



NORIPURUM[®] EV

Takeda Pharma Ltda.

Solução injetável endovenosa

100 mg/5 ml

NORIPURUM® EV

sacarato de hidróxido férrico

100mg/5ml

APRESENTAÇÕES

Solução injetável endovenosa 20 mg/ml (100 mg/5 ml). Embalagens contendo cinco ampolas de 5 ml cada.

USO ENDOVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ampola (5 ml) contém 100 mg de ferro III na forma de sacarato de hidróxido férrico.

Excipientes: água para injetáveis e hidróxido de sódio.

1. INDICAÇÕES

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Os dados de eficácia clínica foram obtidos exclusivamente dos estudos nos quais se usou a presente formulação de NORIPURUM®, ou seja, ampolas contendo ferro na forma de ferro-sacarose (1 ml correspondendo a 20 mg de ferro). O conteúdo das ampolas geralmente foi diluído em uma solução de soro fisiológico a 0,9% para infusão.

Suplementação de ferro intravenoso com tratamento de ferro-sacarose EV e r-HuEPO em pacientes com insuficiência renal crônica e anemia ferropriva

Al-Momen (1999) observou em um estudo controlado, no qual avaliou durante 12 semanas 123 pacientes com IRC e em diálise divididos em dois grupos - grupo A (ferro sacarose) e grupo B (controle) - uma elevação significativa dos valores de hemoglobina, hematócrito e eritrócitos em ambos os grupos. O aumento da hemoglobina alvo no grupo A foi atingido apesar de os pacientes terem recebido doses mais baixas de r-HuEPO (grupo A = $180,0 \pm 52,2$ U/kg/semana vs. grupo B = $238,5 \pm 73,0$ U/kg/semana, $p < 0,001$) e em período mais curto que no grupo B ($58,4 \pm 33,1$ vs. $76,8 \pm 28,0$ dias, $p < 0,001$). Pode-se concluir que a suplementação de ferro EV aumenta o efeito e reduz o custo do tratamento com r-HuEPO (eritropoietina humana recombinante) em pacientes de hemodiálise com reservas normais de ferro.

Resultados semelhantes foram obtidos no estudo controlado realizado por Yavuz (1999), que avaliou 30 pacientes, também com IRC e em diálise, divididos em 2 grupos (grupo 1 = 17 pacientes e grupo 2 = 13 pacientes), por 6 meses. Em ambos os grupos foram observados aumentos estatisticamente significativos dos parâmetros hematológicos, mais acentuados no grupo que recebeu suplementação de ferro EV adicional à r-HuEPO. Além disso, em pacientes tratados com ferro EV a dose de r-HuEPO pôde ser reduzida em aproximadamente 30%, enquanto as doses tiveram de ser aumentadas no grupo sem suplementação de ferro.

A eficácia de ferrossacarose por via EV (grupo 1) em comparação à da suplementação com ferro por via oral (sulfato ferroso; grupo 2) em pacientes de hemodiálise manifestou-se simultaneamente com a administração da dose baixa de r-HuEPO (25 U/kg, duas vezes por semana) e foi investigada em um estudo controlado realizado por Hussain (1999) envolvendo 20 pacientes com ferritina sérica >200 ng/ml e saturação de transferrina $>30\%$. Após 3 meses, a média de hemoglobina estava significativamente mais elevada no grupo 1 do que no grupo 2 ($Hb 11,60 \pm 0,7$ g/dl vs. $10,6 \pm 1,2$ g/dl; $p < 0,05$) e a dose média final de r-HuEPO foi 31% mais baixa nos pacientes tratados com a suplementação de ferro EV. A saturação de transferrina e a média da ferritina sérica exibiram um aumento mais pronunciado no grupo 1 do que no grupo 2.

Um estudo controlado realizado por Schaefer *et al.* (1999) mostrou que em pacientes estáveis com hemodiálise em tratamento com r-HuEPO (fase de manutenção de tratamento com ferro), a eficácia e a segurança das doses altas de ferrossacarose (250 mg de ferro como NORIPURUM® uma vez por mês) comparadas com doses baixas de gluconato de ferro (62,5 mg de ferro como Ferriecit® uma vez por semana) são semelhantes em ambos os tratamentos com relação aos níveis de hemoglobina (manutenção), estado de ferro e demandas de dose de r-HuEPO. Durante o período de seis meses do estudo, a hemoglobina pôde ser mantida, a ferritina aumentou e a dose de r-HuEPO foi mantida constante em ambos os tratamentos. Previamente se demonstrou em pacientes de hemodiálise que uma frequência alta de administração de ferro intravenoso em dose baixa parece associar-se com risco maior de óbitos por infecção. Portanto, pode ser uma vantagem em termos de segurança administrar o ferro em dose mais alta uma vez por mês,

por exemplo com NORIPURUM®, em vez de numa dose semanal baixa, como seria com Ferriecit®, cuja dose única máxima recomendada é de 62,5 mg de ferro.

O estudo de van Zyl-Smit *et al.* incluiu 131 pacientes com anemia associada a hemodiálise submetidos a hemodiálise de manutenção (dsuas a três sessões por semana), com Hb ≤100 g/l, saturação de transferrina sérica ≤20% e ferritina sérica ≤200 µg/l. Entre os pacientes, 48% receberam ferro por via oral sem sucesso antes da inclusão no estudo (Hb <100 g/l). O tratamento com NORIPURUM® foi iniciado em todos os pacientes (27 pacientes com tratamento adicional de r-HuEPO). O valor médio de hemoglobina aumentou em 28% (p≤0,0001) no final do período de tratamento de duas semanas e permaneceu constante por um período de duas semanas de acompanhamento. Os valores médios de MCV e MCH em comparação com os basais aumentaram em 9% (p≤0,0001) na semana 4. Os valores médios de ferritina sérica estavam de seis a sete vezes mais altos na semana 2 e na avaliação final em comparação com o valor basal (p≤0,0001). A média da capacidade total de ligação do ferro nestes dois períodos foi aproximadamente 22% inferior ao valor basal (p≤0,0001). A saturação de transferrina sérica estava duplicada na semana 2 e na avaliação final (p≤0,0001).

Boren *et al.* (1999) mostraram que NORIPURUM® também é seguro e bem tolerado sem a aplicação de uma dose de teste. Num total de 77 pacientes de hemodiálise, uma proporção significativa de pacientes avaliáveis atingiu hemoglobina de ≥11,0 g/dl (basal = 10,2 g/dl) na visita final de tratamento e nas visitas de acompanhamento de duas e de cinco semanas, tornando o tratamento global eficaz para 87% dos pacientes avaliáveis. Além disso, observaram-se aumentos médios significativos em todas as determinações secundárias de eficácia, isto é, hematócrito (aumento de 32,3% para 36,0%), ferritina sérica (83,6 ng/ml para 360,3 ng/ml) e saturação de transferrina sérica (16,9% para 25,8%) da fase basal até o final do tratamento (dia 24) para todos os pacientes com eficácia avaliável. Na visita de acompanhamento de cinco semanas observaram-se elevações máximas na saturação de transferrina (27,6%).

Charytan *et al.* (1999) investigaram a resposta da administração de ferrossacarose por via EV em 23 pacientes com deficiência de ferro e com histórico documentado de reações anafiláticas leves ou graves a ferrodextrana, submetidos à terapia com r-HuEPO para anemia associada à diálise. Em todos os pacientes observaram-se elevações significativas do nível médio de hemoglobina e dos valores médios de hematócrito, ferritina sérica e saturação de transferrina sérica observadas da fase basal até o final do tratamento (dia 24). Os autores concluíram que o ferrossacarose EV foi eficaz na elevação dos parâmetros hematológicos médios e que pode ser administrado com segurança a pacientes com prévias reações anafilactoides leves ou graves ao ferro-dextrana.

Suplementação intravenosa de ferro por tratamento com ferro-sacarose EV e r-HuEPO em mulheres no pós-parto

No estudo realizado por Lebrecht *et al.* (1995), as mulheres cuja hemoglobina era <90 g/l receberam r-HuEPO (n=24) ou placebo (n=12). Todas as pacientes receberam uma dose única de 400 mg de ferro EV em forma de ferrossacarose no dia 2, seguida de 200 mg de fumarato ferroso por via oral e 1 mg de ácido fólico diariamente por 4 semanas. Em ambos os grupos observou-se uma clara melhora dos parâmetros hematológicos (hemoglobina, hematócrito, contagem de hemácias, contagem de reticulócitos) no decorrer das semanas após o tratamento em comparação com os valores iniciais, porém não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos no final do tratamento de quatro semanas, demonstrando que não se justifica a administração de eritropoietina no tratamento da anemia pós-parto.

Em outro estudo (Breymann *et al.* 1996), 90 mulheres no pós-parto foram randomizadas para receber uma dose única de 100 mg de ferro em forma de ferro-sacarose ou uma dose de 300 U de r-HuEPO SC ou 300 U de r-HuEPO EV mais uma dose única de 100 mg de ferro em forma de ferro-sacarose EV. Além disso, todos os grupos receberam 80 mg de ferro em forma de sulfato de ferro oral duas vezes ao dia. Após duas semanas, o grupo tratado com r-HuEPO EV e ferro EV apresentou um aumento significativamente maior de hemoglobina que os outros grupos. Apesar da suplementação com dose única de ferro EV (100 mg de ferro) e do ferro oral, todas as pacientes exibiram baixo nível de ferritina, revelando a necessidade de uma suplementação mais intensa de ferro intravenoso para reabastecer as reservas de ferro.

Breymann *et al.* (2000) trataram em um estudo prospectivo, randomizado e controlado com placebo, de centro único, 60 mulheres no pós-parto, cuja hemoglobina média era de 8,6 g/dl (critério de inclusão <10 g/dl) em 24-72 h após o parto. As pacientes randomizadas para o grupo I (n=20) receberam tratamento com r-HuEPO (300 U/kg.dia) e 200 mg de ferro em forma de ferro-sacarose EV, enquanto o grupo II (n=20) recebeu placebo e 200 mg de ferro-sacarose EV e o grupo III (n=20) recebeu 80 mg de ferro oral como sulfato de ferro, além de ácido fólico (0,35 mg, duas vezes ao dia). Do dia 5 em diante, todos os grupos receberam até o dia 14 suplementação de ferro oral e ácido fólico nas mesmas doses que o grupo III. O estudo revelou um aumento maior do hematócrito após a r-HuEPO e a ferro-sacarose EV do que após o ferro isolado (ferro por via EV ou oral). Os níveis de ferritina aumentaram significativamente após a terapia com ferro parenteral (grupos I e II), enquanto no grupo III diminuíram continuamente até o dia 14. No grupo I, a contagem de reticulócitos foi mais alta do que no grupo III no dia 4 e do que nos grupos II e III no dia 7. De acordo com os autores, os resultados do estudo confirmam que a ferro-sacarose EV libera níveis suficientes de ferro plasmático para elevar a eritropoiese após a terapia com r-HuEPO em pacientes com condições inflamatórias após o parto. Por outro lado, pôde-se observar suprimento insuficiente de ferro nas pacientes que foram tratadas apenas com ferro por via oral. Os autores concluíram que o ferro EV e a r-HuEPO são mais eficazes por causa de uma sinergia: a r-HuEPO estimula a eritropoiese, enquanto que a ferro-sacarose é mais eficaz na liberação de ferro para a síntese de hemoglobina. A r-HuEPO aumenta a eficácia da ferro-sacarose isolada. Como o ferro EV isolado é mais econômico na restauração do hematócrito na população anêmica do pós-parto, a r-HuEPO poderia ser destinada às pacientes com sintomas significativos.

Khurram *et al.* (2000) compararam o tratamento de ferro com ferro-sorbitol EV ou ferro-sacarose EV em 68 pacientes do sexo feminino internadas em hospital de ginecologia e obstetrícia e apresentando anemia (Hb 6-8 g/dl). Entre estas, 45 eram pacientes obstétricas (11 anteparto e 34 pós-parto) e 23 eram ginecológicas. Quarenta e duas pacientes receberam uma ampola de ferro-sorbitol por via intramuscular diariamente ou em dias alternados (12 ± 3 ampolas) e 26 pacientes receberam o complexo de ferro-sacarose por infusão intravenosa (6 ± 2 ampolas) em duas a três doses divididas de 7 mg/kg de peso corporal (dose máxima de 500 mg diluída em 500 ml administrada em pelo menos 3,5 horas). A dose total foi baseada no déficit de

ferro calculado individualmente. Em ambos os grupos administrou-se uma dose de teste, isto é, 0,1 ml de ferro-sorbitol por via intraglútea ou 1 ml de ferro-sacarose em 10 ml de soro fisiológico normal em 20 min. O nível médio de hemoglobina na inclusão no estudo foi de 7,3 g/dl. A taxa de resposta em ambos os grupos de tratamento foi comparável, com os níveis de hemoglobina subindo de 7,3 para 11 g/dl em ambos os grupos e a ferritina aumentando de 10,8 µg/l para 15,1 (ferro-sorbitol) e 15,2 (ferro-sacarose) µg/l. Entretanto, houve necessidade de menos visitas para o tratamento com NORIPURUM® (uma a três visitas vs. 10-15 visitas com o ferro-sorbitol). No grupo de NORIPURUM®, uma paciente apresentou náusea e uma apresentou edema generalizado (concentrado nos braços e nas pernas), que se resolvem dentro de quatro horas sem tratamento. Os autores concluíram que o ferro-sorbitol via IM é econômico, mas é doloroso e implica risco de manchar, devendo, portanto, ser desestimulado, enquanto NORIPURUM® propicia adesão melhor.

Gravier *et al.* (1999) investigaram a eficácia e a segurança de NORIPURUM® em 30 mulheres no pós-parto com nível médio de hemoglobina de $7,07 \pm 0,428$ g/dl. As pacientes receberam 200 mg de ferro nos dias 0 e 3 em forma de ferro-sacarose EV diluídos em 250 ml de NaCl 0,9% durante 1 hora. Duas pacientes com nível de hemoglobina <8 g/dl no dia 7 receberam um ciclo adicional. Os resultados mostraram uma elevação estatisticamente significativa do nível médio de hemoglobina, com o tratamento por ferro-sacarose permitindo melhora rápida do "conforto" das pacientes e evitando transfusões durante o pós-parto.

Vinte mulheres com anemia grave ($Hb = 5,52 \pm 1,24$ g/dl) após parto vaginal ($n=12$) ou por cesariana ($n=8$) receberam uma dose média de 1.200 mg (900-1.500 mg) de ferro EV em forma de ferro-sacarose durante um período médio de quatro dias (Delaporte-Cerceau *et al.*, 1999). No final do tratamento relatou-se um aumento médio de 2 g/dl na Hb e nenhuma paciente precisou de transfusão.

O mesmo grupo [Frappier *et al.* (1999)] relatou sobre 10 mulheres no pós-parto que receberam ferro-sacarose (NORIPURUM®) para tratar hemorragia ($n=5$) ou anemia hemolítica ($n=3$) ($Hb = 5,7 \pm 0,8$ g/dl) ou uma deficiência de ferro pré-parto agravada ($n=2$) após parto vaginal ($n=5$) ou cesariana ($n=8$). As pacientes receberam uma dose total de 28 mg/kg em forma de NORIPURUM® durante 4 dias. O aumento nos níveis de hemoglobina após a ferro-sacarose foi de 0,37 g/dl/dia ao longo de 6 dias, e o hematócrito aumentou 1%/dia durante 6 dias. Nenhuma das pacientes precisou de transfusão com sangue homólogo e não se observou reação adversa. Os autores concluíram que os resultados comprovam a eficácia e a boa tolerabilidade da ferro-sacarose no tratamento de anemia grave pós-parto.

Suplementação intravenosa de ferro-sacarose no tratamento de anemia ferropriva na gravidez

Al-Momen *et al.* (1996) relataram uma restauração mais rápida dos valores de hemoglobina em 52 mulheres grávidas com anemia ferropriva grave ($Hb <90$ g/l, MCV <78 fL, MCH <30 pg, ferritina sérica <20 µg/l, com ferro baixo e capacidade elevada de ligação do ferro) após a administração de NORIPURUM® quando comparadas com 59 mulheres grávidas tratadas com sulfato ferroso por via oral.

Chamate (1962) estudou 120 mulheres com anemia ferropriva na gravidez, no puerpério, no pós-parto e após aborto com nível de hemoglobina menor que 100 g/l. Os resultados do estudo mostraram que a ferro-sacarose é eficiente e bem tolerada no tratamento da anemia ferropriva nas situações clínicas mencionadas. O tratamento intravenoso com NORIPURUM® produziu resultados clínicos e hematológicos favoráveis, com um aumento médio de hemoglobina acima de 40 g/l durante um período de tratamento de 15-30 dias.

Polatti *et al.* (1983) trataram 30 mulheres acometidas de anemia ferropriva após a 24ª semana gestacional com ferro-sacarose EV (100 mg de ferro) diariamente por 14 dias até a dose de ferro total calculada individualmente. Os parâmetros hematológicos (contagem de hemácias, hematócrito, hemoglobina e contagem de reticulócitos) medidos na fase basal melhoraram significativamente após 5 e 14 dias de tratamento. Resultados semelhantes foram descritos por Breymann *et al.* [65] em onze mulheres grávidas que receberam r-HuEPO em combinação com ferro-sacarose EV, e pelo mesmo grupo [87] em duas mulheres grávidas com doença inflamatória intestinal concomitante. Além disso, no estudo de Khurram *et al.* (2000) [88] também foram incluídas pacientes grávidas.

Suplementação de ferro por via intravenosa com ferro-sacarose EV e tratamento com r-HuEPO em pacientes agendados para procedimentos ortopédicos ou de cirurgia de grande porte

Um estudo realizado por Béris et al. demonstrou a influência de NORIPURUM® sobre a doação de sangue autólogo em pacientes não anêmicos ($n=45$) submetidos a um procedimento cirúrgico eletivo que requeria cinco ou mais unidades de sangue. Neste estudo comparativo controlado, 24 pacientes (grupo A) receberam aproximadamente 150 U/kg de r-HuEPO por via SC (dependendo do peso corporal), seis vezes durante um período de 14 dias, e 21 pacientes (grupo B) receberam placebo equivalente. Todos os pacientes foram adicionais tratados com infusões de cinco vezes 200 mg de ferro em forma de NORIPURUM® administradas durante 45 minutos nos dias -35, -28, -21, -14 e -7 antes da cirurgia. O aumento na contagem de reticulócitos no grupo A foi estatisticamente significativo quando comparado com o do grupo B. A doação de cinco unidades de sangue (420 ml cada) foi possível para 79% dos pacientes ($n=18$) no grupo A (r-HuEPO) e para 67% ($n=14$) no grupo B (apenas o ferro EV). Os pacientes no grupo placebo doaram uma média de $4,6 \pm 0,8$ unidades de sangue em comparação com $4,7 \pm 0,6$ unidades para aqueles no grupo com r-HuEPO ($p=0,52$). Mais pacientes do grupo placebo receberam sangue alógenico em comparação aos do grupo de r-HuEPO (43% vs. 26%). Os resultados do grupo placebo revelaram que NORIPURUM® pode suprir a quantidade de ferro perdida durante a doação de cinco unidades de sangue (1.000 mg de ferro) quase imediatamente após a administração EV e que, portanto, ele pode apoiar a eritropoiese.

Kipnis *et al.* mostraram que a administração de NORIPURUM® isolado permite evitar a transfusão de sangue autólogo em pacientes agendados para cirurgia ortopédica de grande porte. Vinte e quatro pacientes com cirurgia ortopédica receberam NORIPURUM® durante quatro a oito dias após os procedimentos cirúrgicos e apresentaram uma elevação clinicamente significativa de Hb e Hct, tornando desnecessária a transfusão de sangue homólogo.

Suplementação intravenosa de ferro com ferro-sacarose em pacientes intolerantes à terapia de ferro por via oral ou não aderentes

Em estudo que incluiu 121 pacientes (Ahsan N. *et al.*, 1996) divididos em 2 grupos (grupo gluconato de ferro = 50 pacientes e grupo ferro-sacarose = 71 pacientes) com má absorção ou intolerância ao ferro oral, a eficácia do gluconato de ferro por via EV foi comparada com a do ferro-sacarose por via EV. Quanto à eficácia, ambos os preparados de ferro parenteral foram igualmente eficazes na correção da anemia ferropriva e na repleção das reservas de ferro em pacientes com intolerância ao ferro oral. No entanto, o gluconato de ferro foi administrado em doses extremamente altas, duas vezes a dose única máxima realmente recomendada pelo fabricante.

Suplementação intravenosa de ferro com ferro-sacarose em pacientes com doença inflamatória intestinal em que os preparados de ferro por via oral são ineficazes

Em dois estudos, Gasché *et al.* investigaram a eficácia e a segurança da ferro-sacarose em pacientes com doença inflamatória intestinal intolerantes aos preparados de ferro oral ou com má absorção de ferro. Com base nos resultados do primeiro estudo conduzido em 40 pacientes anêmicos com doença de Crohn pode-se concluir que 75% dos pacientes com esta condição respondem significativamente ao ferro isolado por via EV. A r-HuEPO exerce um efeito adicional sobre a concentração de hemoglobina, como se observa nos estudos anteriores. Os resultados mostraram que a combinação de r-HuEPO e NORIPURUM® se associa com uma elevação maior e mais rápida das concentrações de hemoglobina em comparação à dos pacientes tratados apenas com NORIPURUM®. Conclusões muito semelhantes podem ser tiradas dos achados do segundo estudo realizado em 20 pacientes com colite ulcerativa, no qual quinze pacientes (75%) apresentaram resposta completa (aumento médio de hemoglobina de 4,5±1,5 g/dl) apenas com suplementação de ferro EV. A adição de r-HuEPO foi altamente eficaz nos pacientes sem resposta prévia.

Outros estudos realizados em pacientes com anemia ferropriva de várias origens em que os preparados de ferro oral não podem providenciar suplementação suficiente

Silverberg *et al.* (2000) avaliaram a eficácia e a segurança da ferro-sacarose intravenosa em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva. O aumento significativo dos parâmetros hematológicos teve um efeito benéfico adicional sobre outras variáveis: a LVEF média aumentou em 27,8%, a classe de NYHA caiu significativamente e a média de hospitalização caiu em 91,9%.

Referências

- 1.Al-Momen A.K. *et al.* Enhancement of r-HuEPO effect by iron saccharate in hemodialysis patients; 2.Synopsis of the Clinical study report. 26.2.1999; 3.Yavuz M. *et al.* Treatment of iron deficient patients on hemodialysis with i.v. iron(III)-hydroxide sucrose complex and rHuEPO simultaneously; 4.Synopsis of the Clinical study report. 15.1.1999.; 5.Hussain R. *et al.* Experience of Venoferrum (iron sucrose) supplementation in hemodialysis patients treated with erythropoietin; 6.Synopsis of the Clinical study report. 27.1.1999; 7.Van Zyl-Smit R. *et al.* A multicenter study to investigate the tolerance, safety and efficacy of intravenous iron sucrose in haemodialysis patients with anaemia. Summary of the Study Report 26.5.1997; 8.Schaefer R.M. *et al.* A single centre, open, randomised, controlled parallel-group study for comparison of two intravenous iron preparations in stable renal patients treated with erythropoietin; 9.Synopsis of the Study report 1999; 10.Roland M. Schaefer *et al.* A randomized, controlled parallel-group trial on efficacy and safety of iron sucrose (Venofer®) vs iron gluconate (Ferriecit®) in haemodialysis patients treated with rHuEpo; 11.Nephrol Dial Transplant (2001); 12.Lebrecht A. *et al.* Postpartum Anaemia: Intravenous Iron Supplementation Renders Therapy with rHuEPO Redundant (translation); 13.Geburtshilfe Frauenheilkd. 1995; 55: 167-170; 14.Breymann C. *et al.* Use of recombinant human erythropoietin in combination with parenteral iron in the treatment of postpartum anaemia; 15.Eur J Clin Invest. 1996; 26: 123-130; 16.Zimmermann R. *et al.* rhEPO treatment of postpartum anaemia; 17.J. Perinat. Med. 1995; 23: 111-117; 18.Al-Momen A.K. *et al.* Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy; 19.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1996; 69: 121-124; 20.Chamate E. Treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy and in the immediate puerperium, and of other ferropenic conditions, with saccharated iron administered intravenously in fractionated doses (translation); 21.XIVth Int. Congress of Haematology. 1972, São Paulo, Brasil; 22.Polatti F. and Mandelli B. Treatment with intravenous Fe of hypochromic anaemia in pregnancy (translation); 23.Bollettino della Società Medico-Chirurgica di Piava. 1983; 97: 13-16; 24.Breymann C. *et al.* Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anaemia: A pilot study. J Perinat Med. 1995; 23: 89-98; 25.Boren K.R., Van Wyck David B. *et al.* A phase II/III open label study of the safety and efficacy of Venofer [iron sucrose injection] in patients with dialysis-associated anemia; 26.Synopsis of the Clinical study report. 19.11.1999; 27.Charytan C., Van Wyck David B. *et al.* Efficacy and Safety of Iron Sucrose for Iron Deficiency in Patients with dialysis-associated anemia: North American Clinical Trial Am J Kidney Dis., Vol 37, No2 (February), 2001: pp 300-307; 28.Charytan C., van Wyck David B. *et al.* An open-label study of the safety of Venofer [iron sucrose injection] in patients with anaphylactoid reactions to iron dextran; 29.Synopsis of the Clinical study report. 26.7.1999. van Wyck D.B. *et al.* Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. Am J Kidney Dis. 2000; 36 (1): 88-97; 30.Breymann C. *et al.* Effectiveness of recombinant erythropoietin and iron sucrose vs. iron therapy only, in patients with postpartum anaemia and blunted erythropoiesis; 31.Eur J Clin Inv. 2000; 30: 154-161; 32.Gravier A. *et al.* Avoiding postpartum transfusions: The utility of intravenous iron supplementation (translation); 33.J Gynecol Obstet Biol Reprod. 1999; 28: 77-78.; 34.Khurram A. *et al.*; 35.Injectable iron therapy; intramuscular vs intravenous therapy. Biomedica. 2000; 16: 44-47.; 36.Delaporte-Cerceau S. *et al.* Intravenous iron therapy for correction of severe post partum anaemia; 37.ESA Cowes, April, 2000, Viena, Áustria; 38.Frappier J *et al.* Managing severe postpartum anemia: The utility of intravenous iron saccharate (translation); 39. 41e Congrès National d'Anesthésie et de Réanimation, 23-26 September, 1999, Paris, França; 40.Silverberg DS *et al.* The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations; 41.J Am Coll Cardiol. 2000; 35(7): 1737-1744.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ferro presente em NORIPURUM® EV está na forma trivalente de complexo coloidal macromolecular de sacarato de hidróxido férrico.

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

O ferro trivalente do complexo coloidal de sacarato de hidróxido férrico presente em NORIPURUM® EV combina-se sem alteração de valência com a transferrina. Parte dele forma ferro de depósito (ferritina) e outra parte destina-se à gênese de hemoglobina, de mioglobina e de enzimas contendo ferro. A aplicação pela via endovenosa promove utilização instantânea do ferro, o que constitui um fator relevante, particularmente em casos de anemias muito pronunciadas.

Estudos clínicos demonstraram que a resposta hematológica é mais rápida com a administração endovenosa do complexo de sacarato de hidróxido férrico do que com a administração oral de produtos solúveis à base de ferro.

O ligante do complexo é a sacarose (dissacarídeo). Não contém nenhum dextrano (polissacarídeo), de modo que não ocorre nenhuma reação com o anticorpo específico para dextrano, o que causaria uma reação anafilática induzida por este.

Propriedades farmacodinâmicas

A ferrocinética de NORIPURUM® EV marcado com 59Fe e 52Fe foi avaliada em 6 pacientes com anemia e falência renal crônica. A depuração de 52Fe no plasma se deu em 60 a 100 minutos. O 52Fe foi distribuído para o fígado, o baço e a medula óssea. Duas a quatro semanas após a administração, a máxima utilização de 59Fe pelos glóbulos vermelhos do sangue alcançou 68% a 97%.

Propriedades farmacocinéticas

Após uma injeção de 100 mg de ferro (uma ampola de NORIPURUM® EV) em indivíduos saudáveis, a concentração plasmática máxima foi em média de 538 μ mol/l, 10 minutos após a injeção. O volume de distribuição do compartimento central se correlaciona bem com o volume sérico (aproximadamente 3 l).

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

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

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

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

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

Após 24 horas, os níveis de ferro são reduzidos aos níveis pré-dose e aproximadamente 75% da dose de sacarose foi excretada.

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

O uso de NORIPURUM® EV é contraindicado em:

- hipersensibilidade conhecida ao ferro ou aos complexos de ferro monossacarídeos e dissacarídeos;
- todas as anemias não ferropênicas, como por exemplo anemia hemolítica, anemia megaloblástica causada por deficiência de vitamina B12, distúrbios na eritropoiese, hipoplasia de medula, as anemias falciformes puras e as anemias associadas a infecções ou neoplasias;
- situações de sobrecarga férrica, como por exemplo hemocromatose, hemosiderose;
- distúrbios da utilização do ferro, como por exemplo anemia sídero-acrística, talassemia, anemias provocadas por chumbo, porfiria cutânea tardia.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres no primeiro trimestre da gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

NORIPURUM® EV 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 hematometria - VCM, HCM,CHCM).

A administração parenteral de preparados de ferro pode causar reações alérgicas ou anafiláticas, que podem ser potencialmente letais. Deve haver disponibilidade de suporte para ressuscitação cardiopulmonar e tratamento antialérgico. Observa-se que pacientes tratados com beta-bloqueadores simultaneamente à terapia férrica não reagem adequadamente à adrenalina.

Reações de hipersensibilidade também foram relatadas após doses anteriores sem eventos de qualquer complexo de ferro parenteral, incluindo sacarato de hidróxido férrico. Cada paciente deve ser observado para efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada aplicação de NORIPURUM® EV.

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

Entretanto, demonstrou-se em um estudo com número limitado de pacientes sensíveis ao dextrans de ferro que NORIPURUM® EV pode ser administrado sem complicações.

NORIPURUM® EV deve ser administrado com cuidado a pacientes com disfunção hepática ou renal.

Deve-se ter cuidado especial na administração do produto em pacientes que sofram de infecções agudas ou crônicas. É recomendado que a administração de NORIPURUM® EV seja interrompida em pacientes com bacteriemia. Em pacientes com infecção crônica, uma avaliação de risco / benefício deve ser realizada

Pode ocorrer hipotensão se a injeção for administrada rapidamente.

Deve-se evitar o extravasamento paravenoso, pois o extravasamento de NORIPURUM® EV no local da injeção pode causar dor, inflamação, necrose do tecido, abcesso estéril e manchas na pele.

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

Uso em gravidez e amamentação:

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

Não se recomenda o uso parenteral de compostos à base de ferro durante o primeiro trimestre de gestação porque nesse período os complexos polissacarídeos demonstraram ser teratogênicos e embrioféticos. Durante o segundo e o terceiro trimestres, a administração deve ser feita com cautela.

Dados sobre um número limitado de grávidas expostas indicaram não haver efeito adverso na administração de sacarose de ferro durante a gravidez ou sobre a saúde do feto ou do recém-nascido. Até a presente data, não há disponibilidade de estudos controlados em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos ou indiretos com respeito a gravidez, desenvolvimento embrionário ou fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Mesmo assim requer-se uma avaliação de risco-benefício.

É improvável a passagem de sacarose de ferro não metabolizada para o leite materno. Contudo, o produto deve ser administrado com cautela durante a lactação.

Categoria B de risco na gravidez - **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Este medicamento não deve ser utilizado no primeiro trimestre de gravidez.** Durante o segundo e o terceiro trimestres, a administração deve ser feita com cautela.

Pacientes pediátricos: Se houver necessidade clínica, recomenda-se não exceder a dose de 0,15 ml de NORIPURUM® EV (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Pacientes idosos: Não existem cuidados especiais para administração endovenosa de NORIPURUM® EV em pacientes idosos.

Dirigir e operar máquinas: É improvável que NORIPURUM® EV influencie a capacidade de dirigir ou utilizar máquinas. No entanto, se sintomas como tonturas, confusão ou delírios ocorrerem após a administração de NORIPURUM® EV, pacientes afetados não devem conduzir veículos ou utilizar máquinas até que os sintomas tenham diminuído.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Assim como todos os preparados à base de ferro para uso parenteral, NORIPURUM® endovenoso não deve ser administrado concomitantemente aos compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro seria reduzida. Portanto, deve-se iniciar o tratamento oral no mínimo 5 dias após a última injeção.

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o medicamento a temperaturas abaixo de 25°C. Não congelar.

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

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

NORIPURUM® EV é uma solução aquosa e viscosa, de cor marrom, apresentada em ampolas de vidro incolor.

As ampolas devem ser visualmente inspecionadas antes da utilização quanto a sedimentos e danos. Somente aquelas livres de sedimento e que apresentem solução homogênea devem ser usadas. O armazenamento inadequado do produto poderá levar à formação de sedimentos visíveis a olho nu.

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

Estudos de estabilidade físico-química demonstram que NORIPURUM® EV, diluído em solução fisiológica estéril, é estável dentro das primeiras 12 horas após a diluição, desde que mantido em temperatura abaixo de 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário. Normalmente não deveriam exceder 3 horas a temperaturas abaixo de 25°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

POSOLOGIA

Cálculo da posologia

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

1) Grau de deficiência de ferro (em mg), déficit total de ferro em mg

2) Peso do paciente em kg

3) Reserva necessária de ferro

Pode-se encontrar a dose total (em ml) para um tratamento completo com NORIPURUM® endovenoso, por meio das seguintes fórmulas:

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

Total em ml de NORIPURUM® EV a administrar = deficiência total de Fe (mg)

20 mg/ml

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

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

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

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

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

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

A dose de NORIPURUM® EV requerida para compensar a deficiência de ferro é calculada segundo as fórmulas a seguir:

1) Se a quantidade de sangue perdido for conhecida: a administração intravenosa de 200 mg de ferro (=10 ml de NORIPURUM® EV) resulta em um aumento do nível de hemoglobina equivalente a uma unidade de sangue (=400 ml com índice 150 g/l de hemoglobina)

Ferro a ser reposto [mg] = número de unidades de sangue perdido x 200 ou

quantidade de NORIPURUM® EV necessária [ml] = número de unidades de sangue perdido x 10

2) Se o nível de hemoglobina for reduzido: aplicar a fórmula anterior, considerando que a reserva de ferro não precisa ser restaurada.

Ferro a ser reposto [mg] = peso corporal [kg] x 0,24 x (hemoglobina ideal – hemoglobina real) [g/l]

Por exemplo: peso corporal de 60 kg e déficit de hemoglobina de 10 g/l \Rightarrow ferro a ser reposto \cong 150 mg \Rightarrow necessidade de 7,5 ml de NORIPURUM® EV.

Posologia média recomendada

Adultos e pacientes idosos: 5 – 10 ml de NORIPURUM® EV (100 a 200 mg de ferro) uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

■ Crianças: os dados referentes a crianças nas situações estudadas são limitados. Se houver necessidade clínica, recomenda-se não exceder a dose de 0,15 ml de NORIPURUM® EV (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Dose única máxima tolerada

■ Crianças:

0,35 ml de NORIPURUM® EV / kg de peso corporal diluído em solução fisiológica estéril, infundido em no mínimo 3,5 horas, uma vez por semana.

■ Adultos e pacientes idosos:

Injeção: 10 ml de NORIPURUM® EV (200 mg de ferro) administrados em no mínimo 10 minutos.

Infusão: Quando a situação clínica exigiu, chegaram-se a administrar doses de até 500 mg. A dose única máxima tolerada é de 7 mg de ferro por kg de peso corporal administrada uma vez por semana, mas não excedendo 25 ml de NORIPURUM® EV (500 mg de ferro) diluídos em 500 ml de solução fisiológica estéril, administrados em no mínimo 3,5 horas.

Associa-se uma incidência maior de reações adversas (em particular, hipotensão, que pode ser também mais grave, às doses mais elevadas).

Conseqüentemente, os tempos de infusão recomendados neste item devem ser estritamente seguidos até mesmo se o paciente não receber a dose única máxima tolerada.

MODO DE USAR

Cuidados na administração

As ampolas devem ser visualmente inspecionadas quanto a sedimentos e danos antes de serem utilizadas. Devem-se usar somente aquelas livres de sedimento e que apresentem solução homogênea.

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

Estudos de estabilidade físico-química demonstram que NORIPURUM® EV, diluído em solução fisiológica estéril é estável dentro das primeiras 12 horas após a diluição, desde que mantido em temperatura abaixo de 25°C. Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente. Se não for usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário.

Normalmente não deveriam exceder 3 horas a temperatura abaixo de 25°C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

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

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

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

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

Infusão endovenosa:

NORIPURUM® EV deve preferencialmente ser administrado por infusão gota a gota, a fim de reduzir o risco de episódios hipotensivos e injeção paravenosa. O diluente deve ser exclusivamente soro fisiológico estéril, em uma diluição de 1 ml de NORIPURUM® EV (20 mg de ferro) em 20 ml de solução de cloreto de sódio estéril a 0,9% p/v [5 ml (100 mg de ferro) em no máximo 100 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v, até 25 ml

(500 mg de ferro) em no máximo 500 ml de solução de cloreto de sódio a 0,9% p/v]. A diluição deve ser feita imediatamente antes da infusão e a solução deve ser administrada como segue:

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

Para administração da dose única máxima tolerada de 7 mg de ferro/kg de peso corporal, deve-se respeitar o tempo de infusão de no mínimo três horas e meia, qualquer que seja a dose total.

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

Injeção endovenosa:

NORIPURUM® EV pode ser administrado não diluído, por injeção endovenosa lenta, a uma velocidade máxima de 1 ml por minuto (uma ampola de 5 ml em 5 minutos), não excedendo a dose de 10 ml (200 mg de ferro) por injeção. Após a aplicação, estender o braço do paciente.

Antes da administração da primeira dose de NORIPURUM® EV a pacientes submetidos à medicação pela primeira vez, deve-se administrar durante um a dois minutos uma dose teste, de 1 ml (20 mg de ferro) a adultos e crianças com mais de 14 kg ou metade da dose média recomendada (1,5 mg de ferro/kg) a crianças com menos 14 kg. É muito importante a disponibilidade de suporte para reversão de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se não ocorrerem reações adversas em um período de 15 minutos, a porção restante da infusão poderá ser administrada na velocidade recomendada. Deve-se ter cautela com o extravasamento paravenoso (vide "Precauções e advertências").

Injeção direta no dialisador: NORIPURUM® EV pode ser administrado diretamente na linha do dialisador, seguindo-se as mesmas recomendações para injeção endovenosa ou infusão endovenosa.

Instruções para abertura da ampola:

A ampola de NORIPURUM® EV apresenta no local de ruptura uma microincisão, 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 roxo para identificação do produto. Portanto, siga as instruções a seguir para a correta abertura da ampola:



1) Segure a ampola com uma das mãos, deixando o ponto de ruptura azul voltado para fora. Deve-se ter cautela para não deixar o produto entrar 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 e fazendo uma flexão para trás com o dedo indicador (Fig. 2).

9. REAÇÕES ADVERSAS

A reação adversa mais comumente relatada em estudos clínicos com NORIPURUM® EV foi a disgeusia, que ocorreu em uma proporção de 4,5 eventos por 100 pacientes. As reações de hipersensibilidade são as reações adversas sérias ao medicamento associadas ao NORIPURUM® EV mais importantes, as quais ocorreram a uma proporção de 0,25 eventos por 100 pacientes em estudos clínicos.

As reações adversas ao medicamento relatadas após a administração de NORIPURUM® EV em 4.046 sujeitos em estudos clínicos, assim como as relatadas no pós-comercialização, são apresentadas na tabela a seguir.

Sistema/Órgão/Classe	Comuns (≥1/100, <1/10)	Incomuns (≥1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequência desconhecida ¹⁾
Infecções e infestações			Pneumonia	
Disfunções do sistema linfático e sanguíneo		Policitemia ²⁾		
Disfunções do sistema imunológico		Hipersensibilidade	Reações anafilactoides	Angioedema

Sistema/Órgão/Classe	Comuns (≥1/100, <1/10)	Incomuns (≥1/1.000, <1/100)	Raras (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequência desconhecida ¹⁾
Disfunções metabólicas e nutricionais			Sobrecarga de ferro	
Disfunções do sistema nervoso	Disgeusia	Dor de cabeça, vertigem, sensação de queimação, parestesia, hipoestesia, tremor.	síncope, enxaqueca, sonolência, perda da consciência,	Nível reduzido de consciência, estado de confusão, ansiedade, delírio
Disfunções cardíacas		Palpitações, taquicardia		Bradicardia
Disfunções vasculares	Hipotensão, hipertensão	Tromboflebite, flebite, rubor, colapso.	Edema Periférico, edema.	Trombose de veia superficial, angioedema.
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia, Broncoespasmo		
Disfunções renais e urinária		Cromatúria		
Doenças gastrointestinais	Náusea	Vômitos, dor abdominal, diarreia, constipação	Boca seca	
Afecções da pele e dos tecidos subcutâneos		Prurido, erupção cutânea, exantema, urticária, eritema		
Afecções musculoesqueléticas e do tecido conectivo		Câibras musculares, mialgia, artralgia, dor nas extremidades, dor nas costas, espasmos musculares	Desconforto nos membros,	Hipotonia, inchaço das articulações
Disfunções em geral e condições no local da aplicação	Dor no local da injeção, Espasmos venosos no local da veia punctionada.	Calafrios, reações no local da injeção, irritação no local da injeção, extravasamento do local da injeção, mudança de cor da pele no local da injeção, queimação no local da injeção, inchaço no local da injeção, astenia, fadiga, dor, dor no peito e rigidez, pirexia	Sensação de calor, prurido no local da injeção, hematoma no local da injeção, mal-estar	Hiperidrose, suor frio, palidez
Investigações		Aumento da gamma-glutamil transferase, aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase testes de função hepática anormais	Aumento da ferritina sérica ²⁾ , aumento da creatinina sérica, aumento da lactato desidrogenase sérica	

¹⁾ Relatos pós-comercialização espontâneos

²⁾ Possivelmente em consequência de superdosagem de ferro ou sobrecarga de ferro

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. Uma superdose pode causar sobrecarga aguda de ferro, que pode manifestar-se como hemosiderose, em especial quando a anemia tiver sido incorretamente diagnosticada como anemia ferropênica, devendo-se tratá-la da mesma maneira que a talassemia, isto é, com administração endovenosa de deferoxamina. Superdoses podem ser tratadas com medidas de suporte e, se requerido, um agente quelante de ferro. No caso de superdose podem ocorrer sintomas tais como náusea, vômito, diarreia, gastralgia e letargia. Em casos graves podem-se esperar as seguintes situações: hiperglicemias, leucocitose, acidose metabólica, hipotensão, taquicardia, convulsões, câibra e coma. Após 12 a 48 horas existe a possibilidade da ocorrência de necrose tubular e de células hepáticas. Se os seguintes sinais e/ ou sintomas ocorrerem dentro de seis horas após a superdose, seu tratamento deve ser iniciado com a administração de deferoxamina: vômito, diarreia, glicemias > 150 mg/dl e leucocitose importante > 15 x 10⁹/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, deve-se administrar uma dose inicial de 1 g de deferoxamina 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 ou de 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.

Ver item 8. **POSOLOGIA E MODO DE USAR- Dose única máxima tolerada.**



BULA PARA PROFISSIONAL DA SAÚDE – RDC 47/2009

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0255

Rafael de Santis

CRF-SP nº 55.728

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE

SAC: 0800-7710345

www.takedabrasil.com



NOEV_0914_1114_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
05/06/2014	0447644/14-1	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	0447644/14-1	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	05/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML
10/07/2014	0549470/14-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2014	0549470/14-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2014	Dizeres Legais	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML
24/10/2014	0959606/14-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2014	0959606/14-2	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/10/2014	Informações de Segurança	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML
07/11/2014	1005394/14-8	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2014	1005394/14-8	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/11/2014	Reações Adversas	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML
12/01/2015	xxxxxx-xx/x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2015	xxxxxx-xx/x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/01/2015	Dizeres legais	VPS	20 MG/ML SOL INJ EV CX 5 AMP VD INC X 5 ML