

## Femme

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

comprimidos revestidos  
polivitamínico e poliminerais

## BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

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

### I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**FEMME**

**polivitamínico e poliminerais**

Comprimidos revestidos: frasco com 30 unidades

**USO ORAL**

**USO ADULTO**

### COMPOSIÇÃO

### II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

Cada comprimido revestido contém:

retinol (vit. A) .....	5000	UI
colecalfiferol (vit. D <sub>3</sub> ) .....	400	UI
ácido ascórbico (vit. C) .....	100	mg
ácido fólico .....	1	mg
acetato de racealfatocoferol (vit. E) .....	30	UI
biotina .....	30	mcg
cloridrato de piridoxina (vit. B <sub>6</sub> ) .....	10	mg
cianocobalamina (vit. B <sub>12</sub> ) .....	3	mcg
nicotinamida .....	20	mg
riboflavina (vit. B <sub>2</sub> ) .....	2	mg
nitrito de tiamina (vit. B <sub>1</sub> ) .....	1,5	mg
ácido pantotênico (como pantotenato de cálcio) .....	10	mg
romo (como cloreto crômico) .....	25	mcg
cálcio (como carbonato de cálcio) .....	250	mg
ferro (como fumarato ferroso) .....	30	mg
magnésio (como óxido de magnésio) .....	100	mg
manganês (como sulfato de manganês) .....	5	mg
zinco (como óxido de zinco) .....	25	mg
iodo (como iodeto de potássio) .....	150	mcg
cobre (como óxido cúprico) .....	2	mg

*Excipientes:* dióxido de silício, celulose microcristalina, estearato de magnésio, povidona, crospovidona, etilcelulose, hipromelose, petrolato líquido, laurilsulfato de sódio, macrogol, dióxido de titânio, talco, corante vermelho FDC nº. 3 e óxido de ferro vermelho.

### INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

#### INDICAÇÕES

FEMME é um suplemento vitamínico e mineral indicado em períodos de convalescença, gestação e aleitamento.

Sua formulação, através de seus componentes, fornece todos os elementos vitamínicos e minerais em quantidades adequadas para serem associados à dieta alimentar.

#### 1. RESULTADOS DE EFICÁCIA

##### Ferro

Poucas mulheres possuem reservas de ferro para suprir as necessidades na gravidez. Os estudos demonstraram que a suplementação de ferro é uma maneira de compensar a consequência do déficit desse mineral.<sup>1</sup>

Prezioli e colaboradores demonstraram que a prevalência de anemia caiu significativamente durante o último trimestre da gravidez em um grupo de mulheres suplementado com ferro e permaneceu constante no grupo tratado com placebo. Três meses depois do parto, a prevalência de anemia era maior no grupo que recebeu placebo.

Em outro estudo, Eskeland e colaboradores concluíram que 27 mg de ferro elementar com um componente heme, ingerido diariamente durante a segunda metade da gravidez é suficiente para prevenir a depleção de ferro pós – parto que ocorre na maioria das mulheres.

## **Ácido fólico**

Em 1993, um estudo caso-controle, observou que o risco relativo para o uso de polivitamínicos contendo 400 mcg de ácido fólico foi de 0,4 (IC95% 0,2-0,6) para ocorrência de Defeitos de Tubo Neural (DTN) no concepto, se comparado com o grupo que não fez suplementação no período periconcepcional. Também foi constatado um declínio dose-dependente da suplementação de ácido fólico para o risco de DTN, de acordo com o quintil de ingestão (P = 0,02). Os achados desse estudo permitiram determinar que doses diárias de ácido fólico no período periconcepcional reduzem o risco de DTN em aproximadamente 60%.

Em meta-análise realizada, buscou-se associação de fendas orais e suplementação com ácido fólico durante a gravidez. Em 5 estudos prospectivos analisados, o risco relativo para fendas labial e palatina foi de 0,51 (IC95% 0,32-0,95), para fenda palatina isolada o RR foi de 1,19 (IC95% 0,43-3,28) e para todas as combinações de fendas orais o RR foi de 0,55 (IC95% 0,32-0,95) nas gestantes que suplementaram ácido fólico. Em 12 estudos caso-controle analisados, o risco relativo para fendas labial e palatina foi de 0,77 (IC95% 0,65-0,90), para fenda palatina isolada o RR foi de 0,80 (IC95% 0,69-0,93) e para todas as combinações de fendas orais o RR foi de 0,78 (IC95% 0,71-0,85). Os achados dessa meta-análise confirmaram a hipótese de que o ácido fólico é eficaz na prevenção de fendas orais durante a gravidez.

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.

O ácido fólico é utilizado e recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como preventivo dos Defeitos do Tubo Neural (DTN). O período recomendado é pelo menos três meses antes da concepção.

## **Vitamina A**

Estudos indicam que a quantidade de vitamina A no leite materno está diretamente relacionada à ingestão materna diária. Suplementos de vitamina A podem aumentar as concentrações dessa vitamina no leite materno. A suplementação com vitamina A protege contra partos prematuros e também contra o risco de displasia pulmonar.

## **Vitamina C**

O ácido ascórbico é essencial em grande número de processos químicos no organismo. Além da síntese de colágeno, o ácido ascórbico é necessário para a manutenção de várias estruturas vasculares. Por isso sua deficiência pode resultar no desenvolvimento de lesões placentárias como necrose da decídua basal marginal e infiltração da placenta, geralmente observada no descolamento prematuro de placenta. Estudo demonstrou que os níveis maternos e fetais de ácido ascórbico nos casos de descolamento prematuro de placenta foram considerados abaixo do normal. Wideman e Baird demonstraram que a incidência de rotura prematura de membranas ovulares e de parto prematuro são maiores em mulheres que apresentam baixos níveis plasmáticos de ácido ascórbico. Também foram encontrados baixos níveis de suprimento de ácido ascórbico fetal em pacientes com esse quadro.

## **Vitamina E**

Estudo revelou que os níveis séricos maternos de vitamina E no parto eram significativamente mais baixos em mulheres que deram a luz a crianças de baixo peso que em mulheres com gravidez normal. Foi estabelecido que crianças prematuras podem desenvolver anemia hemolítica devido à deficiência de vitamina E.<sup>9</sup> A suplementação da vitamina E está associada à aumento da resistência a hemólise de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

## **Vitamina B1**

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

## **Vitamina B2**

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

## **Vitamina B6**

A incidência de náuseas e vômitos na gravidez é alta, e apesar da sua etiologia não 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**

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.

## **Polivitamínicos e Poliminerais**

Um estudo populacional, caso-controle foi realizado para avaliar os efeitos do uso de multivitaminas sobre o risco de defeitos no tubo neural, com 158 crianças com malformações e 3026 sem alterações. As mães que relataram o uso periconcepcional de multivitaminas tiveram risco 43% menor de terem bebês com defeitos no tubo neural do que as mães que relataram a não utilização.

Os efeitos da suplementação de vitaminas no conteúdo do leite materno foram estudados por Deodhar et al. A relação positiva entre a dieta e os níveis de vitaminas no leite de mulheres que estão amamentando foram feitas a partir de estudos transversais. A suplementação de vitamina oral foi administrada em mulheres que estavam entre o primeiro e o terceiro mês de lactação quando suas dietas eram extremamente inadequadas. Os efeitos benéficos foram obtidos em seis das nove mulheres estudadas, a suplementação foi inicialmente em baixos níveis aumentando gradativamente até níveis adicionais recomendados. Apesar do efeito benéfico, poucos estudos sugerem a suplementação prolongada.

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.

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.

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.

Werler MM, et al. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993;269(10):1257-1261.

- Charles DHM, et al. Folic acid supplements in pregnancy and birth outcome: re-analysis of a large randomised controlled trial and update of Cochrane review. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2005;19:112-124.
- Bukowski R, et al. Preconceptional folate supplementation and the risk of spontaneous preterm birth: a cohort study. *PLoS Medicine* 2009;6
- Unnderwood, B.A.. Maternal vitamin A status and importance in infancy and early childhood. *Am J Clin Nutr*, 59(suppl): 517-524, 1994.
- Berger, H.. *Vitamins and Minerals in Pregnancy and Lactation*. Nestlé Nutrition Workshop Series. Nestec Ltd., Vevey/Raven Pres Ltd., New York, vol. 16, 1988.
- Mindell E. *Vitaminas: Guia prático das propriedades e aplicações*. São Paulo, Editora Melhoramentos, 1996.
- Tamura, T. et al. Serum concentrations of zinc, folate, Vitamin A and E, and patients, and their relationships to pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand*, suppl. 76(156): 63-70, 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.
- 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.
- 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.
- Deodhar AD, et al. *Studies on Human Lactation. Part III.Effect of Dietary Vitamin Supplementation on Vitamin Contentes of Breast Milk*. *Acta Pediatrics* 53: 42-48, 1964.

## 2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FEMME pela sua excelente tolerabilidade gástrica pode ser administrado independentemente das refeições, sem que haja qualquer prejuízo da absorção do ferro que pudesse ser desencadeada pela presença de alimentos no trato digestivo.

O retinol é necessário para o crescimento ósseo, reprodução e desenvolvimento embrionário. Após ser convertido em retinil fosfato nos tecidos epiteliais, participa como derivado glicosilado na mediação da transferência da manose para glicoproteínas específicas, que são responsáveis pela manutenção, regulação da adesividade e pelo crescimento do tecido epitelial. Participa também como cofator de várias reações bioquímicas como na síntese de mucopolissacarídeos, ativação de sulfato, desidrogenação de hidroxiesteróides, síntese de colesterol, desmetilação microssomial hepática e hidroxilação de substâncias. O retinol é rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal sadio e por ser lipossolúvel, a absorção exige a presença de sais biliares, lipase pancreática e gordura dietética. Menos de 5% ligam-se à lipoproteína no sangue (normal). A concentração sérica normal é de 80 a 300 UI/ml. O retinol é armazenado (primariamente como palmitato) no fígado. É mobilizado dos depósitos hepáticos e transportado no plasma na forma retinol-proteína ligante; sofre biotransformação hepática e é excretado principalmente na bile ligado a um glicuronídeo e pequena porção pelos rins.

O colecalciferol é um regulador positivo na homeostase do cálcio e afeta o metabolismo do fosfato de forma semelhante ao do cálcio, sendo que estes dois íons são essenciais para a atividade neuromuscular normal, mineralização óssea e várias outras funções cálcio-dependentes. A sua meia-vida plasmática é de três a seis horas e o início de ação hipercalcêmica é de duas a seis horas, quando tomado por via oral. O colecalciferol é eliminado pela via biliar/renal.

O ácido ascórbico participa da conversão da prolina e lisina em hidroxiprolina e hidroxilisina, respectivamente, que são responsáveis pela formação da síntese do colágeno, da conversão do ácido fólico em ácido folínico e da hidroxilação da dopamina em norepinefrina. É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal e sua absorção pode ser reduzida com doses altas. A sua ligação às proteínas é baixa (25%) e está presente no plasma e nas células, sendo que concentrações mais elevadas encontram-se no tecido glandular.

O ácido ascórbico sofre biotransformação hepática, sendo reversivelmente oxidado a ácido desidroascórbico; parte é biotransformada em ácido 2-sulfato-ascórbico, que é inativo, e em ácido oxálico. O ácido ascórbico atravessa a barreira placentária, é excretado pelo leite materno e eliminado pela urina, a maior parte na forma de metabólitos. É removível por hemodiálise.

O ácido fólico tem funções específicas no metabolismo intracelular, onde converte homocisteína em metionina e serina em glicina. Participa da síntese de timidilato, que é importante na síntese do DNA e também do metabolismo da histidina, que age na conversão para o ácido glutâmico e da síntese das purinas. É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, principalmente na parte superior do duodeno e jejuno. O ácido fólico administrado terapeuticamente entra na circulação portal, amplamente inalterado, uma vez que é um substrato pobre para a redução pela di-hidrofolato redutase. É convertido à forma

metabolicamente ativa 5-metiltetraidrofolato no plasma e no fígado. O local principal de armazenamento do folato é o fígado. Os metabólitos do folato são eliminados na urina e o folato, excedente às necessidades orgânicas, é excretado inalterado na urina. O folato é distribuído no leite materno e é removido por hemodiálise.

O acetato de tocoferol exerce uma importante função antioxidante e protetora das células, que se estende aos eritrócitos, impedindo a sua hemólise e atua também como carreadora de elétrons. Pode facilitar a absorção, o armazenamento hepático e a utilização do retinol. Cerca de 20% a 80% do acetato de tocoferol são absorvidos do trato gastrointestinal; a absorção se processa com maior eficiência na presença de sais biliares, gordura dietética e função pancreática normal. O acetato de tocoferol liga-se a beta-lipoproteínas no sangue e armazena-se em todos os tecidos orgânicos, especialmente nos tecidos adiposos. Sofre biotransformação hepática e é excretado pelo leite materno e eliminado principalmente pela bile; parte é excretada pela urina.

Nos tecidos humanos, a biotina é um cofator para a carboxilação enzimática de quatro substratos: piruvato, acetil coenzima A (CoA), propionil CoA e beta-metilcrotonil CoA. Exerce um papel importante tanto no metabolismo dos carboidratos como dos lipídeos. A biotina ingerida é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e aparece na urina, predominantemente na forma de biotina intacta, e em quantidades menores como os metabólitos bis-norbiotina e sulfóxido de biotina. Os mamíferos são incapazes de degradar o sistema do anel da biotina.

O cloridrato de piridoxina, sob a forma de coenzima fosfato de piridoxal, exerce papel importante em várias transformações metabólicas de aminoácidos e participa de algumas etapas do metabolismo do triptofano. É rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal, principalmente do jejuno, exceto em síndromes de má-absorção e não se liga às proteínas plasmáticas. Armazena-se principalmente no fígado, com quantidades menores no músculo e no cérebro. Sofre biotransformação hepática, degradando-se a ácido 4-piridóxico. O cloridrato de piridoxina é eliminado pela urina, quase que inteiramente como metabólitos e o excesso, é excretado na forma íntegra. É removível por hemodiálise.

A cianocobalamina participa do metabolismo lipídico, glicídico e protéico. Através das suas coenzimas, metilcobalamina e 5-desoxiadenosilcobalamina, participa das reações de transmetilação como da formação de metionina, a partir da homocisteína e é essencial para a manutenção da bainha de mielina no sistema nervoso central. A cianocobalamina liga-se a um fator intrínseco, uma glicoproteína secretada pela mucosa gástrica, sendo então ativamente absorvida do trato gastrointestinal.

A cianocobalamina liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas específicas chamadas transcobalaminas; a transcobalamina II parece estar envolvida no rápido transporte das cobalaminas aos tecidos. É armazenada no fígado, excretada na bile e passa por extensiva reciclagem entero-hepática; a excreção urinária, contudo, é responsável por somente uma pequena fração na redução dos depósitos orgânicos totais adquiridos por meios dietéticos.

A cianocobalamina se difunde através da placenta e também aparece no leite materno.

A nicotinamida tem papel importante para uma ampla variedade de proteínas que catalisam reações de oxirredução, essenciais 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.

A riboflavina através de suas formas ativas FAD e FMN, atua no metabolismo como coenzima, para 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 é armazenada no fígado, baço, rins e coração. A ligação a proteínas é moderada (60%). A riboflavina sofre biotransformação, resultando em flavina mononucleotídeo na mucosa intestinal; este, no fígado, se converte em flavina adenina dinucleotídeo. 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.

O nitrato de tiamina tem como metabólito ativo o pirofosfato de tiamina, que age no metabolismo dos carboidratos como uma coenzima na descarboxilação dos alfa-cetoácidos como piruvato e alfa-cetoglutarato e na utilização da pentose no desvio da hexose monofosfato. É rapidamente absorvido 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 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.

O pantotenato de cálcio participa de reações enzimáticas importantes no metabolismo oxidativo dos carboidratos, gliconeogênese, síntese e degradação de ácidos graxos e síntese de esteróides como hormônios esteróides e porfirinas. É absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, exceto em síndromes de má-absorção. O pantotenato de cálcio distribui-se nos tecidos orgânicos, principalmente na forma de coenzima A, concentrando-se mais no fígado, glândulas adrenais, coração e rins. Não sofre biotransformação e é excretado principalmente (70%) pela urina, na forma íntegra; 30% são eliminados pelas fezes.

O cromo é pouco absorvido por via oral: os sais inorgânicos têm absorção oral entre 0,5 e 1%, mas formas farmacêuticas contendo o cromo na forma quelada possuem maior absorção. A taxa de ligação protéica é de 10 a 17%. A excreção é primariamente renal com pequenas quantidades excretadas na bile. O cálcio é essencial para a integridade funcional dos nervos e músculos, onde tem a maior influência sobre a excitabilidade. É necessário para a função cardíaca, para a manutenção da integridade das membranas e para a coagulação sanguínea. Possui três fatores endócrinos que controlam seu metabolismo: hormônio paratireoideano (HPT), calcitonina e vitamina D. As necessidades de cálcio são de 200 a 2.500 mg/dia. A ingestão de grandes quantidades de sais de cálcio não causa por si mesma hipercalcemia, exceto em pacientes que têm hipotireoidismo. A concentração plasmática de cálcio, em média, é cerca de 2,5 mM (5,0 mEq/l; 10 mg/dl), entretanto, isto representa cerca de 40% do cálcio plasmático que se encontra ligado às proteínas, principalmente à albumina; cerca de um décimo é difusível, mas ligado a outros ânions e a fração restante representa o cálcio iônico difusível. O carbonato de cálcio é convertido a cloreto de cálcio pelo ácido gástrico.

Sua absorção ocorre nos segmentos mais proximais do intestino delgado; um terço do cálcio ingerido é absorvido através da forma ionizável e sua absorção é carregada por uma proteína de ligação. O cálcio é secretado no trato gastrointestinal, saliva, bile e suco pancreático, que concomitantemente com o cálcio não absorvido, é excretado pelas fezes.

O ferro é um elemento fundamental no transporte de oxigênio aos tecidos. O ferro é irregular e incompletamente absorvido pelo trato gastrointestinal, sendo os locais principais da absorção, o duodeno e o jejuno. A absorção é auxiliada pela secreção ácida do estômago e por alguns ácidos dietéticos (tais como o ácido ascórbico) e é mais rapidamente afetada quando o ferro está no estado ferroso ou é 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 a transferrina e é transportada à medula óssea onde é incorporada na hemoglobina; o remanescente fica contido dentro das formas de armazenamento, ferritina ou hemossiderina, ou como mioglobina, com quantidades menores, encontradas nas enzimas contendo o complexo heme ou no plasma ligadas à transferrina, que é responsável pela troca interna de ferro. O fluxo de ferro através do plasma resulta em um total de 30 a 40 mg/dia, ou seja, 0,46 mg/kg que se encontra nesta 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.

O magnésio atua como ativador das enzimas do metabolismo dos açúcares e das gorduras. Aproximadamente 50% deste magnésio são encontrados no osso, 45% ocorrem como cátion intracelular e 5% encontram-se no líquido extracelular. Atua no transporte de íons através das membranas dos eritrócitos, reduz a excitabilidade dos nervos e músculos e mantém o ritmo cardíaco normal.

Fisiologicamente, o magnésio participa de todas as reações que envolvem transferência de fosfato, que utilizam o trifosfato de adenosina (ATP) como substrato. A ligação do RNA mensageiro (RNAm) aos ribossomos é dependente do magnésio, bem como a integridade funcional das subunidades dos ribossomos. No sistema nervoso central, está relacionado com os estados de flacidez e alguns distúrbios neuropsíquicos. No sistema musculoesquelético, reduz a sensibilidade da placa motora à acetilcolina aplicada e reduz a amplitude do potencial da placa motora. No sistema cardiovascular, seu excesso causa alteração dos traçados de eletrocardiogramas. Um terço do total ingerido de magnésio é absorvido na parte superior do intestino delgado através do processo de transporte ativo após administração oral e mesmo os sais de magnésio solúveis são geralmente muito lentamente absorvidos. No plasma, cerca de 25 a 30% de magnésio se ligam às proteínas. De 3 a 5% dos sais de magnésio administrados oralmente são eliminados na urina (fração absorvida) e nas fezes (fração não absorvida). Pequenas quantidades são distribuídas no leite materno e o magnésio atravessa a placenta.

A absorção do manganês pelo trato gastrointestinal é variável, variando de 3 a 50%. Na circulação, o manganês se liga à transmanganina, uma beta-1-globulina. O manganês é armazenado no cérebro, rins, pâncreas e fígado. É excretado na bile e passa pela circulação entero-hepática.

O zinco é componente de vários sistemas enzimáticos e hormonais, com atividade no metabolismo dos ácidos nucléicos e proteínas, sendo fundamental nos tecidos com alta taxa de reprodução celular como a pele, ossos, gônadas e medula óssea. As principais funções do zinco são o metabolismo dos carboidratos,

estimular a síntese e o metabolismo protéico, melhorar a resistência ao esforço e aumentar a força muscular. O zinco é absorvido incompletamente pelo trato gastrointestinal, e a absorção é reduzida na presença de alguns constituintes dietéticos, tais como: os fitatos. A regulação da sua absorção ocorre no fígado, onde se liga à metalotionina, que é uma proteína fixadora de metais.

A carência ou não do zinco influencia a regulação de sua absorção. Cerca de 60% do zinco são transportados no plasma, ligados à albumina e o restante liga-se à alfa-2-macroglobulina e à transferrina. O zinco é distribuído por todo o organismo com as concentrações mais elevadas encontradas no músculo, osso, pele e fluidos prostáticos. É primariamente excretado nas fezes e a regulação das perdas fecais é importante na homeostase do zinco. Pequenas quantidades são eliminadas na urina e na perspiração. O zinco é excretado no leite materno.

O iodo é indispensável ao funcionamento normal da glândula tireóide, sendo componente da tiroxina e seus precursores. A ação do iodeto é de antagonizar a capacidade tanto da tirotropina quanto do AMP cíclico, estimulando a endocitose do colóide, a proteólise e a secreção do hormônio. Possui uma boa ação fluidificante de secreções brônquicas. Quando tomado através de preparações orais (que são convertidas a iodetos), estes são capturados pela glândula tireóide. Os iodetos não absorvidos pela tireóide são excretados, principalmente na urina, com quantidades menores, aparecendo nas fezes, saliva e suor. Atravessam a placenta e são distribuídos no leite materno.

O cobre é um elemento químico que participa da composição de várias enzimas. Exerce papel importante na oxidação do ferro e aumenta a resistência do colágeno. Através do envolvimento de enzimas contendo cobre, também tem papel na produção de energia mitocondrial, proteção contra antioxidantes e síntese da melanina e das catecolaminas. De 25 a 60% do cobre da dieta são absorvidos. Sua absorção ocorre no estômago, porém é máxima no intestino delgado através de transporte ativo e difusão passiva e é regulada pela deficiência ou não do mesmo. De 90 a 95% do cobre ligam-se à ceruloplasmina, 1 a 2 % ligam-se a aminoácidos e o restante à albumina. Sofre biotransformação hepática e sua excreção é principalmente biliar, com pequenas quantidades excretadas na urina e no suor.

### 3. CONTRAINDICAÇÕES

FEMME é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula. Também é contraindicado em pacientes portadores de úlcera péptica e doenças hepáticas.

### 4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O ácido fólico pode corrigir parcialmente o dano hematológico devido à deficiência de vitamina B<sub>12</sub> da anemia perniciosa, enquanto progride o dano neurológico associado. Em raros casos, tem sido reportada hipersensibilidade alérgica após a administração de ácido fólico.

O ácido ascórbico pode proporcionar um aumento da formação de cristais urinários. Portanto, os pacientes com deficiência de filtração renal deverão evitar uma possível nefrolitíase.

O ácido ascórbico foi associado à hemólise em pessoas com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. Pode ocorrer aumento dos níveis glicêmicos em tratamentos prolongados e em altas doses. A deficiência de cianocobalamina poderá mascarar a deficiência de ácido fólico e vice-versa. Quando as concentrações da cianocobalamina são inadequadas, ocorre uma alteração no metiltetraidrofolato, causando deficiência funcional do ácido fólico intracelular, determinando a deficiência da cianocobalamina.

Categoria de risco na gravidez: D.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

### 5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

#### **Interações medicamento/ medicamento, com ácido fólico**

**Medicamentos:** barbitúricos (fenobarbital, fenitoína).

**Efeito da Interação:** diminuição da concentração plasmática de ácido fólico e diminuição dos efeitos dos barbitúricos.

**Medicamentos:** metrotexato, nitrofurantoina.

**Efeito da Interação:** diminuição da concentração plasmática de ácido fólico.

**Medicamentos:** primidona.

**Efeito da Interação:** diminuição da concentração plasmática de ácido fólico e diminuição dos efeitos da primidona.

**Medicamento:** pirimetamina.

**Efeito da Interação:** perda da eficácia da pirimetamina.



## **Interação ácido fólico/ substância química**

**Substância:** álcool

**Efeito da Interação:** diminui a concentração plasmática de ácido fólico.

## **Interações medicamento/ medicamento, com ferro**

**Medicamento:** ácido aceto hidroxamicos e demeclociclina.

**Efeito da interação:** diminuição do ácido acetato e da eficácia do ferro.

**Medicamento:** ciprofloxacino, ibandronato, levofloxacino, levodopa, carbidopa, lomefloxacina, metildopa, minociclina, norfloxacino, ofloxacino, penicilinas.

**Efeito da interação:** possível diminuição da eficácia desses medicamentos

**Medicamentos:** doxiciclina, pantoprazol, tetraciclina.

**Efeito da interação:** diminuição da absorção de ambos.

**Medicamentos:** esomeprazol, omeprazol, rolitetraciclina.

**Efeito da interação:** redução da biodisponibilidade do ferro.

**Medicamentos:** antiácidos, gemifloxacina, zinco, levotiroxina.

**Efeito da interação:** redução da absorção dos medicamentos acima.

**Medicamentos:** contendo sais de alumínio, magnésio ou bicarbonato.

**Efeito da interação:** diminuição da eficácia do ferro.

## **Interações medicamento/ alimento, com ferro**

**Alimento:** laticínios.

**Efeito da interação:** diminuição da biodisponibilidade do ferro.

**Alimentos:** que contenham ácido cítrico.

**Efeito da interação:** aumento da absorção do ferro.

**Alimentos:** proteína de soja e soja

**Efeitos na interação:** diminuição da absorção do ferro.

## **Interações medicamento/medicamento, com vitamina A**

**Medicamentos:** colestiramina, neomicina, sulcrafatos.

**Efeito da Interação:** redução da absorção intestinal de vitamina A.

**Medicamentos:** anticoagulantes.

**Efeito da Interação:** altas doses de vitamina A podem induzir a hipoprotrombinemia.

**Medicamento:** retinóides.

**Efeito da Interação:** adição dos sintomas tóxicos.

## **Interações medicamento/alimentos, com vitamina A**

**Alimentos:** que contenham ferro e vitamina C.

**Efeito da Interação:** altas doses de vitamina A reduzem a concentração plasmática das substâncias citadas acima.

**Alimentos:** que contenham vitamina E.

**Efeito da Interação:** altas doses de vitamina A aumentam a necessidade de Vitamina E.

**Alimentos:** que contenham vitamina K.

**Efeito da Interação:** concorre com a vitamina A, podendo induzir a hipotrombinemia.

## **Interações medicamento/medicamento, com vitamina B6**

**Medicamentos:** hidralazina, isoniazida, penicilinas.

**Efeito da Interação:** antagonista da vitamina B6.

**Medicamentos:** estrogênios, teofilina.

**Efeito da Interação:** pode aumentar a necessidade de vitamina B6.

**Medicamento:** levodopa.

**Efeito da Interação:** efeitos da levodopa são revertidos pela piridoxina.

## **Interação vitamina B6/ substância química**

**Substância:** álcool.

**Efeito da Interação:** aumenta a concentração plasmática de vitamina B6.

## **Interações medicamento/medicamento, com vitamina B2**

**Medicamentos:** barbitúricos, contraceptivos orais.

**Efeito da interação:** uso prolongado pode induzir a deficiência de riboflavina.

**Medicamentos:** fenotiazinas, antidepressivos tricíclicos.

**Efeito da Interação:** pode aumentar a necessidade de riboflavina (vitamina B2).

**Medicamentos:** probenecida.

**Efeito da Interação:** reduz a absorção gastrointestinal e excreção urinária.

#### **Interação vitamina B2/substância química**

**Substância:** álcool.

**Efeito da Interação:** doses excessivas de álcool induzem a deficiência de riboflavina.

#### **Interações medicamento/medicamento, com vitamina C**

**Medicamento:** ácido acetilsalicílico (AAS).

**Efeito da interação:** redução da absorção do ácido ascórbico em cerca de um terço.

**Medicamento:** antiácidos contendo alumínio.

**Efeito da interação:** pode ocorrer maior absorção deste componente do antiácido, determinando aumento dos níveis sanguíneos do mesmo.

#### **Interações medicamento/medicamento, com ácido pantotênico**

**Medicamento:** contraceptivos orais.

**Efeito da Interação:** podem aumentar a necessidade de ácido pantotênico.

#### **Interação medicamento/substância química**

**Substância:** álcool.

**Efeito da interação:** pode aumentar a necessidade de ácido pantotênico.

#### **Interações medicamento/medicamento, com magnésio**

**Medicamentos:** diuréticos de alça, diurético tiazídicos.

**Efeito da Interação:** aumentam a excreção de magnésio.

**Medicamentos:** quinolonas, tetraciclina.

**Efeito da Interação:** podem ter sua absorção reduzida.

#### **Interação medicamento/substância química**

**Substância:** álcool.

**Efeito da Interação:** doses excessivas de álcool podem aumentar a excreção renal de magnésio.

#### **Interações medicamento/medicamento, com biotina**

**Medicamentos:** anticoagulante, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona.

**Efeito da interação:** podem aumentar a necessidade de biotina.

#### **Interações medicamento/medicamento, com cromo**

**Medicamento:** insulina.

**Efeito da interação:** pode reduzir a necessidade de insulina em pacientes diabéticos.

**Medicamento:** hipoglicemiantes orais.

**Efeito da interação:** podem ter o efeito hipoglicemiante potencializado.

Os demais componentes dessa formulação não apresentam interações significativas.

## **6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

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.**

Femme é um comprimido revestido, oblongo, róseo com face lisa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **7. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Um comprimido por dia ou segundo orientação médica.

FEMME deve ser administrado quando a gravidez já estiver iniciada, na dose de um comprimido ao dia, via oral, de preferência pela manhã, por toda gestação e durante o período de amamentação. Em casos de intolerância gástrica deve ser ingerido durante ou após a principal refeição.

Quando utilizado no período antes da gravidez, FEMME deve ser tomado pelo menos três meses antes da possível gestação na dose de um comprimido ao dia via oral pela manhã, podendo durar por todo o período da gravidez e lactação.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 8. REAÇÕES ADVERSAS

### Reações adversas relacionadas ao ácido fólico

**Efeitos dermatológicos:** reações alérgicas (prurido, eritema e urticária)

**Efeitos gastrointestinais:** distúrbios gastrintestinais incluindo náuseas, distensão abdominal, desconforto, flatulência e gosto amargo na boca.

**Efeitos neurológicos:** mudanças no estado mental, distúrbios do sono, mal estar, irritabilidade, excitabilidade, hiperatividade, exacerbação do comportamento psicótico em pacientes tratados com haloperidol, exacerbação da frequência e severidade de crises convulsivas.

### Reações adversas relacionadas ao ferro

**Efeitos cardiovasculares:** hipertensão (13%), dor torácica generalizada (10%), edema (5%), taquicardia (5%) e hipotensão (36%).

**Efeitos dermatológicos:** prurido (6%), erupção maculopapular eritematosa.

**Efeitos endócrinos/metabólicos:** hipercalemia (6%).

**Efeitos gastrointestinais:** intolerância gastrintestinal (10%) com náuseas, distensão abdominal, constipação, diarreia, anorexia e pirose.

As preparações orais com ferro devem ser utilizadas com precaução em pacientes com hemorragias digestivas.

**Efeitos hematológicos:** eritrócitos anormais (11%).

**Efeitos musculares:** câimbras (23%).

**Efeitos neurológicos:** tonturas (13%), parestesias (6%), cefaleia (7%), e síncope (6%).

**Efeitos respiratórios:** dispneia (11%), tosse (6%), infecções respiratórias (6%).

### Reações adversas relacionadas à vitamina A

As reações adversas associadas ao uso de vitamina A geralmente ocorrem com doses elevadas por longo período de tratamento.

**Toxicidade aguda:** os sinais e sintomas podem ocorrer após administração de uma única superdosagem sendo transitórios. Dor de cabeça severa (devido à pressão intracraniana), feridas na boca, sangramento nas gengivas, vômitos, tonturas, hepatomegalia, irritabilidade. Em crianças pode ocorrer abaulamento da fontanela.

**Toxicidade crônica:** pele seca, prurido, eritema, descamação na pele, dermatites, feridas na pele, escaras na pele, fissura nos lábios, distúrbios do crescimento do cabelo, dor nos ossos, cefaleia, fadiga, irritabilidade, insônia, anorexia, náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso, hepatomegalia, hepatotoxicidade e aumento da pressão intracraniana.

### Reações adversas relacionadas a vitamina B6

Foram relatados neuropatia, dormência/ formigamento dos pés e mãos, perda dos reflexos dos membros, reflexos dos tendões prejudicados ou ausentes, fotosensibilidade, tonturas, náuseas e exacerbação da acne em doses elevadas.

### Reações adversas relacionadas ao ácido pantotênico

Diarreia ocasional tem sido relatada.

### Reações adversas relacionadas ao iodo

Doses excessivas não devem ser utilizadas. (pode resultar em função anormal da tireoide na criança). Há risco de hipercalemia com o uso prolongado de doses altas.

Reações de hipersensibilidade incluindo dor de cabeça, feridas, inchaço dos lábios, garganta e língua, artralgia têm sido relatadas.

**REAÇÕES MUITO COMUNS (> 1/10):** hipertensão, dor torácica generalizada, edema, taquicardia, hipotensão, prurido, hipercalemia, intolerância gastrointestinal, eritrócitos anormais, câimbras, tonturas, parestesias, cefaleia, síncope, dispnéia, tosse, infecções respiratórias.

A literatura cita ainda as seguintes reações adversas, sem frequência conhecidas: Erupção maculopapular eritematosa, reações alérgicas (prurido, eritema e urticária), distúrbios gastrointestinais incluindo náuseas, distensão abdominal, desconforto, flatulência, diarreia, gosto amargo na boca, mudanças no estado mental, distúrbios do sono, mal estar, irritabilidade, excitabilidade, hiperatividade, exacerbação do comportamento psicótico em pacientes tratados com haloperidol, exacerbação da frequência e severidade de crises convulsivas, neuropatia, dormência/ formigamento dos pés e mãos, perda dos reflexos dos membros, reflexos dos tendões prejudicados ou ausentes, fotosensibilidade, tonturas, exacerbação da acne, cefaleia, feridas, inchaço nos lábios, garganta e língua, artralgia.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

## 9. SUPERDOSE

Em caso de ingestão inadvertida ou acidental de uma quantidade de comprimidos revestidos acima da indicada, deve-se procurar imediatamente orientação médica.

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

## III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0246

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Fabricado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**

Guarulhos - SP

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

## VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA



**0800 701 6900**  
[cac@ache.com.br](mailto:cac@ache.com.br)  
**8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)**



## 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
09/03/2017	NA- Gerado no momento do peticionamento	ESPECÍFICO- Notificação de alteração de texto de bula- RDC 60/12	-	-	-	-	Dizeres legais	VP/VPS	COM REV CT FR PLAS OPC X 30
11/06/2014	0465682142	ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	NA	VP/VPS	COM REV CT FR PLAS OPC X 30