

NORIPURUM[®]

Takeda Pharma Ltda.

Xarope - 10 mg/ml

Comprimido mastigável – 100 mg

**APRESENTAÇÕES**

Xarope 10 mg/ml. Frasco de 120 ml com copo graduado.

Comprimido mastigável de 100 mg. Embalagem com 10 ou 30 unidades.

USO ORAL**USO ADULTO E PEDIÁTRICO****COMPOSIÇÃO**

Cada ml do **xarope** contém:

ferro III* 10 mg

* Na forma de ferripolimaltose.

Excipientes: sacarose, sorbitol, cloreto de sódio, metabissulfito de sódio, cloridrato de cisteína, ácido sórbico, aroma creme de leite e água purificada.

Cada **comprimido mastigável** contém:

ferro III* 100 mg

* Na forma de ferripolimaltose.

Excipientes: dextrato, celulose microcristalina, talco, macrogol, ciclamato de sódio, vanilina, cacau e aroma artificial de chocolate.

1. INDICAÇÕES

Noripurum® é indicado em:

- síndromes ferropênicas latentes e moderadas;
- anemias ferroprivas devidas a subnutrição e/ou carências alimentares qualitativas e quantitativas;
- anemias das síndromes disabsortivas intestinais;
- anemia ferropriva da gravidez e da lactação;
- anemia por hemorragias agudas ou crônicas e em condições nas quais seja conveniente uma suplementação dos fatores hematogênicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da ferripolimaltose em restaurar as reservas de ferro e de normalizar os níveis de hemoglobina (Hb) foi demonstrada em inúmeros estudos clínicos randomizados controlados com placebo ou com terapia de referência realizados em adultos e crianças com anemia por deficiência de ferro.

Adultos

Em estudos controlados com medicamentos de referência envolvendo mais de 300 pacientes adultos tratados com ferripolimaltose, demonstrou-se que a ferripolimaltose (100 a 200 mg ferro/dia) produz aumentos nos níveis de Hb semelhantes aos observados após tratamentos de 3 semanas a 6 meses com sulfato ferroso ou fumarato ferroso [4-11]. Jacobs *et al* (2000) compararam 100 mg de ferro duas vezes ao dia (BID) de ferripolimaltose em gotas com sulfato ferroso em xarope durante 12 semanas em 143 doadores de sangue anêmicos (Hb <136 g/l em homens, Hb <120 g/l em mulheres; ferritina <20 microgramas (mcg)/l) [4,5]. Os níveis de hemoglobina, volume corpuscular médio (VCM) e a Hb corpuscular média (HCM) aumentaram em grau semelhante em ambos os grupos de tratamento (diferenças não significativas) (conjunto por protocolo). O aumento da ferritina sérica foi mais pronunciado no grupo tratado com o sulfato ferroso (+8,6 mcg/l) do que no grupo com ferripolimaltose (média agrupada +2,1 mcg/l) (p=0,0002); entretanto, quando se mediu a ferritina eritrocitária (considerada um marcador mais aproximado das reservas de ferro), não houve diferença entre os dois tipos de tratamento. Os níveis elevados de ferritina no grupo de sal ferroso podem indicar estresse oxidativo [4,5]. O efeito adverso mais comum foi intolerância do trato gastrointestinal, com náusea ocorrendo mais frequentemente de modo significativo com o sulfato ferroso do que com a ferripolimaltose (44,7% no grupo de sulfato ferroso *versus* 8,6-17,5% no grupo de ferripolimaltose; p<0,00002) [5].

Resultados semelhantes foram observados em um estudo de 6 meses realizado por Tuomainen *et al* (1999) [6] em 48 homens com reservas baixas de ferro (ferritina sérica ≤30 mcg/l). Os pacientes foram randomizados para receber comprimidos de ferripolimaltose (200 mg de ferro/dia), sulfato ferroso microencapsulado (180 mg de ferro/dia) ou placebo. Após 6 meses, as elevações da ferritina sérica foram maiores (p<0,05) no grupo de sulfato ferroso (2,2 vezes, p<0,001 *versus* placebo) do que no grupo de ferripolimaltose (1,3 vez, p<0,001 *versus* placebo), enquanto a ferritina

eritrocitária aumentou de modo similar em ambos os grupos de tratamento (+36% com sulfato ferroso, +27% com ferripolimaltose; diferença entre grupos não significativa). A hemoglobina também aumentou em ambos os grupos de tratamento ativo (+1% no grupo de sulfato ferroso e +2,2% no grupo de ferripolimaltose; $p<0,001$ versus placebo para ambos). Três pacientes do grupo de sulfato ferroso e dois do grupo de ferripolimaltose relataram distúrbios gástricos resultantes em interrupção de tratamento em um caso em cada grupo e redução para metade da dose de ferro nos outros três participantes.

Langstaff *et al* (1993) compararam 200 mg de ferro por dia em forma de comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose (100 mg BID) com 180 mg de ferro/dia em forma de comprimidos de sulfato ferroso (60 mg três vezes ao dia (TID)) para o tratamento de deficiência de ferro em 104 pacientes com anemia por insuficiência de ferro definida como Hb entre 85 e 120 g/l com Hb celular média <28 pg e/ou concentração média de Hb celular <33 g/dl [10,11]. A duração do tratamento foi de nove semanas, e 47 pacientes completaram as nove semanas de tratamento de acordo com o protocolo (22 ferripolimaltose, 25 sulfato ferroso). Observaram-se elevações significativas de Hb desde a inclusão até três semanas tanto no grupo de ferripolimaltose ($p=0,01$) quanto no de sulfato ferroso ($p=0,004$). Os aumentos posteriores até nove semanas foram estatisticamente significativos apenas no grupo de ferripolimaltose ($p<0,05$), apesar de as diferenças entre os grupos não terem sido significativas em nenhum momento. Também se relataram elevações significativas de VCM, HCM, contagem de eritrócitos e hematócrito em ambos os grupos de tratamento. No total, observou-se boa tolerabilidade em ambos os tratamentos, apesar de as queixas gastrointestinais (indigestão, náusea, diarreia) terem sido significativamente mais baixas no grupo de ferripolimaltose.

Sas *et al* (1984) compararam a eficácia de ferripolimaltose xarope, sulfato ferroso e fumarato ferroso (mais ácido fólico e vitamina B₁₂) para o tratamento de anemia por deficiência de ferro em 60 mulheres [8]. As pacientes foram randomizadas para três grupos de tratamento e receberam 100 mg de ferro/dia durante 12 semanas. Todos os três grupos revelaram aumentos semelhantes na Hb, nas hemácias e no hematócrito em 12 semanas. Em geral, os tratamentos geralmente foram bem tolerados em todos os grupos.

Rosenberg *et al* (1979) compararam ferripolimaltose xarope (100 mg/dia por 5-24 dias) com cápsulas de fumarato ferroso em 101 pacientes de ginecologia com anemia por insuficiência de ferro e/ou com anormalidades laboratoriais [7]. Observaram-se semanais de valores de hematologia com ambos os tratamentos. A alteração média da Hb por semana foi de +6,7 g/l no grupo de ferripolimaltose e de +8,7 g/l no grupo de fumarato; as hemácias ($10^6/\text{mm}^3$) aumentaram respectivamente em +0,23 e +0,44 por semana e o hematócrito (%) subiu respectivamente em +1,42 e +1,96 por semana.

Em um estudo controlado com placebo realizado por Mackintosh and Jacobs (1988) [12], as respostas de Hb e ferritina sérica foram comparadas em dois grupos de doadores de sangue sadios com Hb ≥ 135 g/l: um grupo com reservas baixas de ferro e ferritina sérica <20 mcg/l e um grupo controle com ferritina sérica entre 50 e 150 mcg/l. A seguir, cada grupo foi tratado com comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose, 100 mg BID por oito semanas ou placebo. No grupo com deficiência de ferro, a terapia com ferripolimaltose resultou em elevação significativa de Hb (+7,1 g/l, $p=0,03$) e ferritina sérica (+27 mcg/l, $p=0,002$). No grupo correspondente com placebo não houve alteração significativa da Hb ($p=0,064$) e ocorreu uma alteração pequena, mas significativa da ferritina ($p=0,018$). No entanto, no grupo controle sem deficiência de ferro, nenhum dos tratamentos resultou em alteração significativa da Hb ou das reservas de ferro. O tratamento foi bem tolerado e não se relataram distúrbios gastrointestinais apesar de questionamentos específicos sobre efeitos adversos tais como anorexia e náusea.

Em um estudo de determinação de dose que incluiu 63 pacientes com anemia por insuficiência de ferro demonstrou-se a segurança e a tolerabilidade da ferripolimaltose (administrada em forma de comprimidos mastigáveis) em doses de até 600 mg de ferro/dia por 12 semanas [13]. O tempo médio para se atingir a normalização de valores de Hb diminuiu de maneira dependente da dose: 11,3 semanas com dose de 200 mg/dia (100 mg BID), 8,3 semanas com dose de 400 mg/dia (200 mg BID) e 6,6 semanas com dose de 600 mg/dia (200 mg TID). Deve-se observar, porém, que havia mais pacientes com anemia grave no grupo com 600 mg. O tratamento foi bem tolerado em todas as doses, sem incidência maior de reações adversas ao medicamento com as doses mais altas.

Em outro estudo com comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose, uma dose diária de 200 mg (100 mg BID) demonstrou ser mais eficiente do que uma dose de 100 mg (uma vez ao dia) para conseguir normalização dos valores de Hb em doadores de sangue com anemia por insuficiência de ferro manifesta (Hb <133 g/l em homens, Hb <116 g/l em mulheres) [9]. Ao final de 12 semanas, 80% dos pacientes tratados com 200 mg/dia atingiram níveis normais de Hb em comparação com apenas 50% dos pacientes tratados 100 mg/dia. Além disso, 80% dos pacientes em um grupo de controle tratado com 60 mg de ferro BID em forma de sulfato ferroso atingiram níveis normais de Hb no final do estudo. Da mesma maneira, mais pacientes no grupo de 200 mg de ferripolimaltose e no grupo de sulfato ferroso tiveram melhora de sua saturação de transferrina (TSAT) para estar dentro da faixa de normalidade. No grupo tratado com sulfato ferroso, náusea e vômitos resultaram em descontinuação de 20% dos pacientes, enquanto que isso não ocorreu nos grupos de ferripolimaltose.

Mulheres grávidas

A eficácia e a tolerabilidade da ferripolimaltose foram comparadas com as do sulfato ferroso em um estudo duplo-cego de 100 mulheres grávidas com 14 a 27 semanas de gestação, com Hb <90 g/l e ferritina sérica <12 mcg/l [1]. As pacientes foram randomizadas para receber ferripolimaltose (100 mg de ferro) ou sulfato ferroso (120 mg de ferro) diariamente por oito semanas. No final do estudo, 68,8% (33/48) do grupo de ferripolimaltose e 63,5% (33/52) do grupo de sulfato ferroso atingiram Hb >110 g/l (desfecho primário). Conseguiram-se também elevações significativas em VCM, HCM e ferritina sérica em ambos os grupos de tratamento. No total, os efeitos adversos foram mais comuns no grupo tratado com sulfato ferroso do que no grupo de ferripolimaltose (78% (41/52) *versus* 31% (15/48); $p < 0,001$). Em ambos os grupos, o evento adverso mais comum foi a intolerância gastrointestinal.

Lactantes

A eficácia da ferripolimaltose para a prevenção de anemia em mães lactantes e seus lactentes foi investigada em um estudo com 50 mães lactantes saudáveis, não anêmicas: 25 receberam comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose (100 mg de ferro) uma vez ao dia por três meses e 25 não foram tratadas [3]. Os índices de ferro foram medidos em sete dias após o parto e no último dia do período de três meses do estudo. As mães tratadas com ferripolimaltose apresentaram melhora significativa ($p < 0,001$) em todos os parâmetros laboratoriais examinados (Hb, nível de ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro no soro, ferritina sérica, TSAT, ferro no leite materno e lactoferrina), enquanto as do grupo controle sem tratamento não tiveram melhora. Nas mães tratadas com ferripolimaltose, a Hb média aumentou de 111,1 para 124 g/l ($p < 0,001$) e a ferritina sérica aumentou de 44,53 para 67,55 mcg/l ($p < 0,001$); nas mães não tratadas, a Hb média diminuiu de 111,5 para 91,1 g/l ($p < 0,001$) e a ferritina sérica diminuiu de 44,95 para 19,03 mcg/l ($p < 0,001$). Observaram-se também elevações significativas ($p < 0,001$) de ferro no leite materno (12,3 para 20,4 μ mol/l) e de lactoferrina (3,75 para 3,96 g/l) nas mães tratadas com ferripolimaltose, enquanto no grupo controle sem tratamento os níveis caíram.

Todos os índices de ferro dos lactentes amamentados por mães que foram tratadas com ferripolimaltose foram significativamente melhores do que aqueles cujas mães não foram tratadas. Em particular, observaram-se melhoras de ferro sérico e ferritina sérica em lactentes cujas mães foram tratadas, enquanto estes parâmetros diminuíram em lactentes cujas mães não foram tratadas ($p < 0,001$). Não se relataram eventos adversos do tratamento com ferripolimaltose em nenhuma das mães ou de seus filhos amamentados.

Em outro estudo, 21 mães lactantes com anemia por insuficiência de ferro foram tratadas com ferripolimaltose ($n=7$) ou ferripolimaltose fólica ($n=14$) numa dose de 300 mg de ferro por dia, reduzida para a metade após 2,5 a 3 meses de tratamento [2]. Em 3,5 a 4 meses após o tratamento, os parâmetros hematológicos das mães aumentaram para a faixa de normalidade (por exemplo: Hb: 91 para 121 g/l, ferritina sérica: 6 para 34 mcg/l) e os níveis de ferro e lactoferrina medidos no leite materno melhoraram. Os índices de hemácias também melhoraram nos lactentes amamentados, com a Hb aumentando de 114,1 para 124,3 g/l.

Crianças e lactentes

Em estudos controlados envolvendo >290 lactentes e crianças tratados com ferripolimaltose, demonstrou-se que ferripolimaltose (2,5 a 9 mg/kg/dia) produz aumentos semelhantes de Hb aos observados após dois a seis meses de tratamento com sulfato ferroso [14-20].

Em um estudo clínico prospectivo e duplo-cego, com 30 crianças de 24-81 meses de idade com deficiência de ferro com ou sem anemia, a eficácia de ferripolimaltose xarope para a normalização de Hb e ferritina foi semelhante à obtida com sulfato ferroso em dose oral de 4 mg/kg de peso corpóreo durante 60 dias [14]. Ocorreram elevações significativas de Hb (+11 g/l ferripolimaltose, +18 g/l de sulfato ferroso; $p < 0,01$ para ambos) e de ferritina sérica (+20,3 mcg/l de ferripolimaltose, $p < 0,02$; +53,7 mcg/l de sulfato ferroso, $p < 0,01$) ocorreram em ambos os grupos, apesar de o aumento de ferritina sérica ter sido significativamente maior no grupo de sulfato ferroso ($p < 0,05$). O tratamento foi bem tolerado em ambos os grupos. Demonstrou-se também equivalência de eficácia entre ferripolimaltose e sulfato ferroso em relação à Hb, ao VCM, às hemácias e ao hematócrito em estudo duplo-cego randomizado semelhante com 42 lactentes deficientes de ferro com idades de 6-40 meses [15]. Neste estudo, a tolerabilidade foi significativamente melhor no grupo com ferripolimaltose, com duas descontinuações (8%) devidas a diarreia grave *versus* cinco descontinuações (21%) no grupo de sulfato ferroso.

Um amplo estudo incluindo 509 crianças com idades de 6,5 a 24 meses comparou duas diferentes marcas comercializadas de ferripolimaltose com sulfato ferroso (Actiferrin®), cloreto de ferro(II) e gliconato de ferro(II) [16]. Os pacientes receberam 3 a 5 mg de ferro/kg/dia até atingirem uma Hb de 110 g/l, quando a dose de ferro foi reduzida à metade e mantida por mais 1 a 2,5 meses. Com respeito ao aumento da Hb, demonstrou-se que a ferripolimaltose é equivalente ao sulfato ferroso em pacientes com anemia por insuficiência de ferro grave e que ambos foram superiores ao cloreto de ferro(II) ou ao gliconato de ferro(II). A aderência ao tratamento foi: ferripolimaltose 93%, ferripolimaltose 92%; sulfato ferroso 85%; gliconato de ferro(II) 70,5%; cloreto de ferro(II) 50,6%.

Resultados similares exibindo eficácia equivalente entre ferripolimaltose e sulfato ferroso foram constatados em diversos outros estudos [17,18,19,20].

Em um estudo aberto com 106 crianças (1 a 6 anos de idade) com anemia por insuficiência de ferro (Hb <100 g/l), os pacientes foram randomizados para receber ferripolimaltose ou sulfato ferroso por via oral com doses de 6 mg de ferro/kg.dia por um mês [21]. A maioria dos pacientes apresentou elevação de Hb após o tratamento: 71,7% (38/53) no grupo com ferripolimaltose e 98,1% (52/53) no grupo com sulfato ferroso. Entretanto, apesar de a média de Hb ter aumentado significativamente mais no grupo de sulfato ferroso (+9,1 g/l, $p<0,01$), o aumento médio da Hb não foi significativo no grupo tratado com ferripolimaltose (+2,1 g/l, $p>0,05$). As queixas gastrointestinais foram 2,5 vezes mais comuns no grupo com o sulfato ferroso.

Haliotis e Papanastasiou (1998) randomizaram 100 crianças (12 a 113 meses de idade) para receber 4 mg de ferro/kg de peso corpóreo em forma de ferripolimaltose ou caseinassuccinila férrica (máximo de 80 mg/dia) por 60 dias [22]. No final do estudo, ambos os grupos exibiram aumentos semelhantes de Hb (+14 g/l). O tratamento foi bem tolerado em ambos os grupos.

Em um estudo controlado por placebo com 120 adolescentes de 15 a 18 anos de idade demonstrou-se que a ferripolimaltose melhora a condição do ferro em adolescentes com e sem deficiência de ferro e anemia [23]. Os participantes foram divididos em 4 grupos: controle por placebo, controle por suplemento, deficientes de ferro (TSAT <16%; Hb ≥ 115 g/l em meninos, Hb ≥ 105 g/l em meninas), deficiência de ferro e anêmicos (TSAT <16%; Hb <115 g/l em meninos, Hb <105 g/l em meninas). Os três grupos de tratamento ativo receberam ferripolimaltose 100 mg de ferro/dia, seis dias/semana por oito meses. No término do estudo, todos os três grupos de tratamento apresentaram elevações significativas nos parâmetros de ferro em comparação com o grupo de placebo, incluindo correção da deficiência de ferro e anemia, assim como melhora nas reservas de ferro. O maior aumento de Hb (+32 g/l) foi observado no grupo com anemia por insuficiência de ferro. Não houve relatos de efeitos adversos gastrointestinais. Em um estudo duplo-cego, o efeito da administração de ferripolimaltose com ou entre as refeições foi comparado em 97 lactentes e crianças pequenas (seis meses a quatro anos de idade) [24]. Não se encontrou diferença significativa entre os dois grupos.

A eficácia e a segurança da ferripolimaltose foram avaliadas em 68 lactentes prematuros com idade gestacional ≤ 32 semanas. Os lactentes receberam 5 mg/kg/dia de ferripolimaltose (na mamadeira), desde duas semanas ou quatro semanas de idade até oito semanas de idade [25]. Apesar de se observar uma redução gradual dos parâmetros de avaliação de ferro em ambos os grupos de tratamento, o início do tratamento com duas semanas de idade provou ser mais eficaz em relação à condição do ferro, reduzindo a necessidade de transfusões de hemácias, e não por estar associado com aumento das morbidades relacionadas com a prematuridade.

Referências bibliográficas:

1. **Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK.** Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed*. 2007; 9(1):1-11.
2. **Soboleva MK.** Iron-deficiency anaemia in children and breast-feeding mothers and its treatment and prophylaxis with Maltofer and Maltofer-Fol (Translated). *Pediatrics*. 2001;6:1-11.
3. **Malikova GB, Rassadina MV.** The effect of the anti-anaemic drug Maltofer on iron metabolism indices in breast-feeding mothers and their breast-fed infants (Translated). *Pediatriya*. 2005;4.
4. **Jacobs P, Wood L, Bird AR.** Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in treatment of anaemia. *Hematology*. 2000;5:77-83.
5. **Jacobs P, Meyer J, Marshall J, Bird AR.** Single-centre, open, randomised, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of oral ferric polymaltose complex singly or in combination with glycerophosphate against ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in regular blood donors. Byk Gulden SA (Pty) Ltd.; 1998 Oct. Report No.: PL840/BGHA/003. Sponsored by Vifor International Inc.
6. **Tuomainen TP, Nyssönen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen R, Baumgartner JA, Geisser P, et al.** Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutr Res*. 1999;19(8):1121-32.
7. **Rosenberg F, Frigge H, Mickan J, Kroiss K.** About resorption of trivalent iron (Translated). *Therapiewoche*. 1979;29:3325-6.
8. **Sas G, Nemesanszky E, Bräuer H, Scheffer K.** On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung (Drug Res)*. 1984;34(II):1575-9.
9. **Jacobs P, Fransman D, Coghlan P.** Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *J Clin Apheresis*. 1993;8:89-95. Correction of: Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. *J Clin Apheresis*. 1994;9:26.

10. **Langstaff RJ, Tuner J, Bowdler JM, Moodie J.** A multicentre study in general practice of the comparative efficacy and tolerability of a Fe(III) polymaltose complex, Ferrum Hausmann, and a Fe(II) sulphate standard product in patients with primary iron deficiency. Final report. St. Gallen (Switzerland): Laboratories Hausmann; 1992 Aug. Report No.: 89/20/91/02.
11. **Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler JM.** Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *Brit J Clin Res.* 1993;4:191-8.
12. **Mackintosh W, Jacobs P.** Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. *Amer J Hematol.* 1988;27:17-9.
13. **Vetter W, Steurer J.** Single-centre, open, randomised, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of oral iron(III)-hydroxide polymaltose complex in doses of 200 mg, 400 mg and 600 mg iron per day. Zurich (Switzerland); 2000. Study No.: CT 102. Sponsored by Vifor (International) Inc. 2000.
14. **Schmidt BJ, Morais MB, Fisberg M, Martins A, Machado NL.** Therapeutic comparison between ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltosed ferric hydroxide complex in organic iron deficiency (Translated by DQL Languages, August 2005). *Folha Méd.* 1985;90(4).
15. **Murahovschi J.** Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate (Translated by Pharmapart, August 14, 2000). *Rev Paul Ped.* 1987;97-104.
16. **Soboleva MK.** Efficacy of iron preparations and their side effects in the treatment of iron-deficiency anaemia in young children. *Drugs in paediatrics.* 2004;2:1-5.
17. **Gürer D, Olgun T, Kayaalp N, Nuhoglu A.** Comparison of the effectiveness of ferrous and ferric irons in the treatment of iron deficiency anaemia. Turkey: Şişli Etfal Community Hospital, Department of Pediatrics; 1998.
18. **Borbolla JR, Cicero RE, Dibildox MM, Sotres RD, Gutiérrez GR.** Iron hydroxide polymaltose complex vs iron sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in infants (Translated). *Rev Mex Pediatr.* 2000 Mar- Apr;67(2):63-7.
19. **Sözmen EY, Kavakli K, Çetinkaya B, Akçay YD, Yilmaz D, Aydinok Y.** Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anaemia. *Biol Trace Element Res.* 2003;94:79- 85.
20. **Del Águila CM, Núñez O.** Controlled study of iron polymaltose (Maltofer®) versus ferrous sulphate (Ferinsol®) in the treatment of iron-deficiency anaemia in children aged 6 months to 2 years (Translated). *Revista del AWGLA.* 2005;33-42.
21. **Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS.** Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr.* 2009 Apr;1-3. Epub ahead of print.
22. **Haliotis FA, Papanastasiou DA.** Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(6):320-5.
23. **Devaki PB, Chandra RK, Geisser P.** Effects of oral supplementation with iron(III) hydroxide polymaltose complex on the hematological profile of adolescents with varying iron status. *Arzneimittelforschung (Drug Res).* 2008;58(8):389-97.
24. **Andrade JVD, Rodrigues PPB, Fontoura IB, D'Agnoluzzo R, Horta VF, Alves JGB.** Treatment of iron deficiency anaemia with iron-hydroxide polymaltose complex. A multicentric comparative study between administered treatment with and without concomitant food ingestion (Translated). *Arq Bras Med (Suppl).* 1992;66:253-8.
25. **Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum, et al.** The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2007;24(2):95-99.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Noripurum® age como antianêmico especificamente indicado para o tratamento das anemias nutricionais e microcíticas causadas por deficiência de ferro. O ferro de Noripurum® apresenta-se sob a forma de um complexo macromolecular não iônico, o que confere ao preparado características vantajosas: boa absorção e utilização pelo organismo, baixa toxicidade e boa tolerabilidade, ausência de interação com certos medicamentos (p.ex. tetraciclina, hidróxido de alumínio), preservação do seu volume utilizável, sem perdas por eliminação renal nem por depósito no tecido adiposo. Noripurum® não mancha o esmalte dos dentes.

Propriedades farmacodinâmicas

Os núcleos polinucleares de hidróxido de ferro III são envolvidos em moléculas de polimaltose de ligação não covalente, resultando em um complexo de massa molecular de aproximadamente 50 kD, de tamanho tal que a difusão através da membrana da mucosa é cerca de 40 vezes menor do que a difusão do ferro II hexáquo. O complexo é estável e não libera ferro iônico em condições fisiológicas. A estrutura da ligação do ferro nos núcleos polinucleares é similar à estrutura da ferritina. Devido a essa similaridade, apenas o ferro III do complexo é absorvido por um processo de absorção ativa. Por meio de troca competitiva de ligações, qualquer proteína ligante de ferro no fluido gastrointestinal e

na superfície do epitélio pode retirar o ferro III do complexo polimaltosado. O ferro absorvido é armazenado principalmente do fígado, ligado a ferritina. Posteriormente, na medula, ele é incorporado à hemoglobina. O complexo de ferripolimaltose não apresenta atividade pró-oxidativa, como os sais de ferro II. A suscetibilidade à oxidação das lipoproteínas como VLDL + LDL é reduzida. Em pacientes com doença inflamatória intestinal, o nível de um marcador de peroxidação lipídica (malondialdeído plasmático) aumentou após o tratamento com sulfato ferroso, porém não com ferripolimaltose. O baixo potencial oxidativo da ferripolimaltose oral também foi demonstrado em crianças com anemia por insuficiência de ferro.

Propriedades farmacocinéticas

Estudos que empregaram técnica de isótopos (^{55}Fe e ^{59}Fe) demonstram que a absorção de ferro medida como hemoglobina em eritrócitos é inversamente proporcional à dose administrada (quanto maior a dose, menor absorção). Estatisticamente, há uma correlação negativa entre a extensão da deficiência de ferro e a quantidade de ferro absorvida (quanto maior a deficiência de ferro, melhor a absorção). A maior absorção de ferro ocorre no duodeno e no jejuno. O ferro não absorvido é excretado nas fezes. Ao contrário dos sais ferrosos, a absorção de ferro com a ferripolimaltose aumenta na presença de alimento quando administrada a indivíduos anêmicos. Devem ser consideradas as situações de maior necessidade de ferro; fisiologicamente, a excreção via esfoliação das células epiteliais do trato gastrointestinal e da pele, assim como via transpiração, bile e urina chega apenas a cerca de 1 mg de ferro por dia; em mulheres deve-se levar em consideração a perda de ferro durante a menstruação.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos determinados com a ferripolimaltose não revelaram risco especial para o homem com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida, de genotoxicidade e de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

Não se pôde determinar a DL_{50} de Noripurum[®] em estudos com ratos e camundongos ratados com doses orais de até 2.000 mg de ferro/kg de peso corporal, comprovando a elevada segurança do complexo de ferripolimaltose em comparação com sais de ferro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Noripurum[®] é contraindicado nos casos de:

- hipersensibilidade aos sais de ferro ou a qualquer um dos componentes do produto;
- todas as anemias não ferropênicas, particularmente aquelas causadas por acúmulo de ferro ou incapacidade de sua utilização, tais como hemocromatose, hemosiderose, anemia falciforme, anemia hemolítica ou anemia megaloblástica devida a deficiência de vitamina B₁₂, anemia provocada pelo chumbo, anemia sidero-acrética, talassemia, anemia por tumores ou infecções (sem deficiência de ferro), anemias associadas à leucemia aguda ou crônica e hepatopatia aguda;
- processos que impedem a absorção de ferro por via oral, como diarreias crônicas e retocolite ulcerativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como todos preparados férricos, Noripurum[®] deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, hepatite, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrointestinal (enterites, colite ulcerativa), pancreatite e úlcera péptica.

A administração do produto a pacientes submetidos a repetidas transfusões de sangue deve ser realizada sob rigoroso controle médico e observação do quadro sanguíneo visto que a concomitância da aplicação de sangue com alto nível de ferro eritrocitário e sais de ferro por via oral pode resultar em sobrecarga férrica.

Em casos de anemias associadas a infecções ou neoplasias, o ferro substituído é armazenado no sistema retículo-endotelial, de onde é mobilizado e utilizado somente após a cura da doença primária. Recomenda-se uma avaliação de risco/benefício.

Noripurum[®] Xarope contém açúcar - **Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.**

Nos casos em que por quaisquer razões estes pacientes não possam usar o medicamento na forma de “Comprimidos mastigáveis”, isentos de açúcares, recomenda-se estrita vigilância dos níveis glicêmicos e respectiva adaptação da posologia da medicação antidiabética e da dieta.

Aos pacientes portadores de próteses dentárias, particularmente à base de “Luva Light”, recomenda-se lavar a boca e escovar as próteses imediatamente após o uso do preparado, a fim de evitar escurecimento delas.

A coloração escura das fezes durante o tratamento não é característica específica do Noripurum[®], mas de todos compostos de ferro, não tendo significado clínico relevante.

Gravidez e lactação: A gravidez aumenta a necessidade materna de ferro para suprir as necessidades do bebê. Apesar do aumento da capacidade de absorção de ferro durante a gravidez, grande parte das mulheres grávidas que não recebem

suplemento de ferro desenvolve anemia. A deficiência de ferro nos dois primeiros trimestres de gravidez dobra a possibilidade de parto prematuro, triplica o risco de recém-nascidos com baixo peso e de recém-nascidos com deficiência de ferro. A deficiência de ferro da infância traz prejuízos substanciais para o desenvolvimento físico e intelectual das crianças.

Durante a gravidez ou a lactação, Noripurum[®] somente deverá ser administrado após consulta ao médico.

Estudos de reprodução em animais não revelaram nenhum risco ao feto. Estudos controlados em mulheres grávidas, após o primeiro trimestre de gravidez, não têm demonstrado nenhum efeito adverso para a mãe ou o neonato. Não há evidência de risco durante o primeiro trimestre de gravidez e é improvável alguma influência negativa sobre o feto.

O leite materno naturalmente contém ferro ligado a lactoferrina. A quantidade de ferro que passa do complexo para o leite materno é desconhecida. É improvável que a administração de Noripurum[®] em mulheres que estejam amamentando cause efeitos indesejáveis ao lactente.

Categoria B de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento, não há relatos de casos de interação medicamentosa com o uso do produto. Graças à alta estabilidade do seu complexo, Noripurum[®] - diferentemente dos sais ferrosos - não sofre diminuição da sua absorção por interação com certos medicamentos (p.ex. tetraciclina, hidróxido de alumínio, antiácidos, hormônios esteroides e anticoncepcionais, tais como etinilestradiol, norgestrel e medroxiprogesterona) ou com certos alimentos que contêm fitatos, oxalatos, taninos, etc (p.ex. legumes, grãos, verduras, frutas, chá e chocolate), porventura empregados concomitantemente.

A ingestão excessiva de álcool, causando incremento do depósito hepático de ferro, aumenta a probabilidade de efeitos adversos e até tóxicos do ferro, quando em uso prolongado.

O teste para detecção de sangue oculto nas fezes, não é afetado; portanto, não requer interrupção da terapia.

A administração concomitante de ferro por via parenteral e oral deve ser evitada porque a absorção de ferro oral seria drasticamente inibida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses.

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

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

Noripurum[®] é uma solução marrom escura.

Noripurum[®] é um comprimido redondo, plano, liso, marrom escuro com partículas e odor chocolate.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para fins de cálculo deve-se lembrar que o teor de ferro elementar de Noripurum[®] comprimidos mastigáveis e Noripurum[®] xarope é o seguinte:

1 comprimido = 100 mg de ferro elementar

10 ml do xarope = 100 mg de ferro elementar

A dose e a duração da terapia dependem da extensão da deficiência de ferro.

Como posologia média sugere-se:

Prematuros, lactentes e crianças de até um ano:

Para uso pediátrico, a dose diária de ferro a ser aplicada é calculada conforme a gravidade do caso, na base de 2,5 a 5,0 mg por kg de peso. Esta dose pode ser aumentada ou diminuída a critério médico e pode ser administrada em uma ou mais tomadas.

Para deficiência de ferro manifesta sugere-se a dose de 2,5 a 5 ml de xarope ao dia.

Crianças de 1 a 12 anos:

Deficiência de ferro manifesta: 5 a 10 ml do xarope ao dia ou um comprimido mastigável, uma vez ao dia.

Deficiência de ferro latente: 2,5 a 5 ml de xarope ao dia.

Crianças maiores de 12 anos, adultos e lactantes:

Deficiência de ferro manifesta: 10 a 30 ml de xarope ao dia ou um comprimido mastigável uma a três vezes ao dia por três a cinco meses, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente a terapia deve prosseguir com um comprimido mastigável ao dia por várias semanas (dois a três meses) a fim de restaurar a reserva de ferro.

Deficiência de ferro latente: 5 – 10 ml do xarope ao dia ou um comprimido mastigável por dia, por um a dois meses.

Em casos de anemia ferropênica grave ou de necessidade elevada de ferro, as doses podem ser aumentadas a critério médico, ou haver necessidade de Noripurum[®] parenteral (IM ou EV) como tratamento inicial.

Mulheres grávidas:

Deficiência de ferro manifesta: 20 a 30 ml do xarope ao dia ou um comprimido mastigável duas a três vezes ao dia até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente a terapia deve prosseguir com um comprimido mastigável ao dia pelo menos até o final da gravidez a fim de restaurar a reserva de ferro.

Tratamento da deficiência de ferro latente: 10 ml do xarope ao dia ou um comprimido mastigável por dia.

Prevenção da deficiência de ferro: 5 a 10 ml do xarope ao dia ou um comprimido mastigável por dia.

	Dose (mg)	%IDR*
Lactentes e crianças de até 1 ano	50	18.518 - 556%
Crianças (1-12 anos)	100	1.667 – 1.111%
Gestantes	300	1.111%
Lactantes	300	2.000%
Adultos	300	2.143%

*IDR = Ingestão Diária Recomendada. Cálculos com base na dose diária máxima recomendada em bula.

Método de administração:



Atenção: Para medir o volume de Noripurum[®] xarope, utilize o copo-medida, verificando a posologia a adotar.

A dose diária pode ser administrada de uma vez ou ser dividida em doses separadas.

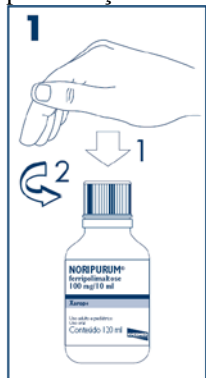
Noripurum[®] deve ser administrado durante ou imediatamente após as refeições.

Para facilitar a administração, a dose pode ser misturada com mingau, sucos de fruta ou verduras ou leite, uma vez que Noripurum[®] xarope não sofre redução apreciável da absorção intestinal, como ocorre com outros sais de ferro quando administrados com alimentos.

Uma possível leve coloração não afeta o gosto e nem a eficácia do produto.

Observação: No tratamento de ferropenias em prematuros e pacientes idosos recomenda-se o uso de Noripurum[®] solução oral (gotas), forma que, além de excelente tolerabilidade, oferece a vantagem de permitir uma dose exata e facilmente fracionável.

Atenção: o frasco de Noripurum[®] Xarope vem acompanhado de uma tampa de segurança que dificulta a sua abertura por crianças.



Modo de abertura:

Pressione a tampa para baixo e gire-a no sentido anti-horário.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As principais reações adversas ao medicamento que foram relatadas em relação temporal e com pelo menos uma possível relação causal com a administração de Noripurum[®] solução oral (gotas) ocorreram em duas classes de sistemas orgânicos:

Distúrbios gastrintestinais

Reação muito rara (< 1/10.000): dor abdominal, constipação, diarreia, náusea, dor de estômago, dispepsia e vômitos.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Reação muito rara (< 1/10.000): urticária, erupção cutânea, exantema e prurido.

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose, não se observaram sinais ou sintomas de intoxicação e tampouco de sobrecarga férrica, pois o ferro de Noripurum[®] apresenta-se sob a forma de complexo de hidróxido de ferro III polimaltosado (ferripolimaltose). Portanto, não se encontra na forma de ferro livre no trato gastrointestinal e não é absorvido via difusão passiva. O médico deve ser imediatamente comunicado e o paciente deve ser mantido sob cuidadosa observação médica.

Na ingestão acidental ou proposital de sais de ferro II, não complexados em doses muito acima das preconizadas, podem ocorrer sintomas como náuseas e sensação de plenitude gástrica. Nesses casos deve-se proceder ao esvaziamento gástrico e empregar medidas usuais de apoio.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0099

Farm. Resp: Rafael de Santis CRF-SP nº 55.728

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

TakedaPharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica

Comercializado sob licença de **Vifor (International), Inc.** – Suíça



NOXE_CP_0110_0614_VPS



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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
06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VPS	100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 10 100 MG COM MAST CT BL AL/AL X 30 10 MG/ML XPE CT FR PLAS AMB X 120 ML



NORIPURUM[®]

Takeda Pharma Ltda.

Solução oral

50 mg/ml



APRESENTAÇÕES

solução oral 50 mg/ml. Frasco de 30 ml.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml (20 gotas) da solução oral contém:

ferro III *..... 50 mg

*na forma de ferripolimaltose.

Excipientes: sacarose, metilparabeno, propilparabeno, aroma creme de leite, água purificada e hidróxido de sódio para ajuste de pH.

1. INDICAÇÕES

Noripurum[®] solução oral (gotas) é indicado em:

- tratamento das síndromes ferropênicas latentes e moderadas;
- anemias ferroprivas devidas a subnutrição e/ou carências alimentares qualitativas e quantitativas;
- anemias das síndromes disabsortivas intestinais.
- anemia ferropriva da gravidez e da lactação; anemia por hemorragias agudas ou crônicas e em condições nas quais seja conveniente a suplementação dos fatores hematogênicos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia da ferripolimaltose em restaurar as reservas de ferro e em normalizar os níveis de hemoglobina (Hb) foi demonstrada em inúmeros estudos clínicos randomizados controlados com placebo ou com terapia de referência realizados em adultos e crianças com anemia por deficiência de ferro.

Adultos

Em estudos controlados com medicamentos de referência envolvendo mais de 300 pacientes adultos tratados com ferripolimaltose demonstrou-se que a ferripolimaltose (100 a 200 mg ferro/dia) produz aumentos dos níveis de Hb semelhantes aos observados após tratamentos de 3 semanas a 6 meses com sulfato ferroso ou fumarato ferroso [4-11].

Jacobs *et al*, 2000, compararam 100 mg de ferro duas vezes ao dia (BID) de ferripolimaltose em gotas com sulfato ferroso em xarope durante 12 semanas em 143 doadores de sangue anêmicos (Hb <136 g/l em homens, Hb <120 g/l em mulheres; ferritina <20 microgramas (mcg)/l) [4,5]. Os níveis de hemoglobina, o volume corpuscular médio (VCM) e a Hb corpuscular média (HCM) aumentaram em grau semelhante em ambos os grupos de tratamento (diferenças não significativas) (conjunto por protocolo). O aumento da ferritina sérica foi mais pronunciado no grupo tratado com sulfato ferroso (+8,6 mcg/l) do que no grupo com ferripolimaltose (média agrupada +2,1 mcg/l) (p=0,0002); entretanto, quando se mediu a ferritina eritrocitária (considerada um marcador mais aproximado das reservas de ferro), não houve diferença entre os dois tipos de tratamento. Os níveis elevados de ferritina no grupo de sal ferroso podem indicar estresse oxidativo [4,5]. O efeito adverso mais comum foi intolerância do trato gastrointestinal, com náusea ocorrendo mais frequentemente de modo significativo com o sulfato ferroso do que com a ferripolimaltose (44,7% no grupo de sulfato ferroso *versus* 8,6-17,5% no grupo de ferripolimaltose; p<0,00002) [5].

Resultados semelhantes foram observados em estudo de 6 meses realizado por Tuomainen *et al*, 1999 [6], em 48 homens com reservas baixas de ferro (ferritina sérica ≤30 mcg/l). Os pacientes foram randomizados para receber comprimidos de ferripolimaltose (200 mg de ferro/dia), sulfato ferroso microencapsulado (180 mg de ferro/dia) ou placebo. Após 6 meses, as elevações da ferritina sérica foram maiores (p<0,05) no grupo de sulfato ferroso (2,2 vezes, p<0,001 *versus* placebo) do que no grupo com a ferripolimaltose (1,3 vez, p<0,001 *versus* placebo), enquanto a ferritina eritrocitária aumentou de modo similar em ambos os grupos de tratamento (+36% com sulfato ferroso, +27% com ferripolimaltose; diferença entre grupos não significativa).

A hemoglobina também aumentou em ambos os grupos de tratamento ativo (+1% no grupo com sulfato ferroso e +2,2% no grupo com ferripolimaltose; $p < 0,001$ *versus* placebo para ambos). Três pacientes do grupo de sulfato ferroso e dois do grupo de ferripolimaltose relataram distúrbios gástricos resultantes em interrupção de tratamento em um caso em cada grupo e redução para metade da dose de ferro nos outros três participantes. Langstaff *et al*, 1993, compararam 200 mg de ferro por dia em forma de comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose (100 mg BID) com 180 mg de ferro/dia em forma de comprimidos de sulfato ferroso (60 mg três vezes ao dia (TID)) para o tratamento de deficiência de ferro em 104 pacientes com anemia por insuficiência de ferro definida como Hb entre 85 e 120 g/l com Hb celular média < 28 pg e/ou concentração média de Hb celular < 33 g/dl [10,11]. A duração do tratamento foi de nove semanas, e 47 pacientes completaram as nove semanas de tratamento de acordo com o protocolo (22 ferripolimaltose, 25 sulfato ferroso). Observaram-se elevações significativas na Hb desde a inclusão até três semanas tanto no grupo de ferripolimaltose ($p = 0,01$) quanto no de sulfato ferroso ($p = 0,004$). Os aumentos posteriores até nove semanas foram estatisticamente significativos apenas no grupo de ferripolimaltose ($p < 0,05$), apesar de as diferenças entre os grupos não terem sido significativas em nenhum momento. Também se relataram elevações significativas de VCM, HCM, contagem de eritrócitos e hematócrito em ambos os grupos de tratamento. No total, observou-se boa tolerabilidade em ambos os tratamentos apesar de as queixas gastrointestinais (indigestão, náusea, diarreia) terem sido significativamente mais baixas no grupo de ferripolimaltose. Sas *et al*, 1984, compararam a eficácia de ferripolimaltose xarope, sulfato ferroso e fumarato ferroso (mais ácido fólico e vitamina B₁₂) para o tratamento de anemia por deficiência de ferro em 60 mulheres [8]. As pacientes foram randomizadas para três grupos de tratamento e receberam 100 mg de ferro/dia durante 12 semanas. Todos os três grupos revelaram aumentos semelhantes na Hb, nas hemácias e no hematócrito em 12 semanas. Em geral, os tratamentos foram bem tolerados em todos os grupos. Rosenberg *et al*, 1979, compararam ferripolimaltose xarope (100 mg/dia por 5-24 dias) com cápsulas de fumarato ferroso em 101 pacientes de ginecologia com anemia por insuficiência de ferro e/ou com anormalidades laboratoriais [7]. Observaram-se elevações semanais de valores de hematologia com ambos os tratamentos. A alteração média da Hb por semana foi de +6,7 g/l no grupo de ferripolimaltose e de +8,7 g/l no grupo de fumarato; as hemácias ($10^6/\text{mm}^3$) aumentaram respectivamente em +0,23 e +0,44 por semana e o hematócrito (%) subiu respectivamente em +1,42 e +1,96 por semana. Em estudo controlado com placebo realizado por Mackintosh e Jacobs, 1988 [12], as respostas de Hb e ferritina sérica foram comparadas em dois grupos de doadores de sangue saudáveis com Hb ≥ 135 g/l: um grupo com reservas baixas de ferro e ferritina sérica < 20 mcg/l e um grupo controle com ferritina sérica entre 50 e 150 mcg/l. A seguir, cada grupo foi tratado com comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose 100 mg BID por oito semanas ou placebo. No grupo com deficiência de ferro, a terapia com ferripolimaltose resultou em elevação significativa de Hb (+7,1 g/l, $p = 0,03$) e ferritina sérica (+27 mcg/l, $p = 0,002$). No grupo correspondente com placebo não houve alteração significativa da Hb ($p = 0,064$) e ocorreu uma alteração pequena, mas significativa da ferritina ($p = 0,018$). No entanto, no grupo controle sem deficiência de ferro, nenhum dos tratamentos resultou em alteração significativa da Hb ou das reservas de ferro. O tratamento foi bem tolerado e não se relataram distúrbios gastrointestinais apesar de questionamentos específicos sobre efeitos adversos tais como anorexia e náusea. Em um estudo de determinação de dose que incluiu 63 pacientes com anemia por insuficiência de ferro demonstrou-se a segurança e a tolerabilidade da ferripolimaltose (administrada em forma de comprimidos mastigáveis) em doses de até 600 mg de ferro/dia por 12 semanas [13]. O tempo médio para se atingir a normalização de valores de Hb diminuiu de maneira dependente da dose: 11,3 semanas com dose de 200 mg/dia (100 mg BID), 8,3 semanas com dose de 400 mg/dia (200 mg BID) e 6,6 semanas com dose de 600 mg/dia (200 mg TID). Deve-se observar, porém, que havia mais pacientes com anemia grave no grupo com 600 mg. O tratamento foi bem tolerado em todas as doses, sem incidência maior de reações adversas ao medicamento com as doses mais altas. Em outro estudo com comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose, uma dose diária de 200 mg (100 mg BID) demonstrou ser mais eficiente do que uma dose de 100 mg (uma vez ao dia) para conseguir normalização dos valores de Hb em doadores de sangue com anemia por insuficiência de ferro manifesta (Hb < 133 g/l em homens, Hb < 116 g/l em mulheres) [9]. Ao final de 12 semanas, 80% dos pacientes tratados com 200 mg/dia atingiram níveis normais de Hb em comparação com apenas 50% dos pacientes tratados com 100 mg/dia. Além disso, 80% dos pacientes em um grupo de controle tratado com 60 mg de ferro BID em forma de sulfato ferroso obtiveram níveis normais de Hb no final do estudo. Da mesma maneira, mais pacientes no grupo de

200 mg de ferripolimaltose e no grupo de sulfato ferroso tiveram melhora de sua saturação de transferrina (TSAT) para estar dentro da faixa de normalidade. No grupo tratado com sulfato ferroso, náusea e vômitos resultaram em descontinuação de 20% dos pacientes, enquanto que isso não ocorreu nos grupos com ferripolimaltose.

Mulheres grávidas

A eficácia e a tolerabilidade da ferripolimaltose foram comparadas às do sulfato ferroso em estudo duplo-cego de 100 mulheres grávidas com 14 a 27 semanas de gestação, com Hb <90 g/l e ferritina sérica <12 mcg/l [1]. As pacientes foram randomizadas para receber ferripolimaltose (100 mg de ferro) ou sulfato ferroso (120 mg de ferro) diariamente por 8 semanas. No final do estudo, 68,8% (33/48) do grupo com ferripolimaltose e 63,5% (33/52) do grupo com sulfato ferroso atingiram Hb >110 g/l (desfecho primário). Conseguiram-se também elevações significativas em VCM, HCM e ferritina em ambos os grupos de tratamento. No total, os efeitos adversos foram mais comuns no grupo tratado com sulfato ferroso do que no grupo de ferripolimaltose (78% (41/52) *versus* 31% (15/48); $p<0,001$). Em ambos os grupos, o evento adverso mais comum foi a intolerância gastrointestinal.

Lactantes

A eficácia da ferripolimaltose para a prevenção de anemia em mães lactantes e seus lactentes foi investigada em um estudo com 50 mães lactantes saudáveis, não anêmicas: 25 receberam comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose (100 mg de ferro) uma vez ao dia por três meses e 25 não foram tratadas [3]. Os índices de ferro foram medidos em 7 dias após o parto e no último dia do período de 3 meses do estudo. As mães tratadas com ferripolimaltose apresentaram melhora significativa ($p<0,001$) em todos os parâmetros laboratoriais examinados (Hb, nível de ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro no soro, ferritina sérica, TSAT, ferro no leite materno e lactoferrina), enquanto as do grupo controle sem tratamento não tiveram melhora. Nas mães tratadas com ferripolimaltose, a Hb média aumentou de 111,1 para 124 g/l ($p<0,001$) e a ferritina sérica aumentou de 44,53 para 67,55 mcg/l ($p<0,001$); nas mães não tratadas, a Hb média diminuiu de 111,5 para 91,1 g/l ($p<0,001$) e a ferritina sérica diminuiu de 44,95 para 19,03 mcg/l ($p<0,001$). Observaram-se também elevações significativas ($p<0,001$) de ferro no leite materno (12,3 para 20,4 $\mu\text{mol/l}$) e de lactoferrina (3,75 para 3,96 g/l) nas mães tratadas com ferripolimaltose, enquanto no grupo controle sem tratamento os níveis caíram.

Todos os índices de ferro dos lactentes amamentados por mães que foram tratadas com ferripolimaltose foram significativamente melhores que aqueles cujas mães não foram tratadas. Em particular, foram observadas melhoras de ferro sérico e ferritina sérica em lactentes cujas mães foram tratadas, enquanto esses parâmetros diminuíram em lactentes cujas mães não foram tratadas ($p<0,001$). Não se relataram eventos adversos do tratamento com ferripolimaltose em nenhuma das mães ou de seus filhos amamentados.

Em outro estudo, 21 mães lactantes com anemia por insuficiência de ferro foram tratadas com ferripolimaltose ($n=7$) ou ferripolimaltose fólica ($n=14$) numa dose de 300 mg de ferro por dia, reduzida para a metade após 2,5 a 3 meses de tratamento [2]. Em 3,5 a 4 meses após o tratamento, os parâmetros hematológicos das mães aumentaram para a faixa de normalidade (por exemplo: Hb: 91 para 121 g/l, ferritina sérica: 6 para 34 mcg/l) e os níveis de ferro e lactoferrina medidos no leite materno melhoraram. Os índices de hemácias também melhoraram nos lactentes amamentados, com a Hb aumentando de 114,1 para 124,3 g/l.

Crianças e lactentes

Em estudos controlados envolvendo >290 lactentes e crianças tratados com ferripolimaltose, demonstrou-se que ferripolimaltose (2,5 a 9 mg/kg/dia) produz aumentos semelhantes de Hb aos observados após dois a seis meses de tratamento com sulfato ferroso [14-20].

Em um estudo clínico prospectivo e duplo-cego com 30 crianças de 24-81 meses de idade com deficiência de ferro com ou sem anemia, a eficácia de ferripolimaltose xarope para a normalização de Hb e ferritina foi semelhante à obtida com sulfato ferroso em dose oral de 4 mg/kg de peso corpóreo durante 60 dias [14]. Ocorreram elevações significativas de Hb (+11 g/l de ferripolimaltose, +18 g/l de sulfato ferroso; $p<0,01$ para ambos) e de ferritina sérica (+20,3 mcg/l de ferripolimaltose, $p<0,02$; +53,7 mcg/l de sulfato ferroso, $p<0,01$) em ambos os grupos, apesar de o aumento de ferritina sérica ter sido significativamente maior no grupo de sulfato ferroso ($p<0,05$). O tratamento foi bem tolerado em ambos os grupos. Demonstrou-se também equivalência de eficácia entre ferripolimaltose e sulfato ferroso em relação à Hb, ao VCM, às hemácias e ao

hematócrito em um estudo duplo-cego randomizado semelhante com 42 lactentes deficientes de ferro com idades de 6-40 meses [15]. Neste estudo, a tolerabilidade foi significativamente melhor no grupo de ferripolimaltose, com duas descontinuações (8%) devidas a diarreia grave *versus* cinco descontinuações (21%) no grupo de sulfato ferroso.

Um amplo estudo incluindo 509 crianças com idades de 6,5 a 24 meses comparou duas diferentes marcas comercializadas de ferripolimaltose com sulfato ferroso (Actiferrin®), cloreto de ferro(II) e gliconato de ferro(II) [16]. Os pacientes receberam 3 a 5 mg de ferro/kg/dia até atingirem uma Hb de 110 g/l, quando a dose de ferro foi reduzida à metade e mantida por mais 1 a 2,5 meses. Com respeito ao aumento da Hb demonstrou-se que a ferripolimaltose é equivalente ao sulfato ferroso em pacientes com anemia por insuficiência de ferro grave e que ambos foram superiores ao cloreto de ferro(II) ou ao gliconato de ferro(II). A aderência ao tratamento foi: ferripolimaltose 93%, ferripolimaltose 92%; sulfato ferroso 85%; gliconato de ferro(II) 70,5%; cloreto de ferro(II) 50,6%.

Resultados similares exibindo eficácia equivalente entre ferripolimaltose e sulfato ferroso foram constatados em diversos outros estudos [17,18,19,20].

Em um estudo aberto com 106 crianças (1 a 6 anos de idade) com anemia por insuficiência de ferro (Hb <100 g/l), os pacientes foram randomizados para receber ferripolimaltose ou sulfato ferroso por via oral com doses de 6 mg de ferro/kg.dia por um mês [21]. A maioria dos pacientes apresentou elevação de Hb após o tratamento: 71,7% (38/53) no grupo com ferripolimaltose e 98,1% (52/53) no grupo com sulfato ferroso.

Entretanto, apesar de a média de Hb ter aumentado significativamente mais no grupo de sulfato ferroso (+9,1 g/l, $p<0,01$), o aumento médio da Hb não foi significativo no grupo tratado com ferripolimaltose (+2,1 g/l, $p>0,05$). As queixas gastrointestinais foram 2,5 vezes mais comuns no grupo com o sulfato ferroso.

Haliotis e Papanastasiou, 1998, randomizaram 100 crianças (12 a 113 meses de idade) para receber 4 mg de ferro/kg de peso corpóreo em forma de ferripolimaltose ou caseinassuccinila férrica (máximo de 80 mg/dia) por 60 dias [22]. No final do estudo, ambos os grupos exibiram aumentos semelhantes de Hb (+14 g/l). O tratamento foi bem tolerado em ambos os grupos.

Em um estudo controlado por placebo com 120 adolescentes de 15 a 18 anos de idade demonstrou-se que a ferripolimaltose melhora a condição do ferro em adolescentes com e sem deficiência de ferro e anemia [23]. Os participantes foram divididos em 4 grupos: controle por placebo, controle por suplemento, deficientes de ferro (TSAT <16%; Hb ≥ 115 g/l em meninos, Hb ≥ 105 g/l em meninas), deficiência de ferro e anêmicos (TSAT <16%; Hb <115 g/l em meninos, Hb <105 g/l em meninas). Os três grupos de tratamento ativo receberam ferripolimaltose 100 mg de ferro/dia, seis dias/semana por oito meses. No término do estudo, todos os três grupos de tratamento apresentaram elevações significativas nos parâmetros de ferro em comparação com o grupo de placebo, incluindo correção da deficiência de ferro e anemia, assim como melhora nas reservas de ferro. O maior aumento de Hb (+32 g/l) foi observado no grupo com anemia por insuficiência de ferro. Não houve relatos de efeitos adversos gastrointestinais.

Em um estudo duplo-cego, o efeito da administração de ferripolimaltose com ou entre as refeições foi comparado em 97 lactentes e crianças pequenas (seis meses a quatro anos de idade) [24]. Não se encontrou diferença significativa entre os dois grupos.

A eficácia e a segurança da ferripolimaltose foram avaliadas em 68 lactentes prematuros com idade gestacional ≤ 32 semanas. Os lactentes receberam 5 mg/kg.dia de ferripolimaltose (na mamadeira) desde duas ou quatuor semanas de idade até oito semanas de idade [25]. Apesar de se observar uma redução gradual dos parâmetros de avaliação de ferro em ambos os grupos de tratamento, o início do tratamento com duas semanas de idade provou ser mais eficaz em relação à condição do ferro, reduzindo a necessidade de transfusões de hemácias, e por não estar associado com aumento das morbidades relacionadas com a prematuridade.

Referências bibliográficas:

1. **Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK.** Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed.* 2007; 9(1):1-11.
2. **Soboleva MK.** Iron-deficiency anaemia in children and breast-feeding mothers and its treatment and prophylaxis with Maltofer and Maltofer-Fol (Translated). *Pediatrics.* 2001;6:1-11.
3. **Malikova GB, Rassadina MV.** The effect of the anti-anaemic drug Maltofer on iron metabolism indices in breast-feeding mothers and their breast-fed infants (Translated). *Pediatrics.* 2005;4.

4. **Jacobs P, Wood L, Bird AR.** Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in treatment of anaemia. *Hematology*. 2000;5:77-83.
5. **Jacobs P, Meyer J, Marshall J, Bird AR.** Single-centre, open, randomised, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of oral ferric polymaltose complex singly or in combination with glycerophosphate against ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in regular blood donors. Byk Gulden SA (Pty) Ltd.; 1998 Oct. Report No.: PL840/BGHA/003. Sponsored by Vifor International Inc.
6. **Tuomainen TP, Nyyssönen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen R, Baumgartner JA, Geisser P, et al.** Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutr Res*. 1999;19(8):1121-32.
7. **Rosenberg F, Frigge H, Mickan J, Kroiss K.** About resorption of trivalent iron (Translated). *Therapiewoche*. 1979;29:3325-6.
8. **Sas G, Nemesanszky E, Bräuer H, Scheffer K.** On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung (Drug Res)*. 1984;34(II):1575-9.
9. **Jacobs P, Fransman D, Coghlan P.** Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *J Clin Apheresis*. 1993;8:89-95. Correction of: Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. *J Clin Apheresis*. 1994;9:26.
10. **Langstaff RJ, Tuner J, Bowdler JM, Moodie J.** A multicentre study in general practice of the comparative efficacy and tolerability of a Fe(III) polymaltose complex, Ferrum Hausmann, and a Fe(II) sulphate standard product in patients with primary iron deficiency. Final report. St. Gallen (Switzerland): Laboratories Hausmann; 1992 Aug. Report No.: 89/20/91/02.
11. **Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler JM.** Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *Brit J Clin Res*. 1993;4:191-8.
12. **Mackintosh W, Jacobs P.** Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. *Amer J Hematol*. 1988;27:17-9.
13. **Vetter W, Steurer J.** Single-centre, open, randomised, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of oral iron(III)-hydroxide polymaltose complex in doses of 200 mg, 400 mg and 600 mg iron per day. Zurich (Switzerland); 2000. Study No.: CT 102. Sponsored by Vifor (International) Inc. 2000.
14. **Schmidt BJ, Morais MB, Fisberg M, Martins A, Machado NL.** Therapeutic comparison between ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltosed ferric hydroxide complex in organic iron deficiency (Translated by DQL Languages, August 2005). *Folha Méd*. 1985;90(4).
15. **Murahovschi J.** Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate (Translated by Pharmapart, August 14, 2000). *Rev Paul Ped*. 1987:97-104.
16. **Soboleva MK.** Efficacy of iron preparations and their side effects in the treatment of iron-deficiency anaemia in young children. *Drugs in paediatrics*. 2004;2:1-5.
17. **Gürer D, Olgun T, Kayaalp N, Nuhoğlu A.** Comparison of the effectiveness of ferrous and ferric irons in the treatment of iron deficiency anaemia. Turkey: Şişli Etfal Community Hospital, Department of Pediatrics; 1998.
18. **Borbolla JR, Cicero RE, Dibildox MM, Sotres RD, Gutiérrez GR.** Iron hydroxide polymaltose complex vs iron sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in infants (Translated). *Rev Mex Pediatr*. 2000 Mar- Apr;67(2):63-7.
19. **Sözmen EY, Kavakli K, Çetinkaya B, Akçay YD, Yilmaz D, Aydinok Y.** Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anaemia. *Biol Trace Element Res*. 2003;94:79- 85.
20. **Del Águila CM, Núñez O.** Controlled study of iron polymaltose (Maltofer®) versus ferrous sulphate (Ferinsol®) in the treatment of iron-deficiency anaemia in children aged 6 months to 2 years (Translated). *Revista del AWGLA*. 2005:33-42.
21. **Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS.** Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr*. 2009 Apr:1-3. Epub ahead of print.
22. **Haliotis FA, Papanastasiou DA.** Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(6):320-5.

- 23. Devaki PB, Chandra RK, Geisser P.** Effects of oral supplementation with iron(III) hydroxide polymaltose complex on the hematological profile of adolescents with varying iron status. *Arzneimittelforschung (Drug Res)*. 2008;58(8):389-97.
- 24. Andrade JVD, Rodrigues PPB, Fontoura IB, D'Agnoluzzo R, Horta VF, Alves JGB.** Treatment of iron deficiency anaemia with iron-hydroxide polymaltose complex. A multicentric comparative study between administered treatment with and without concomitant food ingestion (Translated). *Arq Bras Med (Suppl)*. 1992;66:253-8.
- 25. Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum, et al.** The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2007;24(2):95-99.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Noripurum® solução oral (gotas) age como antianêmico especificamente indicado para o tratamento das anemias nutricionais e microcíticas causadas por deficiência de ferro. O ferro de Noripurum® solução oral (gotas) apresenta-se sob a forma de um complexo macromolecular não iônico, o que confere ao preparado características vantajosas: boa absorção e utilização pelo organismo, baixa toxicidade e boa tolerabilidade, ausência de interação com certos medicamentos (p.ex. tetraciclina, hidróxido de alumínio), preservação do seu volume utilizável, sem perdas por eliminação renal nem por depósito no tecido adiposo. Noripurum® solução oral (gotas) não mancha o esmalte dos dentes.

Propriedades farmacodinâmicas

Os núcleos polinucleares de hidróxido de ferro III são envolvidos em moléculas de polimaltose de ligação não covalente, resultando em um complexo de massa molecular de aproximadamente 50 kD, de tamanho tal que a difusão através da membrana da mucosa é cerca de 40 vezes menor do que a difusão do ferro II hexaquo. O complexo é estável e não libera ferro iônico em condições fisiológicas. A estrutura da ligação do ferro nos núcleos polinucleares é similar à estrutura da ferritina. Devido a essa similaridade, apenas o ferro III do complexo é absorvido por um processo de absorção ativa. Por meio de troca competitiva de ligações, qualquer proteína ligante de ferro no fluido gastrointestinal e na superfície do epitélio pode retirar o ferro III do complexo polimaltosado. O ferro absorvido é armazenado principalmente do fígado, ligado a ferritina. Posteriormente, na medula, ele é incorporado à hemoglobina.

O complexo de hidróxido de ferro III polimaltosado (ferripolimaltose) não apresenta atividade pró-oxidativa como os sais de ferro II. A suscetibilidade à oxidação das lipoproteínas como VLDL + LDL é reduzida. Em pacientes com doença inflamatória intestinal, o nível de um marcador de peroxidação lipídica (malondialdeído plasmático) aumentou após o tratamento com sulfato ferroso, porém não com ferripolimaltose. O baixo potencial oxidativo da ferripolimaltose oral também foi demonstrado em crianças com anemia por insuficiência de ferro.

Propriedades farmacocinéticas

Estudos que empregaram técnica de isótopos (^{55}Fe e ^{59}Fe) demonstram que a absorção de ferro medida como hemoglobina em eritrócitos é inversamente proporcional à dose administrada (quanto maior a dose, menor absorção). Estatisticamente há uma correlação negativa entre a extensão da deficiência de ferro e a quantidade de ferro absorvida (quanto maior a deficiência de ferro, melhor a absorção). A maior absorção de ferro ocorre no duodeno e no jejuno. O ferro não absorvido é excretado nas fezes. Ao contrário dos sais ferrosos, a absorção de ferro com a ferripolimaltose aumenta na presença de alimento quando administrada a indivíduos anêmicos. Devem ser consideradas as situações de maior necessidade de ferro; fisiologicamente, a excreção via esfoliação das células epiteliais do trato gastrointestinal e da pele, assim como via transpiração, bile e urina chega apenas a cerca de 1 mg de ferro por dia; em mulheres deve-se levar em consideração a perda de ferro durante a menstruação.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos determinados com a ferripolimaltose não revelaram risco especial para o homem com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida, de genotoxicidade e de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.



Não se pôde determinar a DL₅₀ de Noripurum® em estudos com ratos e camundongos tratados com doses orais de até 2.000 mg de ferro/kg de peso corporal, comprovando a elevada segurança do complexo de hidróxido de ferro III polimaltosado (ferripolimaltose), em comparação com sais de ferro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Noripurum® é contraindicado nos casos de:

- hipersensibilidade aos sais de ferro ou a qualquer um dos componentes do produto;
- todas as anemias não ferropênicas, particularmente aquelas causadas por acúmulo de ferro ou incapacidade de sua utilização, tais como hemocromatose, hemosiderose, anemia falciforme, anemia hemolítica ou anemia megaloblástica devida a deficiência de vitamina B₁₂, anemia provocada pelo chumbo, anemia sídero-acrética, talassemia, anemia por tumores ou infecções (sem deficiência de ferro), anemias associadas à leucemia aguda ou crônica e hepatopatia aguda;
- processos que impedem a absorção de ferro por via oral, como diarreias crônicas e retocolite ulcerativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como todos os preparados férricos, Noripurum® solução oral (gotas) deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, hepatite, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrointestinal (enterites, colite ulcerativa), pancreatite e úlcera péptica.

A administração do produto em pacientes submetidos a transfusões repetidas de sangue deve ser realizada sob rigoroso controle médico e observação do quadro sanguíneo visto que a concomitância da aplicação de sangue com alto nível de ferro eritrocitário e sais de ferro por via oral pode resultar em sobrecarga férrica.

Ao contrário do ferro iônico, o ferro de Noripurum® não mancha o esmalte dos dentes. Porém, pacientes que apresentem placa bacteriana e crianças em fase de dentição devem atentar à higiene dental para evitar um escurecimento temporário da placa (semelhante ao causado por bebidas a base de cafeína). Em geral, o escurecimento da placa bacteriana é reversível após profilaxia dental em consultório odontológico.

Aos pacientes portadores de próteses dentárias, particularmente à base de "Luva Light", recomenda-se lavar a boca e escovar as próteses imediatamente após o uso do preparado, a fim de evitar escurecimento delas.

A coloração escura das fezes durante o tratamento com Noripurum® solução oral (gotas) não é característica específica deste medicamento, mas de todos compostos de ferro, não tendo nenhum significado clínico.

Em casos de anemias associadas a infecções ou neoplasias, o ferro substituído é armazenado no sistema retículo-endotelial, de onde é mobilizado e utilizado somente após a cura da doença primária. Recomenda-se uma avaliação de risco/benefício.

Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela por portadores de diabetes.

Gravidez e lactação: a gravidez aumenta a necessidade materna de ferro para suprir as necessidades do bebê. Apesar do aumento da capacidade de absorção de ferro durante a gravidez, grande parte das mulheres grávidas que não recebem suplemento de ferro desenvolve anemia. A deficiência de ferro nos dois primeiros trimestres de gravidez dobra a possibilidade de parto prematuro, triplica o risco de recém-nascidos com baixo peso e de recém-nascidos com deficiência de ferro. A deficiência de ferro da infância traz prejuízos substanciais para o desenvolvimento físico e intelectual das crianças.

Durante a gravidez ou a lactação, Noripurum® somente deverá ser administrado após consulta ao médico. Estudos de reprodução em animais não revelaram nenhum risco ao feto. Estudos controlados em mulheres grávidas após o primeiro trimestre de gravidez, não têm demonstrado nenhum efeito adverso para a mãe ou o neonato. Não há evidência de risco durante o primeiro trimestre de gravidez e é improvável alguma influência negativa sobre o feto.

O leite materno naturalmente contém ferro, que está ligado à lactoferrina. A quantidade de ferro que passa do complexo para o leite materno é desconhecida. É improvável que a administração de Noripurum® em mulheres que estejam amamentando cause efeitos indesejáveis ao lactente.

Categoria B de risco na gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento, não há relatos de casos de interação medicamentosa com o uso do produto.



Graças à alta estabilidade do seu complexo, Noripurum® solução oral (gotas) - diferentemente dos sais ferrosos - não sofre diminuição da sua absorção por interação com certos medicamentos (p.ex. tetraciclínas, hidróxido de alumínio, hormônios esteroides e anticoncepcionais, tais como etinilestradiol, norgestrel e medroxiprogesterona) ou com certos alimentos que contêm fitatos, oxalatos, taninos, etc. (p.ex. legumes, grãos, verduras, frutas, chá e chocolate) porventura empregados concomitantemente.

A ingestão excessiva de álcool, causando incremento do depósito hepático de ferro, aumenta a probabilidade de efeitos adversos e até tóxicos do ferro, quando em uso prolongado.

O teste para detecção de sangue oculto nas fezes não é afetado; portanto, não requer interrupção da terapia.

A administração concomitante de ferro por via parenteral e oral deve ser evitada porque a absorção de ferro oral seria drasticamente inibida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto na embalagem original e à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem prazo de validade de 18 meses.

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

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

Noripurum® é uma solução marrom-escura.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Noripurum® solução oral (gotas) deve ser ingerido durante ou imediatamente após as refeições.

Ao contrário do ferro iônico, o ferro de Noripurum® não mancha o esmalte dos dentes. Porém, os pacientes com placa bacteriana e crianças em fase de dentição devem atentar à higiene dental para evitar um escurecimento temporário da placa (semelhante ao causado por bebidas à base de cafeína). Em geral, o escurecimento da placa bacteriana é reversível após profilaxia dental em consultório odontológico.

Aos pacientes portadores de próteses dentárias, particularmente à base de "Luva Light", recomenda-se lavar a boca e escovar as próteses imediatamente após uso do preparado, a fim de evitar escurecimento das mesmas. Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

A posologia e a duração da terapia dependem da extensão da deficiência de ferro.

Para uso pediátrico, a dose diária de ferro a aplicar é calculada conforme a gravidade do caso na base de 2,5 a 5,0 mg por kg de peso. Esta dose pode ser aumentada ou diminuída a critério médico e pode ser administrada conforme o volume total resultante, em uma ou mais tomadas.

Para fins de cálculo deve-se lembrar que o teor férrico de Noripurum® solução oral (gotas) é: 1 ml (20 gotas) = 50 mg.

Para a deficiência de ferro manifesta, a terapia deve durar cerca de três a cinco meses, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve prosseguir por várias semanas (cerca de dois a três meses) com uma dose igual à indicada para deficiência de ferro latente a fim de restaurar a reserva de ferro.

Para a deficiência de ferro manifesta durante a gravidez, a terapia deve ser mantida até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve prosseguir para reposição das reservas de ferro pelo menos até o término da gravidez com dose igual à indicada para a deficiência de ferro latente.

Para deficiência de ferro latente, a terapia deve durar cerca de um a dois meses.

Como posologia média sugere-se:

	Deficiência de ferro latente (profilaxia da anemia)	Deficiência de ferro manifesta (tratamento da anemia)*
Prematuros		1-2 gotas / kg peso corporal por 3-5 meses (2,5-5 mg de ferro)
Crianças até 1 ano	6-10 gotas/dia	10-20 gotas/dia

	(15-25 mg de ferro)	(25-50 mg de ferro)
Crianças de 1 a 12 anos	10-20 gotas/dia (25-50 mg de ferro)	20-40 gotas/dia (50-100 mg de ferro)
Maiores de 12 anos, adultos e lactantes	20-40 gotas/dia (50-100 mg de ferro)	40-120 gotas/dia (100-300 mg de ferro)
Mulheres grávidas	40 gotas/dia (100 mg de ferro)	80-120 gotas/dia (200-300 mg de ferro)

* Em casos mais graves pode-se administrar Noripurum® Parenteral (IM ou EV) como tratamento inicial, a critério médico.

	Dose (mg) tratamento	Dose (mg) profilaxia	%IDR* tratamento	%IDR* profilaxia
Lactentes e crianças de até 1 ano	50	25	18.518% - 556%	9.259% - 278%
Crianças (1-12 anos)	100	50	1.667% - 1.111%	833% - 556%
Gestantes	300	100	1.111%	370%
Lactantes	300	100	2.000%	667%
Adultos	300	100	2.143%	714%

*IDR = Ingestão Diária Recomendada. Cálculos com base na dose diária máxima recomendada em bula.

Método de Administração

A dose diária pode ser administrada de uma vez ou ser dividida em doses separadas.

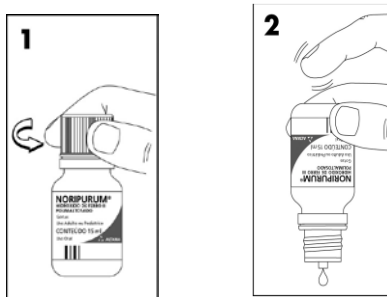
Noripurum® solução oral (gotas) deve ser administrado durante ou imediatamente após as refeições.

Para facilitar a administração, a dose pode ser misturada com mingau, suco de frutas ou verduras ou leite, uma vez que Noripurum® solução oral (gotas) não sofre redução apreciável da absorção intestinal quando administrado com alimentos, como ocorre com outros sais de ferro.

Uma possível leve coloração não afeta o gosto e nem a eficácia do produto.

Observação: No tratamento de ferropenias em prematuros e pacientes idosos recomenda-se o uso de Noripurum® solução oral (gotas) que, além da sua excelente tolerabilidade, oferece a vantagem de permitir uma dose exata e facilmente fracionável.

Atenção: o frasco de Noripurum® solução oral (gotas) vem acompanhado de uma tampa de segurança e um gotejador mais moderno e de fácil manuseio:



Não administre medicamentos diretamente na boca das crianças, utilize uma colher para pingar as gotinhas.



9. REAÇÕES ADVERSAS



As principais reações adversas ao medicamento que foram relatadas em relação temporal e com pelo menos uma possível relação causal com a administração de Noripurum[®] solução oral (gotas) ocorreram em duas classes de sistemas orgânicos:

Distúrbios gastrintestinais

Reação muito rara (< 1/10.000): dor abdominal, constipação, diarreia, náusea, dor de estômago, dispepsia e vômitos.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo

Reação muito rara (< 1/10.000): urticária, erupção cutânea, exantema e prurido.

Em casos de eventos adversos notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. Informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Em casos de superdose não se observaram sinais ou sintomas de intoxicação e tampouco de sobrecarga férrica, pois o ferro de Noripurum[®] solução oral (gotas) apresenta-se sob a forma de complexo de hidróxido de ferro III polimaltosado (ferripolimaltose). Portanto, não se encontra na forma de ferro livre no trato gastrintestinal e não é absorvido via difusão passiva.

Na ingestão acidental ou proposital de sais de ferro II, não complexados em doses muito acima das preconizadas, podem ocorrer sintomas como náuseas e sensação de plenitude gástrica. Nesses casos deve-se proceder ao esvaziamento gástrico e empregar medidas usuais de apoio.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0099

Farm. Resp: Rafael de Santis CRF-SP nº 55.728

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica

Comercializado sob licença de **Vifor (International), Inc.** – Suíça



NOGT_0110_0614_VPS



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
06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VPS	50 MG/ML SOL OR CT FR PLAS AMB GOT X 30 ML



NORIPURUM[®]

Takeda Pharma Ltda.

Solução injetável

50 mg/ml



APRESENTAÇÕES

Solução injetável 50 mg/ml. Embalagem contendo cinco ampolas com 2 ml e cinco agulhas longas de 5 cm.

USO INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml contém:

ferro III* 50 mg

Excipientes: água para injetáveis, hidróxido de sódio e ácido clorídrico para ajuste de pH.

* Na forma de complexo de ferropolimaltose.

1. INDICAÇÕES

Noripurum® intramuscular é indicado em:

- anemias ferropênicas graves (pós-hemorragias, pós-cirúrgicas);
- anemia ferropênica acompanhada de distúrbios de absorção gastrointestinal (diarreia crônica, retocolite ulcerativa) ou impossibilidade de administrar a ferroterapia por via oral, e também quando não é possível a administração por via endovenosa;
- Na correção da anemia ferropênica no pré-operatório de grandes cirurgias;
- Anemia ferropênica que acompanha a insuficiência renal crônica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e a tolerabilidade de NORIPURUM administrado pela via intramuscular foram avaliadas em estudos clínicos. Em um estudo aberto administrou-se o hidróxido de ferro III oolimaltosado a 20 pacientes adultos (média de 56 anos de idade) pós-gastrectomizados de ambos os sexos que apresentavam anemia ferropriva. Adotou-se a via intramuscular na dose de 100 mg (1 ampola) a cada 5 – 7 dias, num total de 5 a 10 ampolas, de acordo com a gravidade. Em todos os pacientes houve aumento do hematócrito (33,5% em média) e da hemoglobina (média de 48,2%) após administração de Ferro III. Em 80% dos casos houve recuperação total e o tempo médio de resposta foi de $3,7 \pm 1,54$ meses, com boa tolerância ao medicamento em 65% dos pacientes. Houve relatos de eventos adversos por 7 pacientes (tatuagem, rash cutâneo, náusea e vômito, dor no local da injeção e febre) [Tenenbaum M et al. *F méd(BR)* 1981;83(Supl2):521-3]. Em um estudo com gestantes com anemia ferropriva (7,6 g% de hemoglobina média e 28% de hematócrito médio) administrou-se ferro polimaltosado na dose de 100 mg/dia (uma ampola/dia) por dez dias. Os resultados mostraram normalização das taxas hematológicas em todas as pacientes [Fernandes RV, Santos LG. *Rev Bras Med* 1970;27(4):211-6]. Na anemia ferropênica grave em crianças que não responderam à suplementação oral de ferro, administrou-se ferro polimaltosado por via intramuscular (14 pacientes) em comparação com a via endovenosa (19 pacientes). Todas as crianças apresentaram recuperação dos valores hematológicos anormais com ambas as formas de tratamento, comprovando que a ferroterapia parenteral é um meio rápido e fácil que proporciona uma solução definitiva para o tratamento de anemias ferropênicas resistentes em crianças [Surico G et al. *Annals Hematol* 2002;81(3):154-7].

Os resultados de eficácia foram obtidos exclusivamente dos estudos nos quais se adotou a presente formulação de NORIPURUM®, ou seja, ampolas contendo ferropolimaltose para uso intramuscular.

Florio et al (1962) estudaram a eficácia do produto em resolver a anemia hipocrômica na infância em 24 crianças com idade entre 10 dias a 8 anos e peso corporal entre 2 e 25 kg. A escolha dos indivíduos foi realizada tendo como base os valores de hemoglobina, hemácias, hematócrito e, conseqüentemente, a quantidade de ferro presente no sangue e nos glóbulos vermelhos. A dose total de ferro a administrar foi calculada separadamente para cada indivíduo mediante uma fórmula desenvolvida e experimentalmente confirmada pelo Hausmann Research Laboratories, na qual se levaram em conta vários fatores, como o peso (kg) e a porcentagem de hemoglobina presente no sangue de cada criança. As injeções foram realizadas

sempre na região glútea, no quadrante súpero-externo. Os autores relatam que os resultados obtidos demonstraram a eficácia da droga em restaurar ao normal as deficiências hematológicas estudadas. O sucesso do tratamento com a ferripolimaltose em todos os nossos pacientes mostrou que se trata de um preparado muito ativo, e a possibilidade de proporcionar bons resultados em pouco tempo é outro elemento a seu favor. Não se observaram fenômenos de intolerância local ou geral.

Furue (1968) avaliou o uso de injeção intramuscular de ferro em 30 casos com diferentes tipos de anemia e examinou seus efeitos. Os casos em que os pacientes receberam o tratamento consistiram de 16 indivíduos com anemia essencial devida a deficiência de ferro, seis com deficiência de ferro supostamente devida a sangramentos de úlceras e oito decorrente de vários tipos de câncer. Os pacientes receberam injeções contendo 2 ml de ferro para uso intramuscular e o período de administração variou de 2-40 dias. Concluiu-se que o medicamento estudado produz poucos efeitos secundários quando utilizado por via intramuscular, além de proporcionar efeitos superiores no tratamento da anemia por deficiência de ferro.

Hamada & Oshiro (1968) avaliaram a administração de ferro injetável intramuscular em 9 pacientes com anemia hipocrômica, principalmente causada por operações cirúrgicas, especificamente por hemorragia. Administrou-se uma ampola a cada dois dias. Os efeitos avaliados foram o número de glóbulos vermelhos, hemoglobina e ferro sérico. Os autores concluíram que é difícil tirar qualquer conclusão sobre os efeitos do ferro porque a queixa principal diferiu entre os pacientes e as doses necessárias foram administradas somente em alguns pacientes em razão de limitações por outros tratamentos. Em alguns casos foram realizadas transfusões de sangue por causa de sangramento excessivo e houve evidência de distúrbio funcional do órgão hematopoietico como resultado da administração de anticancerígenos e/ou radioterapia.

Relatam que vale a pena administrar ferro nos casos de anemia hipocrômica porque melhora a quantidade de hemoglobina e o valor do ferro sérico, resultados observados na maioria dos casos em que se administrou ferro, bem como em nenhum caso houve relatos de efeitos adversos secundários, como disfunção de fígado. Kivivuori e cols. (1998) realizaram um estudo comparativo entre duas diferentes doses e meios de administração de ferro com rHuEPO em lactentes com baixo peso. Foram incluídas 41 crianças neste estudo randomizado, divididas em três grupos. Catorze crianças foram tratadas com rHuEPO (300 IU/kg três vezes por semana) e ferro oral (fumarato de ferro, 6 mg de ferro/kg por dia). Outras 14 crianças receberam a mesma dose de eritropoietina e ferro intramuscular (ferripolimaltose, apenas 12 mg/kg semanalmente). Treze pacientes foram tratadas com a mesma dose de ferro intramuscular, mas não receberam a eritropoietina. Após três semanas do período do estudo, as concentrações de hemoglobina e a contagem de reticulócitos nos dois grupos que receberam a eritropoietina foi superior àquela no grupo que não recebeu este tratamento ($P < 0,001$). A conclusão foi que o ferro oral parece ser capaz de satisfazer as necessidades de ferro na eritropoiese em lactentes de baixo peso tratados com eritropoietina.

Kofman *et al* (1971) abordaram alguns aspectos da anemia ferropênica na infância quando realizaram um estudo em 22 crianças com idades entre dois meses e doze anos. O diagnóstico de anemia ferropênica foi baseado em dados laboratoriais: hemoglobina absoluta, recontagem de glóbulos vermelhos e reticulócitos, além do hematócrito. A dose total de ferripolimaltose (em ml) foi calculada para cada paciente em função do peso e do déficit de hemoglobina, de acordo com uma fórmula específica e modificada pelos autores. A duração do tratamento oscilou em torno de 20 dias. O déficit de hemoglobina foi comprovado em todos os pacientes. O número de glóbulos vermelhos normalizou-se durante o período do estudo. A tolerância do preparado foi excelente em todos os casos e nenhum fenômeno secundário foi observado. O aumento da hemoglobina foi demonstrado no estudo bioestatístico com uma significativa e grande diferença entre os valores prévios ao tratamento e o primeiro controle após o tratamento ($P = 0,001$). Em relação ao número de glóbulos vermelhos, o aumento também foi bastante significativo entre os valores prévios ao tratamento e os valores do primeiro controle após a terapia ($P = 0,001$).

Leite (1971) relatou 16 casos de crianças (9 meninos e 7 meninas) com idades entre nove meses e nove anos acometidas de anemia por deficiência de ferro e os resultados obtidos com a terapia de ferro injetável intramuscular. Houve aumento dos níveis de hemoglobina, da contagem dos eritrócitos e do hematócrito. Citaram-se as vantagens dos preparados com ferro injetável em relação às transfusões e ao uso da terapia por via oral. Consta uma referência sobre a possibilidade de se tomarem medidas profiláticas contra a anemia em recém-nascidos realizando o tratamento das mulheres grávidas com ferro injetável durante os meses finais da gestação.

Tampi (2000) descreveu um caso de uma mulher de 58 anos, obesa, com uma longa história de internações e deficiência de ferro intermitente, de etiologia desconhecida. Após 11 injeções semanais do complexo de

ferripolimaltose (100 mg) avaliaram-se os níveis de ferritina, de hemoglobina e de volume corpuscular médio, concluindo-se que nos pacientes obesos se deve considerar a terapia de ferro por via parenteral inicialmente. Louzada & Louzada (1971) estudaram 32 crianças (15 meninos e 17 meninas) com diagnóstico de anemia ferropriva que receberam tratamento ambulatorial com o complexo polimaltosado de ferro, sempre pela via intramuscular. Antes e depois do tratamento analisaram-se a contagem dos eritrócitos e reticulócitos e as determinações de hemoglobina e hematócrito. Concluíram que a administração do composto estudado (ferro hidróxi-polimaltosado) pela via intramuscular proporcionou resultados clínicos considerados muito bom e que a tolerância à droga foi excelente em todos os casos.

Marques & Souza (1969) utilizaram o complexo de ferro hidróxi-polimaltosado em 15 pacientes hospitalizados do sexo masculino, com idades entre 18 e 35 anos. O medicamento utilizado foi fornecido em ampolas contendo 2 ml com 100 mg de preparado de ferro para administração intramuscular. O período do tratamento foi de 20 – 60 dias, dependendo do paciente.

O número total de ampolas variou de acordo com o grau da anemia. Os pacientes estudados apresentavam anemia hipocrômica. Realizaram-se a contagem do número de glóbulos vermelhos e reticulócitos, determinações da hemoglobina (método colorimétrico) e leitura do hematócrito antes, durante e após a terapia com ferro. Concluiu-se que houve melhora do quadro de anemia e que a tolerância também foi muito boa.

Mazzoni (1963) descreveu oito casos de aplicação da terapia intramuscular de ferro polimaltosado. Concluiu que, de acordo com os dados de literatura pertinentes e os resultados do estudo clínico em que se utilizou o ferro polimaltosado por via intramuscular nos oito pacientes, a atuação do complexo contra a anemia é eficiente, a tolerância e a segurança são muito boas e que o ferro polimaltosado pode ser incluído legitimamente entre os produtos tradicionais administrados por via oral e por via endovenosa para o tratamento eficaz da deficiência de ferro.

Minoli (1962) descreveu a administração intramuscular da ferripolimaltose a 16 recém-nascidos prematuros que apresentavam anemia hipocrômica. Os recém-nascidos apresentavam-se com peso abaixo de 1.500 g e, após o diagnóstico baseado em observações clínicas e exames laboratoriais, foram tratados com ferro polimaltosado. A dose da substância em estudo variou de acordo com o peso e a porcentagem de hemoglobina. Os resultados mostraram melhora evidente da hemoglobina e um aumento modesto no conteúdo de glóbulos vermelhos. O autor relata que, segundo os dados obtidos, os resultados foram excelentes com o uso intramuscular do ferro polimaltosado.

Paluello FM (1965) descreveu o uso do ferro polimaltosado por via intramuscular em 10 pacientes com deficiência de ferro de variadas etiologias. Observou um aumento significativo as concentrações de hemoglobina no quinto dia de tratamento. Subsequentemente o aumento diário de hemoglobina diminuiu e desapareceu na fase recuperativa. O aumento do hematócrito é mais rápido e o volume corpuscular médio atingiu níveis normais. Ao mesmo tempo, o estado geral do paciente melhorou e os sintomas diminuíram de intensidade. Concluiu que a ferripolimaltose administrada pela via intramuscular é eficaz e que este método fornece excelentes resultados terapêuticos, sem reações adversas locais ou sistêmicas.

Pezzali (1963) relata que no seu material de estudo (500 casos de gravidez no terceiro trimestre) constatou anemia por deficiência de ferro na gravidez em 11% dos casos com base no diagnóstico de rotina e no exame clínico. O tratamento com ferro polimaltosado intramuscular deu bons resultados na síntese da hemoglobina. A regressão do quadro mórbido (indicado por um aumento acentuado de hemoglobina e sideremia e um aumento um pouco menor dos glóbulos vermelhos) e a normalização dos valores corpuscular e de plasma confirmaram a eficácia do tratamento.

Tamburino *et al.* (1962) relataram um estudo que avaliou a extensão e o modo de utilização de Fe⁵⁹ em compostos de ferripolimaltose por via intramuscular para a produção de hemoglobina em dois indivíduos normais e três doadores de sangue. Os resultados obtidos no estudo das curvas mostrando a taxa na qual o ferro radioativo apareceu em circulação nos hematócitos e a proporção de ferro administrado nas células levam à conclusão de que a ferripolimaltose administrada por via intramuscular é utilizada na mesma medida e pelo mesmo mecanismo que quando o ferro atinge o sangue circulante por outras vias.

Sawamura (1968) avaliou a administração intramuscular de ferro em 34 pacientes, dos quais 30 eram portadores de tuberculose pulmonar, dois eram portadores de câncer pulmonar e apenas um caso era portador de abscesso pulmonar e tumor do mediastino. A administração intramuscular de ferro aconteceu imediatamente após a cirurgia e a dose diária foi de 100 mg (uma ampola) por cinco a sete dias. O número de glóbulos vermelhos e os valores do hematócrito foram avaliados antes da cirurgia e após o tratamento completo com ferro. A taxa de eficácia foi de 88%. Não ocorreu nenhum evento adverso secundário em

particular, como dor aguda, endurecimento ou inflamação na área em que ocorreu a injeção, distúrbios gastrointestinais ou alterações nas funções hepáticas. Concluiu que o medicamento tem efeito suficiente como tratamento da anemia hemorrágica resultante de procedimentos cirúrgicos.

Takemasa (1968) avaliou a administração intramuscular de ferro em 30 pacientes, sendo 20 casos de estágio avançado de câncer, um caso de cirrose crônica, quatro casos de úlcera duodenal, um caso de pólio intestinal e três casos de anemia hipocrômica de origem desconhecida. Utilizou uma ampola (100 mg de ferro) até um total de 1.000 mg. Relatou que, exceto dor no ponto de injeção, nenhum evento adverso foi observado. Concluiu que em nove dos 20 pacientes com câncer a anemia foi curada a ponto de o número de glóbulos vermelhos ou os valores de hemoglobina estarem normais. Este problema, porém, está relacionado com o caráter básico da anemia devida ao câncer e pode ser natural que nenhuma melhora pode seja observada apenas pela administração de ferro.

Piceni-Sereni & Mereu (1961) avaliaram 17 crianças com idade entre 4 e 22 meses (média de 11 meses) com anemia por deficiência de ferro. Neste grupo foram incluídos vários recém-nascidos prematuros, com peso médio de 2.500 gramas ao nascer, considerando-se que a média do coeficiente de crescimento atingiu um valor de 3,5. O diagnóstico da deficiência de ferro foi realizado com base nos dados de anamnese e os resultados completos do exame hematológico. A dieta de muitas crianças ainda consistia exclusivamente ou basicamente de leite. Um mês após o início do tratamento com ferripolimaltose, os autores relataram ter observado não apenas a normalização completa dos fatores hematológicos, mas, além disso, um aumento estatisticamente significativo das proteínas do sangue e das gamaglobulinas.

Referências

1. Florio A, Gatta AM, Poggini G. The absorption of iron and therapeutic results following the intramuscular treatment of hypochromic anemia of infancy with iron (III) polymaltose. *Revista di Clinica Pediatrica*. 1962; 71(5):301-11.
2. Furue H. Clinical tests of ferrum-hausmann. 1968. Data on file
3. Hamada K, Oshiro K. Clinical tests of ferrum, intramuscular injection. 1968.
4. Kivivuori, SM, et al. Oral iron is sufficient for erythropoietin treatment of very low birth-weight infants, *Eur. J. Pediatr*. 1999; 158:147-151.
5. Kofman I, et al. Some aspects of ferropenic anaemias in infancy. *Proceedings in: 13th International Congress of Pediatrics*; 1971 ago 24- set 04; Viena, Áustria. 1971.
6. Leite CG. Parenteral administration of iron in paediatrics. *A Folha Médica*. 1971; 63(4):113-21.
7. Tampi R. The fate of "intramuscular" iron injections. *Med J Aust*. 2000;172(6):300-1.
8. Louzada JLZ, Louzada GZ. Treatment of iron-deficiency in infancy. *Trib Med*. 1972; 15(2):37-40.
9. Marques RJ, Souza LF. Treatment of hypochromic anaemia with iron salts administered by the intramuscular route. *O Hospital*. 1969; 76(4):267-71.
10. Mazzoni A. Intramuscular iron therapy therapeutic trials with iron polymaltose. *Minerva Medica*. 1963;54(65-66):2327-31.
11. Minoli I. The use of an iron polymaltose preparation in hypochromic anemia of premature infants. *Gazzeta Medica Italiana*. 1962; 121.
12. Paluello FM. Iron polymaltose in the treatment of iron deficiency syndromes. *Minerva Medica*. 1965;56(23):957-8.
13. Pezzali M. On the iron deficiency anemia in pregnancy. *La Rassegna di Ostetricia e Ginecologia*, 1963;6.
14. Tamburino G, et al. Utilization of iron polymaltose for the formation of haemoglobin: studies with Fe⁵⁹. *Riforma Medica*. 1962; 76(48):1346-9.
15. Sawamura K. Clinical test of ferrum. 1968. Data on file
16. Takemasa Y. Clinical tests of ferrum-hausmann. 1968. Data on file
17. Piceni-Sereni L, Mereu T. The treatment of hypochromic anemia in infants with iron-polymaltose: the effect on hematological factors and the plasma proteins. *Minerva Pediatrica*. 1961; 13(45):1533-38.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Noripurum[®] intramuscular age como antianêmico, sendo especialmente indicado para o tratamento das anemias causadas por deficiência de ferro, inclusive nutricionais, em geral quando se requer reposição rápida e eficiente de ferro.



É composto por um complexo de hidróxido de ferro (III) polimaltosado (ferripolimaltose) em solução aquosa quase isotônica para injeção intramuscular.

A boa tolerabilidade desta solução baseia-se no fato de o ferro se encontrar sob a forma de um complexo de ferro não iônico.

Propriedades farmacodinâmicas

Após administração intramuscular, o princípio ativo, complexo de hidróxido de ferro (III) polimaltosado (ferripolimaltose), é absorvido da corrente sanguínea principalmente pelo fígado, sendo incorporado à hemoglobina, à mioglobina e a enzimas contendo ferro. Além disso, também há deposição de ferro na forma de ferritina nos tecidos sanguíneos. Nos pacientes em que a reposição oral de ferro não é eficiente, a resposta hematológica à administração parenteral de ferro é mais rápida que a administração oral dos sais de ferro. Como todas os preparados à base de ferro, Noripurum[®] intramuscular não tem efeito sobre a eritropoiese ou em anemias que não sejam causadas pela deficiência de ferro.

Propriedades farmacocinéticas

Após administração intramuscular, a ferripolimaltose é transportada no sangue via sistema linfático. A concentração sanguínea desse complexo alcança os níveis mais altos aproximadamente 24 h após a injeção. O complexo macromolecular é absorvido pelo sistema retículo-endotelial e clivado nos seus componentes hidróxido de ferro e polimaltose. O ferro é ligado no sangue à transferrina, armazenado nos tecidos como ferritina, incorporado na hemoglobina na medula óssea e utilizado para a eritropoiese. A quantidade de ferro eliminada é insignificante. A polimaltose é metabolicamente oxidada ou eliminada.

O complexo não modificado pode passar pela barreira placentária em pequenas quantidades e somente traços são distribuídos no leite materno. O ferro ligado à ferritina ou à transferrina pode passar através da barreira placentária e, quando ligado à lactoferrina, alcança o leite materno em pequenas quantidades.

Não há disponibilidade de dados farmacocinéticos de Noripurum[®] intramuscular em pacientes com anemia por deficiência de ferro. Sabe-se bem que a incorporação de ferro na protoporfirina depende do grau de deficiência de ferro. Essa incorporação é alta se o nível de hemoglobina for baixo, diminui com a normalização dos níveis e não pode aumentar mais que a capacidade de transporte das proteínas transportadoras.

Não se conhece a influência da insuficiência hepática e renal sobre as propriedades farmacológicas da ferripolimaltose.

Dados de segurança pré-clínicos

A toxicidade é muito baixa. A DL₅₀ de Noripurum[®] intramuscular em camundongos é maior que 2.500 mg Fe/kg de peso corporal. Portanto, a toxicidade é mais do que 100 vezes menor do que a toxicidade de outros sais de ferro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Noripurum[®] intramuscular 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 de ferro, como por exemplo anemia sídero-acrética, talassemia, anemias provocadas por chumbo, porfiria cutânea tardia;
- síndrome de Osler-Rendu-Weber (telangiectasia hemorrágica hereditária), poliartrite crônica, asma brônquica, fase aguda de infecção renal, hiperparatireoidismo não controlado, cirrose hepática descompensada, hepatite infecciosa;
- primeiro trimestre da gravidez;
- administração intravenosa.

Noripurum[®] intramuscular é contraindicado para aplicação endovenosa.

Noripurum[®] intramuscular deve ser aplicado exclusivamente por via intramuscular profunda (veja "Técnica para aplicação intramuscular em Z").

O tratamento deve ser iniciado com uma dose reduzida, de teste, a fim de determinar a sensibilidade do paciente.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Noripurum[®] intramuscular somente deve ser administrado quando a indicação da ferroterapia tiver sido confirmada por meio 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).

Não se recomenda a administração do produto em crianças com menos de quatro meses em razão de falta de experiência nesta faixa etária.

A administração parenteral de preparados de ferro pode causar reações alérgicas ou anafiláticas. No caso de reações alérgicas leves, devem-se administrar anti-histamínicos; no caso de uma reação anafilática séria deve-se administrar imediatamente adrenalina, além de cuidados médicos intensivos. Deve haver disponibilidade de equipamentos/medicamentos para reanimação cardiopulmonar. Observe-se que pacientes que recebem betabloqueadores simultaneamente à terapia férrica não reagem adequadamente à adrenalina.

Deve-se ter cuidado especial na administração do produto em pacientes que sofrem de alergia e distúrbios hepáticos ou renais.

A incidência de reações adversas em pacientes com angiocardiotopia pode aumentar as complicações cardiovasculares relacionadas.

Pacientes com asma brônquica, com baixa capacidade de ligação do ferro e/ou deficiência de ácido fólico correm risco acentuado de apresentar reações alérgicas ou mesmo reações anafilatóides.

Deve-se administrar com cautela Noripurum[®] intramuscular a pacientes com infecções agudas ou crônicas, com valores elevados de ferritina, uma vez que o ferro administrado parenteralmente pode influenciar negativamente infecções bacterianas ou virais.

Noripurum[®] intramuscular requer cuidados especiais de aplicação (vide "Técnica de Aplicação intramuscular em Z"). Se esses cuidados não forem seguidos à risca pelo aplicador da injeção, pode ocorrer refluxo do líquido injetado, sua deposição sob a pele e formação de manchas escuras de longa permanência e difícil remoção. Deve-se ter cautela com pacientes obesos para garantir que a agulha atinja o tecido muscular.

A fim de determinar a sensibilidade do paciente e, conseqüentemente, minimizar a possibilidade de manifestação de reações adversas, particularmente de caráter anafilatóide, recomenda-se a aplicação de uma dose de teste, cujas instruções estão detalhadas no item Posologia. Caso o resultado seja positivo, a ferroterapia por via parenteral não deve prosseguir.

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

Categoria de risco na gravidez – C: não há disponibilidade de estudos controlados realizados com seres humanos ou animais. Portanto, Noripurum[®] intramuscular deve ser administrado somente se o benefício do tratamento superar o risco potencial para o feto.

Não se recomenda o uso parenteral de compostos a base de ferro durante o primeiro trimestre de gestação.

Durante os segundo e o terceiro trimestres, a administração deve ser feita com cautela.

Em pequenas quantidades, a ferritopolimaltose pode passar para o leite materno. A maior parte do complexo de polimaltose é depositada no sistema reticuloendotelial materno, de onde entra no metabolismo e também fica ligado à lactoferrina do leite materno. É improvável que a administração deste produto em lactantes cause qualquer efeito indesejável ao lactente.

Gravidez e lactação: categoria B de risco na gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento não há relatos de casos de interação medicamentosa com o uso do produto.

Assim como todos os preparados à base de ferro para uso parenteral, Noripurum[®] intramuscular não deve ser administrado concomitantemente aos compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro será reduzida. Portanto, deve-se iniciar o tratamento oral no mínimo uma semana após a última injeção.

A administração concomitante de inibidores da ECA (ex. enalapril) pode aumentar os efeitos sistêmicos de preparados de ferro parenterais.



7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar à temperatura ambiente (15°C a 30°C) e proteger da luz. O armazenamento inadequado do produto poderá levar à formação de sedimentos visíveis a olho nu.

Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses.

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

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

Noripurum® é uma solução marrom escura.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Noripurum® intramuscular deve ser administrado exclusivamente por via intramuscular. Antes da administração da primeira dose, deve-se administrar segundo a técnica de aplicação em Z uma dose teste de ¼ a ½ da ampola (25 a 50 mg de ferro) em adultos e metade da dose diária em crianças. Se nenhuma reação adversa ocorrer em pelo menos 30 minutos, pode-se administrar a porção restante da dose inicial. Deve haver disponibilidade de equipamentos/ medicamentos para o tratamento de reações anafilactóides.

Cálculo da dose

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

- 1) grau de deficiência de ferro, déficit total de ferro em MG;
- 2) peso do paciente em kg;
- 3) reserva de ferro necessária.

Pode-se encontrar a dose total (em mg) para um tratamento completo por meio da seguinte fórmula:

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

Nº total de ampolas administradas = $\frac{\text{Deficiência Total em Ferro (mg)}}{100 \text{ mg}}$

Onde:

DHb = diferença entre a hemoglobina ideal para o sexo e a 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 médios normais de hemoglobina (Hb) desejáveis e reservas de ferro para os seguintes pesos aproximados:

	Valores médios de hemoglobina desejáveis		Reservas de ferro desejáveis	
< 35 kg de peso corporal	13,0 g/dl		15 mg/kg de peso corporal	
≥ 35 kg de peso corporal	15,0 g/dl		500 mg	

Para determinação fácil e rápida do total necessário de ml ou de ampolas com 2 ml pode-se aplicar 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 2 ml	ml	Nº de ampolas com 2 ml	ml	Nº de ampolas com 2 ml	ml	Nº de ampolas com 2 ml
Peso em kg								
5	3	1,5	3	1,5	2	1	2	1
10	6	3	6	3	5	2,5	4	2
15	10	5	8	4,5	7	3,5	6	3
20	13	6,5	11	5,5	10	5	8	4



25	16	8	14	7	12	6	11	5,5
30	19	9,5	17	8,5	15	7,5	13	6,5
35	25	12,5	23	11,5	20	10	18	9
40	27	13,5	24	12	22	11	19	9,5
45	29	15	26	13	23	11,5	20	10
50	32	16	28	14	24	12	21	10,5
55	34	17	30	15	26	13	22	11
60	36	18	32	16	27	13,5	23	11,5
65	38	19	33	16,5	29	14,5	24	12
70	40	20	35	17,5	30	15	25	12,5
75	42	21	37	18,5	32	16	26	13
80	45	22,5	39	19,5	33	16,5	27	13,5
85	47	23,5	41	20,5	34	17	28	14
90	49	24,5	42	21,5	36	18	29	14,5

Se a dose total necessária exceder a dose diária máxima, a administração deve ser dividida.

Posologia média recomendada

- Adultos: uma ampola/dia (2,0 ml = 100 mg de ferro)

Dose diária máxima tolerada

- Crianças até 5 kg: 1/4 de ampola (0,5 ml = 25 mg de ferro)
- Crianças de 5 a 10 kg: 1/2 ampola (1,0 ml = 50 mg de ferro)
- Pacientes com peso de 10 a 45 kg: 1 ampola (2,0 ml = 100 mg de ferro)
- Adultos: 2 ampolas (4 ml = 200 mg de ferro).

Se não houver resposta aos parâmetros hematológicos, isto é, aumento na hemoglobina de aproximadamente 0,1 g/dl por dia após 1 a 2 semanas, o diagnóstico original deve ser reconsiderado.

A dose total da terapia não deve exceder o número de ampolas calculado.

Cuidados na administração

Noripurum® intramuscular não deve ser misturado com outros medicamentos.

As ampolas devem ser visualmente inspecionadas quanto à presença de 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.

Noripurum® intramuscular deve ser aplicado **obrigatoriamente na região glútea**, profundamente, através da técnica em "Z", (veja instruções a seguir).

Além da técnica de aplicação da injeção, deve-se ter o cuidado de aspirar o conteúdo da ampola por meio de outra agulha, diferente da que acompanha a embalagem. Reservar a agulha que acompanha o produto exclusivamente para a aplicação da injeção.

A seringa com Noripurum® intramuscular deve conter uma pequena bolha de ar para evitar o gotejamento do medicamento e a infiltração tecidual.

Instruções para abertura da ampola

A ampola de Noripurum® intramuscular apresenta uma micro incisão no local de ruptura, o que facilita sua abertura. A ampola apresenta em sua haste duas identificações coloridas; um ponto azul, que é o ponto de ruptura, e acima um anel cor-de-rosa para identificação do produto.

Portanto, para a correta abertura da ampola, siga as instruções a seguir:

1- Segure a ampola com uma das mãos, deixando o ponto de ruptura azul voltado para fora. Deve-se ter cautela para que o produto não entre em contato com a roupa, pois causa manchas. (Fig.1)

2- Quebre a ampola pressionando com o polegar da outra mão a parte superior da ampola, fazendo uma flexão para trás com o dedo indicador. (Fig. 2)

(Fig.1)

(Fig.2)



Técnica de aplicação intramuscular em "Z"

Noripurum[®] intramuscular é de uso exclusivamente intramuscular, apresentando excelente tolerabilidade desde que sejam obedecidos cuidados especiais em sua técnica de aplicação. Se tais cuidados não forem seguidos à risca pelo aplicador da injeção, pode ocorrer refluxo do líquido injetado e sua deposição sob a pele e o tecido subcutâneo, com a formação de manchas escuras de longa permanência e difícil remoção.

Para aplicar a injeção, use a agulha descartável que acompanha a embalagem ou outra agulha de comprimento entre 5 a 6 cm; o lúmen da agulha não deve ser muito grande. Para administração em crianças e adultos mais leves, utilize agulhas menores e mais finas.



Nunca aplique a injeção no braço, mas somente em um dos quadrantes superiores externos da região glútea.



1. A injeção deve ser aplicada em um dos quadrantes superiores externos da região glútea, em direção perpendicular à asa ilíaca, evitando-se o trajeto nervoso.



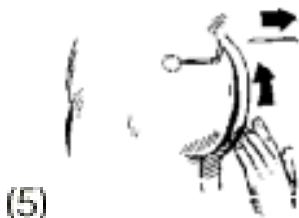
2. Antes de introduzir a agulha, repuxar firmemente a pele para baixo, com uma das mãos espalmada, mantendo-a assim durante todo o tempo da aplicação. Somente soltar a pele após a retirada da agulha.



3. Após assepsia, introduzir a agulha profundamente em direção perpendicular a asa ilíaca e injetar lentamente, verificando antes, com a mesma mão que segura a seringa, se a ponta da agulha não atingiu algum vaso sanguíneo; caso algum vaso tenha sido atingido, retire a agulha e repita corretamente o processo antes de injetar o produto.



4. injetado lentamente todo o líquido, esperar 10 segundos e retirar rapidamente a agulha. Somente então soltar a pele, que estava sendo repuxada pela outra mão do aplicador.



5. Com estas manobras, a pele e o tecido subcutâneo voltam à posição original após a retirada da agulha e o canal formado pela introdução da agulha assume um trajeto irregular (em Z), o que impede o refluxo do produto e o possível escurecimento da pele.

Após a injeção, o paciente deve movimentar-se.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações mais frequentemente relatadas foram:

Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): reações locais como dor no local da injeção ou manchas de longa duração na pele, artralgias, tumefação das glândulas linfáticas, febre, cefaleia, vertigem, distúrbios gastrointestinais, náuseas e vômitos, gosto metálico, parestesia, dores musculares, hipotensão, urticária, rubor, sensação de calor, edema nas mãos e nos pés, que devem ser tratados sintomaticamente.

Reação muito rara ($< 1/10.000$): reações alérgicas ou anafilactóides

Veja tratamento no item “Precauções e Advertências”.

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp>, ou a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal. informe também a empresa através do seu serviço de atendimento.

10. SUPERDOSE

Existem casos fatais por intoxicação com ferro parenteral. Até o momento não foram relatados casos de superdose com Noripurum® intramuscular.

A dose que exceder a quantidade requerida para curar a deficiência de ferro pode causar hemossiderose.

Sobrecarga crônica de ferro pode manifestar-se como hemocromatose, que pode ocorrer quando a anemia não ferropriva é incorretamente diagnosticada como anemia por deficiência de ferro. Ela deve ser tratada como talassemia (administração de deferoxamina IV).

Noripurum® intramuscular não pode ser removido por hemodiálise quando administrado em doses muito altas, devido ao alto peso molecular do complexo. O controle periódico da ferritina sérica pode auxiliar no reconhecimento do acúmulo progressivo do ferro em seus primeiros estágios.

No caso de superdose podem ocorrer sintomas tais como náusea, vômito, diarreia, gastralgia e letargia. Em casos graves podem-se esperar as seguintes situações: hiperglicemia, leucocitose, acidose metabólica, hipotensão, taquicardia, convulsão 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-se administrar 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 endovenosa 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 haverá necessidade de hemodiálise, uma vez que o complexo deferoxamina-ferro (ferrioxamina) é eficazmente eliminado pela diálise.

Nos casos de superdose devem ser adotadas as medidas habituais para o controle das funções vitais além do tratamento específico.

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0099

Farm. Resp: Rafael de Santis CRF-SP nº 55.728

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com

Fabricado por:

BIPSO GmbH - Singen - Alemanha

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N km 133,5 - Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Comercializado sob licença de **Vifor (International), Inc.** – Suíça



NOIM_0110_0714_VPS



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
06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 5 AMP VD INC X 2 ML + 5 AGU
10/07/2014	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2014	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2014	Dizeres Legais	VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 5 AMP VD INC X 2 ML + 5 AGU