

Bula do profissional da saúde

FERINJECT®

(carboximaltose férrica 50mg/ml)

Solução Injetável

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ferinject[®]
carboximaltose férrica

50 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável intravenosa de 50 mg de ferro III/mL.
Embalagem com 1 frasco-ampola de vidro de 10 mL.

VIA INTRAVENOSA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 10 mL contém:
carboximaltose férrica (equivalente a 500 mg de ferro III)..... 1.800 mg
Excipientes: água para injetáveis, hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e ácido clorídrico (para ajuste de pH).

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento de pacientes com deficiência de ferro quando as apresentações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. O diagnóstico deve basear-se em exames laboratoriais apropriados.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica de FERINJECT foi avaliada em estudos clínicos randomizados, multicêntricos, abertos e comparativos, em população adulta com anemia ferropênica, incluindo pacientes com doença inflamatória intestinal¹, hemorragia uterina grave², anemia pós-parto³⁻⁵, doença renal crônica sem diálise^{6,8-10} ou em diálise^{7,9,10}. Na maioria dos estudos, a eficácia de FERINJECT em uma dose de ferro ≤ 1.000 mg administrada durante 15 minutos (doses subsequentes administradas em intervalos de uma semana) foi comparada com um regime posológico de seis a doze semanas de sulfato ferroso oral, equivalente a 65 mg de ferro três vezes ao dia^{2,4-6} ou a 100 mg de ferro duas vezes ao dia¹⁻³.

A administração intravenosa de FERINJECT foi eficaz na melhora dos níveis de hemoglobina e associada com maior rapidez de aumento estatisticamente significativo desses níveis em relação aos valores basais do que com sulfato ferroso. Na quarta semana de terapia, 34,2% dos pacientes tratados com FERINJECT versus 18,2% do grupo tratado com sulfato ferroso oral obtiveram aumento da hemoglobina ≥ 2 g/dL ($p < 0,05^{1,2,6}$). O nível máximo da capacidade de reticulócitos em ambos os grupos de tratamento foi observado na segunda semana de tratamento. A partir da segunda semana de terapia alcançaram-se taxas de ferritina significativamente superiores com FERINJECT comparado ao grupo tratado com sulfato ferroso^{1,4-6}.

FERINJECT foi associado a uma resposta de ferritina sérica em proporções significativamente superiores ($p < 0,0002$) às constatadas com sulfato ferroso, proporcionando aumentos rápidos e pronunciados dos níveis de ferritina sérica, com média³⁻⁷ ou mediana¹ de 300-600 mcg/L na primeira ou segunda semana de tratamento. Embora esses níveis tenham apresentado algum declínio subsequente, permaneceram até o final do estudo cerca de 40-400 mcg/L acima dos níveis basais, tendo os pacientes recebido suas últimas doses de ferro durante a semana 2 ou 3^{1,3-7}. Ao final da semana 12 (fim do estudo), a proporção de pacientes com resposta de ferritina (definida como níveis séricos de 50-800 mcg/L³ ou 100-800 mcg/L¹) foi maior no grupo tratado com FERINJECT do que no tratado com ferro em pacientes com doença inflamatória intestinal (26,5% vs. 3,3%)¹ e com anemia pós-parto (77,7% vs. 32,6%)³.

A saturação de transferrina apresentou aumento de 15-28% na semana 2^{1,4-6} ou na semana 4³ com o uso de FERINJECT e de 10-17% com o sulfato ferroso^{1,3-6}. Em todos os períodos de avaliação do estudo, as alterações da saturação de transferrina em relação ao basal foram significativamente mais elevadas ($p < 0,001$) com FERINJECT do que com sulfato ferroso.

Em anemia pós-parto / pós-cirurgia, Breymann C *et al.* comparam a segurança e a eficácia da carboximaltose férrica com sulfato ferroso para tratar anemia por deficiência de ferro. Os pacientes foram randomizados (proporção 2:1) para receber carboximaltose férrica (até o máximo de três doses semanais de 1.000 mg administradas em 15 min; n=227) ou sulfato ferroso (100 mg duas vezes ao dia, 12 semanas; n=117). Analisaram-se as mudanças na hemoglobina e nos estoques de

ferro na semana 12. A carboximaltose férrica foi tão eficaz quanto o sulfato ferroso na correção da hemoglobina, porém com um período muito menor de tratamento (2 semanas vs. 12 semanas). Os níveis de ferritina foram significativamente maiores. Portanto, a carboximaltose férrica parenteral é uma opção de tratamento segura e eficaz para a anemia pós-parto / pós-cirurgia, com as vantagens de um período de tratamento menor, melhor adesão, normalização rápida dos estoques de ferro e menor incidência de eventos adversos gastrointestinais³.

O tratamento com FERINJECT em 459 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (classe II ou III do NYHA) e deficiência de ferro com ou sem anemia demonstrou melhora dos sintomas e da função renal de acordo com os resultados em um estudo multicêntrico, randomizado e comparativo com placebo FAIR-HF (FERINJECT Assessment in patients with **IR**on deficiency and chronic **H**eart **F**ailure). Dentre os pacientes que receberam FERINJECT, 50% registraram melhora de acordo com a avaliação global do paciente, em comparação com 28% dos que receberam placebo. Nas semanas 4, 12 e 24 observou-se aumento da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) com FERINJECT vs. uma discreta redução da função renal no grupo placebo; ao final do estudo (semana 24), a eGFR aumentou no grupo FERINJECT em média 3,2 mL/min/1,73 m² em relação ao basal enquanto se reduziu 0,6 mL/min/1,73 m² no grupo placebo (p=0,017). A resposta ao FERINJECT foi independente do nível de comprometimento da função renal, do sexo, da idade, da gravidade da insuficiência cardíaca ou da presença de anemia ao início do estudo¹¹.

Evstatiev R. *et al.* compararam a eficácia e a segurança de um novo esquema de dose única (1.000 mg semanal) de carboximaltose férrica (CMF) com doses de sacarose férrica (SF) calculadas individualmente em pacientes com doença inflamatória intestinal (DII) e anemia por deficiência de ferro (ADF). Analisaram-se os resultados dos 240 pacientes tratados com CMF e dos 235 pacientes tratados com SF. Mais pacientes com CMF do que com SF alcançaram resposta de hemoglobina (Hb) (150 [65,8%] vs. 118 [53,6%]; diferença de 12,2%, p=0,004) ou normalização da Hb (166 [72,8%] vs. 136 [61,8%]; diferença de 11,0%, p=0,015). As drogas em estudo foram bem toleradas e os eventos adversos relacionados a elas estavam alinhados com a experiência clínica. O estudo demonstrou melhor eficácia e aderência ao tratamento com um esquema posológico mais simples com CMF, assim como um bom perfil de segurança em comparação com o esquema posológico com SF calculado pela fórmula Ganzoni¹².

O estudo observacional de Steinmetz T *et al.* avaliou 401 pacientes com câncer (maiores de 18 anos) com anemia por deficiência de ferro registrados em 73 centros de hematologia / oncologia alemães entre dezembro de 2008 e julho de 2010. Administrou-se carboximaltose férrica (CMF) associada ou não a agentes estimulantes da eritropoiese (AEE). 90% dos pacientes apresentavam tumores sólidos e recebiam quimioterapia citotóxica (72%). A dose média por paciente foi de 1.333 mg de CMF, sendo que 15,7% receberam AEE. Os benefícios foram comparáveis em pacientes com anemia leve, moderada e grave. Em média, a hemoglobina aumentou em cinco semanas e manteve-se entre 11-12 g/dL até o fim do estudo (semana 12). A CMF foi bem tolerada; em 2,4% dos pacientes relataram-se náusea e diarreia. Concluiu-se, portanto, que a hemoglobina em pacientes com câncer e anemia por deficiência de ferro tratada com CMF se mantém estabilizada em 11-12 g/dL independentemente dos níveis basais de hemoglobina ou de terapia com AEE concomitante, sugerindo que a CMF é eficaz no tratamento de anemia ferropênica em pacientes com câncer.¹³

Uma revisão de Muñoz mostra a necessidade de suplementação de ferro em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica. Porém, a adesão ao tratamento com ferro por via oral não é boa. Além disso, observa-se refratariedade à administração desses compostos por via oral nas deficiências de ferro já instaladas. Nessas situações, o ferro administrado por via intravenosa surge como uma alternativa segura e eficaz no tratamento da anemia por deficiência de ferro. Mesmo após correção da anemia e reposição das reservas de ferro, a monitoração deve continuar indefinidamente e a reposição de ferro deve ser realizada sempre que necessária. Novas apresentações de ferro para administração intravenosa, como a carboximaltose férrica, são seguras, fáceis de usar e podem ser aplicadas em dose única de 1.000 mg, tornando-se uma excelente ferramenta para tratar ou prevenir a deficiência de ferro nessa população de pacientes.¹⁴

Em resumo, a introdução da carboximaltose férrica (FERINJECT), que pode ser administrada mais rapidamente e em doses mais elevadas, proporciona uma nova dimensão à terapia intravenosa com ferro. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da anemia em várias situações clínicas, como por exemplo na doença renal crônica, nas doenças obstétricas, nos pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia, em mulheres com menorragia e pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), permite uma abordagem terapêutica com ferro intravenoso, reduzindo o número e o volume das transfusões sanguíneas¹⁵.

Referências Bibliográficas:

1. **Kulnigg S, et al.** *Am J Gastroenterol* 2008;103(5):1182-92.
2. **Gordon S, et al.** *Obstet Gynecol* 2007;109(4 Suppl.):108S.
3. **Breyman C, et al.** *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101(1):67-73.
4. **Seid M, et al.** *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(4):435.e1-7.
5. **Van Wyck D, et al.** *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 1):267-78.

6. **Qunibi W, et al.** 45th Congress of the European Renal Association and the European Dialysis and Transplant Association; 2008 May 10-13; Stockholm.
7. **Schaefer R, et al.** 45th Congress of the European Renal Association and the European Dialysis and Transplant Association; 2008 May 10-13; Stockholm.
8. **Tagboto S, et al.** *J Renal Care* 2009;35(1):18-23.
9. **Grimmelt A, et al:** *Clin Nephrol* 2009;2:12509.
10. **Hörl W.** *Por J Nephrol Hypert* 2009;23(1):5-10.
11. **Anker S, et al.** *N Eng J Med* 2009;361(25):2436-48.
12. **Evstatiev R, et al.** *Gastroenterology* 2011; 141(3):846-853.
13. **Steinmetz T et al.** *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e19561)
14. **Muñoz M et al.** *Nutr Hosp.* 2009;24:640-654.
15. **Gozzard D.** *Drug Design, Development and Therapy* 2011;5 51–60

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

FERINJECT solução para injeção/infusão é uma solução coloidal de carboximaltose férrica, contendo ferro estável na forma de um complexo de ferro não-dextrano com núcleo de hidróxido férrico polinuclear com um ligante de carboxidrato. Por conta da elevada estabilidade do complexo, existe apenas uma quantidade muito pequena de ferro de ligação fraca (também chamado lábil ou ferro livre). A estrutura do núcleo da carboximaltose férrica é semelhante à da ferritina, a proteína fisiológica de armazenamento de ferro. Este complexo é destinado a fornecer de forma controlada ferro utilizável para o transporte férrico e armazenamento de proteínas no organismo (transferrina e ferritina, respectivamente).

A utilização de ^{59}Fe da carboximaltose férrica radiomarcada pelas células vermelhas variou de 91% a 99% em pacientes com deficiência de ferro e 61% a 84% em pacientes com anemia renal 24 dias pós-dose. O tratamento com FERINJECT em pacientes com anemia por deficiência de ferro desencadeou um claro aumento na contagem de reticulócitos indicando o aumento da maturação de células precursoras de eritrócitos à medida que o ferro se torna disponível. Os níveis séricos de ferritina aumentam para a faixa normal confirmando o reabastecimento de estoque de ferro.

Estudos clínicos demonstraram resposta hematológica e reposição dos estoques de ferro mais rápidos após a administração intravenosa do FERINJECT do que com a administração de outros fármacos pela via oral.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção: Não aplicável.

Distribuição: após a administração de uma dose única de carboximaltose férrica de 100 a 1.000 mg de ferro em pacientes com anemia, os picos de concentração de ferro sérico foram entre 37 e 333 mcg/mL.

O volume de distribuição do compartimento central corresponde ao volume do plasma (aproximadamente 3 L).

Um estudo de fase 1/2 foi também realizado para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de carboximaltose férrica intravenosa (10% ferro) administrada em injeção em bolus em pacientes com deficiência de ferro ou anemia por deficiência de ferro. Pacientes (n=31) receberam uma formulação de carboximaltose férrica contendo 10% ferro (carboximaltose férrica 10%) com doses variando entre 200 a 1.000 mg de ferro, de 100 mg de ferro/segundo. O volume médio de distribuição variou entre 2,3 e 3,2 L, correspondente ao volume do plasma. A meia-vida de eliminação terminal variou entre 7,2 e 10,5 horas, semelhante à formulação de carboximaltose férrica com 5% de ferro (7-12 horas).

Demonstrou-se por meio de tomografia por emissão de pósitrons (TEP), que ^{52}Fe de carboximaltose férrica marcada com $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$ foi distribuído rapidamente para o fígado, baço e medula óssea. Uma fase de distribuição de cerca de 25 minutos foi observada no fígado e baço enquanto, para a medula óssea, uma absorção rápida foi observada durante os primeiros 10 minutos, seguida por um influxo adicional a uma velocidade mais baixa, mas constante. ^{52}Fe foi rapidamente eliminado do sangue, e no final do período de observação (cerca de 8 horas), a maior parte da dose injetada foi distribuída na medula óssea. A utilização de ^{59}Fe pelos eritrócitos variou de 61% a 99%. Após 24 dias, os pacientes com anemia por deficiência de ferro mostraram utilização de ^{59}Fe entre 91% a 99%, e os pacientes com anemia renal mostraram utilização de ^{59}Fe de 61% para 84%.

Metabolismo: carboximaltose férrica é retida principalmente no sistema reticuloendotelial da medula óssea, fígado e baço.

Eliminação: o ferro da carboximaltose férrica é rapidamente eliminado do plasma, em um estudo a meia-vida terminal variou entre 7 e 12 horas e o tempo de residência médio variou entre 11 e 17 horas. A eliminação renal do ferro foi insignificante.

Dados pré-clínicos de segurança: os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva e genotoxicidade não revelaram riscos especiais para humanos. Os estudos pré-clínicos indicam que o ferro liberado de FERINJECT atravessa a barreira placentária e é

excretado no leite em quantidades limitadas e controladas. Em estudos de toxicologia reprodutiva com animais repletos de ferro, FERINJECT foi associado com pequenas anormalidades esqueléticas no feto, mas somente em doses que causaram toxicidade materna. Em um estudo de fertilidade em ratos não houve efeitos sobre a fertilidade ou performance de acasalamento. Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de FERINJECT. Os dados em animais demonstram que FERINJECT não apresenta reação cruzada com anticorpos anti-dextrano e não parecem possuir potencial sensibilizante. FERINJECT não foi genotóxico em ensaios de mutação genética (ensaios *in vitro* bacterianos e de células de linfoma de camundongos) e de dano cromossômico (ensaios *in vitro* de linfócitos humanos e *in vivo* do micronúcleo do rato).

4. CONTRAINDICAÇÕES

FERINJECT **não** deve ser usado:

- por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao complexo de carboximaltose férrica, à solução de carboximaltose férrica ou a qualquer dos excipientes da formulação;
- por pacientes com qualquer tipo de anemia não causada por deficiência de ferro (não-ferropênica), por exemplo outra anemia microcítica;
- nas situações de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização do ferro.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de Hipersensibilidade

Preparados de ferro administrados por via intravenosa podem causar reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas, que podem ser fatais. Portanto, deve haver disponibilidade de suporte para ressuscitação cardiopulmonar. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade ou sinais de intolerância durante a administração, o tratamento deve ser interrompido imediatamente.

Reações de hipersensibilidade também foram relatadas após doses anteriores sem eventos de qualquer complexo de ferro parenteral, incluindo carboximaltose férrica. Cada paciente deve ser observado para efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada aplicação de FERINJECT.

Osteomalácia Hipofosfatêmica

Preparações de ferro administradas por via parenteral podem causar hipofosfatemia que na maioria dos casos é transitória e sem sintomas clínicos. Casos eventuais de hipofosfatemia necessitando de atenção médica foram reportados, principalmente em pacientes com fatores de risco pré-existentes e após exposição prolongada a altas doses de ferro intravenoso.

No período pós-comercialização, foram relatados casos de hipofosfatemia levando a osteomalácia hipofosfatêmica e fraturas que exigiram intervenção clínica, incluindo cirurgia. Os pacientes devem ser encaminhados a consultar um médico se sentirem artralgia ou dor óssea.

Pacientes que recebem várias doses elevadas para um tratamento de longo prazo e com fatores de risco subjacentes (como deficiência de vitamina D, má absorção de cálcio e fosfato, hiperparatireoidismo secundário, telangiectasia hemorrágica hereditária, doença inflamatória intestinal e osteoporose) devem ser monitorados para osteomalácia hipofosfatêmica. Em caso de hipofosfatemia persistente, o tratamento com carboximaltose férrica deve ser reavaliado.

Infecções

Preparados intravenosos de ferro devem ser utilizados com precaução em caso de infecção aguda ou crônica, asma, eczema ou alergia atópica. Recomenda-se interromper a administração de FERINJECT em pacientes com bacteremia. Em pacientes com infecção crônica deve-se realizar uma avaliação do risco/benefício, considerando a supressão da eritropoiese decorrente de infecção crônica.

Extravasamento

Devem-se tomar precauções para evitar o extravasamento venoso durante a administração, pois pode causar no local da injeção uma coloração amarronzada potencialmente de longa duração e irritação da pele. Caso ocorra, a administração deve ser descontinuada imediatamente.

Excipientes

FERINJECT contém 0,24 mmol (ou 5,5 mg) de sódio por mililitro de solução não diluída equivalente a 0,3% da dose máxima diária de 2g de sódio para um adulto recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

FERINJECT contém no máximo 75 µg de alumínio por mililitro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no tratamento de pacientes submetidos a diálise.

Uso em crianças

FERINJECT não foi estudado em crianças e, portanto, não é recomendado para estas. Os dados do uso de carboximaltose férrica em crianças são limitados.

Uso em idosos

FERINJECT foi administrado em mais de 2000 idosos (≥ 65 anos) de acordo com a posologia aprovada: injeção/infusão ≤ 1.000 mg de ferro, não mais do que uma vez na semana (estudos de doença renal crônica não-dependente de diálise, doença inflamatória do intestino e insuficiência cardíaca crônica) ou como injeção em bolus de ≤ 200 mg de ferro, não mais que 3 vezes por semana (estudos de doença renal crônica dependente de diálise e insuficiência cardíaca crônica). Não se requerem cuidados especiais para administração intravenosa de FERINJECT em pacientes idosos. Os cuidados devem ser os mesmos que para os demais pacientes.

Pacientes com doença renal crônica dependente de hemodiálise

Não exceder uma injeção de dose única máxima diária de 200 mg de ferro, pois não existem dados de segurança para pacientes que receberem doses únicas superiores a 200 mg de ferro.

Pacientes com insuficiência renal e cardíaca

Em pacientes com insuficiência cardíaca crônica os quais também tiveram insuficiência renal, houve elevações de enzimas hepáticas, mas não foram levantadas preocupações gerais de segurança.

Pacientes com insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática, administração parenteral de ferro só deve ser realizada após cuidadosa avaliação de risco/benefício. A administração parenteral de ferro deve ser evitada em pacientes com disfunção hepática, em particular a pacientes com porfiria cutânea tardia, na qual a sobrecarga de ferro é um fator precipitante. É recomendado monitoramento cuidadoso dos níveis de ferro para evitar a sobrecarga de ferro.

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática. Sabe-se que FERINJECT pode levar a aumentos transitórios das enzimas hepáticas.

A administração parenteral de ferro a pacientes com insuficiência hepática só deve ser realizada após cuidadosa avaliação de risco/benefício. Nesses casos, se o ferro for prescrito, a função hepática deve ser monitorada.

Uso na gravidez e amamentação

Os dados sobre a utilização de FERINJECT em gestantes são limitados. Requer-se uma cuidadosa avaliação de risco/benefício antes da utilização durante a gestação ou durante a amamentação. FERINJECT não deve ser utilizado durante a gestação, principalmente durante o primeiro trimestre a menos que seja claramente necessário. Dados de estudos em animais sugerem que o ferro liberado de FERINJECT pode atravessar a barreira placentária, em quantidades controladas, e que a sua utilização durante a gestação pode influenciar o desenvolvimento esquelético do feto caso se administrem doses que causem intoxicação materna. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos direta ou indiretamente em relação à toxicidade reprodutiva.

Pode ocorrer bradicardia fetal após a administração parenteral de ferro, o que geralmente é transitório e é consequência de uma reação de hipersensibilidade na mãe. O feto deve ser cuidadosamente monitorado durante a administração intravenosa de ferro parenteral nas mulheres grávidas.

Em muitos casos, a deficiência de ferro que ocorre no primeiro trimestre da gravidez pode ser tratada com ferro oral. Se o benefício do tratamento com FERINJECT for considerado superior ao risco potencial para o feto, recomenda-se que o tratamento seja limitado ao segundo e terceiro trimestres.

Estudos clínicos mostraram que a transferência de ferro de FERINJECT ao leite humano é insignificante ($\leq 1\%$). Dados sobre um número limitado em mulheres lactantes indicaram ser pouco provável que FERINJECT ofereça riscos às crianças.

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

Fertilidade

Não existem dados do efeito de FERINJECT sobre a fertilidade humana. A fertilidade não foi afetada após tratamento com FERINJECT em estudos com animais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

Não há dados disponíveis, porém é improvável que o uso deste medicamento tenha qualquer efeito sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

Não administrar 20 mL (1.000 mg de ferro) como injeção ou infusão mais de uma vez por semana.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Assim como todas as apresentações à base de ferro para uso parenteral, FERINJECT não deve ser administrado concomitantemente com compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro se reduz. Portanto, se necessária, a terapia oral de ferro não deve ser iniciada por pelo menos 5 dias após a última injeção de FERINJECT.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto à temperatura ambiente (15°C a 30°C).

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Após abertura do frasco-ampola deste medicamento ou seu preparo para uso, ele deve ser usado imediatamente.

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.

FERINJECT é apresentado como solução para injeção/infusão intravenosa, de cor marrom escura, não transparente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose adequada, a forma de administração, a frequência e a duração do tratamento deverão ser estabelecidas pelo médico levando-se em consideração os parâmetros hematológicos de deficiência de ferro.

Determinação da dose cumulativa de ferro: a dose cumulativa para reposição de ferro por meio de FERINJECT é determinada com base no peso corporal do paciente e no nível de hemoglobina, não devendo ser excedida. Aplicar a tabela a seguir para determinar a dose cumulativa de ferro:

Hb(g/dL)	Pacientes com peso corporal de 35 kg a <70 kg	Pacientes com peso corporal ≥70 kg
< 10	1.500 mg	2.000 mg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg

Nota: Em pacientes com peso corporal <35 kg, a dose cumulativa de ferro de 500 mg não deve ser excedida.

Em pacientes com sobrepeso, a determinação da necessidade de ferro assume a relação entre o peso corporal normal e o volume sanguíneo.

Para pacientes com valor de Hb ≥ 14 g/dL, deve-se administrar uma dose inicial de 500 mg de ferro e os parâmetros de ferro devem ser verificados antes de se repetir a dosagem.

Após a reposição, devem-se realizar avaliações periódicas para garantir que os níveis de ferro estejam corretos e se mantenham.

Dose única máxima tolerada: Uma dose única de FERINJECT não deve exceder 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por quilo de peso corpóreo. Não administrar 1.000 mg de ferro (20 mL) mais de uma vez por semana.

Injeção intravenosa (bolus): FERINJECT pode ser administrado por injeção intravenosa de até 1000 mg de ferro por meio da solução não diluída. Para doses até 200 mg de ferro, não há tempo de administração estabelecido. Para doses superiores a 200 mg e até 500 mg de ferro, FERINJECT deve ser administrado a uma taxa de 100 mg/min. Para doses superiores a 500 mg e até 1000 mg de ferro, FERINJECT deve ser administrado durante 15 minutos.

Infusão intravenosa: FERINJECT pode ser administrado por infusão intravenosa até uma dose única máxima de 1.000 mg de ferro (20 mL).

Modo de usar

FERINJECT deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa: em injeção em bolus (não diluído), durante uma sessão de hemodiálise (não diluído, diretamente na linha venosa do dialisador) ou em infusão. Em caso de infusão, FERINJECT deve ser diluído apenas em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V.

Nenhuma outra solução ou agente terapêutico para uso parenteral deve ser usado devido ao potencial para precipitação e/ou interações.

Quantidade de FERINJECT	Quantidade de Ferro	Quantidade máxima de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V	Tempo mínimo de administração
2 a 4 mL	100 a 200 mg	50 mL	-
> 4 a 10 mL	> 200 a 500 mg	100 mL	6 minutos
> 10 a 20 mL	> 500 a 1.000 mg	250 mL	15 minutos

Nota: por razões de estabilidade, não são permitidas diluições em concentrações inferiores a 2 mg de ferro/mL.

Inspecionar os frascos visualmente quanto a sedimentos e avarias antes da administração do produto. Utilizar apenas se a solução estiver homogênea e sem sedimentos. Cada frasco-ampola de FERINJECT destina-se a uma única utilização.

Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais. Não se conhece a compatibilidade com recipientes que não sejam de polietileno ou de vidro.

FERINJECT não deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todo medicamento, FERINJECT pode causar eventos adversos, embora nem todos os pacientes os apresentem.

A reação adversa do medicamento mais comumente relatada é a náusea que ocorre em 3,2% dos pacientes seguida de reações no local da aplicação (injeção/infusão), hipofosfatemia, cefaleia, rubor, tontura e hipertensão. Reações no local de aplicação (injeção/ infusão) compreendem várias reações adversas as quais individualmente são ou incomuns ou raras.

Para pacientes em ensaios clínicos que demonstraram uma diminuição no fósforo sérico, os valores mínimos foram obtidos após aproximadamente 2 semanas e, na maioria dos casos, retornaram aos valores basais em 12 semanas após o tratamento com carboximaltose férrica.

Classe de Sistema de Órgãos	Comum (>1/100, <1/10)	Incomum (>1/1000, <1/100)	Rara (>1/10.000, <1/1.000)	Frequência desconhecida
Distúrbios do sistema imune	-	Hipersensibilidade	Reações anafiláticas	-
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Hipofosfatemia ¹	-	-	-
Transtornos psiquiátricos	-	-	Ansiedade ³	-
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tontura	Disgeusia, parestesia	-	Perda de consciência ²
Distúrbios cardíacos	-	Taquicardia	-	-
Distúrbios vasculares	Rubor, hipertensão	Hipotensão	Pré-síncope ³ , síncope ³	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos	-	Dispneia	Broncoespasmo ³	-
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Dor abdominal, vômitos, constipação, diarreia, dispepsia	-	-
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	-	Erupção cutânea ⁴ , prurido, urticária, eritema	Angioedema ³ , descoloração de pele à distância ³ , palidez ³	Dermatite ² , edema facial ²
Distúrbios	-	Artralgia, mialgia,	-	Osteomalácia

musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo		dor nas extremidades, dor nas costas, espasmos musculares		Hipofosfêmica ²
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Reações no local da aplicação (injeção/infusão) ⁵	Febre, fadiga, calafrios, dor torácica, edema periférico, dor, mal-estar	Doença semelhante à gripe ³	-
Laboratoriais	-	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da lactato desidrogenase sanguínea	-	-

¹ Com base nos achados laboratoriais

² Reações adversas reportadas exclusivamente no contexto após comercialização, estimada como rara

³ Reações adversas reportadas no contexto após comercialização que também foram observadas no contexto clínico

⁴ Inclui os seguintes termos preferidos: erupção cutânea (frequência individual da reação adversa determinada como incomum) e erupção cutânea eritematosa, generalizada, macular, máculo-papular e prurítica (as frequências individuais de todas as reações adversas são determinadas como raras).

⁵ Inclui os seguintes termos preferidos: dor no local da aplicação (injeção/infusão), hematoma, alteração da cor, extravasamento, irritação e reação no local de aplicação (as frequências individuais de todas as reações adversas são determinadas como incomum) e parestesia no local de aplicação (frequência individual da reação adversa determinada como rara).

⁶ Início pode variar de algumas horas a vários dias.

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

10. SUPERDOSE

FERINJECT apresenta baixa toxicidade e é bem tolerado. O risco de superdose acidental é mínimo.

A administração de FERINJECT em quantidades que excedam as necessárias para corrigir o déficit de ferro no momento da administração pode levar ao acúmulo de ferro nos locais de armazenamento, causando eventualmente hemossiderose. A monitoração dos parâmetros de ferro, como a ferritina sérica e a saturação de transferrina, pode auxiliar a detectar este acúmulo de ferro. Se ocorrer acúmulo de ferro, tratar de acordo com as práticas médicas padrão, por exemplo, pode-se considerar o uso de um quelante de ferro.

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

MS – 1.1524.0012

Farm. Resp.: Dr. Adriano Costa Leite

CRF-SP Nº 38.716

Registrado e Importado por:

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.

Rua Francisco Tramontano,

101 - Sala 507 - Real Parque

CEP 05686-010 - São Paulo – SP

CNPJ 53.359.824/0001-19

Indústria Brasileira

SAC: 0800-892-2166

Fabricado e embalado (emb. primária e secundária) por:

BIPSO GmbH



Singen -Alemanha

ou

Fabricado e embalado (emb primária) por:

BIPSO GmbH

Singen - Alemanha

Embalado (emb. secundária) por:

Takeda GmbH

Singen -Alemanha

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

USO RESTRITO A HOSPITAIS

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 11/07/2022



V.01

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
11/07/2022	N.A	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	VPS	50MG/ML SOL IV CX 1 AMP VD TRANS X 10ML 50MG/ML SOL IV CX 5 AMP VD TRANS X 10ML 50MG/ML SOL IV CX 50 AMP VD TRANS X 10ML