

OMIZE®
(levomefolato de cálcio)

Comprimido Revestido
15 mg

Libbs Farmacêutica Ltda.

OMIZE®

levomefolato de cálcio

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos com 15 mg de levomefolato de cálcio. Embalagem contendo 30 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém 16,240 mg de levomefolato de cálcio (equivalente a 15 mg de levomefolato).

Excipientes: celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, cloridrato de cisteína monoidratado, estearilfumarato de sódio, álcool polivinílico, talco, dióxido de titânio, monocaprilocaprato de glicerila, laurilsulfato de sódio, amarelo de quinolina laca de alumínio, azul brilhante 133 laca de alumínio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Omize® está indicado como terapia adjuvante (auxiliar) no tratamento do episódio depressivo, também conhecido como depressão maior, em associação aos antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Um estudo duplo cego, com grupos paralelos e placebo controlado envolvendo participantes homens e mulheres de 18 a 70 anos de idade com episódio depressivo (depressão maior) ou esquizofrenia e deficiência de folato sistêmico confirmado, tratados por 6 meses foi conduzido para avaliar a eficácia e segurança de levomefolato de 15 mg/dia mais antidepressivo. O grupo com episódio depressivo (depressão maior) foi constituído de 24 participantes mantendo o uso do antidepressivo já previamente estabelecido. Como resultado, houve superioridade estatística de eficácia na escala de avaliação clínica de 17 itens de Hamilton para depressão do levomefolato em relação ao placebo em 3 meses ($p < 0,05$) e 6 meses ($p < 0,01$), com aumento desta diferença ao longo do tratamento. Em relação a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAM-D) ao final de 6 meses, levomefolato apresentou melhor resposta em relação ao placebo: $8,31 \pm 2,04$ versus $11,27 \pm 2,04$. Ao final do tratamento, o grupo de participantes que recebeu levomefolato teve sua deficiência de folato revertida, enquanto os tratados com placebo permaneceram. (Godfrey *et al* em 1990).

Papakostas *et al* em 2012(a) publicaram os resultados de dois estudos (multicêntrico, duplo cego, randomizado, placebo controlado e grupos paralelos), envolvendo pacientes com episódio depressivo (depressão maior) que não apresentaram resposta adequada ao tratamento inicial com antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), independente de presença ou ausência de deficiência de folato. No primeiro estudo, 148 pacientes mantiveram sua terapia com ISRS e foram randomizados para receberem 7,5 mg/dia de levomefolato ou placebo por 60 dias. Nesse estudo, com a dose de 7,5 mg/dia, não houve demonstração de superioridade clínica do levomefolato. Já no segundo estudo, 74 pacientes mantiveram seus medicamentos antidepressivos ISRS e foram randomizados para receberem 15 mg/dia de levomefolato ou placebo por 60 dias, com demonstração de eficácia terapêutica do levomefolato nesta dosagem em relação ao placebo (taxa de respondedores por HAM-D 32,3% versus 14,6% ($p = 0,04$) e redução da escala HAM-D de -5,58 versus -3,04 pontos ($p = 0,05$)). Provenientes destas séries, pacientes foram convidados para uma fase de extensão aberta de 12 meses com manutenção de uso de levomefolato 15 mg/dia (Zajecka *et al* 2016). A análise a longo prazo continuou demonstrando eficácia da dose de 15 mg/dia de levomefolato e sua boa tolerabilidade.

Kakar *et al* em 2017 publicaram seus achados de um estudo randomizado, com grupos paralelos e placebo controlado envolvendo 260 pacientes (homens e mulheres, de 18 a 60 anos de idade) com episódio depressivo (depressão maior), que foram divididos em 2 grupos de tratamento, ISRS (escitalopram 10 mg) e placebo ou ISRS (escitalopram 10 mg) e levomefolato (15 mg), por 30 dias. Ao final do tratamento, o grupo que recebeu levomefolato demonstrou maior eficácia na escala HAM-D em relação ao que recebeu placebo: 78,5% versus 63,1% ($p = 0,006$). O grupo que recebeu levomefolato também demonstrou superioridade à monoterapia com ISRS quando avaliado valor basal versus final da pontuação HAM-D em cada grupo: variação de -7,03 versus variação de -6,03 ($p = 0,001$), respectivamente. Esses resultados comprovam que a associação de levomefolato ao tratamento antidepressivo foi mais eficaz do que o tratamento antidepressivo isolado.

Roberts *et al* em 2018 publicaram uma revisão sistemática com metanálise do uso de folatos (ácido fólico e levomefolato) no tratamento do episódio depressivo (depressão maior). Os 3 estudos selecionados sobre uso de levomefolato pelos autores foram provenientes de Godfrey *et al* 1990 e Papakostas *et al* 2012.

Quando analisados 247 pacientes (3 estudos) envolvendo somente levomefolato em todas as dosagens (7,5 e 15 mg/dia), encontraram ausência de efeito (*effect size* -0,34; IC95% -1,08 a 0,40; $p = 0,37$; $I^2 = 81\%$). Porém, quando analisados 99 pacientes (2 estudos) utilizando somente levomefolato na dose de 15mg/dia, encontraram a evidência de efeito (*effect size* -0,74; IC95% -1,19 a -0,29; $p = 0,002$; $I^2 = 2\%$).

Maruf *et al* em 2022 publicaram uma revisão sistemática com metanálise do uso específico de levomefolato no tratamento de episódio depressivo (depressão maior). Após levantamento sistemático (até 31 de dezembro de 2020), selecionaram 10 estudos para a revisão sistemática e 3 estudos para metanálises: Godfrey *et al* 1990, Papakostas *et al*, 2012 e Kakar *et al*, 2017. Para metanálise, foi proposto duas avaliações de eficácia a partir de dados de HAM-D: uma “categórica de resposta” (utilizando dados de Papakostas *et al* 2012b e Kakar *et al* 2017) e outra, “contínua de escore numérico” (incluindo os dois estudos mencionados anteriormente e Godfrey *et al* 1990). Totalizando 483 participantes na primeira análise e 507 na segunda. Foi encontrada vantagem na associação de levomefolato em relação a monoterapia, tanto na primeira análise categórica (Risco relativo [RR] 1,25; 95% IC 1,08 a 1,46, $p = 0,004$), quanto na contínua (Diferença da média padronizada [SMD] -0,39; 95% IC -0,58 a -0,21, $p < 0,0001$), considerando todas as doses em conjunto.

Referência Bibliográfica

- Godfrey PSA, Toone BK, Carney MWP, Flyn TG, Bottiglieri T, Laundry M, Chanarin I, Reynolds EH (1990). Enhancement of recovery from psychiatric illness by methylfolate. *Lancet* 1990;336:392-5.
- Kakar MS, Jehangir S, Mustafa M, Khattak H. Therapeutic efficacy of combination therapy of l-methylfolate and escitalopram in depression. *Pak Armed Forces Med J*. 2017 Dez;67(6):976-81.
- Maruf AA, Poweleit EA, Brown LC, Strawn JR, Bousman CA. Systematic Review and Meta-Analysis of L-Methylfolate Augmentation in Depressive Disorders. *Pharmacopsychiatry*. 2022 Mai;55(3):139-147. doi: 10.1055/a-1681-2047. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34794190.
- Papakostas GI, Shelton RC, Zajecka JM, Etamad B, Rickels K, Clain A, Baer L, Dalton ED, Sacco GR, Schoenfeld D, Pencina M, Meisner A, Bottiglieri T, Nelson E, Mischoulon D, Barbee JG, Zisook S, Fava M (2012a). L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials. *Am J Psychiatry* 2012;169:1267-74.
- Papakostas GI, Cassiello CF, Iovieno N (2012b). Folate and s-adenosylmethionine for major depressive disorders. *Can j Psychiatry* 2012(b);57(7):406-13.
- Roberts E, Carter B, Young AH. Caveat emptor: Folate in unipolar depressive illness, a systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2018 Abr;32(4):377-384. doi: 10.1177/0269881118756060. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29442609.
- Zajecka JM, Fava M, Shelton RC, Barrentine LW, Young P, Papakostas GI (2016). *J Clin Psychiatry* 2016;77(5):654-60.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

Genericamente, o folato tem participação como fonte doadora de grupos metil-carbono em diversas reações fisiológicas. Dentro das células, o folato pode seguir dois ciclos principais, formação de timidilato e purinas ou de metionina a partir da homocisteína, que se inter-relacionam em equilíbrio dinâmico.

Medicamentos antidepressivos podem ter sua ação farmacológica endereçada a uma ou mais de 3 monoaminas neurotransmissoras, DOPA, NOR e/ou 5-HT. O levomefolato representa um cofator crítico na formação dessas três moléculas, influenciando a metilação nas reações de produção da tetraidrobiopterina (BH4), molécula essencial para a atuação das hidroxilases produtoras de monoaminas.

Há ainda mecanismos adicionais de influência do levomefolato sobre monoaminas neurotransmissoras, como sua atuação em seus catabolizadores, transportadores e/ou receptores. Por exemplo, o folato participa da metilação da homocisteína, o que é um passo necessário para sua conversão em s-adenosilmetionina, molécula que influencia diretamente a metabolização da 5-HT, e que pode inclusive ser utilizada em tratamento antidepressivo. Há também uma correlação entre a fisiopatologia da depressão e de outros transtornos psiquiátricos e o status inflamatório orgânico exacerbado em que o levomefolato pode influenciar diretamente os marcadores inflamatórios durante uma terapia clínica.

Estudos indicam ainda que baixos níveis séricos e líquidos de levomefolato podem acarretar alterações na produção de monoaminas, induzindo incidência elevada de depressão e baixa resposta a medicamentos antidepressivos. A oferta oral de levomefolato poderia acarretar uma melhora na formação/atuação destes neurotransmissores, em complementação aos tratamentos farmacológicos.

Propriedades farmacocinéticas

O folato (forma natural da vitamina B9, componente do “complexo vitamínico B”) é uma das 13 vitaminas essenciais, sendo ofertado ao organismo pela dieta através de diversos alimentos-fonte, sobretudo vegetais verdes,

leveduras, frutas cítricas, fígado, rim e gema de ovo. Tanto o folato natural como o ácido fólico (uma forma sintética da vitamina) não são biologicamente ativos, só adquirindo essa característica após metabolização, durante sua passagem na parede intestinal, para 6(s)-5-metiltetrahydrofolato, ou simplesmente levomefolato. Este é a forma ativa final e circulante (representando cerca de 98% da presença sérica), que tem a capacidade de transpor a barreira hematoencefálica e se fazer presente no líquido.

O metabolismo dos folatos é complexo e ocorre sobretudo nas células mucosas do intestino delgado, que após sua absorção, promovem sua transformação em até 4 etapas enzimáticas para formação final em levomefolato. O folato natural em geral se apresenta na forma de poliglutamatos e é absorvido passiva e ativamente (através do *proton-coupled folate transporter* e do *reduced folate carrier*) pelo enterócito após sua hidrólise para monoglutamatos (pela *pteroylpolyglutamate hydroxylase* e *intracelular* pela *hydroxylase-PPH*), sendo reduzido então para tetrahydrofolato (THF), para a seguir receber o grupo metil (pela enzima metil tetrahydrofolato redutase - MTHFR) formando o levomefolato, que é a forma majoritária a ser liberada na circulação portal.

O ácido fólico, após ser absorvido pelo enterócito (pelo mesmo sistema que o folato natural), é metabolizado a diidrofolato (pela enzima diidrofolato redutase - DHFR) antes de originar o THF e seguir a mesma via de formação do levomefolato que o folato natural nas células da mucosa intestinal.

De forma geral, o folato natural ofertado pela dieta e o ácido fólico ofertado em dose baixa (até 1 mg/dia) parece ser totalmente biotransformados na mucosa intestinal, com presença marcante de apenas levomefolato na circulação (cerca de 98%). Este conceito é baseado principalmente em estudos pré-clínicos em roedores, porém clinicamente em humanos pode ser colocado em dúvida, sobretudo no caso de sobrecarga mais expressiva de ácido fólico.

Visto as diversas etapas necessárias para a transformação do ácido fólico em levomefolato, situações clínicas que alterem a capacidade das principais enzimas envolvidas neste processo, como os polimorfismos de DHFR (como o genótipo rs70991108) e/ou levomefolato (como os genótipos C677T e T677T), podem levar o paciente a uma situação de superexposição a ácido fólico não metabolizado. O ácido fólico não metabolizado parece estar ligado a situações de risco clínico, como o mascaramento da deficiência de vitamina B12 (com eventual risco de neuropatia progressiva) e/ou teoricamente a indução de crescimento de alguns tipos de células neoplásicas.

O ácido fólico durante sua metabolização pode ser utilizado como substituto da vitamina B12 para formação de purina e pirimidina, melhorando a eritropoiese e corrigindo a anemia, mas não o funcionamento de células nervosas. Teoricamente este fato não ocorre com a oferta direta de levomefolato, visto que ele não poderia ser utilizado desta maneira.

Meia-Vida biológica

Sob condições normais, a eliminação de folato do organismo é bastante baixa, demonstrando tendência de conservação do elemento pelo corpo (o que ocorre com a classe das vitaminas essenciais), considerando-se uma meia vida estimada de 100 dias do ponto de manutenção dos folatos em nível tecidual.

Essa tendência à manutenção do folato estocado nos tecidos pode se alterar em caso de sobrecarga de oferta. A presença de metabólitos dos folatos na urina eleva-se gradativamente a partir de uma concentração sérica de 45 nmol/L de levomefolato.

Absorção

Foi observado que o uso oral de levomefolato acarreta pico sérico de levomefolato maior que o ácido fólico. O pH ideal para a quebra do folato natural poliglutamato em monoglutamato durante sua absorção intestinal é de 5,5 a 6,0, sendo esperado que o uso de antiácidos e/ou de alimentos contendo citrato e ácido ascórbico possam assim teoricamente influenciar sua absorção. Porém, este fato não é considerado relevante para a oferta de formas sintéticas como ácido fólico ou levomefolato, visto a não necessidade desta hidrólise inicial, liberando seu uso em relação à observância de alimentação concomitante.

Distribuição

O levomefolato apresenta circulação sérica com cerca de 70% de ligação a proteínas plasmáticas (principalmente à albumina) e sua penetração tecidual é feita através de transportadores transmembrana teciduais inespecíficos para folatos. Tecidos como plexo coróide, túbulos proximais renais e placenta expressam altos índices de transportadores de folatos. Aparentemente é alcançado um equilíbrio entre levomefolato sérico e líquido em cerca de 3 horas.

Biotransformação

A metabolização dos folatos é complexa e ainda não totalmente estabelecida, envolvendo uma série de reações enzimáticas. Em vantagem à oferta oral de ácido fólico, o uso de levomefolato oral evita o acúmulo de ácido fólico não metabolizado circulante, mesmo em pacientes genotipicamente deficientes.

Eliminação

Sob condições normais a eliminação de folato do organismo, feita primariamente pelo rim, é bastante baixa, demonstrando tendência de conservação do elemento pelo corpo por ser um componente da classe das vitaminas essenciais. O mecanismo do catabolismo dos folatos no corpo é mal compreendido, mas envolve provavelmente a clivagem na ligação C9-N10 para gerar p-aminobenzoilpoliglutamatos, que são então hidrolisados para monoglutamatos (por uma glutamil-hidrolase lisosomal), acetilados e depois excretado na urina como N-acetil-aminobenzoilmonoglutamato. A presença de metabólitos dos folatos na urina eleva-se gradativamente a partir de uma concentração sérica de 45 nmol/L de levomefolato.

Uma parcela pequena de levomefolato circulante tende a ser também excretado na bile, mas ela novamente é absorvida em grande parte no intestino delgado, com presença limitada nas fezes (cerca de apenas 4 a 7%).

Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos relativos à toxicidade aguda e subcrônica, toxicidade reprodutiva, genotoxicidade e carcinogênese, indicam em conjunto adequada segurança do uso de ácido fólico e levomefolato de cálcio, com exceção ao eventual potencial nefrotóxico do ácido fólico em doses mais elevadas. Esta percepção vem de encontro às observações clínicas do uso destes compostos em seres humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade aos componentes da fórmula.

Por ausência de dados específicos para a dosagem de 15 mg/dia de levomefolato, o medicamento é contraindicado para população pediátrica, portadores de insuficiência renal grave e portadores de insuficiência hepática grave.

Este medicamento é contraindicado para uso por população pediátrica, portadores de insuficiência renal grave e portadores de insuficiência hepática grave.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Este medicamento deve ser utilizado com supervisão médica.

Não existem dados de segurança para pacientes com insuficiência renal leve ou moderada, insuficiência hepática leve ou moderada, deficiência de vitamina B12 ou em uso concomitante de anticonvulsivantes e/ou anticoagulantes, podendo haver nestes casos riscos ainda não conhecidos. Por isso, estas situações podem ser consideradas contraindicações relativas, nas quais o médico deverá avaliar individualmente os benefícios *versus* riscos esperados para o paciente e adotar monitorização adequada, caso opte pelo tratamento com 15 mg/dia de levomefolato (vide item “4. CONTRAINDICAÇÕES”).

Não se identificou também relatos na literatura de reações alérgicas ao levomefolato cálcio. Devido à semelhança com substâncias endógenas, eventual hipersensibilidade/atopia ao levomefolato ou a cálcio são considerados improváveis.

Gravidez e lactação

Este medicamento pertence à categoria C de risco na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

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

Capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Como este medicamento é utilizado como terapia adjuvante com outros medicamentos antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina (ISRS), pode ocorrer sonolência ou tontura causadas pelos antidepressivos. Oriente seu paciente a não dirigir veículos ou operar máquinas caso tenha estes sintomas, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas, expondo-o também a quedas ou acidentes.

Populações especiais

Este medicamento é contraindicado para uso por população pediátrica, portadores de insuficiência renal grave e portadores de insuficiência hepática grave.

Atenção: Contém os corantes amarelo de quinolina laca de alumínio, dióxido de titânio e azul brilhante 133 laca de alumínio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O pH ideal para a hidrólise do folato natural de poliglutamato à monoglutamato durante sua absorção intestinal é de 5,5 a 6,0, sendo esperado que o uso de antiácidos possa assim, teoricamente, influenciar negativamente sua absorção. Porém este fato não é considerado relevante para a oferta de formas sintéticas como ácido fólico ou levomefolato, visto a ausência de necessidade desta hidrólise inicial.

O levomefolato de cálcio apresenta interação moderada, diminuindo a eficácia de algum dos ativos, quando utilizado com pirimetamina, fenobarbital, agentes anti-inflamatórios não esteroides, metotrexato, ácido valpróico, fenitoína, primidona e carbamazepina e ainda apresenta interação secundária quando utilizado com pancreatina, pancrelipase, levodopa, colchicina, triamterene, colestipol, sulfasalazina, trimetoprima, pentamidina, colestiramina, álcool e tabaco.

Foram descritas interações com anticonvulsivantes (fenitoína principalmente), nas quais houve deficiência de folato em decorrência do uso do anticonvulsivante e a complementação com ácido fólico levou à redução de seus efeitos clínicos), bem como com anticoagulantes (principalmente varfarina), nas quais a complementação de ácido fólico levou a uma redução de seus efeitos clínicos). Além disso, foi descrita uma inibição da diidrofolato redutase (DHFR) por fármacos como metotrexato e trimetoprima, o que poderia dificultar a bioativação do ácido fólico.

Considerando as diferenças de metabolização entre ácido fólico e levomefolato, acredita-se que o potencial de interação entre medicamentos com os sais de levomefolato deve ser muito reduzido e bem menor que a do ácido fólico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de 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.

Após aberto, válido por 30 dias.

Características físicas: **Omize®** se apresenta como comprimido revestido oval, de coloração verde claro, biconvexo, sem sulco.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose é de 15 mg/dia, isto é, um comprimido revestido por dia (uso diário único).

Omize® pode ser administrado junto ou separado das refeições/alimentação.

O tratamento com **Omize®** deve ser mantido enquanto durar a terapia com o antidepressivo inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS) associado ou conforme critério médico.

Uso em populações especiais

- População pediátrica

Este medicamento é contraindicado para população pediátrica.

- População geriátrica (> 65 anos)

Dados de estudos clínicos indicam segurança e boa tolerabilidade de levomefolato até a dose de 50 mg/dia por até 8 semanas, não sendo esperado nenhuma necessidade de ajuste na dose preconizada de 15 mg/dia.

- População com insuficiência renal

Visto que a excreção dos folatos é principalmente renal, e que existem indicativos de eventual nefrotoxicidade em sobrecarga com folatos, o uso de 15 mg/dia de levomefolato é contraindicado para portadores de insuficiência renal grave, pois não existe avaliação de segurança específica para esta dosagem na população.

- População com insuficiência hepática

O uso de 15 mg/dia de levomefolato é contraindicado para portadores de insuficiência hepática grave, pois não existe avaliação de segurança específica para esta dosagem na população.

Risco de uso por via de administração não recomendada

Não há estudos dos efeitos de **Omize**[®] administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral.

Conduta necessária caso haja esquecimento de administração

Caso o paciente esqueça de administrar uma dose, ele deverá administrá-la assim que possível. No entanto, se estiver próximo do horário da dose seguinte, esperar por este horário, respeitando sempre o intervalo determinado pela posologia. Nunca devem ser administradas duas doses ao mesmo tempo.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As seguintes definições de frequência são usadas: muito comum ($> 1/10$), comum ($> 1/100$ e $\leq 1/10$), incomum ($> 1/1.000$ e $\leq 1/100$), rara ($> 1/10.000$ e ≤ 1.000), muito rara ($\leq 1/10.000$) e frequência desconhecida (não pode ser estimada pelos dados disponíveis).

O termo MedDRA mais apropriado para descrever uma certa reação adversa, está listado. Sinônimos ou condições relacionadas não estão listados, mas também devem ser levados em consideração.

Em um estudo retrospectivo (Ginsberg et al 2011) envolvendo 242 pacientes (homens e mulheres de 18 a 70 anos de idade) com episódio depressivo (depressão maior), tratados inicialmente com antidepressivo (Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina ou Inibidores Seletivos de Recaptação de Norepinefrina) em monoterapia ou associado à levomefolato (7,5 ou 15 mg/dia), por no mínimo 60 dias, os dois grupos não diferiram significativamente em relação à incidência de eventos adversos ($p = 0,21$).

Os eventos adversos reportados com dose oral de 7,5 ou 15 mg/dia de levomefolato associados a ISRS/ ISRN por no mínimo 60 dias foram:

Classe de Sistema Órgão	Muito comum	Comum
Distúrbios do sistema nervoso	Sonolência	Tontura
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Disfunção sexual	-
Distúrbios metabólicos e nutricionais	-	Apetite diminuído
Distúrbios psiquiátricos	-	Insônia Agitação
Distúrbios gastrointestinais	-	Náusea Constipação Boca seca
Distúrbios gerais e quadros clínicos no local de administração	-	Fadiga

Adaptado de Ginsberg et al 2011

Uma série de dois estudos foi realizada por Papakostas et al (2012) com desenho multicêntrico, duplo cego, randomizado, com grupos paralelos e placebo controlado, com pacientes adultos (18 a 65 anos) de ambos os gêneros, com episódio depressivo (depressão maior) e que não apresentaram resposta adequada ao tratamento com ISRS em dose adequada e estável (fluoxetina, citalopram ou paroxetina ≥ 20 mg/dia; escitalopram ≥ 10 mg/dia; sertralina ≥ 50 mg/dia). No primeiro estudo, 148 pacientes (69,5% mulheres, idade média $47,9 \pm 11,6$ anos) mantiveram sua terapia com ISRS e foram randomizados para receberem: a) 7,5 mg/dia de levomefolato por 30 dias e posterior elevação para 15 mg/dia mais 30 dias, ou b) placebo por 30 dias e posterior troca para levomefolato 7,5 mg/dia por mais 30 dias, ou c) placebo por 60 dias. Neste estudo, não foi observada nenhuma diferença significativa entre levomefolato, 7,5 ou 15 mg/dia, e placebo em relação à frequência dos eventos adversos. No segundo estudo, 74 pacientes (70,6% mulheres, idade média $48,4 \pm 12,1$ anos) mantiveram suas terapias com ISRS e foram randomizados para receberem: a) 15 mg/dia de levomefolato por 60 dias, ou b) placebo por 30 dias e a seguir levomefolato 15 mg/dia por mais 30 dias, ou c) placebo por 60 dias. Neste estudo, também não foi observada nenhuma diferença significativa entre levomefolato, 15 mg/dia, e placebo em relação à frequência dos eventos adversos, ocorrendo apenas um abandono por evento adverso ao longo do estudo (um paciente recebendo levomefolato que apresentou sintomas maníacos após iniciado o tratamento).

Eventos adversos comuns (> 1% e < 10%) reportados com dose oral de 15 mg/dia de levomefolato associados a ISRS por 30 dias foram relacionados a desordens gastrointestinais, do sono, psicológicas, somáticas, infecciosas, cardiovasculares e outros. Já considerando a dose oral de 15 mg/dia de levomefolato associados a ISRS por 60 dias, os eventos adversos reportados como muito comuns (> 10%) foram relacionados a desordens gastrointestinais, somáticas e infecciosas, e os comuns (> 1% e < 10%) foram relacionados a desordens do sono, psicológicas, sexuais e outros.

Tipo de Evento adverso	Frequência do evento adverso com administração de levomefolato 15 mg/dia por 30 dias		Frequência do evento adverso com administração de levomefolato 15 mg/dia por 60 dias	
	Comum	Incomum	Comum	Incomum
Gastrointestinal	10%	-	16,7%	-
Somático	10%	-	14,3%	-
Infeccioso	6,7%	-	11,9%	-
Desordens do Sono	6,7%	-	-	2,4%
Psicológico	6,7%	-	-	9,5%
Cardiovascular	6,7%	-	-	-
Miscelânea	6,7%	-	-	2,4%
Sexual	-	-	-	2,4%

Adaptado de Papakostas et al 2012

Em outro estudo, 178 pacientes que receberam levomefolato 7,5 ou 15 mg/dia por 60 dias em fase duplo cego foram observados para segurança e tolerabilidade em extensão aberta de 12 meses com manutenção da dosagem de levomefolato (Zajecka et al 2016). Três (2%) dos pacientes abandonaram o estudo por ocorrência de eventos adversos, 42 (25,6%) reportaram eventos adversos (taxa semelhante ou mesmo inferior ao placebo durante a fase duplo cego anterior de 60 dias), com um caso considerado grave, mas não relacionado ao tratamento (em uso de levomefolato 7,5 mg/dia). Sobre a segurança de 68 pacientes em uso específico de 15 mg/dia de levomefolato por 12 meses, nenhum apresentou abandono por evento adverso ou evento adverso grave.

Eventos adversos comuns (> 1% e < 10%) reportados com dose oral de 7,5 ou 15 mg/dia de levomefolato associados a ISRS por 12 meses foram relacionados a desordens gastrointestinais, do sono, psicológicas, somáticas, infecciosas, sexuais e outros, e os incomuns (> 0,1% e < 1%) foram relacionados ao sistema cardiovascular.

Tipo de Evento adverso	Comum	Incomum
Somático	6,7%	-
Gastrointestinal	5,5%	-
Psicológico	3,0%	-
Miscelânea	3,0%	-
Sexual	2,4%	-
Sono	2,4%	-
Infeccioso	1,8%	-
Cardiovascular	-	0,6%

Adaptado de Zajecka et al 2016

Frequência desconhecida: reação alérgica. Já foram descritos casos de reação alérgica após o uso de levomefolato de cálcio oral, permanecendo como possível sua eventual ocorrência. Devido à semelhança com substâncias endógenas, eventual hipersensibilidade/atopia ao levomefolato ou a cálcio são considerados improváveis.

A análise dos dados apresentados sugere que o perfil de segurança do levomefolato 15mg/dia se assemelha ao placebo no tratamento do episódio depressivo (depressão maior). Os principais efeitos colaterais relatados no estudo Ginsberg *et al* 2011, foram disfunção sexual, sonolência, náusea, tontura, insônia, agitação, constipação e fadiga, e estavam provavelmente mais relacionados ao uso de outros medicamentos antidepressivos (como os Inibidores de Recaptação de Serotonina) do que ao uso do levomefolato. Porém, devido ao relativo pouco tempo

de uso de levomefolato no tratamento do episódio depressivo (depressão maior), a ocorrência dos eventos adversos previamente citados é considerada possível no momento.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Relatos de intoxicação por superdose de folatos são bastante raros. Foram analisados 4 casos em que gestantes tentaram suicídio ingerindo de 120 a 150 mg de ácido fólico (em 3 casos em concomitância com outros componentes de complexo vitamínicos como ferro). No entanto, não foi detectada nenhuma ocorrência fatal e/ou sequelas para as mães e crianças nascidas após o evento. Também há relato de um caso de morte de uma gestante após ingesta intencional de níveis elevados de ácido fólico, evoluindo com necrose tubular renal aguda e massiva. Desse modo, o potencial de toxicidade de folato em superdose parece estar relacionado a sua ação renal (com eventual necrose tubular aguda), fato este apoiado pelos achados em estudos em animais. Não se identificou relatos de superdose com levomefolato.

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

DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0033.0230

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Av. Marquês de São Vicente, 2219 - 2º andar – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Produzido por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 29/12/2025.



Histórico de alteração da bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/04/2026	Gerado no peticionamento	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	04/03/2024	0261538/24-0	ESPECÍFICO - Registro de Medicamento	29/12/2025	Inclusão inicial de texto de bula no bulário ANVISA	VP/VPS	15 MG COM REV CT FR PLAS PEAD- EVOH OPC X 30