

Novofer

Aché Laboratórios Farmacêuticos
Comprimido revestido
126 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE**Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009****I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO****Novofer**

ferrocarbonila

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos 126 mg: embalagens com 45 comprimidos revestidos.

USO ORAL**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido de Novofer contém:

ferrocarbonila (equivalente a 120 mg de ferro elementar).....126 mg

Excipientes: celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício, dióxido de titânio, estearato de magnésio, lactose monoidratada, corante amarelo FDC nº 6 laca, corante vermelho Ponceau 4 R laca e Opadry II.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**1. INDICAÇÕES**

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia das anemias por deficiência de ferro, como: correções das anemias provocadas por distúrbios nutricionais (anemia nutricional não especificada) ou medicamentosas; na prevenção e tratamento da anemia complicando a gravidez, o parto, o puerpério e a lactação; da anemia por hemorragia aguda ou crônica; e nas diversas condições nas quais seja importante a suplementação e a reposição de ferro.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Uma revisão da Cochrane examinou os efeitos de diferentes tratamentos em mulheres com diagnóstico de anemia por deficiência de ferro, avaliando morbidade e mortalidade neonatal e maternal, parâmetros hematológicos e efeitos adversos do tratamento. Um total de 101 estudos avaliando tratamentos para anemia foi identificado. Dezessete estudos clínicos randomizados (ECR), envolvendo 2578 mulheres apresentaram critério de inclusão. A maioria destes ensaios clínicos focou em resultados laboratoriais. Uma revisão demonstrou que o ferro via oral reduziu o risco de anemia em mulheres durante o segundo trimestre de gestação e que os níveis de hemoglobina e ferritina sérica foram altos quando comparados com placebo. Um ECR sugeriu que, em 4 semanas, o tratamento oral com ferro diário aumentou o nível de hemoglobina mais do que o ferro via oral duas vezes por semana. Outro ECR sugeriu que, em 16 semanas, uma dose de duas vezes por semana aumentou o nível de hemoglobina mais do que uma dose administrada uma vez por semana. (Revez, 2007)

Foi realizado um estudo para avaliar a biodisponibilidade, eficácia e segurança de uma nova formulação de ferrocarbonila em relação à formulação convencional disponível comercialmente de fumarato ferroso em pacientes adultos, com diagnóstico clínico e laboratorial de anemia nutricional ferropriva. Este estudo prospectivo, comparativo, randomizado, duplo-cego foi realizado com 60 pacientes que receberam uma dose única diária de ferrocarbonila ou fumarato ferroso por 12 semanas. O efeito da terapia em parâmetros hematológicos e níveis de ferro e biodisponibilidade foram os principais resultados de eficácia. Houve um aumento significativo ($p<0,05$) dos níveis médios de hemoglobina, contagem de reticulócitos, hematócrito e volume corporcular médio no grupo ferrocarbonila, em relação ao grupo fumarato ferroso. Houve também um aumento de ferro sérico e nos níveis de ferritina e diminuição correspondente da capacidade total de ligação de ferro no grupo ferrocarbonila em relação ao grupo fumarato ferroso no final de 12 semanas de terapia. A biodisponibilidade global estimada de ferrocarbonila foi de cerca de 147% em relação ao fumarato ferroso. Ambas as formulações foram

igualmente bem toleradas e os eventos adversos foram principalmente de natureza gastrointestinal. A prevalência de eventos adversos foi ligeiramente maior no grupo de fumarato ferroso. Pode-se concluir que a formulação de ferrocarbonila foi mais eficaz que o fumarato ferroso na correção de anomalias hematológicas e melhorou o nível de ferro em pacientes com anemia nutricional ferropriva. Em condições nas quais a eficácia é uma consideração importante, a maior biodisponibilidade do ferrocarbonila pode torna-lo o tratamento de escolha para a anemia nutricional ferropriva. (Adsul, 2005)

Foi realizado um estudo randomizado, duplo-cego com reposição de ferro após repetidas doações de sangue, em 75 mulheres com menstruação regular. Desses mulheres, 51 completaram o estudo. As voluntárias foram distribuídas randomicamente para um dos três grupos: 1) ferrocarbonila (pó de ferro elementar não-tóxico) 600 mg; 2) sulfato ferroso, 300 mg (60 mg Fe⁺⁺); ou 3) placebo, administrados 3 vezes ao dia por 1 semana imediatamente após a doação de sangue. O ferrocarbonila demonstrou ser efetivo na reposição de ferro em curto prazo em doadoras frequentes de sangue e apresentam a vantagem de diminuir ou excluir o risco de envenenamento, em casos de ingestão accidental (crianças). (Gordeuk, 1987)

Um estudo randomizado comparativo foi realizado para avaliar a eficácia e segurança de ferrocarbonila sobre o sulfato ferroso de Agosto de 2006 a Julho de 2007. O estudo recrutou 50 pacientes adultos de ambos os性 com suave e moderada anemia por deficiência de ferro. Estes foram divididos em dois grupos iguais para comparação. Os efeitos adversos foram vistos em maior número e intensidade com o sulfato ferroso. A eficácia individual dos dois compostos foi boa. No entanto, a ferrocarbonila foi mais tolerada. (Chaudhari, 2012)

O ferrocarbonila apresenta inúmeras vantagens sobre outros sais de ferro. Combinada à sua alta biodisponibilidade plasmática, a reduzida toxicidade do ferrocarbonila o torna opção segura e eficaz na suplementação de ferro, necessária à correção da anemia ferropriva.

1 Reveiz L, Gyte GML, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 4. Art. No.: CD003094. DOI:10.1002/14651858.CD003094.pub2.

2 Adsul B.B., et al. Comparative assessment of the bioavailability, efficacy and safety of a modified - release (MR) carbonyl iron tablet and oral conventional iron preparation in adult Indian patients with nutritional iron deficiency anaemia. Journal of the Indian Medical Association. J Indian Med Assoc, v.103, n.6, p.338-42, 2005. .

3 Gordeuk V.R., et al. Carbonyl iron for short-term supplementation in female blood donors. Transfusion, v. 27. n. 1, p. 80-5, 1987.

4 Chaudhari D.R., et al, A Comparative Study of the Efficacy and Tolerability of Carbonyl Iron and Ferrous Sulfate in Iron Deficiency Anaemia. Intern J Health Scien Res, v.2, n.9; p.46-52, 2012.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Novofer na forma de comprimidos revestidos contém 123 mg de ferro equivalente a 126 mg de ferrocarbonila com excesso de 5%,

O objetivo terapêutico fundamental de Novofer é o de proporcionar ferro, que é um mineral essencial ao organismo e indispensável à constituição da hemoglobina, mioglobina e enzimas, tais como xantino-oxidase, citocromoxidase e outras, em forma facilmente assimilável e em quantidade suficiente para corrigir a anemia ferropriva e restabelecer os índices normais de armazenamento de ferro corporal.

A ferritina é a proteína de reserva de ferro. A troca interna de ferro é feita através da transferrina. O fluxo de ferro através do plasma resulta em um total de 30 a 40 mg/dia, ou seja, 0,46 mg/kg que se encontra nesta transferrina. A medula óssea é capaz de extraer 85% de ferro dos 5% do fluxo sanguíneo circulante para iniciar o processo de formação de novos eritrócitos, que dura aproximadamente 120 dias antes de serem catabolizados pelo reticuloendotélio. Neste momento, uma parte é absorvida na circulação sanguínea e outra vai para reserva, sendo liberada lentamente. A absorção do ferro ocorre no intestino delgado, particularmente no duodeno, sob duas formas: a forma inorgânica ou a forma de heme na mucosa. A absorção média diária do homem é em torno de 1,0 mg/dia e na mulher 1,4 mg/dia. O aumento da capacidade de absorção de ferro ocorre quando as reservas se encontram diminuídas, a eritropoiese encontra-se aumentada ou quando há deficiência de ferro.

Propriedades farmacocinéticas

A ferrocarbonila, conteúdo de Novofer comprimidos revestidos, disponibiliza 120mg de ferro elementar (98%) e, em razão de seu tamanho de partícula (4 – 6 µm), oferece um perfil de absorção em torno de 69%.

A quantidade de ferro absorvido pelo corpo de uma fonte particular de ferro é decorrente de vários fatores, tamanho de partícula, área de superfície, carga iônica, conteúdo de ferro. Os primeiros três fatores contribuem para o chamado Valor Biológico Relativo (RBV) da fonte de ferro – forma de mensurar a rapidez da penetração do ferro na corrente sanguínea – e o conteúdo de ferro que é a própria estrutura molecular.

Portanto, multiplicando o conteúdo de ferro da estrutura molecular pelo RBV, resultará a absorção de ferro por dose. (*Tabela 1*)

| Origem de Ferro | Tamanho da partícula (µm) | RBV % | Conteúdo de Ferro % | % de Absorção |
|-----------------------------|---------------------------|-------|---------------------|---------------|
| FeSO ₄ | N/A | 100 | 20 | 20 |
| Ferro Reduzido | 10 - 20 | 34 | 96 | 33 |
| Ferro Eletrolítico | 10-20 | 48 | 97 | 47 |
| Novofer (ferrocarbonila) | 4 - 6 | 70 | 98 | 69 |

Tabela 1 – O pequeno tamanho da partícula de Novofer contribui para seu alto RBV que, juntamente com seu alto conteúdo de ferro, leva a alta absorção por unidade de dose.

A ferrocarbonila é uma pequena partícula altamente purificada de ferro metálico. O termo carbonila se trata de um processo de manufatura e não de uma composição.

Por meio destas características, observa-se que Novofer comprimidos revestidos apresenta um alto grau de taxa de absorção, possibilitando uma redução da concentração do elemento ferro por comprimido, reduzindo os efeitos gastrintestinais, sem modificar sua eficácia.

Outra característica da ferrocarbonila é sua elevada absorção em casos de deficiência de ferro e sua reduzida absorção em casos de sobrecarga de ferro no organismo, sugerindo uma antecipação do mecanismo de regulação normal da mucosa.

Quando administrada grande quantidade de ferrocarbonila, o pH gástrico eleva-se para 6, demonstrando que os prótons são consumidos na conversão de partículas de ferro, com a finalidade de tornar o íon ferro solúvel. A quantidade de ferro ionizado produzido é limitada pela taxa de secreção ácida pela mucosa gástrica. Portanto, a acidez gástrica é fator limitante na disponibilidade da ferrocarbonila, fazendo com que a ferrocarbonila permaneça na região gastrintestinal, mais tempo para o processo de oxidação.

Esse efeito demorado da absorção do ferro parece ser exercido pela carbonila que apresenta a função de retardar a liberação do ferro.

Outra característica benéfica da ferrocarbonila é a baixa toxicidade, se comparada aos tratamentos padrões. Estudos clínicos, em voluntários saudáveis, demonstraram que dose de até 10.000 mg de ferrocarbonila apresenta baixa toxicidade, o que é mais da metade da dose letal de ferro (\pm 14.000 mg em 70 kg).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Novofer é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula.

Não deve ser utilizado em pacientes que apresentem anemia perniciosa ou megaloblástica.

Novofer é contraindicado em casos de:

- Hipersensibilidade aos derivados de ferro, hemocromatose, anemias associadas a leucemias agudas ou crônicas e hepatopatia aguda.
- Nas anemias não ferropênicas, particularmente aquelas caracterizadas por acúmulos ou incapacidade de utilização do ferro, tais como hemocromatose, anemia falciforme, anemia hemolítica, anemias sideroacrésticas, anemias do chumbo, talassemia, anemias por tumores ou infecções (sem deficiência de ferro), anemias associadas à leucemia.
- Processos que impedem a absorção do ferro pela via oral, como diarréias crônicas, retocolite ulcerativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como outras preparações orais de ferro, Novofer pode causar escurecimento das fezes, fato este sem importância clínica.

Como todos os preparados contendo ferro, Novofer deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, hepatites, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrintestinal como enterite, colite ulcerativa, pancreatite e úlcera péptica.

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

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.

A ferroterapia deve ser justificada pela existência de uma anemia por deficiência de ferro, comprovada por exames laboratoriais apropriados, excluindo a presença de anemias de outras espécies, particularmente hemoglobinopatias.

Recomenda-se a realização periódica de exames hematológicos, adequando-se a ferroterapia aos respectivos resultados obtidos, quando o tratamento for superior a 30 dias.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: A.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade: Maior

Efeito da interação: risco de sangramento digestivo alto.

Medicamentos: anti-inflamatórios não-esteróides.

Efeito da interação: aumento das reservas hepáticas de ferro, impregnação.

Medicamento: allopurinol.

- Gravidade: Moderada

Efeito da interação: possível diminuição da eficácia dos medicamentos abaixo.

Medicamentos: carbidopa, levodopa, metildopa; levotiroxina; penicilinas.

Efeito da interação: redução da absorção dos medicamentos abaixo.

Medicamentos: antibióticos (doxiciclina, minociclina, rolitetraciclina, tetraciclina; ciprofloxacina, gemifloxacina, levoflaxino, lomefloxacina, norfloxacino, ofloxacino); inibidores de ECA (captopril, enalapril, lisinopril), bifosfonatos (alendronato, risedronato, etidronato, ibandronato, zoledronato); zinco.

- Gravidade: Menor

Efeito da interação: diminuição do ácido acetato e/ou da eficácia do ferro.

Medicamentos: ácidos aceto-hidroxâmicos, demeclociclina, medicamentos contendo sais de alumínio, magnésio ou bicarbonato.

Efeito da interação: redução da biodisponibilidade do ferro, por redução da absorção gástrica ao modificar o pH local.

Medicamentos: antiácidos; bloqueadores H2 (cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina); inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, rabeprazol); sequestradores de ácidos biliares (colestipol, colestiramina).

Interação medicamento-substância química:

- Gravidade maior:

Efeito da Interação: causa incremento do depósito hepático de ferro e aumenta a probabilidade de efeitos colaterais e até tóxicos do ferro.

Substância química: álcool.

Interações medicamento-alimento:

- Gravidade menor:

Efeito da interação: diminuição da biodisponibilidade do ferro.

Alimentos: laticínios, proteína de soja, soja, alimentos ricos em fitatos e fibratos.

Efeito da interação: aumento da absorção do ferro.

Alimentos: que contenham ácido cítrico.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Novofer apresenta-se como comprimido oblongo, com vinco central em uma das faces, revestimento vermelho e núcleo cinza.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

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

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

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar os comprimidos com líquido por via oral. A segurança e eficácia de Novofer somente é garantida na administração por via oral.

Tomar um comprimido revestido, uma vez ao dia, antes da refeição ou a critério médico.

Obs: para reduzir um possível efeito gastrintestinal Novofer poderá ser ingerido durante as refeições. A ingestão de Novofer com alimentos ou líquidos ricos em ácido cítrico (por exemplo, suco de laranja) facilita a absorção do ferro. Da mesma forma, a ingestão concomitante com alimentos ricos em fibratos pode causar redução da absorção de ferro.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas muito comuns (frequência > 10%):

Efeitos gastrintestinais: intolerância gastrointestinal com náuseas, distensão abdominal, constipação, diarreia, anorexia, pirose, gosto desagradável, e úlcera péptica.

Reações adversas, sem frequência conhecidas:

Efeitos cardiovasculares: hipertensão, dor torácica generalizada, edema, taquicardia e hipotensão.

Efeitos dermatológicos: prurido, erupção maculopapular eritematosa.

Efeitos metabólicos: hipercalemia.

Efeitos hematológicos: eritrócitos anormais.

Efeitos musculares: câimbras.

Efeitos neurológicos: tonturas, parestesias, cefaleia e síncope.

Efeitos respiratórios: dispneia, tosse, infecções respiratórias.

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

10. SUPERDOSE

Em recente estatística compilada pela AAPCC (*American Association of Poison Control Centers' Toxic Exposure System*), o uso de ferrocarbonila se relacionou com a correlação de sinais e sintomas de toxicidade substancialmente menos graves e com menor frequência do que outros sais de ferro. Na realidade, nunca houve relato de efeito colateral grave ou morte associado ao uso de ferrocarbonila.

No caso de superdose accidental, deve ser administrado um emético, o mais rápido possível, seguido de lavagem gástrica, se necessário. Recomenda-se a administração de antiácidos e bloqueadores de bomba de prótons, o que irá reduzir a absorção do ferro proveniente da ferrocarbonila. Podem ser empregados agentes quelantes de ferro e são preconizadas medidas gerais de suporte, visando combater desidratação, acidose e o choque. Quelantes de ferro, como a deferoxamina injetável, são recomendados nos casos de hipotensão, acidose metabólica e alteração do nível de consciência, em especial com níveis séricos de ferro acima de 500 mcg/mL. A infusão intravenosa de deferoxamina deve ser realizada na velocidade de 15-35 mg/Kg/hora por, no máximo, 24 horas.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0374

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Achē Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Via Dutra, km 222,2

Guarulhos - SP

CNPJ 60.659.463/0001-91

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.



Histórico de Alterações da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a 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 |
| 03/07/2014 | 0526921141 | 10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/07/2014 | 0526921141 | 10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12 | 03/07/2014 | Atualização dos textos de bula para adequação à Resolução RDC 60/12. | VP e VPS | 126 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 45 126 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 45 |
| | | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | | 10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12 | | Composição | VP e VPS | 126 MG COM REV CT BL AL PLAS TRANS X 45 126 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 45 |