

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

FOLIFER, 1 mg + 90 mg, comprimido revestido por película.

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém:

Ácido fólico 1 mg e Ferro (sob a forma de sulfato ferroso) 90 mg

Excipiente(s): Lactose mono-hidratada: 373 mg

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimidos revestidos por película de cor salmão, circulares e biconvexos, com a gravação “Bial” de um lado e “FF” no outro.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

O FOLIFER está indicado na prevenção e tratamento dos estados de carência em ferro e ácido fólico na gravidez, no aleitamento e no puerpério.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

A dose recomendada é 1 comprimido de FOLIFER por dia.

A duração do tratamento será estabelecida pelo médico.

#### Modo de administração

Os comprimidos não devem ser chupados, mastigados nem mantidos na boca, devendo antes ser engolidos inteiros com água.

Os comprimidos devem ser tomados antes das refeições ou durante as refeições, dependendo da tolerância gastrointestinal.

#### 4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade ao ácido fólico ou ao ferro ou a qualquer dos excipientes.

Excesso de ferro no organismo (ex. hemocromatose, hemossiderose).

Doentes submetidos a transfusões de sangue repetidas.

Anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B12.

Terapêutica parentérica concomitante com ferro.

#### 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

FOLIFER contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Ainda que rara, existe a possibilidade de reacções de hipersensibilidade ao ácido fólico.

Devido ao risco de ulcerações da boca e de cor dos dentes alterada, os comprimidos não devem ser chupados, mastigados nem mantidos na boca, devendo ser engolidos inteiros com água.

Usar com precaução em caso de doenças gastro-intestinais agudas.

Esta associação não deve ser usada na profilaxia das malformações do tubo neural em mulheres que planeiam uma gravidez. Também não deve ser utilizada como tratamento das anemias megaloblásticas: no caso da deficiência de ácido fólico, as doses reduzidas deste micronutriente na associação não são suficientes para o seu tratamento; no caso da anemia perniciosa o ácido fólico presente no FOLIFER pode mascarar o diagnóstico ao melhorar as manifestações hematológicas enquanto se agravam as manifestações neurológicas do défice de Vitamina B12. Quando as preparações de ferro são administradas por via oral é frequente aparecerem fezes de coloração verde escura ou pretas. Isto deve-se à presença de ferro não absorvido e não é nocivo.

#### 4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interacção

**TETRACICLINAS:** O sulfato ferroso pode interferir com a absorção digestiva das tetraciclinas e vice-versa. Portanto estes medicamentos devem ser tomados com um intervalo de 2-3 horas.

**QUINOLONAS:** o sulfato ferroso interfere com a absorção das quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina) levando a diminuição das concentrações séricas e urinárias destes antibióticos. Portanto estes medicamentos devem ser tomados com um intervalo de 2 horas.

**TIROXINA:** Nos doentes com necessidades de tratamento com tiroxina podem surgir sinais de hipotireoidismo (o sulfato ferroso e a tiroxina formam um complexo insolúvel que leva à diminuição da absorção da tiroxina).

**PENICILAMINA:** O ferro também diminui o efeito cuprurético da penicilamina, provavelmente por levar à diminuição da sua absorção. Portanto deve decorrer um intervalo de 2 horas entre a ingestão da penicilamina e do ferro.

**ANTIÁCIDOS:** O uso concomitante de antiácidos diminui a absorção do ferro.

**CLORANFENICOL:** Em doentes medicados com cloranfenicol pode haver atraso na resposta à terapia com ferro. A administração concomitante de ácido fólico e cloranfenicol em doentes com carência em folatos pode dar origem a uma resposta hematopoiética antagónica ao ácido fólico.

**ÁCIDO ASCÓRBICO:** O ácido ascórbico aumenta a absorção do ferro.

**FENITOÍNA:** Em doentes epilépticos a fazer tratamento com fenitoína, os medicamentos contendo ácido fólico podem aumentar o metabolismo da fenitoína, reduzindo as suas concentrações séricas e aumentando a frequência das convulsões.

**METILDOPA:** O sulfato ferroso reduz a absorção, afecta o metabolismo da metildopa, e pode reduzir o seu efeito hipotensor.

Vários alimentos e suplementos vitamínicos podem diminuir a absorção de ferro: chá, café, leite, cereais, suplementos de cálcio e medicamentos contendo bicarbonato, carbonatos, oxalatos ou fosfatos.

#### 4.6. Gravidez e aleitamento

O uso da associação de sulfato ferroso e ácido fólico durante a gravidez e aleitamento é recomendado. A deficiência destes dois nutrientes é muito comum nestas situações, e portanto recomenda-se a sua prevenção com FOLIFER.

#### 4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de FOLIFER sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou insignificantes.

#### 4.8. Efeitos indesejáveis

Muito frequentes ( $>1/10$ ); Frequentes ( $>1/100$ ,  $<1/10$ ); Pouco frequentes ( $>1/1,000$ ,  $<1/100$ ); Raros ( $>1/10,000$ ,  $<1/1,000$ ); Muito raros ( $<1/10,000$ ), incluindo relatos isolados; Frequência desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

##### Doenças gastro-intestinais:

Frequentes: dor abdominal, pirose, náusea, vômitos, obstipação ou diarreia (relacionados com a ingestão de ferro). Fezes escuras (relacionadas com a excreção de ferro).

Frequência não conhecida: ulceração da boca (no contexto de administração incorreta, quando os comprimidos são mastigados, chupados ou mantidos na boca). Os doentes idosos e os doentes com perturbações da deglutição podem também estar em risco de lesões esofágicas ou de necrose brônquica, em caso de via errada.

##### Doenças do sistema imunitário:

Raros- Reações alérgicas, especificamente broncoespasmo, eritema, rash cutâneo ou prurido.

Frequência desconhecida: reação anafilática.

#### 4.9. Sobredosagem

A sobredosagem com FOLIFER é rara em adultos mas pode ocorrer com crianças. A toxicidade da ingestão maciça está relacionada com a sobredosagem de ferro. Os sintomas iniciais estão relacionados com a irritação por contacto da mucosa gastrintestinal: náuseas, vômitos, diarreia, dor epigástrica, hematemeses e rectorragias. Esta situação pode evoluir, numa fase posterior, para hipotensão, coma, necrose hepatocelular e insuficiência renal.

Para reduzir a absorção está indicada a lavagem gástrica com bicarbonato de sódio a 1% e recomenda-se a monitorização do doente. Nos adultos, pode usar-se uma solução de manitol ou sorbitol para estimular o esvaziamento intestinal. A deferroxamina (mesilato) é um quelante de ferro que liga os iões férricos aos grupos 3-hidroxâmicos da molécula sendo eficaz quando administrado precocemente no tratamento da intoxicação aguda. Nos casos mais graves pode ser necessária terapêutica de suporte ventilatório e hemodinâmica.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.1.1. - Sangue. Antianémicos. Compostos de ferro.

Código ATC: B03A D03

O FOLIFER contém, como substâncias activas, dois importantes micronutrientes – o ferro e o ácido fólico. O ferro que se encontra na forma de sulfato ferroso é libertado lentamente a partir do núcleo do comprimido, enquanto o ácido fólico presente no revestimento é de libertação mais rápida.

O ião ferro é indispensável para a síntese da hemoglobina e mioglobina – compostos necessários ao transporte e utilização de oxigénio. O ferro entra também na composição de um grande número de enzimas implicadas na transferência de energia, de que são exemplo a citocromoxidase, a xantinoxidase e a succinato desidrogenase.

O ácido fólico é uma vitamina indispensável a numerosas reacções metabólicas essenciais à vida, tais como a síntese de purinas, síntese de nucleotídeos pirimidínicos, interconversão de aminoácidos (serina em glicina, histidina em ácido glutâmico, homocisteína em metionina).

O ferro e o ácido fólico são, essencialmente, dois factores necessários em fases sucessivas da hematopoiese.

### 5.2. Propriedades farmacocinéticas

A absorção de ferro decorre ao longo de todo o tracto gastro-intestinal, predominantemente no duodeno e parte proximal do jejuno, e é minimizada à medida que progride distalmente. É influenciada por diversos factores, nomeadamente a dose administrada, as reservas de ferro, o ritmo da eritropoiese, o conteúdo de ferro presente na dieta, e a forma pela qual é administrado (o sulfato de ferro é o sal que apresenta melhor biodisponibilidade). Nos indivíduos saudáveis são absorvidos aproximadamente 5 a 15% do ferro existente na dieta e cerca de 60% nos indivíduos com deficiência em ferro. Porém a absorção de ferro fica reduzida quando este é administrado com alguns alimentos e medicamentos.

A absorção do ferro diminui quando as reservas de ferro são elevadas. Um indivíduo saudável pode controlar a absorção GI do ferro, mesmo quando administrado em doses elevadas, mas isto não ocorre nos indivíduos com o genótipo de hemocromatose.

Após a administração oral, o ferro passa através das células da mucosa GI directamente para o sangue e liga-se imediatamente à transferrina. A transferrina, uma glicoproteína  $\beta$ 1-globulina, transporta o ferro até à medula óssea onde é incorporado na hemoglobina, durante a hematopoiese.

A semivida do sulfato ferroso é de aproximadamente 6 horas. O metabolismo do ferro ocorre num sistema virtual fechado. Apenas uma pequena quantidade de ferro é excretado e a maior parte do ferro libertado pela destruição da hemoglobina é reutilizado pelo organismo.

A excreção diária de ferro nos indivíduos saudáveis e de apenas 0,5 – 2 mg.

O ácido fólico é rapidamente absorvido pelo tracto gastro-intestinal, principalmente na parte proximal do intestino delgado. Os poliglutamatos, formas naturais de folatos, são hidrolizados enzimaticamente no tracto gastro-intestinal para a forma de monoglutamatos de ácido fólico, antes da sua absorção. A mucosa do duodeno e parte superior do jejuno são ricas em di-hidrofolato reductase, capaz de realizar a metilação dos folatos reduzidos que são absorvidos. Após a administração oral, o pico plasmático máximo é alcançado entre 30 e 60 minutos. A concentração plasmática normal de folatos varia entre 0,005-0,015 microgramas/ml. Geralmente, as concentrações plasmáticas inferiores a 0,005 microgramas/ml indicam carência em folatos e concentrações inferiores a 0,002 microgramas/ml originam anemia megaloblástica.

O ácido tetra-hidrofólico e seus derivados são distribuídos a todos os tecidos do organismo; o fígado contém cerca da metade do total das reservas de folatos. Os folatos concentram-se activamente no LCR, com concentrações normais de aproximadamente 0,016-0,021 microgramas/ml. O ácido fólico é uma vitamina hidrossolúvel do complexo B, e a via renal é a sua principal via de eliminação, não se produzindo acumulação no organismo. Após a administração oral de uma dose única de 0,1 a 0,2 mg de ácido fólico a adultos saudáveis, apenas aparecem na urina traços de ácido fólico. Quando se ultrapassa a reabsorção tubular renal máxima, após administração de doses superiores às necessidades diárias, o excesso de folatos é eliminado intacto na urina.

Diariamente perdem-se cerca de 0,05 mg das reservas normais de folatos no organismo mediante excreção urinária e fecal.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1. Lista de excipientes

Amido de milho, lactose mono-hidratada, povidona, talco, ácido cítrico anidro, estearato de magnésio, Eudragit RLPO, Opadry OY-S-33019.

### 6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3. Prazo de validade

3 anos.

### 6.4. Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação. Conservar na embalagem de origem.

#### 6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de Alu/Alu. Cada caixa contém 20 ou 60 comprimidos.  
É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6. Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

#### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Bialport – Produtos Farmacêuticos, S.A.  
À Av. da Siderurgia Nacional  
4745-457 S.Mamede do Coronado - Portugal

#### 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 9689505, 20 comprimidos revestidos por película, 1 mg + 90 mg, blister de Alu/Alu

N.º de registo: 9689513, 60 comprimidos revestidos por película, 1 mg + 90 mg, blister de Alu/Alu

#### 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO