

FOLAVIVE
levomefolato de cálcio

EMS S/A.

Comprimido revestido

15 mg

I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FOLAVIVE

levomefolato de cálcio

APRESENTAÇÕES

Comprimido revestido de 15 mg. Embalagem contendo 30 ou 60 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

levomefolato de cálcio* 16,311 mg

excipiente** q.s.p. 1 com rev

*equivalente a 15 mg de levomefolato.

** fosfato de cálcio dibásico di-hidratado, celulose microcristalina silificada, estearato de magnésio, álcool polivinílico, talco, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Auxiliar no tratamento da depressão maior em associação aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS).

2. RESULTADOS E EFICÁCIA

Um total de 260 pacientes com transtorno depressivo maior com uma pontuação de mais de 14 na escala de classificação de Hamilton para depressão (HAM-D) foram selecionados para participar de um estudo clínico randomizado. O objetivo foi avaliar a eficácia do L-metilfolato associado ao escitalopram (um ISRS) em comparação com a monoterapia de escitalopram na depressão. Uma melhora no humor foi determinada por uma mudança na pontuação HAM-D, de pontuação moderada/grave para leve. Os pacientes foram divididos em dois grupos. Um grupo (N = 130) recebeu escitalopram 10 mg com placebo e o outro grupo (N = 130) recebeu escitalopram 10 mg associado a L-metilfolato 15 mg/dia, por 6 meses. Dos 130 pacientes tratados com escitalopram e L-metilfolato, 102 apresentaram resposta ao tratamento, enquanto 28 não responderam. Isso significa que 78,5% dos pacientes tiveram uma melhora no humor, enquanto 21,5% não apresentaram resposta adequada. A diferença nos dois tratamentos foi estatisticamente significativa. Portanto, a combinação de escitalopram e L-metilfolato foi mais eficaz do que o escitalopram sozinho no tratamento da depressão moderada a grave.¹

Outros dois estudos foram realizados com o objetivo de avaliar o efeito do L-metilfolato, em diferentes dosagens, como adjuvante de ISRS. As populações estudadas eram compostas por pacientes com transtorno depressivo maior que apresentavam resposta parcial ou ausência de resposta aos ISRS. No estudo 1, os pacientes do grupo placebo-medicamento receberam 2 comprimidos placebo por 1 mês e, posteriormente, 1 comprimido placebo e 1 comprimido de 7,5 mg de L-metilfolato durante mais 1 mês (N inicial = 58 pacientes). Já no grupo medicamento-medicamento, os pacientes receberam 1 comprimido placebo em associação com 1 comprimido de 7,5 mg de L-metilfolato por 1 mês, seguido de 2 comprimidos de L-metilfolato 7,5 mg cada (totalizando 15 mg/dia) por mais 1 mês (N inicial = 36 pacientes). No estudo 2, os pacientes do grupo placebo-medicamento receberam placebo durante 1 mês seguido de L-metilfolato 15 mg/dia por mais 1 mês (N inicial = 28 pacientes). Já no grupo medicamento-medicamento, os pacientes receberam 15 mg/dia de L-metilfolato por 2 meses (N inicial = 19 pacientes). Os participantes de todos os grupos nos dois estudos utilizavam ISRS, incluindo: sertralina, escitalopram, fluoxetina, citalopram e paroxetina. As conclusões obtidas a partir dos estudos realizados foram as seguintes: Estudo 1: O tratamento com 7,5 mg/dia de L-metilfolato adjuvante não diferiu em um resultado de tratamento (eficácia) superior à terapia com ISRS mais placebo em qualquer fase do estudo. No entanto, os pacientes que foram submetidos a um aumento na dosagem para 15 mg/dia tiveram uma taxa de resposta maior do que aqueles que continuaram a terapia com ISRS mais placebo (24,0% em comparação com 9%). Estudo 2: O tratamento com 15 mg/dia de L-metilfolato como adjuvante apresentou um resultado de tratamento (eficácia) superior à terapia com ISRS mais placebo em ambas as medidas de resultados primários, alcançando significância estatística tanto na diferença nas taxas de resposta (32,3% comparado com 14,6%, P = 0,04) quanto na

diferença no grau de melhora (-5,58 comparado com -3,04, $P = 0,05$) na escala HAM-D. Portanto, os resultados indicam que a dose de 15 mg/dia de L-metilfolato como adjuvante pode constituir uma estratégia eficaz, segura e relativamente bem tolerada para pacientes com transtorno depressivo maior que não responderam ou apresentaram resposta parcial ao tratamento apenas com ISRS.²

Em um estudo clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico, com análise exploratória pós-hoc, pacientes com transtorno depressivo maior em tratamento com ISRS foram submetidos à administração de L-metilfolato de cálcio na dosagem de 15 mg/dia como adjuvante por dois períodos de 30 dias (totalizando 2 meses). O objetivo era avaliar a influência de marcadores inflamatórios e de obesidade na resposta ao tratamento com L-metilfolato de cálcio. Foram incluídos no estudo pacientes adultos de ambos os sexos (idade entre 18 e 65 anos) com diagnóstico de transtorno depressivo maior resistentes aos ISRS, que tivessem uma pontuação ≥ 12 no Inventário Rápido de Sintomatologia Depressiva - Autoavaliação (QIDS-SR, do inglês *Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report*) e resposta inadequada a um ISRS em dose apropriada por pelo menos 8 semanas. A mudança na pontuação da escala de depressão de Hamilton com 17 itens (HDRS-17, do inglês *Hamilton Depression Rating Scale*) foi avaliada. A alteração média na HDRS-17 em relação ao valor basal foi significativamente melhorada com L-metilfolato de cálcio *versus* placebo no geral e para aqueles com índice de massa corporal (IMC) basal ≥ 30 . Pacientes com níveis mais elevados de marcadores apresentaram maior benefício do L-metilfolato em comparação ao placebo. Esses efeitos permaneceram significativos mesmo após ajuste para IMC, sugerindo um papel independente da inflamação. Além disso, a combinação de IMC ≥ 30 com biomarcadores elevados resultou em efeitos ainda mais expressivos, com diferenças médias variando de -6,31 a -3,98 pontos na HDRS-17, todas estatisticamente significativas ($P \leq 0,05$). Os autores concluíram que fatores relacionados a inflamação e obesidade, especialmente marcadores como fator de necrose tumoral α , interleucina-8, proteína C reativa de alta sensibilidade e leptina, estão associados a uma resposta antidepressiva mais robusta ao uso adjuvante de L-metilfolato de cálcio.³

Referências Bibliográficas:

1. KAKAR, M. S., et al. "Therapeutic efficacy of combination therapy of L-methylfolate and escitalopram in depression" *Pak Armed Forces Med J.* v. 67, n. 6, p. 976-81, 2017.
2. PAPAOSTAS, G. I., R. C. et al. *L-methylfolate as adjunctive therapy for SSRI-resistant major depression: results of two randomized, double-blind, parallel-sequential trials.* *Am J Psychiatry* v. 169, n. 12, p. 267-1274, 2012.
3. SHELTON, R. C. et al. *Association of Obesity and Inflammatory Marker Levels on Treatment Outcome.* *The Journal of Clinical Psychiatry*, v. 76, n. 12, p. 1635–1641, 4 nov. 2015.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Uma vez no corpo, o ácido fólico é convertido em levomefolato pela enzima metileno tetrahidrofolato redutase. O levomefolato é a forma biologicamente ativa de folato e a única forma de folato que atravessa a barreira hematoencefálica. O levomefolato também regula a formação de um cofator crítico para a síntese de neurotransmissores, a tetrahidrobiopterina (BH4). A BH4, por sua vez, ativa a triptofano hidroxilase e a tirosina hidroxilase, que são enzimas necessárias para a síntese de três monoaminas: serotonina, dopamina e norepinefrina. Por regular indiretamente os níveis de monoaminas, baixos níveis de levomefolato no sistema nervoso central podem levar à deficiência de monoaminas.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

O levomefolato é a forma biologicamente ativa do folato, sendo biotransformado e absorvido principalmente na mucosa intestinal.

Distribuição

O levomefolato circula na sua forma livre ou fracamente ligado às proteínas plasmáticas. No plasma é transportado para a maioria dos tecidos periféricos por meio do transportador-1 de folato reduzido. O transporte para alguns tecidos, como o fígado, pode ser feito por PCFT, o transportador transmembranar responsável pelo transporte intestinal do folato oxidado e reduzido.

Um segundo transportador distinto de folato, conhecido como proteína de ligação ao folato ou receptor de folato, é expresso numa gama mais limitada de tecidos. Este transportador é responsável pela reabsorção de folato no rim por um processo endocitótico mediado por receptor e acredita-se que desempenhe um papel semelhante no transporte de folato em outros tecidos. Este transportador tem alta afinidade por L-5-metil-THF e ácido fólico.

Metabolização

O levomefolato é a forma predominante de folato que entra no metabolismo humano e a forma de transporte de folato no plasma. É gerado a partir de 5,10-metileno-THF em uma reação catalisada pela flavoproteína MTHFR.

Excreção

O mecanismo real do catabolismo é pouco compreendido, mas envolve principalmente a clivagem na ligação C9-N10 para gerar p-amino benzoilpoliglutamatos e uma porção pterina. Os p-amino benzoilpoliglutamatos são hidrolisados em monoglutamato por uma glutamilhidrolase lisossomal, acetilados e depois excretados na urina como N-acetil-aminobenzoilmonoglutamato. A porção pterina é excretada na bile e aparece nas fezes

Algum levomefolato é secretado na bile, mas em ingestões de 400 mg/dia ou menos, uma grande proporção deste é reabsorvida no intestino. A proporção de levomefolato excretada na urina aumenta à medida que a concentração plasmática aumenta acima de 45 nmol/L.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FOLAVIVE é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O levomefolato de cálcio não é intercambiável com ácido fólico. O ácido fólico não é eficaz em alguns pacientes no impacto dos níveis cerebrais de folato devido às baixas taxas de transporte de ácido fólico através da barreira hematoencefálica e/ou aos baixos níveis cerebrais da enzima necessária para converter o ácido fólico em uma forma biológica e funcional.

Deficiência de vitamina B12 pode ser mascarada pela terapia com folato; manifestações hematológicas (por exemplo, anemia perniciosa) podem ser revertidas sem afetar as manifestações neurológicas.

Categoria C de risco na gravidez: não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas;

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

Atenção: Contém os corantes dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo e óxido de ferro vermelho.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso simultâneo de **FOLAVIVE** pode resultar na perda da eficácia de pirimetamina, fenobarbital, ácido valpróico, fenitoína, primidona e carbamazepina.

O uso simultâneo de **FOLAVIVE** e anti-inflamatórios não-esteroidais, metotrexato, pancreatina, levodopa, triantereno, pancrelipase, colchicina, colestipol, sulfasalazina, pentamidina, colestiramina, trimetoprima, etanol e tabaco pode resultar na diminuição dos níveis séricos do levomefolato de cálcio.

Álcool: A ingestão de álcool pode inibir a enzima metionina sintase, essencial para o metabolismo do folato e a conversão de homocisteína em metionina. Isso leva ao acúmulo de L-metilfolato e à redução de outras formas ativas do folato. Dessa forma, durante o tratamento é recomendável evitar a ingestão de álcool.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

O prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor vermelha, circular, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Administrar 1 comprimido ao dia de **FOLAVIVE** pela via oral, devendo persistir o tratamento enquanto durar a terapia com antidepressivos.

Se uma dose for esquecida: Tome uma dose assim que se lembrar. Se estiver quase na hora da próxima dose, espere até lá e tome uma dose regular. Não tome medicamento extra para compensar uma dose esquecida.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação alérgica foi relatada após o uso de levomefolato de cálcio.

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

10. SUPERDOSE

Casos de superdosagem clinicamente significativos devem ser tratados sintomaticamente.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro nº. 1.0235.1453

Registrado e produzido por: **EMS S/A.**

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, KM 08

Bairro Chácara Assay. Hortolândia / SP - CEP 13186-901

CNPJ: 57.507.378/0003-65

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

SAC: 0800 019 19 14



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/09/2025.

bula-prof-866990-EMS-v0

Histórico de alteração para a 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
-	-	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	21/12/2023	1458032/23-2	1577 ESPECÍFICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO	29/09/2025	Submissão inicial para inclusão da bula no bulário eletrônico	VP/VPS	Comprimido revestido de 15 mg. Embalagem contendo 30 e 60 unidades.