato de tiamina.....	0,750	mg
riboflavina.....	1,00	mg

* ferro elementar = 25,00 mg

Excipientes: ácido cítrico monoidratado, aroma de cereja, aroma de chocolate, carmelose sódica, celulose microcristalina, ciclamato de sódio, citrato de sódio diidratado, glicerol, glutatona, goma xantana, metilparabeno, propilenoglicol, propilparabeno, sacarina sódica diidratada, sorbitol, vanilina e água purificada.

Cada mL de suspensão oral de COMBIRON contém 10 gotas e cada gota contém 2,5 mg de ferro elementar.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

COMBIRON é indicado nas correções das anemias ferroprivas e das provocadas por distúrbios nutricionais ou anemias medicamentosas. Esse medicamento é destinado à prevenção e ao tratamento das anemias que ocorrem na infância, na adolescência, na vida adulta e senil, além dos quadros de anemia gestacional, puerperal e no período de lactação.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

FERRO – GLICINATO FÉRRICO ou FERRO QUELATO

Para o tratamento adequado da anemia ferropriva, a escolha do tipo de composto de ferro a ser adicionado ao produto final é de extrema importância, pois o tipo de ferro é que irá determinar as características farmacocinéticas do produto, garantindo sua absorção, biodisponibilidade e segurança, reatividade com outras vitaminas, e sua palatabilidade, característica essa que influenciará diretamente na aderência e sucesso do tratamento. O glicinato férrico, presente em COMBIRON é uma molécula constituída do mineral ferro associado a três moléculas de glicina, o que

confere características específicas ao micronutriente. Sua absorção é maior que a do sulfato ferroso, chegando a aproximadamente 40%, e sua estrutura confere resistência para a passagem gástrica da molécula, chegando intacta ao intestino, onde é absorvida. Em situações de repleção de ferro no organismo, as taxas de absorção se reduzem de tal forma a garantir o perfil de segurança da molécula, evitando a intoxicação por ferro, uma vez que o excesso ingerido do mineral não é absorvido. O glicinato férrico também não reage com outras vitaminas como os sulfatos, não causando perdas das vitaminas B₂ e B₆ da dieta. Por fim, o glicinato férrico é o único composto totalmente sem sabor, com tecnologia “taste-free”, o que confere maior palatabilidade ao produto que o contém, auxiliando a aderência ao tratamento pelo público infantil.

Em razão de todas essas vantagens apontadas, o glicinato férrico foi avaliado em uma série de estudos clínicos que tiveram a finalidade de comprovar sua eficácia no tratamento da anemia ferropriva e de atestar sua superioridade em relação ao sulfato ferroso, o composto mais usado em medicamentos contendo ferro.

Para avaliação inicial da eficácia do ferro aminoácido quelato, foi conduzido um ensaio clínico em humanos, no qual se utilizou o ferro aminoácido quelato em pacientes (n=30) que sofriam de anemia por deficiência de ferro. A duração do tratamento foi de quatro semanas e todos os pacientes receberam 24 mg por dia de ferro, como ferro aminoácido quelato, sob a supervisão de uma enfermeira. Hemoglobina, contagem de hemácias, índice colorimétrico das células, contagem diferencial de células e ferro sérico foram mensurados como parte da bateria de análises. Foram monitorizados os sintomas de intolerância ao ferro, isto é, distúrbios gastrintestinais, diarreia, náuseas, vômitos etc. O grupo que recebeu o ferro aminoácido quelato apresentou, ao final do estudo, uma significativa elevação do ferro sérico, do número de eritrócitos e dos valores de hemoglobina e hematócrito. As taxas de eventos adversos foram muito baixas.

Em outro estudo conduzido com 88 adolescentes, entre dez a 18 anos de idade e com níveis de hemoglobina abaixo de 12 g/dL, distribuíram-se os sujeitos de pesquisa em um dos quatro tratamentos: 120 mg de ferro como sulfato ferroso (FeSO₄), 120 mg de ferro como ferro aminoácido quelato, 60 mg de ferro como ferro aminoácido quelato ou 30 mg de ferro, também como ferro aminoácido quelato. O seguimento foi realizado por meio da mensuração do status nutricional, hemoglobina, hematócrito, protoporfirina eritrocitária livre, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, saturação da transferrina e ferritina sérica. Neste estudo, observou-se que 30 mg de ferro como ferro aminoácido quelato foi tão eficiente para elevação dos valores de hemoglobina quanto 120 mg de ferro na forma de FeSO₄. As apresentações de 60 mg e 120 mg de ferro como ferro aminoácido quelato auxiliaram na recomposição do estoque de ferro, ao se observar valores elevados de ferritina ao fim do estudo, indicando não somente que o ferro aminoácido quelato corrige rapidamente as necessidades da hematopoiese do corpo, mas também que é o mais efetivo no reestabelecimento das reservas de ferro corporal. Destes dados, os autores calcularam a biodisponibilidade de ferro aminoácido quelato, chegando a valores de 41%. Interessantemente, o tratamento com o ferro aminoácido quelato apresentou baixos índices de intolerância ao ferro. Os autores concluíram que 60 mg de ferro na forma de aminoácido quelato por quatro semanas ou 30 mg de ferro também na forma aminoácido quelato por 6 semanas foram tão eficazes quanto 120 mg de ferro na forma de sulfato ferroso, sem os eventos adversos gástricos comuns ao sulfato ferroso.

Em estudo comparativo, avaliou-se o tratamento de adolescentes com anemia por deficiência de ferro, comparando o sulfato ferroso e o ferro aminoácido quelato. Também foi monitorado o status de ferro dos participantes. Quanto ao controle de tolerabilidade, o pesquisador formulou um questionário no qual incluiu sintomas como náuseas, gosto residual, vômitos, dores abdominais, coloração anormal das fezes, gases intestinais e constipação. Na dose de 120 mg de ferro como

sulfato ferroso, observou que 40% dos voluntários informaram significantes efeitos adversos gastrointestinais. Para a mesma concentração de ferro aminoácido quelato, somente 15% dos pacientes se queixaram de eventos adversos. Quando a dose foi reduzida a metade de ferro aminoácido quelato, o percentual informado de efeitos adversos foi para 6%. Quando se reduziu a dose de ferro para um quarto da inicial (30 mg de ferro como ferro aminoácido quelato), não ocorreram perturbações gástricas.

Em outro ensaio clínico, o ferro aminoácido quelato foi comparado com o sulfato ferroso para a correção de anemia por deficiência de ferro em crianças que tinham sido admitidas em uma unidade de tratamento. As crianças foram separadas por grupo de idade, status nutricional e níveis de hemoglobina, e então randomizadas e subdivididas em dois grupos. Um grupo recebeu cinco mg de ferro/kg de peso corporal na forma de sulfato ferroso em xarope. O outro grupo recebeu cinco mg de ferro/kg de peso corporal na forma aminoácido quelato, também em xarope. Os xaropes foram administrados por um período de 30 dias. Os valores de hemoglobina e ferritina foram mensurados antes e após o tratamento. Foi evidenciado, ao final do estudo, que os valores dos níveis de hemoglobina apresentaram elevações adequadas para ambos os tratamentos e que não ocorreu diferenças significativas entre eles. Os valores de ferritina também foram mensurados. O grupo que utilizou o ferro aminoácido quelato como forma de tratamento resultou em adequada reserva corporal de ferro, enquanto que o grupo que utilizou sulfato ferroso não apresentou reservas de ferro adequadas ao fim do tratamento ($p < 0.005$). O autor calculou a biodisponibilidade do ferro quelato e constatou uma taxa de 70% a 75% quando comparada aos 25% a 28% do sulfato ferroso.

Em estudo comparativo, avaliou-se a eficácia do tratamento da anemia por deficiência de ferro em crianças com o uso de ferro aminoácido quelato. Crianças de seis a 36 meses de idade, com deficiência de ferro (hemoglobina < 11 g/dL), foram selecionadas e divididas em dois grupos. Um grupo recebeu sulfato ferroso, e o outro, ferro aminoácido quelato, na dose de cinco mg de ferro/kg de peso corporal, diariamente, por um período de 28 dias. Ambos os grupos apresentaram elevação dos níveis séricos de hemoglobina ($p < 0.001$), mas somente o grupo tratado com ferro aminoácido quelato apresentou um aumento significativo na concentração de ferritina ($p < 0.005$). A aparente biodisponibilidade de ferro foi calculada em 26.7% para o sulfato ferroso e em 90.9% para ferro aminoácido quelato. Os autores concluíram que o ferro aminoácido quelato é o ferro de escolha para o tratamento de crianças com anemia por deficiência de ferro, devido a sua alta biodisponibilidade e comprovada segurança.

O Departamento Público de Saúde da cidade de São Paulo, Brasil, conduziu um ensaio clínico que analisou os efeitos do ferro aminoácido quelato na reversão de anemia por deficiência de ferro em crianças menores do que cinco anos de idade. Essas crianças receberam um litro de leite/dia/criança das agências de saúde do governo do Estado de São Paulo. O leite foi fortificado com ferro aminoácido quelato na proporção de três mg de ferro/litro. Os valores de hemoglobina foram mensurados no início e com três, seis, nove e 12 meses de tratamento. Após 12 meses de tratamento, observou-se uma redução de anemia por deficiência de ferro em 58%. O grupo de crianças que apresentavam diagnóstico de anemia severa (Hb < 9.5 g/dL) mostrou uma redução de 75% na incidência de anemia, o que correspondeu a uma média de elevação de hemoglobina de 2.7 g/dL. Notou-se que a redução média de anemia da população foi maior se o leite não tinha sido dividido entre os membros da família. O autor calculou que a biodisponibilidade do ferro na forma de aminoácido quelato foi em torno de 40%, correspondendo ao mesmo cálculo observados em outros estudos. As crianças com baixos níveis de hemoglobina apresentaram elevação significativa desse parâmetro hematimétrico após a administração do leite fortificado, enquanto aquelas com altos níveis de hemoglobina iniciais apresentaram uma menor elevação. Esse ponto torna-se importante devido à regulação e controle do

metabolismo que, no caso do ferro aminoácido quelato, apresenta os critérios de absorção similares aos outros componentes de ferro. (Tabela 1)

Tabela 1. Redução de anemia por deficiência de ferro em crianças recebendo 1 L/dia de leite fortificado com 3 mg de ferro como ferro aminoácido quelato por 12 meses

Idade (meses)	Redução da Anemia (%)	Aumento de Hemoglobina (g/dL)
6 - 11	56,0	0,9
12 - 23	70,3	1,5
24 - 36	55,0	1,0
36 - 48	50,0	0,3

A efetividade do consumo de açúcar fortificado com glicinato férrico durante seis meses na prevenção e controle da anemia ferropriva foi avaliada em 93 crianças (de 10 a 48 meses de idade), acompanhadas em nível ambulatorial na cidade de São Paulo, Brasil. Cada criança consumiu 20 gramas diários de açúcar fortificado, por cinco dias da semana, adicionados ao suco de laranja oferecido no café-da-manhã. Dois níveis de fortificação foram testados usando o ferro trisglicinato quelato, ou glicinato férrico, como fonte de ferro. O primeiro nível de fortificação continha 10 mg de ferro por quilograma de açúcar e o segundo nível de fortificação continha 100 mg de ferro por quilograma de açúcar. As crianças foram distribuídas entre os dois grupos. O primeiro grupo (N=42) recebeu a fortificação no primeiro nível e o segundo grupo (N=52) recebeu a fortificação no segundo nível. A ingestão diária de ferro por meio da fortificação correspondeu a 2% e 20% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) de ferro. Ao fim dos seis meses de tratamento, aumentos significativos na relação peso/altura foram observados nos dois grupos. No grupo que consumiu o primeiro nível de fortificação, a concentração média de hemoglobina aumentou em 0.4 g/dL (de 11.3 g/dL para 11.7 g/dL), e no grupo que consumiu o segundo nível de fortificação, a concentração média de hemoglobina aumentou também em 0.4 g/dL (de 11.6 g/dL para 12.0 g/dL). Ambos os resultados foram estatisticamente significativos ($P<0.001$). Quando apenas as crianças anêmicas foram consideradas (32/93), o aumento da hemoglobina foi de 1.4 g/dL. Em crianças anêmicas houve um aumento significativo nos níveis de ferritina sérica. O aumento foi mais notório nas crianças do segundo grupo. Verificou-se que a aceitabilidade do açúcar fortificado com ferro foi excelente. Não se observou alterações nas características organolépticas do açúcar fortificado em comparação ao açúcar não fortificado. Não houve diferença nas respostas observadas entre os grupos, indicando que provavelmente níveis mais baixos de ferro foram absorvidos mais eficientemente que níveis mais elevados. O glicinato férrico foi muito bem tolerado com nenhum evento adverso relatado. Concluiu-se que, mesmo em baixas doses, o consumo de açúcar fortificado é efetivo, sendo uma intervenção de baixo custo para o controle e prevenção da anemia por deficiência de ferro em crianças pré-escolares.

Com o objetivo de avaliar a resposta à suplementação diária com glicinato férrico e seu impacto sobre o crescimento linear, realizou-se um estudo prospectivo com 790 crianças, de 6 a 36 meses de idade, que freqüentavam creches municipais da cidade de São Paulo, no período de 1999 a 2003. Ao início e ao final do estudo, a hemoglobina, o peso corporal e a relação estatura/comprimento foram coletados. Utilizou-se suplemento contendo glicinato férrico em gotas, na dose de 5mg de ferro elementar/kg de peso/dia, administrado na própria instituição pelo profissional de saúde da creche, por um período de 12 semanas. A suplementação resultou em um significativo e positivo efeito sobre os níveis de hemoglobina. A resposta ao tratamento foi positiva em 85.3% das crianças, com um aumento médio de 1.6g/dL nos valores de hemoglobina ($P<0,001$). Nas crianças de 25 a 36 meses de idade e naquelas com valores de hemoglobina mais baixos ao início da suplementação, observou-se ganho

significativamente maior. Durante o período de intervenção não foi observada nenhuma intercorrência gastrointestinal ou intolerância ao suplemento. Verificou-se também impacto sobre o ganho de estatura e o indicador nutricional estatura/idade (escore-Z) nas crianças com idade acima de 12 meses, porém o mesmo não foi observado em relação ao peso e aos indicadores peso/estatura e peso/idade. Os resultados desse estudo indicam que o glicinato férrico é um suplemento adequado para tratamento da anemia ferropriva em crianças na primeira infância, pela sua excelente tolerabilidade, contribuindo também para o ganho de estatura entre crianças acima de 12 meses.

No município de São Paulo, foi desenvolvido um estudo inédito de profilaxia medicamentosa intermitente com glicinato férrico. O estudo foi realizado em oito creches municipais pertencentes à Secretaria Municipal da Família e Bem Estar Social da Regional de Vila Mariana/Jabaquara (FABES/SURBES VM/JA) no período de junho de 1999 a dezembro de 2000. A amostra foi constituída de 334 crianças na faixa etária de seis a 36 meses de idade que possuíam autorização formal dos pais e/ou responsáveis e que freqüentavam regularmente as creches. Todas as crianças incluídas no estudo receberam, durante o período da pesquisa, suplementação medicamentosa com ferro por via oral. O medicamento utilizado foi o glicinato férrico na forma líquida que contém, em cada 1 mL (20 gotas), 250 mg de glicinato férrico, equivalentes a 50 mg de ferro elementar. Cada gota de glicinato férrico possui 2.5 mg de ferro elementar. O suplemento foi administrado diretamente na boca da criança sem necessidade de diluição em sucos ou água. Após o primeiro exame, para avaliação dos níveis da concentração de hemoglobina, as crianças foram divididas, segundo os resultados obtidos. As crianças diagnosticadas anêmicas, cuja hemoglobina foi inferior ao ponto de corte de 11.0 g/dL, iniciaram tratamento diário e as crianças não anêmicas (hemoglobina igual ou superior a 11.0 g/dL) iniciaram a profilaxia semanal, por um período de 12 semanas. A dose utilizada para profilaxia foi de 50 mg de ferro elementar, uma vez por semana. Verificou-se que, em todas as faixas etárias, houve aumento significativo nos valores de hemoglobina. O valor médio de hemoglobina da população de crianças anêmicas passou de 9.7 ± 1.0 g/dL para 11.0 ± 1.4 g/dL. Em relação aos incrementos, verificou-se que a faixa etária de 24 a 36 meses de idade apresentou os maiores incrementos (1.4 g/dL), seguida da faixa de 13 a 24 meses de idade, com incremento de 1.3 g/dL e da faixa de seis a 12 meses, com incremento de 0.7 g/dL. Avaliando os incrementos, verificou-se que as crianças maiores de 24 meses apresentaram os maiores valores (1.4 g/dL). Outros autores também verificaram melhor resposta à terapêutica com ferro entre as crianças de 24 a 36 meses, após período de 30 dias (incremento médio foi de 0.98 g/dL), sendo que neste grupo a hemoglobina média inicial era de 11.1 ± 1.1 g/dL. Na distribuição das crianças em profilaxia, segundo as faixas etárias, verificou-se que a hemoglobina inicial foi superior a 11.0 g/dL, porém, após o período de profilaxia, as crianças na faixa etária de seis a 12 meses apresentaram um decréscimo significativo ($p < 0.05$) nos valores de hemoglobina, que passaram de 12.1 ± 0.8 g/dL para 11.2 ± 1.1 g/dL, indicando que, neste grupo, a profilaxia não foi tão eficiente para manter os níveis de hemoglobina; enquanto que nas outras faixas etárias, a profilaxia possibilitou a manutenção dos níveis de hemoglobina, uma vez que nas crianças de 13 a 24 meses a hemoglobina inicial era de 11.9 ± 0.9 g/dL passando para 11.7 ± 1.0 g/dL e nas de 25 a 36 meses, de 12.1 ± 0.8 g/dL para 12.1 ± 0.9 g/dL. É possível que, para a faixa etária de 6 a 12 meses, a dose profilática tenham sido subestimada. O estudo mostra a importância não só do tratamento da anemia ferropriva, como também da profilaxia dessa carência nutricional com o uso de suplementação de ferro, que pode ser utilizado também com posologia semanal.

Diversos autores afirmam que a suplementação com ferro pode resultar em um duplo efeito positivo, influenciando tanto os níveis de hemoglobina quanto a taxa de crescimento. Hipoteticamente, a redução da anorexia, freqüentemente observada na anemia por deficiência de ferro, poderia melhorar o apetite e a ingestão de alimentos.

Outra hipótese relaciona a redução da morbidade nas populações suplementadas, com um efeito positivo sobre o crescimento, ou ainda que a normalização dos níveis de enzimas ferro-dependentes poderia facilitar a utilização dos nutrientes para o crescimento. Entretanto, ainda não está claro como isto ocorre.

É inquestionável a eficácia da suplementação com ferro para crianças anêmicas. O tratamento diário com glicinato férrico apresentou impacto significativo e positivo sobre os níveis de hemoglobina nos grupos etários avaliados, com a vantagem de não provocar efeitos colaterais, indicando que este tipo de ferro é adequado para a suplementação em crianças e adolescentes. A maior velocidade de crescimento entre os suplementados indica que mesmo crianças com bom estado nutricional, podem se beneficiar da suplementação de ferro. Assim, é importante que se desenvolvam mais estudos prospectivos para avaliar o real papel da deficiência de nutrientes, e em particular do ferro, sobre o crescimento tanto de populações com deficiências nutricionais como entre aquelas aparentemente saudáveis, dando subsídios para ações efetivas de combate a este sério problema de saúde pública.

VITAMINA B1 – NITRATO DE TIAMINA

A tiamina pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

A tiamina é necessária para o desenvolvimento normal da linguagem no primeiro ano de vida. A deficiência de tiamina parece afetar as habilidades das crianças de forma seletiva, de acordo com os estudos de Fattal-Valevski A e col., gerando deficiências específicas nos domínios da sintaxe de linguagem e recuperação lexical, sem déficits cognitivos conceituais ou geral. Estudo de Bazarbachí demonstrou o efeito da tiamina na resolução da anemia e pancitopenia em crianças que não respondiam ao tratamento com ferro, vitamina B6, vitamina B12 e ácido fólico. Após a associação da tiamina no esquema terapêutico, houve melhora após 1 mês.

Vichai e colaboradores pesquisaram a condição de tiamina no sangue e cordão umbilical de 43 primigestas entre 6 e 12 horas antes do parto (dia 0) e nos dias 2, 4 e 12 após o parto. A atividade sanguínea total da transcetolase (ATCT) e o efeito do pirofosfato de tiamina (ETPP) foram determinados. Foi verificado que os recém-nascidos possuíam melhores condições de tiamina que as mães. Isso foi evidenciado por aumento significativo da ATCT e diminuição no ETPP. O aumento significativo no ETPP depois do parto indicou condição diminuída de tiamina nessas mães, fato que estava correlacionado a lactação e ingestão inadequada de tiamina.

VITAMINA B2 - RIBOFLAVINA

A riboflavina pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

Muito poucos sinais clínicos de deficiência de riboflavina são observados em adultos, mas em estudo realizado na China, com crianças de seis a 12 anos de idade, observou-se que metade delas apresentavam estomatite angular. Da mesma forma, na Tailândia, o status nutricional de riboflavina foi monitorado em crianças pré-escolares com mais de dois anos de idade, de duas aldeias, e o surgimento da estomatite angular foi correlacionado de alguma forma com riboflavina dietética inadequada. No entanto, as crianças com sinais clínicos eram apenas 5% daquelas com deficiência bioquímica e raramente foram observados indícios de lesões nos adultos. Os sinais clínicos desapareceram com o uso de suplementos contendo riboflavina, em estudo realizado no Gâmbia, em indivíduos cuja ingestão de riboflavina estavam próximos do nível inferior da referência. Acredita-se que, em razão dos sinais clínicos de deficiência de riboflavina serem inespecíficos e pouco influenciados por quadros infecciosos, eles precisam ser verificados por meio da resposta específica à suplementação de riboflavina prolongada. Os sinais clínicos que são classicamente associados com status nutricional de riboflavina são lesões da cavidade perioral, tipicamente, estomatite angular e queilose. Tal como a cárie dentária, estes sinais

podem refletir o ambiente local, em particular da boca da criança em crescimento que está se desenvolvendo, e expandir para o sistema imunológico exposto a infecções. A riboflavina é importante para a regeneração da glutatona redutase, um componente importante dos sistemas preventivos de antioxidantes e de defesa contra radicais livres dos tecidos e do sistema imunitário. Essa defesa pode ser mais vulnerável na criança em crescimento com deficiência de riboflavina do que no adulto.

A mulher durante a gestação e lactação precisa de uma quantidade maior de riboflavina. Estudo demonstrou que os níveis de riboflavina caem progressivamente durante a gravidez. A concentração de riboflavina no leite humano não é adequada às necessidades de prematuros, especialmente prematuros de muito baixo peso ao nascer. Essa concentração depende diretamente do nível de vitamina ingerida pela mãe. A suplementação durante a lactação é eficaz a fim de aumentar os níveis da riboflavina no leite materno.

VITAMINA B3 - NICOTINAMIDA

A nicotinamida pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

Um estudo metabólico foi realizado com 127 meninas de nove anos de idade que receberam cinco tipos de dietas controladas, com conteúdo de nicotinamida variável (10 a 31 mg/dia). A dieta de controle e duas das quatro dietas experimentais foram suplementadas com nicotinamida cristalina em cápsulas gelatinosas. A excreção urinária de N'-metil-nicotinamida, N'-metil-2-piridona-5-carboxamida, niacina e ácido quinolínico foram medidos durante um período de adaptação e durante 6 períodos experimentais consecutivos de 6 dias. Meninas alimentadas com uma dieta de baixo teor de proteína e riboflavina ou com uma dieta com moderado teor de proteína e quantidade adequada de riboflavina, e que receberam suplementação com 10.3 mg/dia de nicotinamida, excretaram 8.9 mg e 8.2 mg a mais dos metabólitos de niacina por dia do que as meninas alimentadas com as mesmas dietas sem suplementação de niacina. As meninas alimentadas com uma dieta de baixo teor de proteína e riboflavina e suplementadas com nicotinamida cristalina excretaram mais niacina do que o previsto por meio da equação de regressão. Assim, é possível uma dieta de baixo teor de proteína ou riboflavina, ou ambos, tenha resultado em uma exigência reduzida de niacina por essas meninas ou interferiu com a utilização da nicotinamida adicionada a dieta. Uma excreção quase constante de niacina foi atingida depois que as meninas foram alimentados com as dietas controladas por apenas 6 dias. Esse estudo comprova que o aproveitamento da nicotinamida depende de aportes adequados de riboflavina, demonstrando as interações metabólicas das diversas vitaminas do complexo B durante a infância.

VITAMINA B5 (PRÓ-VITAMINA B5) - DEXPANTENOL

A pró-vitamina B5 pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

O dexpantenol ou pró-vitamina B5 é um precursor o ácido pantotênico e está ligado à saúde e integridade de pele e mucosas. Entre suas funções no organismo, há relação com o funcionamento normal e fisiológico do trânsito intestinal, bem como com a integridade de mucosas.

VITAMINA B12 - CIANOCOBALAMINA

A vitamina B12 pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

A importância do papel desempenhado pela vitamina B₁₂ em processos orgânicos está se tornando cada vez mais claro, uma vez que seu envolvimento em uma ampla gama de reações em diferentes sistemas vem sendo reconhecida e documentada. A vitamina B₁₂ está envolvida no

crescimento e desenvolvimento normal das crianças, bem como no funcionamento normal dos sistemas nervoso periférico e central, da medula óssea, ossos, pele, membranas mucosas e vasos. Pelo fato dos produtos de origem animal serem a única fonte de vitamina B₁₂, os bebês amamentados por mães com baixa ingestão desses produtos e as crianças que não os consomem correm o risco de apresentarem deficiência de vitamina B₁₂.

Allen LH. Advantages and limitations of iron amino acid chelates as iron fortificants. *Nutr Rev* 2002;60(7)Suppl II:S18-S21.

Bates CI, Thurnham DI. Human requirements for riboflavin. *Am J Clin Nutr* 1991;53(2):574-6.

Black MM. Micronutrient deficiencies and cognitive functioning. *J Nutr* 2003;133(11 Suppl 2):3927S-3931S.

Fattal I, Friedmann N, Fatal-Valevski A. The crucial role of thiamine in the development of syntax and lexical retrieval: a study of infantile thiamine deficiency. *Brain* 2011;134:1720-1739.

Fattal-Valevski A, Azouri-Fattal I, Greenstein YJ et al. Delayed language development due to infantile thiamine deficiency. *Develop Med Child Neurol* 2009;51:629-634.

Hanck AB, Goffin H. Dexpantenol (Ro 01.4709) in the treatment of constipation. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982;4(1-2):87-97.

Kirchhoff HW. Behandlung der Eisenmangelanämie mit Eisen Chelat-tabletten: Therapiewoche 1983;33(37):4833-4842.

Miller J, Abernathy RP. Metabolic patterns in preadolescent children. XIV. Excretion of niacin or tryptophan metabolites by girls fed controlled diets supplements with nicotinamide. *J Nutr* 1965;86(65):309-312.

Name JJ: Food Fortification with Amino Acid Chelated Minerals. International Conference on Human Nutrition: Jan 21-22, 1995.

Paula RAC, Fisberg M. The use of sugar fortified with iron tris-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children. *Asch Latinoam Nutr* 2001;51(1):54-59.

Pineda O. et al. Effectiveness of Iron Amino Acid Chelate on the Treatment of Iron Deficiency anemia in Adolescents. *J.Appl. Nutr.* 46 (1 & 2):2-13, 1994.

Pineda O: The Use of Iron amino Acid Chelate in the Treatment of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: International Conference on Human Nutrition, Jan 21-22, 1995.

Pineda O; Ashmead HD: Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glucinate chelate: *Nutrition* vol 17:381-4, 2001.

Ponce-Lemus C. Tratamiento de anemia Ferropriva en Adolescentes: Uso de Hierro Quelado con Aminoácidos: Universidad de San Carlos de Guatemala, 1991

Ribeiro LC, Sigulem DM. Tratamento da anemia ferropriva com ferro quelato glicinato e crescimento de crianças na primeira infância. *Rev Nutr* 2008;21(5):483-490.

Sigulem DM, Ribeiro LC, Devincenzi UM. Anemia ferropriva na primeira infância: Controle e prevenção com doses intermitentes de ferro quelato glicinato. *Compacta – Temas em Nutrição e Alimentação* 2001;2(2):1-20.

Volkov I, Press Y, Rudoy I. Vitamin B12 could be a “Master Key” in the regulation of multiple pathological processes. *J Nippon Med Sch* 2006;73:65-69.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

COMBIRON suspensão oral gotas contém 131,58 mg/mL de glicinato férrico ou 25 mg/mL de ferro elementar.

O objetivo terapêutico fundamental de COMBIRON é o de proporcionar ferro, um mineral essencial ao organismo e indispensável à constituição da hemoglobina, mioglobina e enzimas, tais como xantino-oxidase, citocromoxidase e outras, em forma facilmente assimilável e em quantidade suficiente para corrigir a anemia ferropriva e restabelecer os índices normais de armazenamento de ferro corporal. COMBIRON, ao

fornecer ferro sob a forma de glicinato férrico, apresenta inúmeras vantagens sobre outros sais de ferro, como maior absorção do mineral e estabilidade molecular, elevação mais rápida dos níveis e dos estoques de ferro e maior segurança em relação à toxicidade, o que permite a realização de uma terapêutica mais eficaz e por períodos mais curtos para a correção da anemia ferropriva.

O ferro é irregular e incompletamente absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo o duodeno e o jejuno os principais locais de absorção. A absorção é auxiliada pela secreção ácida do estômago e por alguns ácidos dietéticos (tais como o ácido ascórbico) e ocorre mais facilmente quando o ferro está no estado ferroso ou como parte do complexo ferro-heme (ferroporfirina, em que o ferro está no estado ferroso). Somente cerca de 5% a 15% do ferro ingerido no alimento são normalmente absorvidos. Após a absorção, a maior parte do ferro liga-se à transferrina e é transportada à medula óssea, onde é incorporada à hemoglobina. O ferro remanescente fica contido dentro das formas de armazenamento, ferritina ou hemossiderina, ou como mioglobina, e é encontrado em menores quantidades em enzimas que contêm o complexo heme. Quando 33% da transferrina apresenta-se saturada, não ocorre mais absorção de ferro. O corpo humano adulto de um homem contém cerca de 50 mg de ferro por quilograma de peso, enquanto uma mulher adulta apresenta 35 mg de ferro por Kg de peso. Mais de dois terços desse ferro está concentrado no sangue, principalmente como hemoglobina. Aproximadamente 3% do ferro heme está nos músculos sob a forma de mioglobina. O ferro, tanto em sua forma heme como não-heme, exerce um importante papel no metabolismo e no crescimento celulares, em razão do seu envolvimento enzimático na produção de energia e na síntese de DNA. Outras funções igualmente importantes incluem a catalização da conversão de caroteno em vitamina A, a síntese de purinas em ácido nucléico, a síntese de carnitina para transporte de ácidos graxos, a síntese de colágeno, participação na formação de anticorpos e envolvimento de metais na desintoxicação de drogas pelo metabolismo hepático.

O fluxo de ferro através do plasma resulta em um total de 30 a 40 mg/dia, ou seja, 0,46 mg/kg se encontra na transferrina. A medula óssea é capaz de extrair 85% de ferro dos 5% do fluxo sanguíneo circulante para iniciar a formação de novos eritrócitos, que duram aproximadamente 120 dias antes de serem catabolisados pelo reticuloendotélio. Neste momento, uma parte é absorvida na circulação sanguínea e outra vai para reserva, sendo liberada lentamente. A absorção do ferro ocorre no intestino delgado, particularmente no duodeno, sob duas formas: sob a forma inorgânica ou sob a forma heme na mucosa. A absorção média diária do homem é em torno de 1,0 mg/dia e na mulher 1,4 mg/dia. O aumento da capacidade de absorção de ferro só ocorre quando as reservas se encontram diminuídas, a eritropoese aumentada ou quando há deficiência de ferro. A ingestão de 105 e 195 mg/dia de ferro elementar corresponde a uma absorção aproximada de 18% e 24%, respectivamente, determinando uma absorção estimada de 25 e 35 mg/dia. O consumo de determinados alimentos que contém fenóis, como o café e o chá, se ligam ao ferro, tornando-o insolúvel. Fosfatos, fitatos e grãos inibem a absorção de ferro. Por outro lado, ácidos orgânicos, como o ácido ascórbico, os aminoácidos e a proteína da carne, aumentam a taxa de absorção férrica.

A dose terapêutica usual de ferro resulta num aumento de 0,15 a 0,25 g de hemoglobina/dL/dia. Na forma de ferro amino ácido quelato, conteúdo de COMBIRON suspensão oral gotas disponibiliza 25 mg de ferro elementar (20%) em cada mL, e oferece um perfil de absorção em torno de 46 %. Os minerais quelatos são formados por um íon metal unido por ligações coordenada covalente no grupo amino e coordenada covalente e/ou iônicas no grupo carboxila, formando um anel heterocíclico com pelo menos um ligante não metálico, geralmente um aminoácido que deverá ser eletricamente neutro. Sua característica é de apresentar grande estabilidade molecular, mas que permita a hidrolização do ferro com transporte aos tecidos, alto padrão de absorção não dependente da acidificação gástrica, baixo índice de eventos

adversos e resistência às substâncias seqüestradoras da dieta. Em comparação com o sulfato ferroso, o ferro quelato é absorvido na mucosa intestinal cerca de 5,3 vezes mais. As vitaminas do complexo B são essenciais para o metabolismo de carboidratos e proteínas. A cianocobalamina (vitamina B12) é essencial para o crescimento e replicação das células e manutenção de uma mielina normal em todo o sistema nervoso central, por meio de suas coenzimas ativas metilcobalamina e 5-desoxiadenosilcobalamina. A metilcobalamina é necessária para a formação da metionina a partir da homocisteína. Quando as concentrações da vitamina B12 são inadequadas, o folato fica retido como metiltetraidrofolato, causando uma deficiência funcional de outras formas vitais intracelulares do ácido fólico, determinando anormalidades hematológicas observadas nos pacientes com deficiência de vitamina B12. A cianocobalamina é absorvida no tubo digestivo, graças ao fator gástrico intrínseco, que atinge a região ileal e, por meio de transporte ativo, penetra na circulação. Participa do metabolismo dos lipídeos e dos carboidratos. Seu reservatório é o fígado, levado pela transcobalamina II. Sua eliminação principal é renal, em torno de 50% a 98%. A cianocobalamina se difunde através da placenta e também aparece no leite materno.

O dexpantenol, ou pró-vitamina 5, é precursor do ácido pantotênico, uma vitamina que funciona na incorporação da coenzima A e está presente na forma isômera “d” biológica. A forma ativa, coenzima A, funciona como cofator em uma variedade de reações catalisadoras, transferindo grupos acetil (dois carbonos) aos produtos moleculares. Estas reações são importantes no metabolismo dos carboidratos, na gliconeogênese, na síntese e na degradação dos ácidos graxos e na síntese dos esteróides. Sua absorção é gastrointestinal e sua excreção é urinária, sendo quase 70% na forma inalterada. As necessidades recomendadas pelo Committee on Dietary Allowances é de 4 a 7 mg/dia.

A nicotinamida (vitamina B3) é um metabólito da niacina, vital para uma ampla variedade de reações metabólicas, como a reação de oxidação-redução, essencial para a respiração tissular. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal após administração oral e amplamente distribuída nos tecidos orgânicos. A principal via de metabolismo é sua conversão a N-metilnicotinamida e aos derivados 2-piridona e 4-piridona. Pequenas quantidades da nicotinamida são excretadas inalteradas na urina após doses terapêuticas. Contudo, a quantidade excretada inalterada é aumentada com doses maiores que as recomendadas.

A tiamina (vitamina B1 hidrossolúvel) tem como metabólito ativo o pirofosfato de tiamina, que age no metabolismo dos carboidratos como coenzima na descarboxilação dos alfa-cetoácidos, como piruvato e alfa-cetoglutarato e na utilização da pentose no desvio das hexoses monofosfatos. Sua necessidade está relacionada com a velocidade metabólica e é aumentada quando o carboidrato é a fonte de energia. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, principalmente no duodeno, exceto nas síndromes de má-absorção. O álcool inibe sua absorção. A absorção oral pode ser aumentada administrando o nitrato de tiamina em porções divididas junto com alimento. A absorção máxima, por via oral, é de 8 mg a 15 mg por dia. O nitrato de tiamina sofre biotransformação hepática e é eliminado pela urina, quase inteiramente (80 a 96%), como metabólitos. O excesso é excretado nas formas íntegra e de metabólitos, também pela urina.

A riboflavina (vitamina B2), por meio de suas formas ativas FAD e FMN, atua no metabolismo como coenzima em uma ampla variedade de flavoproteínas respiratórias. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, principalmente no duodeno. A riboflavina e seus metabólitos são distribuídos em todos os tecidos orgânicos e no leite materno. Pequena quantidade de riboflavina é armazenada no fígado, baço, rins e coração. A ligação a proteínas é moderada (60%). A riboflavina sofre biotransformação, resultando em flavina mononucleotídio (FMN) na mucosa intestinal. Este metabólito, no fígado, se converte em flavina adenina dinucleotídio (FAN). A meia-vida, após administração oral ou intramuscular, é de 66 a 84 minutos. A

riboflavina é eliminada pela urina, quase inteiramente como metabólitos. O excesso é excretado em grande parte na forma íntegra, e pequena porção é excretada pelas fezes.

4. CONTRAINDICAÇÕES

COMBIRON é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula. Não deve ser utilizado em pacientes que apresentem outras anemias que não sejam acompanhadas por deficiência de ferro como anemia perniciosa ou megaloblástica, anemia hemolítica ou talassemia, hemocromatose ou hemossiderose e porfiria cutânea, uma vez que podem causar ou agravar um acúmulo de ferro no organismo, especialmente no território hepático.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como outras preparações orais de ferro, COMBIRON deve ser mantido fora do alcance das crianças para evitar superdosagem acidental por ferro.

Como todos os preparados contendo ferro, COMBIRON deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrointestinal como enterite, colite ulcerativa, pancreatite e úlcera péptica. A ingestão excessiva de álcool, causando incremento do depósito hepático de ferro, aumenta a probabilidade de efeitos colaterais, quando em uso prolongado. Deve-se administrar compostos de ferro com cautela em pessoas com disfunção renal e hepática. A administração do produto em pacientes submetidos a transfusões repetidas de sangue deve ser realizada sob rigoroso controle médico e observação do quadro sangüíneo, 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. A ferroterapia parenteral deve ser justificada pela existência de uma anemia por deficiência de ferro, comprovada por exames laboratoriais apropriados, excluindo a presença de anemias de outras espécies, particularmente hemoglobinopatias. Recomenda-se a realização periódica de exames hematológicos, adequando-se a ferroterapia aos respectivos resultados obtidos, quando o tratamento for superior a 30 dias.

A ingestão prolongada de um só tipo de vitamina B pode resultar em desequilíbrio de outras vitaminas do complexo B. Por essa razão, as vitaminas B devem ser ingeridas sob a forma de complexos que contenham todas ou grande parte dessas vitaminas.

A cianocobalamina é considerada segura e não-tóxica. O dexpantenol é considerado seguro nas doses recomendadas para ingestão diária e em doses moderadamente elevadas. Altas doses de nicotinamida ou vitamina B3(50 mg/dia ou mais) podem causar efeitos colaterais como rubor facial e torácico. O uso de ácido acetilsalicílico 30 minutos antes da ingestão da nicotinamida pode auxiliar a reduzir o risco de “rash” cutâneo e de eritema facial. Em doses muito elevadas, a nicotinamida pode causar disfunção hepática e úlceras pépticas. Recomenda-se cautela na prescrição da nicotinamida em pacientes portadores de úlcera péptica e doenças hepáticas. Pessoas com gota não devem usar suplementos vitamínicos que contenham nicotinamida. Pessoas com diabetes mellitus e colecistopatia calculosa só devem usar a nicotinamida sob rigorosa supervisão médica.

A tiamina é geralmente não-tóxica. Doses muito elevadas dessa vitamina podem causar epigastralgia.

A riboflavina é considerada segura, mesmo em altas doses. No entanto, em razão de doses diárias acima de 10 mg poderem causar lesão ocular por exposição solar, pessoas que ingerem doses elevadas de riboflavina devem usar óculos escuros para proteger os olhos da luz ultra-violeta.

Cautela e controle na administração de COMBIRON em pacientes portadores de diabetes mellitus são recomendados.

Categoria de risco na gravidez: B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não há riscos relatados com o uso em gestantes e lactantes, podendo ser usado com segurança. Recomenda-se não ultrapassar a posologia adequada e não associar outros multivitamínicos durante a gravidez e amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

FERRO

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade moderada:

Efeito da interação: possível diminuição do efeito dos medicamentos abaixo.

Medicamentos: carbidopa, levodopa, metildopa; levotiroxina; penicilamina.

Efeito da interação: redução do efeito dos medicamentos abaixo e/ou do ferro.

Medicamentos: antibióticos (doxiciclina, minociclina, rolitetraciclina, metaciclina, tetraciclina, oxitetraciclina; ciprofloxacina, gatifloxacina, gemifloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina); bifosfonatos (ibandronato,).

Efeito da interação: diminuição do efeito do ferro.

Medicamentos: ácidos aceto-hidroxiâmicos, cloranfenicol, demeclociclina,

Efeito da interação: redução da quantidade de ferro no sangue.

Medicamentos: antiácidos, medicamentos contendo sais de alumínio, magnésio ou bicarbonato; inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol); sequestradores de ácidos biliares (colestiramina), vanádio, zinco.

Interações medicamento-alimento:

- Gravidade moderada:

Efeito da interação: diminuição da absorção do ferro.

Alimentos: ácido fítico (fitatos)

- Gravidade menor:

Efeito da interação: diminuição da quantidade de ferro no sangue.

Alimentos: laticínios, proteína de soja, soja.

CIANOCOBALAMINA - VITAMINA B12

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade menor:

Efeito da Interação: reduzem os níveis de vitamina B12, por redução da absorção.

Medicamentos: ácido aminosalicílico, ácido ascórbico, colchicina, omeprazol.

Efeito da Interação: reduzem resposta no sangue à cianocobalamina.

Medicamentos: cloranfenicol.

NICOTINAMIDA (niacinamida) - VITAMINA B3

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade moderada:

Efeito da Interação: aumento do risco de toxicidade pela carbamazepina (incoordenação motora, nistagmo, diplopia vômitos, dor de cabeça, dispnéia, convulsões, coma).

Medicamento: carbamazepina.

NITRATO DE TIAMINA - VITAMINA B1

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade moderada:



Efeito da Interação: podem reduzir os níveis de tiamina no organismo.

Medicamentos: fluorouracil.

RIBOFLAVINA - VITAMINA B2

Não há interações medicamentosas descritas com a riboflavina para uso por via oral..

DEXPANTENOL – PrÓ-VITAMINA B5

Não há interações medicamentosas descritas com o pantotenato de cálcio ou com o ácido pantotênico para uso por via oral.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C) e ao abrigo da luz.

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.

COMBIRON é uma suspensão homogênea marrom com odor e sabor de chocolate e cereja.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Crianças até 15 Kg: 2 gotas/kg/dia, dividido em duas tomadas (1 mL equivale a 10 gotas).

(Recomenda-se o cálculo para crianças até 15 kg: 4 a 6 mg/ kg/ dia de ferro elementar. A posologia em gotas foi calculada em uma dose de 5 mg/ kg/ dia).

Crianças de 15 a 30 Kg: 1 gotas/kg/dia, dividido em duas tomadas (1 mL equivale a 10 gotas).

(Recomenda-se o cálculo para crianças de 15 a 30 kg: 2 a 3 mg/kg/dia de ferro elementar. A posologia em gotas foi calculada em uma dose de 2,5 mg/kg/dia).

Adulto: 40 gotas/dia dividido em duas tomadas (1 mL equivale a 10 gotas).

COMBIRON gotas deve ser ingerido puro ou diluído em água ou sucos na dose recomendada.

O emprego por via não-recomendada comprometerá a segurança do paciente e a eficácia do produto.

Dosagem máxima diária é limitada a 40 gotas.

Agite antes de usar

9. REAÇÕES ADVERSAS

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO FERRO POR VIA ORAL

Efeitos dermatológicos: prurido (6%), erupção maculopapular eritematosa, descoloração das unhas.

Efeitos endócrinos /metabólicos: deficiência de zinco.

Efeitos gastrointestinais: intolerância gastrointestinal (10% - náuseas, distensão abdominal, constipação, diarreia, anorexia, pirose), gosto desagradável, úlcera péptica, exacerbação de sangramento gastrointestinal, obstrução intestinal (em paciente com Doença de Chron), perfuração intestinal.

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À TIAMINA

Efeitos dermatológicos: dermatite de contato.

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À RIBOFLAVINA

Efeitos geniturinários: urina alaranjada.

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À CIANOCOBALAMINA

Efeitos dermatológicos: pioderma facial, urticária.

Efeitos imunológicos: anafilaxia.

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS À NICOTINAMIDA (niacinamida)

Efeitos dermatológicos: rash, eritema facial.

Efeitos endócrinos /metabólicos: hiperglicemia (raro, em elevadas doses).

Efeitos gastrointestinais: hepatotoxicidade, diarreia, náuseas e vômitos (raros, em elevadas doses).

Efeitos neurológicos: tontura, cefaleia (raro).

Efeitos oftalmológicos: visão turva (raro).

REAÇÕES ADVERSAS RELACIONADAS AO DEXPANTENOL (Pró-vitamina B5)

Efeitos gastrointestinais: diarreia (em elevadas doses).

Reações Adversas separadas por frequência de ocorrência:

REAÇÕES ADVERSAS MUITO COMUNS (> 1/10):

intolerância gastrointestinal (10%), caracterizada por náuseas, distensão abdominal, constipação, diarreia, anorexia, pirose.

REAÇÕES ADVERSAS COMUNS (>1/100 e <1/10): prurido ou coceira (6%).

REAÇÕES ADVERSAS SEM FREQUÊNCIA CONHECIDA: erupção maculopapular eritematosa, descoloração das unhas, pioderma facial), dermatite de contato, eritema facial, urticária, úlcera péptica, exacerbação de sangramento gastrointestinal, obstrução intestinal (em paciente com Doença de Chron), perfuração intestinal, gosto amargo na boca, hepatotoxicidade, urina alaranjada, tontura, cefaleia, visão turva.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo 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

A superdosagem de ferro pode produzir vômitos e diarreia dentro de 6 horas da ingestão, nos casos leves a moderados. Nos casos mais graves, além de diarreia e vômitos, podem ocorrer letargia, acidose metabólica, choque, hemorragia gastrointestinal, coma, convulsões, hepatotoxicidade e obstrução gastrointestinal tardia.. A ingestão de doses menores que 40 mg/Kg de ferro elementar geralmente não causa toxicidade significativa. Sintomas leves podem ocorrer com concentrações séricas de



ferro da ordem de 300 mcg/dL e concentrações maiores que 500 mcg/dL geralmente causam sintomas graves. No caso de superdosagem acidental, deve ser administrado um emético, o mais rápido possível, seguido de lavagem gástrica, se necessário. Pode-se utilizar antiácidos a base de hidróxido de magnésio (5 mg de hidróxido de magnésio por grama de ferro elementar ingerido). Carvão ativado parece não ser útil nos casos de intoxicação por ferro. Podem ser empregados agentes quelantes (deferroxamina) e são preconizadas medidas gerais de suporte, visando combater desidratação, acidose e o choque. O glicinato férrico é menos tóxico que outras formulações de ferro, em razão de sua absorção controlada pelos estoques de ferro do organismo.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0373

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 25/09/2014

