

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Folyoben 0.4 mg + 0.002 mg + 0.2 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 0.4 mg de ácido fólico, 0.002 mg de cianocobalamina (vitamina B12) e 0.262 mg de iodeto de potássio (equivalente a 0.2 mg de iodo).

Excipientes com efeito conhecido: contém lactose e amido glicolato de sódio sem glúten: cada comprimido contém 40,189 mg de lactose e 1 mg de amido glicolato de sódio sem glúten.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido circular de cor amarela.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Folyoben é um suplemento mineralo-vitamínico (iodeto de potássio) indicado durante a gravidez:

- na correção de deficiências nutritivas
- na prevenção de defeitos do tubo neural e de transtornos neurológicos no feto

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Recomenda-se o seguinte esquema posológico: 1 comprimido por dia, administrado antes das refeições.

Modo de administração

Folyoben poderá ser iniciado um mês antes da concepção e durante o primeiro trimestre de gravidez.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade às substâncias ativas (ácido fólico, vitamina B12 e iodeto de potássio) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- O iodeto de potássio está contra-indicado nos doentes que sofrem de bronquite aguda, hipertireoidismo sintomático ou hipertireoidismo latente se a dose for superior a 0.15 mg por dia.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Este medicamento contém iodeto de potássio. Algumas pessoas são sensíveis ao iodo, pelo que o tratamento nestes doentes deve ser iniciado com precaução.

Doentes que sofram de vasculite hipocomplementémica, bócio ou tiroidite apresentam risco de sofrer efeitos indesejáveis sistémicos consequentes da administração de iodo.

Deve-se tomar especial precaução ao iniciar o tratamento em doentes com patologia renal, hiperpotassémia, bócio ou tuberculose ativa.

Os iodetos podem afetar a glândula da tiroide, pelo que a administração destes preparados pode interferir na análise das funções da tiroide.

Não devem ser utilizados desinfetantes iodados para a desinfeção do recém-nascido nem da mãe gestante.

O iodo, em qualquer forma química, pode originar reações alérgicas.

Este medicamento contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Relacionados com a vitamina B12:

Antiulcerosos (cimetidina, omeprazol e ranitidina): estes fármacos podem produzir uma diminuição da absorção oral da vitamina B12 com possível inibição do seu efeito por possível influência da alteração do pH gástrico.

Cloranfenicol: o cloranfenicol em tratamentos prolongados pode provocar um efeito depressor sobre a medula óssea, pelo que pode antagonizar os efeitos estimulantes da vitamina B12 sobre a eritropoiese.

Relacionados com o ácido fólico:

Anticonvulsivantes (fenitoína): tratamentos prolongados com a fenitoína podem diminuir os níveis plasmáticos do ácido fólico. Por outro lado, registou-se uma inibição do efeito anticonvulsivante. Possível inibição mútua dos seus metabolismos.

Antagonistas do ácido fólico: este medicamento não deve ser administrado concomitantemente com o metotrexato já que este atua como antagonista do ácido fólico por inibição da enzima dihidrofolato redutase.

Fluorouracilo: embora ainda não esteja estabelecido o seu mecanismo, verificou-se uma potenciação da toxicidade do fluorouracilo.

Sulfassalazina: verificou-se uma diminuição da absorção do ácido fólico ao ser administrado concomitantemente com a sulfassalazina.

Foram também registadas interações com outros antiepiléticos, estrogénios, com a combinação trimetropim/sulfametoxazol, com o uso prolongado de corticosteroides e álcool.

Relacionados com o iodeto de potássio:

Diuréticos poupadores de potássio: a sua associação produz uma redução da eliminação renal de potássio podendo originar uma hipercaliémia grave (arritmias cardíacas) ou mesmo fatal (paragem cardíaca), sendo a existência de uma função renal diminuída um fator de predisposição para este acontecimento.

Se a administração concomitante destes fármacos for inevitável, recomenda-se a monitorização dos níveis de potássio e ajuste adequado da dose. Esta associação deve ser evitada.

Sais de lítio: a administração concomitante de sais de lítio e sais de potássio pode produzir hipotireoidismo, pelo que esta associação deve ser evitada. No entanto, se esta associação for necessária, pode-se coadministrar a hormona da tiroide para tratar os sintomas.

Fármacos antitiroideos: a associação pode produzir um efeito hipotiroideu adicional.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez:

Este medicamento está indicado para a gravidez.

Durante a gravidez existe uma necessidade aumentada de iodo, ácido fólico e vitamina B12. A administração de iodo e de preparados que contenham iodo numa dose superior às recomendadas deve ser realizada por indicação expressa do médico baseada na avaliação benefício-risco.

Dado que o iodo atravessa a barreira placentária e que o feto é sensível a doses de iodo farmacologicamente ativas, não devem ser administradas doses de iodo ao nível de miligramas.

Amamentação:

Os componentes do Folyoben passam para o leite materno. Não se dispõe de dados com suficiente evidência clínica para a sua utilização durante o aleitamento; portanto, este medicamento não está indicado no aleitamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Foram observados os seguintes efeitos indesejáveis, classificados por órgãos e sistemas e por frequências. As frequências foram definidas como pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$).

As reações adversas devidas à vitamina B12 são pouco frequentes:

Doenças gastrointestinais:

Diarreia temporária.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Urticária e erupções exantemáticas.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Reações de hipersensibilidade.

As reações adversas devidas ao ácido fólico são pouco frequentes:

Doenças gastrointestinais:

Náuseas, vômitos, distensão abdominal e flatulência.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Prurido, rash e eritema.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Reações de hipersensibilidade e mal-estar geral.

Sistema imunitário:

Frequência desconhecida: reação anafilática

As reações adversas devidas ao iodeto de potássio são pouco frequentes:

Doenças endócrinas:

Bócio;

Hipertiroidismo e Hipotiroidismo.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

Púrpura trombocitopénica trombótica.

Doenças gastrointestinais:

Náuseas e dor abdominal;

Sabor metálico e aumento da salivação.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas:

Urticária, erupções exantemáticas e angioedema.

Vasculopatias:

Vasculite;

Periarterite fatal.

Doenças do sistema imunitário:

Edema (incluindo edema facial e da glote).

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

Reações de hipersensibilidade.

Sinais e sintomas semelhantes à doença do soro: febre, artralguas, crescimento dos gânglios linfáticos e eosinofilia.

Notificação de suspeitas de reações adversas:

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P. :

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da Internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Para o ácido fólico e vitamina B12 não foram reportados problemas especiais com doses elevadas diferentes das possíveis reações adversas que se podem desenvolver. Estas substâncias podem-se classificar como substâncias ativas muito seguras com larga janela terapêutica.

Relativamente ao iodeto de potássio, se forem administradas doses altas de iodeto de potássio ou durante longos períodos de tempo, podem ocorrer manifestações de iodismo, como o sabor metálico, sensação de queimadura na boca e garganta, sensibilidade dolorosa nos dentes e gengivas, aumento da salivação, rinite, espirros e irritação ocular com inchaço das pálpebras.

Também pode ocorrer forte dor de cabeça, tosse produtiva, edema pulmonar e inchaço e sensibilização das glândulas parótidas e submaxilares. A faringe, laringe e amígdalas também podem sofrer inflamação.

Nas zonas seboreicas podem aparecer erupções acneiformes moderadas, raramente erupções graves.

A irritação gástrica é comum sempre que são ingeridas doses muito altas e pode ocorrer diarreia, por vezes com sangue.

Os sinais e sintomas do iodismo costumam desaparecer espontaneamente alguns dias após a suspensão do tratamento.

O uso de grandes doses de iodeto de potássio ou durante longos períodos de tempo pode produzir hiperplasia da glândula da tiroide, adenoma da tiroide, bócio e hipotiroidismo grave.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 11.3.3 Associação de vitaminas com sais minerais
Código ATC: B03BB51

O ácido fólico é uma vitamina do grupo B (vitamina B9). No organismo reduz-se a ácido tetrahidrofólico (THF), coenzima fundamental na biossíntese de aminoácidos e ácidos nucleicos, cuja principal função na célula consiste na sua capacidade para doar e captar unidades monocarbonadas, que se unem na sua posição 5 ou 10 do anel de pteridina. Intervém a nível de todos os tecidos e especialmente nos de multiplicação rápida.

A deficiência de ácido fólico origina uma síntese anormal de ADN em qualquer célula que tente a replicação cromossómica e a divisão. Na medula óssea, tecido com maior índice de crescimento e divisão celular, a carência de ácido fólico origina anemia macrocítica e megaloblástica.

A sua participação na biossíntese de aminoácidos e ácidos nucleicos transforma-o num fator crucial na formação do Sistema Nervoso Central, que se desenvolve nos Humanos entre os dias 15 e 18 após a conceção.

As necessidades em ácido fólico e vitamina B12 estão aumentadas na gravidez devido fundamentalmente ao crescimento dos tecidos fetais e maternos.

O ácido fólico administrado como suplemento é melhor absorvido que os folatos da dieta, assim como está atualmente plenamente aceite que a suplementação periconcepcional com ácido fólico previne o aparecimento de Defeitos do Tubo Neural (DTN), no entanto, os mecanismos biológicos deste efeito protetor não estão claramente estabelecidos. Parece estar envolvida, direta ou indiretamente, a sua participação na via metabólica da enzima metionina sintase. Esta é uma das reações principais do ciclo da metilação, durante o qual se sintetiza metionina a partir de homocisteína, por uma reação catalizada pela metionina sintase, enzima que necessita também da presença da vitamina B12 como cofator. A conversão do 5-metil tetrahidrofolato (5-metil THF) a tetrahidrofolato (THF) apenas se verifica no organismo por doação do grupo metilo à homocisteína. Através deste metabolismo homocisteína/metionina, a suplementação com ácido fólico pode reduzir os níveis de hiperhomocisteinemia.

Intervindo como cofator limitante, a carência de vitamina B12 resulta também numa falta de ativação do ácido fólico; além disso, a vitamina B12 também participa na captação de ácido fólico por parte da célula, assim como se considera que quando uma célula é primariamente deficiente em vitamina B12, será secundariamente deficiente em folato.

A vitamina B12 é necessária para a síntese de DNA e no processo de divisão celular. Também está implicada no metabolismo de lípidos, proteínas e carboidratos. Acredita-se que estas funções ocorrem através da manutenção das formas reduzidas dos grupos sulfidrilo.

É necessária para a síntese de mielina e na hematopoiese. As células de divisão rápida (células epiteliais, mieloides, medula óssea) necessitam de grandes quantidades de vitamina B12.

Assim, um efeito farmacológico de Folyoben deve-se à sua administração ser capaz de superar o bloqueio metabólico que surge nas mães com filhos que apresentam defeitos no tubo neural.

A dose de 0.4 mg de ácido fólico é a dose recomendada pelos principais Centros de Prevenção de Patologias (Estados Unidos, Reino Unido e Austrália) como ingestão diária extra para a prevenção de DTN, não ultrapassando a dose de 1 miligrama por dia, com o objetivo de não mascarar o diagnóstico de uma deficiência de vitamina B12. A dose recomendada de vitamina B12 durante a gravidez é de 0.0022 mg por dia.

Relativamente ao iodo, os efeitos deste no Homem foram caracterizados por estudos clínicos e epidemiológicos realizados em humanos. Pelo contrário, existem poucos modelos animais úteis para demonstrar estes mecanismos de ação.

O iodo é um elemento essencial para a síntese das hormonas tiroideias, tiroxina (T4) e triiodotironina (T3), constituindo 65% e 59% dos seus pesos moleculares, respetivamente. As hormonas tiroideias são necessárias durante todas as fases da vida para uma função normal do Sistema Nervoso Central (SNC), mas especialmente durante a sua etapa de desenvolvimento já que a insuficiência destas hormonas está associada a lesões e defeitos neurológicos permanentes e irreversíveis.

O iodo não é apenas o principal substrato da glândula da tiroide para a síntese das hormonas tiroideias, mas também influencia diretamente as funções tiroideias específicas, bem como a proliferação celular. A ingestão diária de iodo em zonas sem deficiência varia entre os 0.05 mg e os 1 mg diários e a função tiroideia permanece normal, sem alterações na hormona estimulante da tiroide (THS).

As concentrações altas de iodeto parecem influenciar quase todos os aspetos importantes do metabolismo do iodo pela tiroide. O iodeto possui a capacidade de limitar o seu próprio transporte.

Conhece-se bem a inibição aguda da síntese de iodotirosinas e iodotironinas pelo iodeto. Este bloqueio transitório, durante dois dias, é observado unicamente em concentrações intracelulares, mais do que extracelulares, críticas de iodeto. Com o tempo existe um "escape" deste bloqueio que se relaciona com uma redução adaptativa do transporte de iodeto e concentração intracelular diminuída deste último.

O conteúdo em iodo da glândula tiroideia está geralmente relacionado com a ingestão de iodo. Em situações em que os suplementos de iodo foram abundantes, a tiroide pode conter 10-20 mg, mas em situações de deficiência crónica de iodo, a tiroide pode conter apenas quantidades de 0.2 mg.

Assim, uma deficiência de iodo suficientemente grave pode afetar a síntese das hormonas tiroideias durante este período crítico e ocorrer hipotireoidismo e lesões cerebrais. A consequência clínica manifesta-se em atraso mental. A carência de iodo é a principal causa previsível no mundo para a lesão cerebral do feto e do lactente e do atraso do desenvolvimento psicomotor em crianças pequenas.

O efeito antibiogénico do iodeto de potássio é consequência da inibição da biossíntese das proteínas da tiroide. A ação é específica para a glândula da tiroide.

O iodo comporta-se como um modificador endócrino cujos principais efeitos diretos, no caso de ingestão excessiva de iodo, têm lugar na glândula da tiroide e sobre a regulação da produção e secreção das hormonas da tiroide.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Ácido fólico

O ácido pteroilglutâmico, forma farmacêutica comum do ácido fólico, é absorvido direta e rapidamente no jejuno, enquanto que os poliglutamatos, formas presentes nos alimentos, têm de ser hidrolizados a monoglutamatos pelas folato conjugases da mucosa intestinal antes de serem absorvidos.

O ácido pteroilglutâmico absorvido durante o transporte através da parede do intestino é reduzido a THF que atua como aceitador de diversas unidades com um único átomo de carbono, convertendo-se em formas ativas.

O THF formado é o substrato prioritário nas reações de poliglutamilização que ocorrem, para reter os folatos no interior da célula.

O ácido pteroilglutâmico é metabolizado principalmente a nível hepático onde sofre uma redução e metilação para formar o 5-metiltetrahidrofolato, o qual é cedido de novo à circulação portal.

O 5-metil THF une-se extensamente a proteínas plasmáticas e difunde-se a todos os tecidos armazenando-se principalmente no fígado e líquido cefalorraquidiano sob a forma de derivados poliglutamatos.

A concentração plasmática máxima é obtida 30-60 minutos após a administração oral.

Existe uma circulação enterohepática dos folatos, fundamental para manter a sua homeostase, de tal forma que o metiltetrahidrofolato do fígado é libertado maioritariamente na biliar alcançando de novo o intestino grosso onde será reabsorvido.

Depois de entrar nas células, o 5-metil THF atua como dador de metilo ao cedê-lo à homocisteína na síntese da metionina.

O ácido fólico é excretado fundamentalmente por via fecal ou urinária.

Através da urina, são eliminados entre 0.004 e 0.005 mg diários sob a forma de ácido fólico, 10-formiltetrahidrofolato e 5-metiltetrahidrofolato. Um aumento na ingestão de folatos leva a um aumento proporcional da excreção urinária.

Nas fezes aparecem folatos da dieta não absorvidos, da secreção biliar e da síntese pelas bactérias intestinais. Parte dos folatos excretados pela biliar são de novo reabsorvidos estabelecendo-se um ciclo enterohepático.

O folato também é armazenado no leite materno.

Vitamina B12

A absorção da vitamina B12 dietética é comparável com a absorção da vitamina B12 sob a forma cristalina.

A vitamina B12 apenas pode ser absorvida quando se une ao fator intrínseco (FI), uma mucoproteína secretada pelas células parietais do estômago. A quantidade de FI presente no estômago é um fator limitante da absorção de vitamina B12, independentemente da origem da vitamina ou da quantidade ingerida.

Este complexo é absorvido por um recetor específico no íleo; a união a este recetor facilita a entrada do complexo nas células entéricas, dentro da célula, o fator intrínseco degrada-se e a cobalamina é liberta, unindo-se à transcobalamina II a qual a transporta à circulação portal.

A transcobalamina I parece funcionar como armazém da vitamina com uma longa vida média de 7 a 10 dias e parece não estar envolvida na captação tecidual ou no transporte intertecidual da vitamina. A transcobalamina III é rapidamente eliminada

pelo fígado com uma vida média de 5 minutos, e parece fornecer um mecanismo para devolver vitamina B12 e os seus metabolitos dos tecidos periféricos ao fígado, que é o órgão fundamental de armazenamento.

A concentração plasmática é alcançada em 8-12 horas.

Tal como o ácido fólico, a vitamina B12 sofre recirculação enterohepática intensa.

A vida média desta vitamina é aproximadamente de 6 dias.

Parte da dose administrada é excretada pela urina durante as 8 primeiras horas, ainda que a maior parte seja eliminada por via biliar.

25% da mesma é eliminada por via fecal.

A vitamina B12 atravessa a placenta e é excretada no leite materno.

Iodeto de potássio

O iodo é rapidamente absorvido. Considera-se que a absorção gastrointestinal do iodo é de aproximadamente 100% após a ingestão de sais de iodo solúveis em água como o iodeto de potássio. Ainda não se conhece o mecanismo pelo qual o iodo é absorvido através do trato gastrointestinal.

Uma vez absorvido, é rapidamente distribuído através do líquido extracelular. Atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno.

O iodo também se distribui a outros tecidos humanos para além da tiroide, os que acumulam iodo, como a glândula mamária, as glândulas salivares e a mucosa gástrica.

É eliminado principalmente pela urina e em pequenas quantidades pela saliva, leite, suor, bÍlis e fezes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não indicam riscos adicionais aos já referidos em outras secções do RCM que sejam relevantes para a utilização do medicamento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada 110 mesh, celulose microcristalina, amido glicolato de sódio sem glúten, estearato de cálcio, citrato trissódico, ácido cítrico e maltodextrinas.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não necessita de precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagens com 14, 20, 28, 56 e 60 comprimidos acondicionados em blister de PVC-PVDC/Alumínio.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Italfarmaco, Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Dom António Ribeiro, nº 9
1495-049 Algés
Portugal

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

Nº de registo: 5447446 - Embalagem de 14 unidades

Nº de registo: 5447453 - Embalagem de 20 unidades

Nº de registo: 5447461 - Embalagem de 28 unidades

Nº de registo: 5447479 - Embalagem de 56 unidades

Nº de registo: 5447503 - Embalagem de 60 unidades

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

Data da primeira autorização: 19 de março de 2012

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO