

COMBIRON FÓLICO

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Comprimidos Revestidos
(120 mg + associação)

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009 e Novo Marco Regulatório/2022

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

COMBIRON FÓLICO

ferrocarbonila + associação

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos: embalagens com 15 ou 45 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de Combiron Fólico contém:

ferrocarbonila (como ferro elementar).....	120 mg
nitrito de tiamina.....	4 mg
riboflavina.....	1 mg
cloridrato de piridoxina	1 mg
cianocobalamina	25 mcg
nicotinamida	10 mg
ácido fólico	2 mg
pantotenato de cálcio.....	2 mg

Excipientes: monoestearato de glicerila, ácido cítrico, citrato de sódio di-hidratado, maltodextrina, celulose microcristalina, lactose monoidratada, croscarmellose sódica, dióxido de silício, estearato de magnésio, dióxido de titânio, álcool polivinílico, macrogol, talco, vermelho de ponceau 124 laca de alumínio, vermelho de eritrosina laca de alumínio e azul de indigotina 132 laca de alumínio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado no tratamento das anemias carenciais como: nas correções das anemias provocadas por distúrbios nutricionais ou medicamentosos; nas anemias causadas por perdas de ferro; no tratamento das anemias nos períodos gestacional, de lactação e puerpério.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Ferro-Ferrocarbonila

Com o objetivo de se obter alta biodisponibilidade de ferro e reduzir o risco de intoxicação, o ferro proveniente da decomposição de ferrocarbonila tem sido amplamente empregado na reposição do ferro.

Em estudo randomizado, duplo-cego e placebo controlado, 51 mulheres (que menstruavam regularmente) foram avaliadas em relação a parâmetros hematológicos para suplementação de ferro após doações de sangue repetidas. Essas mulheres foram aleatoriamente alocadas em um dos três grupos de estudo que receberam, respectivamente: 600 mg de ferrocarbonila, 300 mg de sulfato ferroso ou placebo; três vezes ao dia por uma semana, imediatamente após doação de sangue. Ao fim do estudo, não houve evidência de diferenças nos parâmetros laboratoriais das mulheres que receberam ferrocarbonila. Nas mulheres tratadas com sulfato ferroso observou-se aumento da capacidade de ligação total de ferro média e no grupo placebo houve redução da média do volume corpuscular médio, da ferritina sérica e no percentual de saturação de ferro, além de aumento da capacidade de ligação total de ferro média. A ferrocarbonila mostrou ser efetiva na suplementação de ferro em curto prazo em doadoras de sangue. A absorção intestinal da ferrocarbonila requer solubilização e ionização pelo ácido gástrico, promovendo absorção lenta do ferro contido na formulação, o que confere risco reduzido ou praticamente nulo de intoxicação nos casos de ingestão acidental.

A ferrocarbonila, substância contida em Combiron Fólico, apresenta inúmeras vantagens sobre outros sais de ferro. Combinada à sua alta biodisponibilidade plasmática, a reduzida toxicidade da ferrocarbonila a torna opção segura e eficaz na suplementação de ferro.

Ácido fólico

Recentemente, em coorte com 34.480 gestações únicas de baixo risco, avaliou-se o efeito da suplementação de ácido fólico pré-concepcional por um ano ou mais nas taxas de parto prematuro. Em comparação às gestantes que não fizeram suplementação, o folato pré-concepcional esteve associado à redução de 70% no risco de parto prematuro entre 20 e 28 semanas (incidência de 0,27% versus 0,04%;

razão de chances = 0,22; IC95% 0,08-0,61; P = 0,004) e de 50% no risco de parto prematuro entre 28 e 32 semanas (incidência de 0,38% versus 0,18%; razão de chances = 0,45; IC95% 0,24-0,83; P = 0,010). O risco de parto prematuro precoce foi inversamente proporcional à duração da suplementação de folato pré-concepcional.

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. Estudo de Bazarbachi 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 da anemia após um mês.

Vichai e colaboradores pesquisaram a condição de tiamina no sangue e cordão umbilical de 43 primigestas entre seis 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. Esse estudo mostra que o aporte de tiamina sempre será priorizado para o feto/recém-nascido em detrimento da gestante/lactante, o que pode gerar situações mais frequentes de carência dessa vitamina durante o período gestacional e de puerpério.

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.

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 gestação e lactação é eficaz a fim de aumentar os níveis da riboflavina durante a gravidez para o feto e no leite materno para o lactente.

Vitamina B6 - piridoxina

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

A incidência de náuseas e vômitos na gravidez é alta e, apesar de sua etiologia não ser completamente conhecida, parece que mais de um mecanismo está envolvido. As necessidades de piridoxina aumentam durante a gestação, mas baixas dosagens séricas não são observadas até o segundo ou terceiro trimestres da gestação.

No estudo de Sahakian e colaboradores, a administração oral de 25mg/dia de vitamina B6 a cada 8 horas provocou melhora nas náuseas severas e reduziu significativamente os vômitos em todas as pacientes estudadas.

Estudos de Vtyavanich e colaboradores demonstraram melhora significativa nas náuseas em pacientes que receberam piridoxina 30 mg/dia comparada ao placebo. A piridoxina reduziu significativamente o número de vômitos durante os três primeiros dias de tratamento.

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 placenta pode funcionar como um depósito de determinadas vitaminas, além de ser um meio de transferência das mesmas para o feto. Para algumas vitaminas como B6 e B12, foi demonstrada grande capacidade de retenção pela placenta. A vitamina B12 está envolvida na síntese do ácido fólico, que é muito importante na prevenção dos distúrbios do tubo neural.

Vitamina B3 - nicotinamida

A vitamina B3 pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit.

A conversão aumentada de triptofano em derivados da niacina durante a gestação foi primeiramente relatada por Darby et al. e tem sido estudada por Wertz et al. e Brown et al. Esta conversão parece estar sob controle hormonal. Em razão dos produtos intermediários do metabolismo do triptofano estarem aumentados durante a gravidez e também após a ingestão de contraceptivos orais, alguns pesquisadores afirmam que seria benéfico suplementar estas mulheres com vitaminas do complexo B. Apesar da possibilidade de que um mecanismo biológico possa ter evoluído para aumentar a capacidade da gestante

em converter triptofano em niacina, há uma boa razão para continuar a recomendação de aumentar a ingestão de niacina durante a gravidez. A recomendação de aumento da ingestão de proteína também prevê um aporte adicional de triptofano que pode ser convertido em niacina. Durante a lactação, faz sentido aumentar a ingestão de niacina acima do recomendado para a gravidez, pois a produção de leite requer triptofano adicional.

Vitamina B5 – pantotenato de cálcio

A pró-vitamina B5 pode ser associada ao tratamento da anemia, em especial na anemia carencial, na qual outros nutrientes podem estar em déficit. Em estudo observacional, os registros de diário alimentar foram compilados por 22 mulheres lactantes, um a seis meses pós-parto. O teor de ácido pantotênico das dietas foi estimado usando uma tabela de valores publicados de ácido pantotênico para alimentos. A ingestão de ácido pantotênico das mulheres em lactação foi de 7,6 mg/dia durante o período de seis meses. Não houve diferença significativa entre o nível de ácido pantotênico no leite anterior e posterior. O ácido pantotênico médio no leite foi de 6,7 pg/ml. Nenhuma alteração ocorreu na concentração de ácido pantotênico no leite de um a seis meses após o parto. Houve um aumento significativo ($p < 0,005$), com correlação positiva ($r = 0,51$), entre o ácido pantotênico na dieta da mãe no dia anterior da coleta de leite e o teor de ácido pantotênico do leite, mostrando a importância da ingestão adequada de vitaminas durante o aleitamento materno na manutenção da nutrição adequada do neonato.

Berger, H. Vitamins and Minerals in Pregnancy and Lactation. Nestlé Nutrition Workshop Series. Nestec Ltd., Vevey/Raven Pres Ltd., New York, vol. 16, 1988.

Bazarbachi A, Muakkit S, Ayas M, et al: Thiamine-responsive myelodysplasia. Br J Haematol 1998; 102:1098-1100.

Botto LD, et al. Preconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, Case-control study. Pediatrics 98 (5):911-7, 1996.

Boyd & Shanas. The acute oral toxicity Iron. Canad Med Assn J. 1963, 89: 171-5.

Bukowski R, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. PLoS Medicine 2009;6

Crosby WH. Prescribing Iron? Think Safety. Arch Intern Med, 138: 766-7, 1978.

Deodhar AD, et al. Studies on Human Lactation. Part III. Effect of Dietary Vitamin Supplementation on Vitamin Contents of Breast Milk. Acta Pediatrics 53: 42-48, 1964.

Eskeland B et al.. Iron supplementation in pregnancy: is less enough? A randomized, placebo-controlled trial of low dose iron supplementation with and without heme iron. Acta Obstet Gynecol Scand, 76:822-828, 1977.

Gordeuk VR, Brittenham GM, Hughes MA, Keating LJ. Carbonyl iron for short-term supplementation in female blood donors. Transfusion, 27:80-5, 1987.

Horwitt MK, Harper AE, Henderson LVM. Niacin-tryptophan relationships for evaluating niacin equivalents. Am J Clin Nutr 1981;34:423-7.

ISP (International Specialty Products) – Technical Data Sheet – Ferronyl® carbonyl iron powder: a safer choice for iron supplements. <http://www.ispcorp.com/products/pharma/content/brochure/ferronyl.html>, acesso em 25/10/2007.

Johnston L, Vaughan L, Fox HM. Pantothenic acid content of human milk. Am J Clin Nutr 1981;34:2205-9.

Milman N, et al. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. Acta Obstet Gynecol Scand 78:739-749, 1999.

Mindell E. Vitaminas: Guia prático das propriedades e aplicações. São Paulo, Editora Melhoramentos, 1996.

Prezioli, P. et al. Effect of iron supplementation on iron status of pregnant women: consequences for newborns. Am J Clin Nutr, 66:1178-82, 1997.

Sahakian, V. et al. Vitamin B6 is effective therapy for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double – blind, placebo – controlled trial. Am J Obstet Gynecol, 173 (3): 881-884, 1995.

Shelansky HA. Acute and chronic toxicity tests on carbonyl iron powder, GAF unpublished data, 1950.

Vutyavanich, T, et al. Pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: A randomized, double – blind, placebo – controlled trial. Am J Obstet Gynecol, 173(3): 881-884, 1995.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ferro elementar de Combiron Fólico é proveniente da decomposição da ferrocobalita, esta que trata-se de micropartícula de ferro purificada de ferro metálico. O nome cobalita descreve o processo de manufatura da partícula de ferro, não sua composição. Esse processo é realizado pelo aquecimento do pentacarbonil de ferro gasoso depositando os metais de ferro como cristais sub-microscópicos para formarem esferas microscópicas

O objetivo terapêutico fundamental deste medicamento é o de proporcionar ferro, que é 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 e restabelecer os índices normais de armazenamento de ferro corporal.

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 contém 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 de 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. O ferro proveniente da decomposição da ferrocarbonila, conteúdo de Combiron Fólico, através de seu tamanho de partícula (4 – 6 µm), oferece um perfil de absorção em torno de 69%. A quantidade de ferro absorvido pelo corpo de uma fonte particular de ferro é decorrente de vários fatores, tamanho de partícula, área de superfície, carga iônica, conteúdo de ferro. Os primeiros três fatores contribuem para o chamado Valor Biológico Relativo (RBV) da fonte de ferro – forma de mensurar a rapidez da penetração do ferro na corrente sanguínea – e o conteúdo de ferro que é a própria estrutura molecular. Portanto, multiplicando o conteúdo de ferro da estrutura molecular pelo RBV resultará a absorção de ferro por dose.

Por meio dessas características se observa que o Combiron Fólico apresenta um alto grau de taxa de absorção possibilitando uma redução da concentração de elemento ferro por comprimido, reduzindo os efeitos gastrintestinais sem modificar sua eficácia. Outra característica do ferro proveniente da decomposição da ferrocarbonila é sua elevada absorção em casos de deficiência de ferro e a redução da absorção em situações de sobrecarga de ferro, sugerindo uma antecipação do mecanismo de regulação normal da mucosa.

Quando administrada grande quantidade de ferro proveniente da ferrocarbonila, o pH gástrico eleva-se para 6, demonstrando que os prótons são consumidos na conversão de partículas de ferro com a finalidade tornar o íon ferro solúvel e que a quantidade de ferro ionizado produzido é limitado pela taxa de secreção ácida pela mucosa gástrica.

Portanto, a acidez gástrica é fator limitante na disponibilidade da ferrocarbonila, fazendo com que o ferrocarbonila permaneça na região gastrintestinal, mais tempo para o processo de oxidação. Esse efeito demorado da absorção do ferro parece ser exercido pela carbonila que apresenta a função de retardar a liberação do ferro.

Outra característica benéfica do ferrocarbonila é a baixa toxicidade quando comparado com os tratamentos padrões. Estudos clínicos, em voluntários sadios, demonstraram que dose de 10.000mg de

ferrocarbonila apresenta baixa toxicidade, sendo que é mais da metade da dose letal de ferro (± 14.000) para indivíduos com 70 Kg.

As vitaminas do complexo B são essenciais para o metabolismo de carboidratos e proteínas. As vitaminas do complexo B são absorvidas pelo processo de transporte ativo. São rapidamente eliminadas e não são armazenadas no organismo.

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 piridoxina (vitamina B6) tem um nível máximo de absorção sérico, após ingestão oral, em torno de uma hora. Exerce papel de coenzima no metabolismo para transformações metabólicas dos aminoácidos e participa de algumas etapas do metabolismo do triptofano. Sua absorção ocorre na porção jejunal do trato gastrointestinal. Possui meia-vida de aproximadamente 15 a 20 dias. Sua excreção é de aproximadamente 35 a 63% pela via urinária.

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 (FAD). 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.

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 das 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 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, onde, através de transporte ativo, penetra na circulação. A cianocobalamina 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 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.

O ácido fólico (Vitamina B9) é convertido em metiltetraidrofolato, após absorção no tubo gastrointestinal, sendo posteriormente metabolizado no fígado. Sua excreção é de aproximadamente 30% pela via urinária. Tem uma função específica no metabolismo intracelular, onde converte homocisteína em metionina e serina em glicina. Participa da síntese de timidilato, que é etapa limitante na síntese do DNA; do metabolismo da histidina, que age na conversão para o ácido glutâmico e da síntese das purinas. Sua absorção ocorre no duodeno e parte superior do jejuno, por meio de uma enzima na forma ativa de folato reduzido, possuindo uma reabsorção no ciclo enterohepático.

O pantotenato de cálcio (pró-vitamina B5) é prontamente absorvido pelo trato gastrointestinal e distribuído em todos os tecidos do corpo.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para 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

Assim como outras preparações orais de ferro, este medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças para evitar superdosagem acidental por ferro.

Como todos os preparados contendo ferro, este medicamento 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. 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. A cianocobalamina poderá mascarar a deficiência de ácido fólico, assim como altas doses de ácido fólico devem ser administradas com precaução, pois pode mascarar a deficiência de vitamina B12.

Altas doses de nicotinamida (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 suplementação com elevadas doses de piridoxina (200 mg diários) pode levar a síndrome de abstinência.

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 ultravioleta.

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 prescrita e não associar outros multivitamínicos durante a gravidez e amamentação.

O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

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

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, vermelho de ponceau 124 laca de alumínio, vermelho de eritrosina laca de alumínio e azul de indigotina 132 laca de alumínio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ferro

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade moderada:

Efeito da interação: possível diminuição da eficácia dos medicamentos abaixo.

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

Efeito da interação: redução da absorção/eficácia dos medicamentos abaixo e/ou eficácia 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 ácido acetato e/ou da eficácia do ferro.

Medicamentos: ácidos aceto-hidroxiâmicos, cloranfenicol, demeclociclina, **Efeito da interação:** redução da biodisponibilidade do ferro, por redução da absorção gástrica ao modificar o pH local.

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 biodisponibilidade do ferro.

Alimentos: laticínios, proteína de soja, soja.

Piridoxina - Vitamina B6

Interações medicamento-medicamento:

- **Gravidade moderada:**

Efeito da Interação: seu uso pode aumentar o metabolismo e reduzir os efeitos do medicamento.

Medicamentos: levodopa.

Interações medicamento-alimento:

- **Gravidade moderada:**

Efeito da Interação: redução da exposição à piridoxina.

Alimentos: em geral.

Cianocobalamina - Vitamina B12

Interações medicamento-medicamento:

- **Gravidade menor:**

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

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

Efeito da Interação: reduzem resposta hematológica à cianocobalamina.

Medicamentos: cloranfenicol.

Nicotinamida (niacinamida) - Vitamina B3

Interações medicamento-medicamento:

- **Gravidade moderada:**

Efeito da Interação: aumento do risco de toxicidade pela carbamazepina (ataxia, nistagmo, diplopia, vômitos, cefaleia, apneia, 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.

Ácido fólico – Vitamina B9

Interações medicamento-medicamento:

- **Gravidade moderada:**

Efeito da Interação: seu uso pode reduzir a absorção e reduzir os efeitos do medicamento e do ácido fólico.

Medicamentos: barbitúricos, fenitoína, primidona.

Efeito da Interação: perda do efeito do medicamento (não ácido fólico).

Medicamentos: pirimetamina

- **Gravidade menor:**

Efeito da Interação: podem induzir a deficiência de ácido fólico

Medicamentos: metotrexato, nitrofurantoína.

Interações medicamento-alimento (bebida):

- **Gravidade moderada:**

Efeito da Interação: podem induzir a deficiência de ácido fólico

Medicamentos: chá verde e chá preto.

Interação medicamento- substância química:

- Gravidade menor:

Efeito da interação: redução dos níveis de ácido fólico.

Substância química: etanol.

Pantotenato de cálcio – 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

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

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.

Características físicas e organolépticas: comprimidos revestidos, oblongos, de coloração arroxeada e sem gravação.

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 comprimido, uma vez ao dia, antes das refeições ou a critério médico.

Observação: para reduzir um possível efeito gastrointestinal Combiron Fólico poderá ser ingerido durante as refeições.

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

Dosagem máxima diária é limitada a 1 comprimido.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Em estatística compilada pela AAPCC (American Association of Poison Control Centers' Toxic Exposure System), o uso de ferro proveniente da ferrocarbonila se relacionou com a ocorrência de sinais e sintomas de toxicidade substancialmente menos graves e com menor frequência do que outros sais de ferro. Na realidade, nunca houve relato de efeito colateral grave ou morte associados ao uso de ferrocarbonila.

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 piridoxina

Efeitos dermatológicos: pioderma facial, fotossensibilidade (50-100 mg diários).

Efeitos endocrinológicos: redução da lactação (20 mg diários), redução do ácido fólico (em casos de homocistinúria).

Efeitos gastrointestinais: náuseas, dor abdominal, vômitos e perda do apetite (em altas doses).

Efeitos hematológicos: púrpura trombocitopênica (250 mg diários).

Efeitos neurológicos: insônia e alteração da memória (100 mg diários), parestesia, neuropatia sensorial periférica (doses maiores que 50 mg diárias), convulsão (em pacientes com encefalite).

Efeitos respiratórios: insuficiência respiratória (em lactentes, altas doses).
Outros efeitos: síndrome de abstinências (doses maiores que 200 mg diárias, cronicamente).

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 gastrintestinais: hepatotoxicidade, diarreia, náuseas e vômitos (raros, em elevadas doses).
Efeitos neurológicos: tontura, cefaleia (raro).
Efeitos oftalmológicos: visão turva (raro).

Reações adversas relacionadas ao ácido fólico

Efeitos dermatológicos: reação alérgica (eritema, prurido e urticária).
Efeitos gastrintestinais: náusea, distensão abdominal flatulência, gosto amargo na boca (doses a partir de 15 mg diários).
Efeitos imunológicos: anafilaxia (urticária e angioedema facial).
Efeitos neurológicos: alterações do sono, problemas de concentração, irritabilidade, ansiedade, depressão, confusão mental, incapacidade de julgamento (doses a partir de 15 mg diários), exacerbação de crises convulsivas (um relato de caso).
Outros efeitos: depleção de zinco.

Reações adversas relacionadas ao pantotenato de cálcio (ácido pantotênico)

Efeitos gastrintestinais: 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 (6%).

Reações adversas sem frequência conhecida: erupção maculopapular eritematosa, descoloração das unhas, pioderma facial, fotossensibilidade, dermatite de contato, eritema facial, urticária, anafilaxia, rash, úlcera péptica, exacerbação de sangramento gastrointestinal, obstrução intestinal (em paciente com Doença de Chron), perfuração intestinal, perda do apetite, gosto amargo na boca, hepatotoxicidade, urina alaranjada, redução da lactação, hiperglicemia, redução do ácido fólico, deficiência de zinco, púrpura trombocitopênica, alteração da memória, parestesia, neuropatia sensorial periférica, síndrome de abstinências, tontura, cefaleia, visão turva, alterações do sono, problemas de concentração, irritabilidade, ansiedade, depressão, confusão mental, incapacidade de julgamento, exacerbação de crises convulsivas, insuficiência respiratória.

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

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 ferro proveniente da ferrocarbonila é menos tóxico que outras formulações de ferro, em razão de sua velocidade de absorção limitada.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0573.0367

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
25/07/2014	0600463/14-6	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão inicial de texto de bula	VP/ VPS	Comprimidos revestidos ferrocarbonila 120 mg + associação
09/11/2016	2469990/16-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos ferrocarbonila 120 mg + associação
04/07/2018	0534547/18-2	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/05/2017	0913416/17-6	1662 - ESPECÍFICO - Inclusão de Indicação Terapêutica	16/04/2018	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?	VP/VPS	Comprimidos revestidos ferrocarbonila 120 mg + associação
08/04/2021	1346318/21-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Comprimidos revestidos ferrocarbonila 120 mg + associação
23/11/2023	1310434/23-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário - RDC 60/12	01/09/2021 21/07/2023	3444925/21-6 0758436/23-9	10203 - ESPECÍFICO - Alteração maior de excipiente 10195 - ESPECÍFICO - Alteração menor de excipiente	16/11/20221	VP COMPOSIÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? VPS COMPOSIÇÃO 7.CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO	VP/VPS	Comprimidos revestidos ferrocarbonila 120 mg + associação

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/12/2024	1736409/24-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário - RDC 60/12	13/12/2024	1704370/24-1	10141 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de embalagem primária		DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos ferrocarbonila 120 mg + associação
11/02/2025	-	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Comprimidos revestidos ferrocarbonila 120 mg + associação