

FOLIFOLIN[®]
ácido fólico

EMS S/A

Comprimido

5 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FOLIFOLIN®

ácido fólico

APRESENTAÇÕES

Comprimido de 5 mg. Embalagem contendo 30, 40, 60 ou 500 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 5 mg contém:

ácido fólico**5 mg

excipiente* q.s.p.1 com

IDR (Ingestão diária recomendada)**2083,3%

*amido, lactose, talco, ácido esteárico e croscarmellose sódica.

**A porcentagem de Ingestão Diária Recomendada (% IDR) refere-se à quantidade percentual do(s) componente(s) da formulação, na posologia máxima preconizada em legislação específica relativa à IDR.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FOLIFOLIN® está indicado no tratamento das anemias devido à deficiência do ácido fólico no organismo.

A suplementação com ácido fólico diminui a ocorrência e recorrência de malformações fetais como defeitos do fechamento do tubo neural.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Anemias

Estudo recente (2009) demonstrou melhora na hemoglobina e menor prevalência de anemia após a suplementação com ácido fólico. Outro estudo clínico de Juarez-Vazquez J e colaboradores (2002), multicêntrico, duplo cego, randomizado, avaliou 371 mulheres com anemia por deficiência de ferro entre 14 e 27 semanas de gestação. A terapia combinada de ferro com ácido fólico mostrou melhor resposta terapêutica no aumento dos níveis de hemoglobina do que o tratamento com ferro isolado ($p < 0,001$). Os autores concluíram que a suplementação de ácido fólico é benéfica em mulheres grávidas com anemia por deficiência de ferro independente dos níveis séricos de folato.

Prevenção dos defeitos do fechamento do tubo neural

Os defeitos do fechamento do tubo neural são anomalias congênitas que surgem durante o desenvolvimento cerebral e da coluna vertebral fetal, como a anencefalia, espinha bífida aberta (mielomeningocele) e a encefalocele, e estão associados com uma significativa morbidade e mortalidade infantil. A incidência dos defeitos do fechamento do tubo neural está em torno de 1:1000 nascimentos, sendo a deficiência nutricional do ácido fólico no período periconcepcional bem estabelecida na literatura como agente etiológico dos defeitos do fechamento do tubo neural.

O grupo MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP, em 1991, conduziu um estudo clínico multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado com 1817 gestantes com antecedentes de risco para a ocorrência de defeitos do fechamento do tubo neural. As gestantes foram randomizadas em quatro grupos para receber suplementação com ácido fólico na dose de 4 mg/dia, com adição de outras vitaminas, somente suplemento vitamínico sem adição de ácido fólico ou placebo até a 12ª semana de gestação. Os resultados do estudo demonstraram que a incidência de malformação do tubo neural entre as gestantes suplementadas com ácido fólico foi 72% menor quando comparada com as gestantes que não utilizaram o ácido fólico. Os resultados demonstraram ainda que a adição de outras vitaminas não teve nenhum efeito protetor significativo na ocorrência de defeitos do fechamento do tubo neural.

Laurence e colaboradores (1981) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado com 111 gestantes com risco elevado para ocorrência de defeitos do fechamento do tubo neural. As pacientes foram alocadas para receber tratamento com 4 mg/dia de ácido fólico ou placebo durante o período periconcepcional. Os resultados do

estudo demonstraram que nenhuma gravidez no grupo suplementado com ácido fólico resultou no nascimento de bebês com malformação do tubo neural, enquanto que 4 crianças de mães tratadas com placebo apresentaram essa anomalia congênita, indicando que o ácido fólico é um tratamento seguro e eficaz para prevenção de defeitos de fechamento do tubo neural.

Estudo prospectivo conduzido por Vergel e colaboradores (1990), o qual recomendou a suplementação com 5 mg/dia de ácido fólico durante o período periconcepcional, demonstrou que as gestantes suplementadas não apresentaram ocorrência/ recorrência de malformações do tubo neural, quando comparadas com o grupo de gestantes não suplementadas, onde foi constatado a ocorrência de quatro nascimentos com malformação do tubo neural.

Em uma meta-análise realizada por Wald e colaboradores (2001), concluiu-se que um aumento na ingestão de ácido fólico de 2, 4 e 5 mg/dia pode reduzir o risco de defeitos do fechamento do tubo neural em até 82, 89 e 91%, respectivamente.

Referências bibliográficas

- 1) Ganji V, Kafai MR. Hemoglobin and hematocrit values are higher and prevalence of anemia is lower in the post-folic acid fortification period than in the pre-folic acid fortification period in US adults. *Am J Clin Nutr.* Jan 2009;89(1):363- 71.
- 2) Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* September 2002;109:1009-14.
- 3) Lima MMS, Diniz CP, Souza ASR, Melo ASO, Noronha NC. Ácido fólico na prevenção de gravidez acometida por morbidade fetal: aspectos atuais. *FEMINA.* 2009;37(10):570-5.
- 4) Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The Lancet.* 1991;338:132-7.
- 5) Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *British Medical Journal.* 1981;282:1509-11.
- 6) Vergel RG, Sanchez LR, Heredero BL, Rodriguez PL, Martinez AJ. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenatal Diagnosis.* 1990;10:149-52.
- 7) Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *The Lancet.* 2001;358:2069-73.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Farmacologia

O ácido fólico medicamentoso é conhecido também como ácido pteroilglutâmico, folacina ou vitamina B9. Difere essencialmente do ácido fólico alimentar, uma vez que está sob a forma de monoglutamato, enquanto que o ácido fólico contido nos alimentos está sob a forma de poliglutamato. Uma vez absorvido, o ácido fólico se transforma rapidamente na sua principal forma ativa, o ácido tetraidrofólico. O ácido fólico é encontrado em quase todos os alimentos, em pequenas quantidades sob a forma de poliglutamatos, sendo inutilizados no cozimento ou na forma destes alimentos.

Farmacocinética

O ácido fólico sob a forma de monoglutamato, como neste medicamento, é absorvido no intestino delgado (duodeno e jejuno) e é convertido rapidamente nas diversas formas de folato ativo. Antes da absorção, o poliglutamato de folato sofre hidrólise sob ação da enzima folato conjugase. Já na forma de monoglutamato de folato é absorvida em condições de pH ótimo (entre 5-6). Alcança o pico de concentração plasmática geralmente dentro de uma hora. Uma vez absorvido, o ácido fólico é metabolizado no fígado a 5,6,7,8-ácidotetraidrofólico, o qual é essencial para a eritropoiese normal e para a síntese de nucleoproteínas na multiplicação celular de todos os tecidos, já que o mesmo é indispensável à síntese do DNA.

Os metabólitos são distribuídos por todos os tecidos, mas são estocados principalmente no fígado. Folatos são liberados do fígado para circulação sistêmica e para a bile. Formas intactas geralmente são absorvidas pelo túbulo renal proximal, e os metabólitos são excretados pela urina. A taxa de excreção é proporcional às doses administradas. Doses pequenas como 0,2 mg tem um aproveitamento biológico total. Doses elevadas, acima de 15 mg tem uma taxa de excreção que varia entre 50 a 90%. O ácido fólico alimentar é muito lábil às ações oxidantes, à luz ultravioleta e ao aquecimento.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FOLIFOLIN® é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao ácido fólico ou a quaisquer componentes da fórmula. Não deve ser utilizado em casos de doenças hepáticas graves com distúrbio de coagulação e em pacientes com anemia perniciosa, pois o ácido fólico pode mascarar os sintomas dessa doença. **FOLIFOLIN®** deve ser administrado com cuidado em pacientes com doença pulmonar ou muito idosos.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Este medicamento é contraindicado para crianças.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

No tratamento das anemias megaloblásticas por carência de ácido fólico, a interrupção pode retardar a cura da doença. Ácido fólico não é terapia apropriada para anemia perniciosa causada por deficiência de vitamina B12.

O aparecimento de coloração amarelada na urina é comum com o uso de ácido fólico.

Doses elevadas (acima de 15 mg/dia) podem comprometer a absorção intestinal do zinco, além de estarem relacionadas com o surgimento de reações adversas, visto que este medicamento é bem tolerado.

Doses de ácido fólico acima de 100 µg/dia podem mascarar casos de anemia perniciosa (as características hematológicas normalizam, contudo, os danos neurológicos progridem). O ácido fólico deve ser administrado com cautela em pacientes que possam estar com tumores folato dependentes. Não há restrições específicas para o uso de **FOLIFOLIN®** em idosos e grupos especiais, desde que observadas às contraindicações e advertências comuns ao medicamento.

Categoria de risco A: Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.

O ácido fólico atravessa a barreira placentária. Quantidades significativas de ácido fólico e de seus produtos de metabolismo passam para o leite materno.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Atenção: contém lactose.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interação ácido fólico – medicamentos

A fenitoína, fenobarbital, primidona, aspirina, colestipol, cicloserina, metotrexato e enzimas pancreáticas reduzem os níveis de ácido fólico, enquanto que o ácido aminosalicílico, antiácidos, colestiramina, estrogênios, bloqueadores H2 e a carbamazepina reduzem sua absorção. A excreção do ácido fólico está aumentada quando há administração de diuréticos e sua absorção pode ser diminuída em tratamentos com metformina. A suplementação com ácido fólico pode antagonizar os efeitos do tratamento com pirimetamina.

Interações ácido fólico – doenças

Anemia perniciosa – o ácido fólico não é terapia apropriada para tratar a anemia perniciosa podendo mascarar o seus sintomas.

Convulsões – o ácido fólico pode exacerbar as convulsões em pacientes com patologia reconhecida, particularmente em doses elevadas. Doses menores que 1000 µg raramente foram associadas ao aumento da atividade de convulsões.

Interação ácido fólico – exames laboratoriais

O ácido fólico pode interferir em diversos exames, entre eles: glicemia, glicosúria, transaminases, creatinina, desidrogenases lácticas, ácido úrico, bilirrubina, carbamazepina, acetaminofeno e sangue oculto nas fezes. Deve-se informar ao médico o uso de ácido fólico antes desses exames, e recomenda-se interromper seu uso.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Comprimido amarelo, circular e biconvexo.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

FOLIFOLIN® comprimido. Deve-se ingerir 1 comprimido de 5 mg, via oral, 1 vez ao dia.

Ginecologia e obstetria

Na prevenção de malformação do tubo neural o tratamento deve ser iniciado antes da concepção; deve-se administrar 1 comprimido de **FOLIFOLIN®** 5 mg diariamente em mulheres que planejam engravidar, prolongando o uso da

medicação até o período de 12 semanas de gestação.

A posologia de ácido fólico pode ser alterada a critério médico, não devendo ultrapassar a dose máxima de 15 mg/dia de ácido fólico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O medicamento é bem tolerado, entretanto, ocasionalmente podem ocorrer algumas reações adversas:

Reações raras ($> 1/10.000$ e < 1.000): reações alérgicas, doença pulmonar broncoespástica, eritema, prurido na pele, rash cutâneo. Reações com frequência desconhecida: desconforto gástrico.

Existem relatos na literatura de que doses acima de 15 mg/dia, possam produzir alterações no SNC, decorrentes de aumento da síntese de aminas cerebrais, além de eventuais distúrbios gastrintestinais.

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

10. SUPERDOSE

A ocorrência de superdosagem é muito rara, mas em caso de ingestão acidental ou proposital, de quantidades excessivas (15 mg), os principais sintomas são alterações no SNC e distúrbios gastrointestinais e cutâneos. Precipitações de cristais de ácido fólico nos rins têm sido observadas em estudos com animais.

Caso ocorram estas reações e seja caracterizada uma superdose, as seguintes medidas de desintoxicação podem ser consideradas:

- Ingestão de água e/ou soro;
- Lavagem gástrica;
- Uso de carvão ativado;
- Indução ao vômito.

O excesso de ácido fólico pode levar a diminuição da absorção de zinco, acarretando sintomas como perda do apetite, alteração na saúde cutânea, entre outros.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0235.0372

Registrado e produzido por: **EMS S/A**
Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08
Bairro Chácara Assay
Hortolândia/SP - CEP: 13186-901
CNPJ: 57.507.378/0003-65
Indústria Brasileira

Ou

Produzido por: **NOVAMED FABRICAÇÃO DE PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA**
Manaus/AM

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800 019 19 14

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 25/11/2024.



bula-prof-004650-EMS-v1

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
22/05/2014	0402789/14-2	(10461) – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Não houve alteração no texto de bula. Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimido de 5 mg: Embalagem com 4,10,20,30,40,60 e 500 comprimidos.
16/11/2017	2207442/17-2	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	14/12/2016	2588670/16-3	1662 – ESPECÍFICO – Inclusão de Indicação Terapêutica	06/11/2017	Notificação para Inclusão de Indicação Terapêutica “suplementação para prevenção de defeitos do tubo neural (DTN)”.	VP/VPS	Comprimido de 5 mg: Embalagem com 4,10,20,30,40,60 e 500 comprimidos.
22/10/2018	1019780/18-0	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/09/2018	09288621/87	10149 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional	15/10/2018	- APRESENTAÇÃO - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 5 mg: Embalagem com 30,40,60 e 500 comprimidos.
21/04/2021	1526196/21-4	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 5 mg: Embalagem contendo 30, 40, 60 ou 500 unidades.
17/05/2022	2732507/22-9	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimido de 5 mg: Embalagem contendo 30, 40, 60 ou 500 unidades.

12/09/2024	1256156/24-8	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimido de 5 mg: Embalagem contendo 30, 40, 60 ou 500 unidades.
-	-	10454- ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	3.QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO ? 4.O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO ? 5.ONDE COMO E POR QUANTO TEMPO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III-DIZERES LEGAIS. 4.CONTRAINDICAÇÕES; 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ; 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO; III- DIZERES LEGAIS.	VP/ VPS	Comprimido de 5 mg: Embalagem contendo 30, 40, 60 ou 500 unidades.