

FERROPURUM[®]

Blau Farmacêutica S.A.
Solução injetável
20 mg/mL

MODELO DE BULA PROFISSIONAL DE SAÚDE RDC 47/09

FERROPURUM®
sacarato de hidróxido férrico

APRESENTAÇÕES

Solução Injetável equivalente a 20 mg/mL. Embalagem contendo 1, 3, 5 ou 50 ampolas com 5 mL.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: INTRAVENOSA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 5 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada mL da solução injetável contém:

sacarato de hidróxido férrico (equivalente a 20 mg de ferro III)363,64 mg
excipientes (hidróxido de sódio e água para injetáveis) q.s.p.1 mL

| | | Cada mL da solução injetável contém: |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|
| sacarato de hidróxido férrico | Ferro III (d) | 20 mg |
| Adultos | IDR* | 14 mg |
| | %** | 142,857 |
| Gestantes | IDR* | 27 mg |
| | %** | 74,074 |
| Lactantes | IDR* | 15 mg |
| | %** | 133,333 |
| Crianças 5-6 anos | IDR* | 6 mg |
| | %** | 333,333 |
| Crianças 7-10 anos | IDR* | 9 mg |
| | %** | 222,222 |
| (d) 10% de Biodisponibilidade | | |
| *IDR: Ingestão Diária Recomendada. | | |
| **%: Teor em porcentagem referente à ingestão diária recomendada. | | |

I) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

FERROPURUM® é indicado para o tratamento de:

- Anemias ferropênicas graves (pós-hemorragias, pós-partos, pós-cirúrgicas);
- Distúrbios de absorção gastrointestinal ou impossibilidade de se utilizar a ferroterapia por via oral nos casos de intolerância às preparações orais de ferro em doenças inflamatórias gastrointestinais, que poderiam ser agravadas pela ferroterapia oral e nos casos em que a falta de resposta a ferroterapia seja suspeita de falta de adesão ao tratamento;
- Anemias ferropênicas graves no 3º trimestre da gravidez ou no puerpério;
- Correção da anemia ferropênica no pré-operatório de grandes cirurgias; e
- Anemia ferropriva que acompanha a insuficiência renal crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Dados de Segurança Pré-clínica

Dados pré-clínicos não mostraram riscos especiais, baseados em estudos convencionais de toxicidade repetida, genotoxicidade e toxicidade na reprodução em animais.

Observou-se a toxicidade em animais apenas nas doses que são suficientemente altas em comparação à dose máxima para seres humanos. Os dados experimentais em animais demonstram não haver riscos à segurança de seres humanos⁽¹⁾.

Dados de Eficácia Clínica

Silverberg DS e cols, em estudo randomizado de 32 pacientes anêmicos com insuficiência cardíaca congestiva severa (ICC), avaliaram o efeito de correção da anemia nas funções cardíacas e renais e hospitalização. No grupo A, 16 pacientes receberam eritropoetina subcutânea e ferro intravenoso para aumentar o nível de hemoglobina pelo menos para 12,5%. No grupo B, 16 pacientes não foram tratados. As doses de todos os medicamentos para ICC foram mantidas aos níveis máximos tolerados. Quatro pacientes do grupo B e nenhum do grupo A morreram de ICC. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo aumentou em 5,5% nos pacientes do grupo A e diminuiu em 5,4% nos pacientes do grupo B. A creatinina sérica não aumentou no grupo A, porém teve um aumento de 28,6% no grupo B. A necessidade de furosemida oral ou intravenosa diminuiu em 51,3% e 91,3%, respectivamente no grupo A, e aumentou em 28,5% e 28,0%, respectivamente no grupo B. O número de dias passados no hospital, comparados com o mesmo período de tempo antes do estudo diminuiu em 79% no grupo A e aumentou em 57,6% no B.

Avaliar a eficácia do uso intravenoso de sacarato de hidróxido de ferro III no tratamento de pacientes adultos com anemia ferropriva que não obtiveram resposta satisfatória à terapia com ferro oral, foi o objetivo de Cancado RD (2005) ao avaliar 25 pacientes, que receberam uma dose semanal de 200 mg de sacarato de hidróxido de ferro III diluído em 250 mL de soro fisiológico 0,9% administrado por via intravenosa em 30 minutos. O tratamento foi realizado até a obtenção dos valores de hemoglobina =12 g/dL para mulheres e =13 g/dL para homens, ou

até a administração da dose total de ferro parenteral recomendada para cada paciente. Correção da anemia foi obtida em 63% dos pacientes do sexo feminino e em 83% dos pacientes do sexo masculino. Os valores médios da hemoglobina e da ferritina eram de 8,09 g/dL e 4,20 ng/mL (pré-tratamento) e 12,42 g/dL e 87,78 ng/mL (pós-tratamento) ($p < 0,001$), respectivamente. O aumento médio de hemoglobina foi de 3,74 g/dL, variando entre 1,30 g/dL e 7,60 g/dL. Nenhum paciente recebeu transfusão de sangue durante ou após o tratamento com ferro intravenoso.

Em outro estudo (Breyman et al. 2001), 40 mulheres com anemia por deficiência de ferro gestacional foram aleatoriamente designadas para receber por via intravenosa dois tratamentos durante a gravidez. Grupo 1: 20 mulheres receberam 200 mg de sacarato de ferro com a eritropoietina humana recombinante (300 U/kg) duas vezes por semana. Grupo 2: 20 mulheres receberam 200 mg sacarato de ferro duas vezes por semana. Ambos os regimes foram eficazes, mas com a eritropoietina humana recombinante a contagem de reticulócitos foram maiores a partir do dia 4 ($p < 0,01$), os aumentos no hematócrito foram maiores a partir do dia 11 ($p < 0,01$), e a duração média da terapia foi mais curta (18 versus 25 dias), com mais pacientes que atingiram o nível de hemoglobina por 4 semanas de tratamento ($n = 19$ versus $n = 15$). Os grupos não diferiram em relação aos parâmetros de segurança materno fetal.

Li et al. (2008), avaliaram a segurança e eficácia da administração intravenosa (IV) de sacarato de ferro na manutenção de diálise peritoneal. 46 pacientes em diálise peritoneal, sendo que 26 pacientes receberam 200 mg sacarato de ferro IV, uma vez por semana durante 4 semanas, e depois uma vez a cada duas semanas por mais 4 semanas. Os outros 20 pacientes receberam 200 mg succinato ferroso por via oral, três vezes por dia, durante 8 semanas. Depois de 4 e 8 semanas de tratamento, a média de hemoglobina e hematócrito foram significativamente aumentados no grupo IV e também foram significativamente mais elevados do que aqueles no grupo oral. Níveis de ferritina sérica e saturação de transferrina foram também significativamente aumentados no grupo IV, e significativamente maior do que no grupo oral. Após 8 semanas, a taxa de resposta no grupo IV foi de 94,8%, o qual foi significativamente mais elevado do que no grupo oral. A dose média de eritropoietina foi significativamente menor no grupo IV do que no grupo oral. Os níveis de hemoglobina, hematócrito, ferritina sérica e saturação de transferrina foram mantidos entre 4 e 8 semanas no grupo IV, apesar da diminuição da frequência da dose. Não houve eventos adversos no grupo IV. Oito pacientes no grupo oral tiveram efeitos adversos gastrointestinais.

Dados de Segurança Clínica

Atalay et al. (2011) compararam os perfis de eventos adversos de alta dose de infusão de dextrano de ferro e sacarato de ferro em um grupo de pacientes com doença renal crônica, hemodiálise e diálise peritoneal. Neste estudo retrospectivo, foram incluídos 110 pacientes com doença renal crônica em pré-diálise, 101 pacientes em diálise peritoneal e 118 pacientes em hemodiálise. Foram incluídos um total de 329 pacientes que foram administrados por via parenteral o sacarato de ferro ou dextrano de ferro entre setembro de 2006 e abril de 2010. Ambas as soluções parenterais de ferro foram diluídas em solução salina. As soluções de ferro foram diluídas com 250 mL de solução salina quando 100 a 500 mg ferro elementar foi administrada em infusão. Foram utilizados 500 mL de solução salina quando 500 a 1000 mg de ferro elementar foram administrado numa infusão. Total de tempos de infusão foram 3 e 6 horas para 250 e 500 mL de soluções de infusão, respectivamente. As taxas de eventos adversos foram comparados entre as infusões de sacarato de ferro e dextrano de ferro. Em um total de 329 pacientes, 530 infusões foram administradas. Foram detectadas reação adversa em apenas 1 paciente. Esta reação adversa, que manifestou se como prurido generalizado, ocorreu em um paciente que recebeu infusão de 500 mg de sacarose de ferro. Não houve nenhuma reação anafilática e nem morte associadas com a infusão de qualquer preparação. Não foram observados qualquer outro evento adverso relacionado à administração de 500 e 1000 mg de infusão de sacarato de ferro.

Referências Bibliográficas

1. Toblli J. E. et al. Comparison of the renal, cardiovascular and hepatic toxicity data of original intravenous iron compounds. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 25: 3631-3640.
2. Silverberg D. S., Wexler D., Sheps D., et al. The Effect of Correction of Mild Anemia in Severe, Resistant Congestive Heart Failure Using Subcutaneous Erythropoietin and Intravenous Iron: A Randomized Controlled Study. *J. Am Coll Cardiol*. 2001; 037(7): 1775-1780.
3. Cançado R. D., Brasil S. A. B., Noronha T. G. et al. Evaluation of the efficacy of intravenous iron III-hydroxide saccharate for treating adult patients with iron deficiency anemia. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2005; 51 (6): 323-328.
4. Breyman C., Visca E., Huch R. and Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet. Gynecol*. 2001; 184: 662-667.
5. Li H. and Wang S. Intravenous Iron Sucrose in Peritoneal Dialysis Patients with Renal Anemia. *Perit. Dial. Int*. 2008; 28: 149-154.
6. Atalay H., Solak Y., Acar K., et al. Safety profiles of total dose infusion of low-molecular-weight iron dextran and high-dose iron sucrose in renal patients. *Hemodialysis International*. 2011; 15: 374-378.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacológicas

O ferro presente no medicamento sacarato de hidróxido férrico está na forma trivalente como um complexo coloidal macromolecular de sacarato de hidróxido férrico.

O núcleo de hidróxido férrico polinuclear é superficialmente rodeado por um grande número de moléculas de sacarose ligadas não covalentemente, resultando em um complexo cuja massa molecular é aproximadamente 43 kDa. É suficientemente grande para impedir a eliminação renal. O complexo resultante é estável e não libera íons de ferro sob condições fisiológicas. O ferro nos núcleos polinucleares está ligado a uma estrutura similar como ocorre fisiologicamente com a ferritina.

O ferro trivalente do complexo coloidal de sacarato de hidróxido férrico, presente no medicamento, combina-se, sem alteração de valência, com a transferrina. Parte dele forma ferro de depósito (ferritina) e outra parte destina-se à gênese da hemoglobina, de mioglobina e de enzimas contendo ferro. A aplicação pela via intravenosa promove utilização instantânea do ferro, o que constitui um fator relevante, particularmente em casos de anemias muito pronunciadas.

Estudos clínicos demonstraram que a resposta hematológica é mais rápida com a administração intravenosa do complexo de sacarato de hidróxido férrico do que com a administração oral de produtos solúveis à base de ferro (Han Li, Shi-Xiang Wang. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. *Perit Dial Int*. 2008, 28:149-154; Iain C. Macdougall. Strategies for iron supplementation: Oral versus intravenous. *Kidney International*. 1999; 55 (S69): S-61-66; Van Wyck et al. A randomized controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with non-dialysis dependent CKD. *Kidney Int*. 2005; 68: 2846-2856).

O ligante do complexo é a sacarose (dissacarídeo), não contendo nenhum dextrano (polissacarídeo), portanto não ocorre nenhuma reação com o anticorpo específico para dextrano, que determinaria uma reação anafilática induzida pelo mesmo.

Propriedades farmacodinâmicas

A ferrocínética de sacarato de hidróxido férrico marcado com ^{59}Fe e ^{52}Fe foi avaliada em 6 pacientes com anemia e falência renal crônica. A depuração de ^{52}Fe no plasma se deu entre 60 a 100 minutos. ^{52}Fe foi distribuído para o fígado, baço e medula óssea. Duas a quatro semanas

após a administração, a máxima utilização de ^{59}Fe pelas células vermelhas do sangue alcançou 68% a 97% (Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, et al. Kinetic analysis of ^{52}Fe labelled iron (III) hydroxide sucrose complex following bolus administration using positron emission tomography. Brit J Haemat. 1999;104:288-295; Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, et al. Pharmacokinetic analysis and red cell utilization of $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$ labelled iron (III) hydroxide sucrose complex following intravenous administration using positron emission tomography. Brit J Haemat. 1999;104:296-302; G. Papanikolaou, K.Pantopoulos. Iron metabolism and toxicity. Toxicology and Applied Pharmacology. 2005; 202:199-211).

Propriedades farmacocinéticas

Após uma injeção de 100 mg de ferro (1 ampola de sacarato de hidróxido férrico), em indivíduos saudáveis, a concentração plasmática máxima foi, em média, de 538 $\mu\text{mol/L}$, 10 minutos após a injeção. O volume de distribuição do compartimento central se correlaciona bem com o volume sérico (aproximadamente 3L).

O ferro injetado foi rapidamente eliminado do plasma e a meia-vida foi de aproximadamente 6 horas.

O volume de distribuição no estado de equilíbrio foi aproximadamente 8L, o que indica a baixa distribuição do ferro nos fluidos corporais.

Um estudo clínico realizado com 10 pacientes anêmicos e não anêmicos, utilizando-se complexo de sacarato de hidróxido férrico com ^{59}Fe marcado, mostrou que após 5 e 10 dias, 50% e 80% da dose administrada, respectivamente, foi incorporada aos eritrócitos.

Devido à baixa estabilidade da sacarose de ferro em comparação à transferrina, foi observada uma troca competitiva do ferro com a transferrina. Isso resultou em transporte de ferro de aproximadamente 31 mg de ferro/24 horas. Quatro horas após a primeira administração, a saturação da transferrina é maior que 90% e após 24 horas, o nível de ferritina é o dobro.

A eliminação renal do ferro, ocorrida nas primeiras quatro horas após a injeção, corresponde a menos de 5% da depuração total.

Após 24 horas, os níveis de ferro são reduzidos aos níveis de ferro da pré-dose e aproximadamente 75% da dose de sacarose foi excretada (Danielson BG, Salmonson T, Derendorf H, Geisser P. Pharmacokinetics of iron (III)-hydroxide sucrose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers. Arzneimittelforschung. 1996;46(6):615-621).

Não se sabe, ainda, se o complexo sacarato de hidróxido férrico passa através da barreira placentária, mas há evidências de uma pequena passagem do ferro dextrano. O ferro que habitualmente passa a barreira placentária está ligado à transferrina e o que passa para o leite materno está ligado à lactoferrina.

4. CONTRAINDICAÇÕES

FERROPURUM[®] é contraindicado nos casos de:

- Hipersensibilidade conhecida ao ferro ou aos complexos de ferro monossacarídeos e dissacarídeos;
- Todas as anemias não ferropênicas, como por exemplo, anemia hemolítica, anemia megaloblástica causada por deficiência de vitamina B12, distúrbios na eritropoiese, hipoplasia de medula, as anemias falciformes puras e as anemias associadas a infecções ou neoplasias;
- Situações de sobrecarga férrica, como por exemplo, hemocromatose, hemosiderose;
- Distúrbios da utilização do ferro, como por exemplo, anemia sídero-acrética, talassemia, anemias provocadas pelo chumbo, porfiria cutânea tardia;
- Insuficiência renal/ hepática - FERROPURUM[®] deve ser administrado com cuidado em pacientes com disfunção hepática ou renal.

No 1º trimestre de gravidez este medicamento pertence à categoria de risco de 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. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

FERROPURUM[®] somente deve ser administrado quando a indicação da ferroterapia tiver sido confirmada através de investigação apropriada com exames laboratoriais (por ex. ferro sérico, ferritina sérica e/ou hemoglobina e/ou hematócrito e/ou contagem de eritrócitos e/ou hematimetria - VCM, HCM, CHCM).

Para evitar a sobrecarga de ferro e seus possíveis efeitos colaterais (vide item **Superdose**), é recomendado a critério do médico, de um protocolo individual para cada paciente, que leve em consideração os níveis de hemoglobina e ferritina anteriores ao tratamento.

A administração parenteral de preparados de ferro pode causar reações alérgicas ou anafiláticas, que podem ser potencialmente letais.

Suportes para ressuscitação cardiopulmonar e tratamento antialérgico devem estar disponíveis. Observa-se que pacientes que recebem beta-bloqueadores simultaneamente à terapia férrica não reagem adequadamente à adrenalina.

Administrar o produto com cuidado em pacientes com histórico de asma brônquica, eczema, outras alergias ou reações alérgicas por outras preparações parenterais de ferro e pacientes com baixa capacidade de ligação do ferro e/ou deficiência de ácido fólico, uma vez que tais pacientes apresentam risco acentuado de apresentar reação alérgica ou mesmo reação anafilatoide.

Entretanto, foi demonstrado em um estudo com um número limitado de pacientes sensíveis ao dextrano de ferro que o sacarato de hidróxido férrico pode ser administrado sem complicações.

FERROPURUM[®] deve ser administrado com cuidado em pacientes com disfunção hepática ou renais.

Deve-se ter um cuidado especial na administração do produto em pacientes que sofrem de infecções agudas ou crônicas que possuem valores excessivos de ferritina, uma vez que a administração parenteral de ferro pode influenciar desfavoravelmente uma infecção viral ou bacteriana.

Pode ocorrer hipotensão se a injeção for administrada rapidamente.

Deve-se evitar o extravasamento paravenoso, pois o extravasamento de sacarato de hidróxido férrico no local da injeção pode causar dor, inflamação, necrose do tecido, abscesso estéril e manchas na pele.

A estabilidade de sistemas coloidais é limitada. Por isso, particularmente nos casos de armazenagem inadequada, há possibilidade de formação de sedimentos nas ampolas do preparado.

Gravidez e lactação

Gravidez

Não se recomenda o uso parenteral de compostos à base de ferro durante o primeiro trimestre de gestação porque os complexos polissacarídeos demonstram ser teratogênicos e embriotoxígenos aos fetos neste período. Durante os segundo e terceiro trimestres, a administração deve ser feita com cautela. Dados sobre um número limitado de grávidas expostas indicaram não haver efeito adverso quando da administração de sacarose de ferro durante a gravidez ou na saúde do feto ou do recém-nascido. Não há estudos controlados em mulheres grávidas disponíveis até a presente data. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com respeito à gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Não obstante, avaliação do risco-benefício é requerida.

Lactação

Não se sabe se o sacarato de hidróxido férrico é excretado no leite materno, porém, uma vez que muitos fármacos são excretados no leite materno recomenda-se cautela quando sacarato de hidróxido férrico é administrado a lactantes.

No 1º trimestre de gravidez este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D.

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

No 2º e 3º trimestre de gravidez este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez B.

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

Efeitos na habilidade de dirigir e operar máquinas

É improvável que o produto tenha alguma influência na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Pacientes idosos

Não existem cuidados especiais para administração intravenosa do medicamento sacarato de hidróxido férrico em pacientes idosos.

Atenção diabéticos: este medicamento contém SACAROSE.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento não foram descritos casos de interações medicamentosas com o uso do produto. Assim como todos os preparados à base de ferro para uso parenteral, FERROPURUM® intravenoso não deve ser administrado concomitantemente aos compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro é reduzida. Portanto deve-se iniciar o tratamento oral no mínimo 5 dias após a última injeção.

A administração concomitante de inibidores da ECA (ex. enalapril) pode aumentar os efeitos sistêmicos de preparações de ferro parenteral. A administração concomitante com o cloranfenicol pode aumentar a concentração de ferro, neste caso será necessário o médico ajustar a dose.

Pacientes que recebem betabloqueadores simultaneamente à terapia férrica não reagem adequadamente à adrenalina.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Sacarato de hidróxido férrico deve ser armazenado em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C. O armazenamento inadequado do produto poderá levar à formação de sedimentos visíveis a olho nu.

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.

Características físicas e organolépticas

Sacarato de hidróxido férrico é uma solução injetável, marrom escura com odor característico.

Uma vez aberta à ampola, a administração deve ser imediata.

Estudos de estabilidade físico-química demonstram que FERROPURUM®, diluído em solução fisiológica estéril, é estável dentro das primeiras 12 horas após a diluição, desde que mantido em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário. Normalmente não deveriam exceder 3 horas a temperatura ambiente entre 15°C e 30°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Posologia

Cálculo da posologia

A posologia de FERROPURUM® deverá ser determinada individualmente, conforme a necessidade total de ferro, levando-se em conta três fatores:

- 1) Grau de deficiência de ferro (em mg), déficit total de ferro em mg;
- 2) Peso do paciente em kg ; e
- 3) Reserva necessária de ferro.

Pode-se encontrar a dose total (em mL) para um tratamento completo com FERROPURUM®, utilizando-se as seguintes fórmulas:

Deficiência total de Fe (mg) = [peso (kg) x DHb (g/dL) x 2,4] + reservas de Fe (mg)

Total em mL de sacarato de hidróxido férrico a ser aplicado = $\frac{\text{Deficiência total de Fe (mg)}}{20 \text{ mg/mL}}$

Onde:

DHb = diferença entre a hemoglobina ideal para o sexo e idade do paciente e a hemoglobina encontrada no exame laboratorial do paciente (em g/dL).

2,4 = 0,34% (porcentagem de ferro presente em cada molécula de hemoglobina) X 7% (volume percentual aproximado de sangue no organismo).

Valores desejados normais de hemoglobina (Hb) e reservas de ferro para os seguintes pesos aproximados:

| | Valores médios desejados de hemoglobina | Reservas de ferro desejadas |
|--------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| < 35 kg de peso corporal | 13,0 g/dL | 15 mg/kg |
| > 35 kg de peso corporal | 15,0 g/dL | 500 mg |

Para a determinação fácil e rápida do total de mL ou de ampolas com 5 mL necessárias, pode-se usar a seguinte tabela:

| HEMOGLOBINA ATUAL DO PACIENTE | 6,0 g/dL | | 7,5 g/dL | | 9,0 g/dL | | 10,5 g/dL | |
|-------------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|----------|------------------------|-----------|------------------------|
| | mL | Nº de ampolas com 5 mL | mL | Nº de ampolas com 5 mL | mL | Nº de ampolas com 5 mL | mL | Nº de ampolas com 5 mL |
| 5 | 8 | 1,5 | 7 | 1,5 | 6 | 1 | 5 | 1 |
| 10 | 16 | 3 | 14 | 3 | 12 | 2,5 | 11 | 2 |
| 15 | 24 | 5 | 21 | 4,5 | 19 | 3,5 | 16 | 3 |
| 20 | 32 | 6,5 | 28 | 5,5 | 25 | 5 | 21 | 4 |
| 25 | 40 | 8 | 35 | 7 | 31 | 6 | 26 | 5,5 |
| 30 | 48 | 9,5 | 42 | 8,5 | 37 | 7,5 | 32 | 6,5 |
| 35 | 63 | 12,5 | 57 | 11,5 | 50 | 10 | 44 | 9 |
| 40 | 68 | 13,5 | 61 | 12 | 54 | 11 | 47 | 9,5 |
| 45 | 74 | 15 | 66 | 13 | 57 | 11,5 | 49 | 10 |
| 50 | 79 | 16 | 70 | 14 | 61 | 12 | 52 | 10,5 |
| 55 | 84 | 17 | 75 | 15 | 65 | 13 | 55 | 11 |
| 60 | 90 | 18 | 79 | 16 | 68 | 13,5 | 57 | 11,5 |
| 65 | 95 | 19 | 84 | 16,5 | 72 | 14,5 | 60 | 12 |
| 70 | 101 | 20 | 88 | 17,5 | 75 | 15 | 63 | 12,5 |
| 75 | 106 | 21 | 93 | 18,5 | 79 | 16 | 66 | 13 |
| 80 | 111 | 22,5 | 97 | 19,5 | 83 | 16,5 | 68 | 13,5 |
| 85 | 117 | 23,5 | 102 | 20,5 | 86 | 17 | 71 | 14 |
| 90 | 122 | 24,5 | 106 | 21,5 | 90 | 18 | 74 | 14,5 |

Se a dose total necessária exceder a dose única máxima permitida, a administração deve ser dividida. A dose total administrada não deve exceder a dose calculada.

Cálculo da posologia para reposição de ferro secundária à perda de sangue e para compensar a doação de sangue autóloga.

A dose de sacarato de hidróxido férrico requerida para compensar a deficiência de ferro é calculada seguindo as fórmulas:

- Se a quantidade de sangue perdido for conhecida: a administração intravenosa de 200 mg de ferro (=10 mL de sacarato de hidróxido férrico) resulta em um aumento do nível de hemoglobina que é equivalente a uma unidade de sangue (=400 mL com índice 150 g/L de Hemoglobina).

Ferro a ser repostado [mg] = número de unidades de sangue perdido x 200 ou Quantidade de sacarato de hidróxido férrico necessária [mL] = número de unidades de sangue perdido x 10.

- Se o nível de Hemoglobina for reduzido: usar a fórmula anterior considerando que a reserva de ferro não precisa ser restaurada.

Ferro a ser repostado [mg] = peso corporal [kg] x 0,24 x (Hemoglobina ideal – Hemoglobina real) [g/L]

Por exemplo: peso corporal de 60 kg e déficit de Hemoglobina de 10 g/L. Então, o ferro a ser repostado será de aproximadamente 150 mg, ou seja, 7,5 mL do medicamento FERROPURUM® necessário.

Posologia média recomendada

- Adultos e pacientes idosos: 5 – 10 mL de sacarato de hidróxido férrico (100 a 200 mg de ferro) uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.
- Crianças: há dados limitados referentes a crianças nas situações estudadas. Se houver necessidade clínica, é recomendado não exceder a dose de 0,15 mL de sacarato de hidróxido férrico (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Dose única máxima tolerada

- Crianças: 0,35 mL de sacarato de hidróxido férrico/kg de peso corporal diluído em solução fisiológica estéril, infundido em no mínimo 3,5 horas, uma vez por semana.
- Adultos e pacientes idosos

Injeção: 10 mL de sacarato de hidróxido férrico (200 mg de ferro) administrados em, no mínimo, 10 minutos.

Infusão: Quando a situação clínica exigiu, doses de até 500 mg foram administradas. A dose única máxima tolerada é de 7 mg de ferro por kg de peso corporal administrada uma vez por semana, mas não excedendo 25 mL de sacarato de hidróxido férrico (500 mg de ferro) diluídos em 500 mL de solução fisiológica estéril, administrados em no mínimo 3,5 horas.

Uma incidência mais elevada de reações adversas (em particular, hipotensão), que pode ser também mais grave, é associada às doses mais elevadas. Conseqüentemente, os tempos de infusão recomendados nesse item devem ser estritamente seguidos até mesmo se o paciente não receber a dose única máxima tolerada.

Cuidados na administração

Uso intravenoso. Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários. Esse medicamento deve ser aplicado somente por profissional da saúde qualificado.

FERROPURUM® nunca deverá ser aplicado no músculo.

A solução não deve ser utilizada caso a ampola apresente sedimentos em seu interior. As ampolas devem ser visualmente inspecionadas quanto a sedimentos e danos antes de serem utilizadas. Somente aquelas livres de sedimento e que apresentem solução homogênea devem ser usadas.

Uma vez aberta a ampola, a administração deve ser imediata.

FERROPURUM® deve ser diluído somente com solução de cloreto de sódio estéril 0,9% p/v. Não devem ser usadas outras soluções de diluição intravenosa ou medicamentos, uma vez que há potencial para precipitação e/ou interação. Não se conhece a compatibilidade com recipientes que não sejam de vidro, polietileno e PVC.

IMPORTANTE: ampola com ponto de corte. Veja instruções abaixo:

Segure a ampola com o ponto de corte marcado no gargalo voltado para sua direção e quebre no sentido oposto (ver ilustração abaixo).



FERROPURUM® deve ser administrado por via intravenosa e nunca por via intramuscular, pois em função de seu elevado pH, pode ocorrer necrose do tecido muscular. Pode-se administrar a solução por infusão gota a gota, por injeção intravenosa lenta ou diretamente na linha do dialisador.

FERROPURUM® não é adequado para dose total de infusão (TDI), em que a dose total de ferro necessária, correspondendo à deficiência total de ferro do paciente, é administrada em uma infusão completa.

Antes da administração da primeira dose de FERROPURUM®, deve-se administrar uma dose teste. Se alguma reação alérgica ou intolerância ocorrer durante a administração, a terapia deve ser imediatamente interrompida.

Infusão intravenosa: FERROPURUM® deve preferencialmente ser administrado por infusão gota a gota, a fim de reduzir o risco de episódios hipotensivos e injeção paravenosa. O diluente deve ser exclusivamente soro fisiológico estéril, em uma diluição de 1 mL de sacarato de hidróxido férrico (20 mg de ferro) em 20 mL de solução de Cloreto de sódio estéril 0,9% p/v [5 mL (100 mg de ferro) em 100 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% p/v até 25 mL (500 mg de ferro) em, no máximo, 500 mL de solução de cloreto de sódio 0,9% p/v]. A diluição deve ser feita imediatamente antes da infusão e a solução deve ser administrada como segue:

| Concentração de ferro | 100 mg | 200 mg | 300 mg | 400 mg | 500 mg |
|------------------------------|---------|---------|--------|--------|--------|
| Velocidade mínima de infusão | 15 min. | 30 min. | 1,5 h | 2,5 h | 3,5 h |

Para administração da dose única máxima tolerada de 7 mg de ferro/kg de peso corporal, o tempo de infusão de no mínimo três horas e meia deve ser respeitado, independentemente da dose total.

Antes da administração da primeira dose de FERROPURUM® em pacientes que estejam recebendo a medicação pela primeira vez, deve-se administrar uma dose teste durante 15 minutos, de 1 mL (20 mg de ferro) em adultos e crianças com mais de 14 Kg e metade da dose média recomendada (1,5 mg de ferro/Kg) em crianças com menos de 14 Kg. É muito importante a disponibilidade de suporte para reversão de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se não ocorrer reações adversas, a porção restante da infusão poderá ser administrada na velocidade recomendada.

Injeção intravenosa: FERROPURUM® pode ser administrado não diluído, por injeção intravenosa lenta a uma velocidade máxima de 1 mL por minuto (uma ampola com 5 mL, em 5 minutos), não excedendo a dose de 10 mL (200 mg de ferro) por injeção. Após a aplicação, estender o braço do paciente.

Antes da administração da primeira dose de FERROPURUM® em pacientes que estejam recebendo a medicação pela primeira vez, deve-se administrar uma dose teste durante 1 a 2 minutos, de 1 mL (20 mg de ferro) em adultos e crianças com mais de 14 Kg e metade da dose média recomendada (1,5 mg de ferro/Kg) em crianças com menos de 14 Kg. É muito importante a disponibilidade de suporte para reversão de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se não ocorrer reações adversas em um período de 15 minutos, a porção restante da infusão poderá ser administrada na velocidade recomendada. Deve-se ter cautela com o extravasamento paravenoso (vide item **Precauções e Advertências**).

Injeção direta no dialisador: FERROPURUM® pode ser administrado diretamente na linha do dialisador, seguindo as mesmas recomendações para injeção intravenosa ou infusão intravenosa.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As mais frequentes reações adversas a medicamentos (RAMs) relatadas em experimentações clínicas com relação à administração de sacarato de hidróxido férrico foram: deturpação passageira do paladar, hipotensão, febre e tremores, sensação de calor, reações no local da injeção, espasmos venosos no local da veia punccionada e náusea, ocorrendo em 0,5 a 1,5% dos pacientes.

Reações anafilactoides sem seriedade ocorreram raramente. Reações anafilactoides, em geral, são potencialmente as reações adversas mais sérias (vide item **Advertências e Precauções**).

Pode ocorrer hipotensão se a injeção for administrada rapidamente.

Em estudos clínicos, as seguintes reações adversas têm sido relatadas em relação temporal com a administração de sacarato de hidróxido férrico, com, no mínimo, uma possível relação causal:

Desordens do sistema nervoso

Reação Comum (maior ou igual a 1% e menor que 10%): deturpação passageira do paladar (em particular gosto metálico).

Reações Incomuns (maior ou igual a 0,1% e menor que 1%): dor de cabeça e vertigens.

Reações Raras (maior ou igual a 0,01% e menor que 0,1%): parestesia, síncope, perda de consciência e sensação de queimação.

Desordens cardiovasculares

Reações Incomuns: hipotensão e colapso; taquicardia e palpitações.

Reação Rara: hipertensão.

Desordens respiratória, torácica e mediastinal

Reações Incomuns: broncoespasmo e dispneia.

Desordens gastrointestinais

Reações Incomuns: náusea, vômito, dor abdominal e diarreia.

Desordens da pele e tecidos subcutâneos

Reação Incomum: prurido, urticária, erupção cutânea, exantema e eritema.

Desordens musculoesqueléticas, do tecido conectivo e ossos

Reações Incomuns: espasmos musculares e mialgia.

Desordens gerais e desordens no local de administração

Reações Incomuns: febre, tremores, vermelhidão, dores no peito e rigidez; desordens no local de injeção tais como flebites superficiais, queimação e inchaço.

Reações Raras: artralgia, edema periférico, fadiga, astenia, mal-estar, sensação de calor e edema.

Desordens do sistema imunológico

Reações Raras: reações anafilactoides.

Além disso, em relatos espontâneos, as seguintes reações adversas foram relatadas:

Casos isolados: redução do nível de consciência, delírio, confusão, angioedema, inchaço nas articulações, hiperhidrose, dor nas costas, bradicardia e cromatúria.

Deve-se evitar o extravasamento paravenoso, pois o extravasamento de sacarato de hidróxido férrico no local da injeção pode causar dor, inflamação, necrose do tecido, abscesso estéril e descoloração na pele.

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

10. SUPERDOSE

Existem casos fatais por intoxicação com ferro parenteral.

Superdose pode causar uma sobrecarga aguda de ferro que pode se manifestar como hemossiderose e, em especial, quando a anemia foi incorretamente diagnosticada como anemia ferropênica, devendo-se tratá-la da mesma maneira que a talassemia, isto é, com a administração intravenosa de deferoxamina. Superdose pode ser tratada com medidas de suporte e, se requerido, um agente quelante de ferro.

No caso de superdose, podem ocorrer sintomas tais como náusea, vômito, diarreia, gastralgia e letargia.

Em casos graves, as seguintes situações podem ser esperadas: hiperglicemia, leucocitose, acidose metabólica, hipotensão, taquicardia, convulsão, câibra e coma. Após 12 a 48 horas, existe a possibilidade da ocorrência de necrose tubular e de células hepáticas.

O tratamento da superdose deve ser iniciado com a administração de deferoxamina se os seguintes sinais e/ ou sintomas ocorrerem dentro de 6 horas após a superdose: vômito, diarreia, glicemia > 150 mg/dL e leucocitose importante > $15 \times 10^9/L$; se o paciente não estiver em choque, devem ser administrados 1-2 g de deferoxamina (crianças: 20 mg/kg), por via intramuscular, a cada 4 - 12 horas. Se o paciente estiver em choque, uma dose inicial de 1 g de deferoxamina deve ser administrada por infusão intravenosa na velocidade máxima de infusão de 15 mg/kg de peso corporal, por hora. Em ambos os casos, a dose máxima de deferoxamina deve ser de 6 g a cada 24 horas em adultos e 180 mg/kg de peso corporal a cada 24 horas em crianças.

No caso de ocorrência de insuficiência renal, será necessária a hemodiálise, uma vez que o complexo deferoxamina-ferro (ferrioxamina) é efetivamente eliminado pela diálise.

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

II) DIZERES LEGAIS

Farm. Resp.: Eliza Yukie Saito – CRF-SP n° 10.878

Reg. MS n° 1.1637.0138

Registrado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0001-60

Rodovia Raposo Tavares Km 30,5 n° 2833 - Prédio 100

CEP 06705-030 - Cotia - SP

Indústria Brasileira

www.blau.com.br

Fabricado por:

Blau Farmacêutica S.A.

CNPJ 58.430.828/0013-01

Rua Adherbal Stresser, 84.

CEP 05566-000 - São Paulo - SP

Indústria Brasileira



Venda sob prescrição médica
Uso restrito a hospitais

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 do expediente | Assunto | Data do expediente | Nº do expediente | Assunto | Data de aprovação | Itens de bula | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 27/09/2016 | - | 10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | - | - | - | - | Todos | VPS | Todas |