

Bula do profissional da saúde

NORIPURUM®
(ferripolimaltose 50mg/ml)

Solução Oral

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NORIPURUM[®]

ferripolimaltose

APRESENTAÇÕES

Solução oral 50 mg/mL (ferro III). Frasco de 30 mL.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL (20 gotas) da **solução oral** contém:

ferripolimaltose (equivalente a 50 mg de ferro III)- 181,82 mg

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

1. INDICAÇÕES

NORIPURUM solução oral (gotas) é indicado em é indicado em:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Adultos

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

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

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

Langstaff *et al* (1993) compararam 200 mg de ferro por dia em forma de comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose (100 mg BID) com 180 mg de ferro/dia em forma de comprimidos de sulfato ferroso (60 mg três vezes ao dia (TID)) para o tratamento de deficiência de ferro em 104 pacientes com anemia por insuficiência de ferro definida como Hb entre 85 e 120 g/l com Hb celular média <28 pg e/ou concentração média de Hb celular <33g/dl [10,11]. A duração do tratamento

foi de nove semanas, e 47 pacientes completaram as nove semanas de tratamento de acordo com o protocolo (22 ferripolimaltose, 25 sulfato ferroso). Observaram-se elevações significativas de Hb desde a inclusão até três semanas tanto no grupo de ferripolimaltose ($p=0,01$) quanto no de sulfato ferroso ($p=0,004$). Os aumentos posteriores até nove semanas foram estatisticamente significativos apenas no grupo de ferripolimaltose ($p<0,05$), apesar de as diferenças entre os grupos não terem sido significativas em nenhum momento. Também se relataram elevações significativas de VCM, HCM, contagem de eritrócitos e hematócrito em ambos os grupos de tratamento. No total, observou-se boa tolerabilidade em ambos os tratamentos, apesar de as queixas gastrointestinais (indigestão, náusea, diarreia) terem sido significativamente mais baixas no grupo de ferripolimaltose.

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

Rosenberg *et al* (1979) compararam ferripolimaltose xarope (100 mg/dia por 5-24 dias) com cápsulas de fumarato ferroso em 101 pacientes de ginecologia com anemia por insuficiência de ferro e/ou com anormalidades laboratoriais [7]. Observaram-se semanas de valores de hematologia com ambos os tratamentos. A alteração média da Hb por semana foi de +6,7 g/l no grupo de ferripolimaltose e de +8,7 g/l no grupo de fumarato; as hemácias ($10^6/\text{mm}^3$) aumentaram respectivamente em +0,23 e +0,44 por semana e o hematócrito (%) subiu respectivamente em +1,42 e +1,96 por semana. Em um estudo controlado com placebo realizado por Mackintosh and Jacobs (1988) [12], as respostas de Hb e ferritina sérica foram comparadas em dois grupos de doadores de sangue saudáveis com Hb ≥ 135 g/l: um grupo com reservas baixas de ferro e ferritina sérica <20 mcg/l e um grupo controle com ferritina sérica entre 50 e 150 mcg/l. A seguir, cada grupo foi tratado com comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose, 100 mg BID por oito semanas ou placebo. No grupo com deficiência de ferro, a terapia com ferripolimaltose resultou em elevação significativa de Hb (+7,1 g/l, $p=0,03$) e ferritina sérica (+27 mcg/l, $p=0,002$). No grupo correspondente com placebo não houve alteração significativa da Hb ($p=0,064$) e ocorreu uma alteração pequena, mas significativa da ferritina ($p=0,018$). No entanto, no grupo controle sem deficiência de ferro, nenhum dos tratamentos resultou em alteração significativa da Hb ou das reservas de ferro. O tratamento foi bem tolerado e não se relataram distúrbios gastrointestinais apesar de questionamentos específicos sobre efeitos adversos tais como anorexia e náusea.

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

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

Mulheres grávidas

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

Lactantes

A eficácia da ferripolimaltose para a prevenção de anemia em mães lactantes e seus lactentes foi investigada em um estudo com 50 mães lactantes saudáveis, não anêmicas: 25 receberam comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose (100 mg de ferro) uma vez ao dia por três meses e 25 não foram tratadas [3]. Os índices de ferro foram medidos em sete dias após o parto e no último dia do período de três meses do estudo. As mães tratadas com ferripolimaltose apresentaram melhora

significativa ($p < 0,001$) em todos os parâmetros laboratoriais examinados (Hb, nível de ferro sérico, capacidade total de ligação de ferro no soro, ferritina sérica, TSAT, ferro no leite materno e lactoferrina), enquanto as do grupo controle sem tratamento não tiveram melhora. Nas mães tratadas com ferripolimaltose, a Hb média aumentou de 111,1 para 124 g/l ($p < 0,001$) e a ferritina sérica aumentou de 44,53 para 67,55 mcg/l ($p < 0,001$); nas mães não tratadas, a Hb média diminuiu de 111,5 para 91,1 g/l ($p < 0,001$) e a ferritina sérica diminuiu de 44,95 para 19,03 mcg/l ($p < 0,001$). Observaram-se também elevações significativas ($p < 0,001$) de ferro no leite materno (12,3 para 20,4 $\mu\text{mol/l}$) e de lactoferrina (3,75 para 3,96 g/l) nas mães tratadas com ferripolimaltose, enquanto no grupo controle sem tratamento os níveis caíram.

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

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

Crianças e lactentes

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Referências bibliográficas:

1. **Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK.** Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed.* 2007; 9(1):1-11.
2. **Soboleva MK.** Iron-deficiency anaemia in children and breast-feeding mothers and its treatment and prophylaxis with Maltofer and Maltofer- Fol (Translated). *Pediatrics.* 2001;6:1-11.
3. **Malikova GB, Rassadina MV.** The effect of the anti-anaemic drug Maltofer on iron metabolism indices in breast-feeding mothers and their breast-fed infants (Translated). *Pediatrics.* 2005;4.
4. **Jacobs P, Wood L, Bird AR.** Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in treatment of anaemia. *Hematology.* 2000;5:77-83.
5. **Jacobs P, Meyer J, Marshall J, Bird AR.** Single-centre, open, randomised, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of oral ferric polymaltose complex singly or in combination with glycerophosphate against ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in regular blood donors. Byk Gulden SA (Pty) Ltd.; 1998 Oct. Report No.: PL840/BGHA/003. Sponsored by Vifor International Inc.
6. **Tuomainen TP, Nyssönen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen R, Baumgartner JA, Geisser P, et al.** Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutr Res.* 1999;19(8):1121- 32.
7. **Rosenberg F, Frigge H, Mickan J, Kroiss K.** About resorption of trivalent iron (Translated). *Therapiewoche.* 1979;29:3325-6.
8. **Sas G, Nemesanszky E, Bräuer H, Scheffer K.** On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung (Drug Res).* 1984;34(II):1575-9.
9. **Jacobs P, Fransman D, Coghlan P.** Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *J Clin Apheresis.* 1993;8:89-95. Correction of: Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. *J Clin Apheresis.* 1994;9:26.
10. **Langstaff RJ, Tuner J, Bowdler JM, Moodie J.** A multicentre study in general practice of the comparative efficacy and tolerability of a Fe(III) polymaltose complex, Ferrum Hausmann, and a Fe(II) sulphate standard product in patients with primary iron deficiency. Final report. St. Gallen (Switzerland): Laboratories Hausmann; 1992 Aug. Report No.: 89/20/91/02.
11. **Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler JM.** Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *Brit J Clin Res.* 1993;4:191-8.
12. **Mackintosh W, Jacobs P.** Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. *Amer J Hematol.* 1988;27:17-9.
13. **Vetter W, Steurer J.** Single-centre, open, randomised, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of oral iron(III)-hydroxide polymaltose complex in doses of 200 mg, 400 mg and 600 mg iron per day. Zurich (Switzerland); 2000. Study No.: CT 102. Sponsored by Vifor (International) Inc. 2000.
14. **Schmidt BJ, Morais MB, Fisberg M, Martins A, Machado NL.** Therapeutic comparison between ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltosed ferric hydroxide complex in organic iron deficiency (Translated by DQL Languages, August 2005). *Folha Méd.* 1985;90(4).
15. **Murahovschi J.** Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate (Translated by Pharmapart, August 14, 2000). *Rev Paul Ped.* 1987;97-104.

16. **Soboleva MK.** Efficacy of iron preparations and their side effects in the treatment of iron-deficiency anaemia in young children. *Drugs in paediatrics*. 2004;2:1-5.
17. **Gürer D, Olgun T, Kayaalp N, Nuhoglu A.** Comparison of the effectiveness of ferrous and ferric irons in the treatment of iron deficiency anaemia. Turkey: Şişli Etfal Community Hospital, Department of Pediatrics; 1998.
18. **Borbolla JR, Cicero RE, Dibildox MM, Sotres RD, Gutiérrez GR.** Iron hydroxide polymaltose complex vs iron sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in infants (Translated). *Rev Mex Pediatr*. 2000 Mar- Apr;67(2):63-7.
19. **Sözmen EY, Kavakli K, Çetinkaya B, Akçay YD, Yılmaz D, Aydinok Y.** Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anaemia. *Biol Trace Element Res*. 2003;94:79- 85.
20. **Del Águila CM, Núñez O.** Controlled study of iron polymaltose (Maltofer®) versus ferrous sulphate (Ferinsol®) in the treatment of iron- deficiency anaemia in children aged 6 months to 2 years (Translated). *Revista del AWGLA*. 2005:33-42.
21. **Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS.** Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr*. 2009 Apr:1-3. Epub ahead of print.
22. **Haliotis FA, Papanastasiou DA.** Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 1998;36(6):320-5.
23. **Devaki PB, Chandra RK, Geisser P.** Effects of oral supplementation with iron(III) hydroxide polymaltose complex on the hematological profile of adolescents with varying iron status. *Arzneimittelforschung (Drug Res)*. 2008;58(8):389-97.
24. **Andrade JVD, Rodrigues PPB, Fontoura IB, D'Agnoluzzo R, Horta VF, Alves JGB.** Treatment of iron deficiency anaemia with iron- hydroxide polymaltose complex. A multicentric comparative study between administered treatment with and without concomitant food ingestion (Translated). *Arq Bras Med (Suppl)*. 1992;66:253-8.
25. **Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum, et al.** The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. *Am J Perinatol*. 2007;24(2):95-99.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

NORIPURUM solução oral (gotas) não mancha o esmalte dos dentes.

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Propriedades farmacocinéticas

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

O ferro da ferripolimaltose é absorvido por um mecanismo controlado. O aumento do ferro sérico após a aplicação não

se correlaciona com a absorção total de ferro medida como incorporação na Hb. Estudos ferripolimaltose radiomarcado mostraram que existe uma boa correlação entre a porcentagem de absorção de eritrócitos (incorporação na Hb) e a absorção quantificada pela contagem de corpo inteiro. A maior absorção de ferro do IPC está no duodeno e no jejuno. Tal como acontece com outras preparações orais de ferro, a absorção relativa de ferro da ferripolimaltose, medida como incorporação na Hb, diminuiu com o aumento das doses de ferro. Foi também observada uma correlação entre a extensão da deficiência de ferro (isto é, níveis de ferritina no soro) e a quantidade relativa de ferro absorvido (ou seja, quanto maior a deficiência de ferro, melhor a absorção relativa). Em contraste com os sais ferrosos, nenhum impacto negativo da alimentação na biodisponibilidade do ferro da ferripolimaltose foi encontrado em estudos não clínicos e clínicos. Uma biodisponibilidade aumentada de ferro da ferripolimaltose foi demonstrada em um estudo clínico, enquanto outros estudos mostraram uma tendência positiva, mas nenhum efeito clinicamente relevante da ingestão de alimentos concomitante. O ferro absorvido no trato gastrointestinal é transferido para o sangue, onde é imediatamente ligado à transferrina. O ferro ligado à transferrina é distribuído para os locais de demanda, ou para órgãos de armazenamento como fígado e baço. A maior parte do ferro é incorporada na proteína hemoglobina da proteína de transporte de oxigênio durante a eritropoiese na medula óssea ou armazenada como ferritina. O ferro dos eritrócitos é reciclado no final de sua vida útil. Os produtos de degradação da polimaltose (maltose e gluconato) são convertidos em glicose que é utilizada no metabolismo intermediário. O ferro que não é absorvido é excretado através das fezes.

Dados pré-clínicos de segurança

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

NORIPURUM é contraindicado nos casos de:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como todos preparados férricos, NORIPURUM deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, hepatite, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrointestinal (enterites, colite ulcerativa), pancreatite e úlcera péptica. A administração do produto a pacientes submetidos a repetidas transfusões de sangue deve ser realizada sob rigoroso controle médico e observação do quadro sanguíneo visto que a concomitância da aplicação de sangue com alto nível de ferro eritrocitário e sais de ferro por via oral pode resultar em sobrecarga férrica.

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

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

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

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

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

Pacientes com distúrbios hereditários raros de intolerância à frutose, mal absorção da glicose-galactose, ou insuficiência sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento. Sacarose pode ser prejudicial aos dentes.

NORIPURUM contém 5 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha) em cada mL. Isto é equivalente a 0,25% da dose máxima recomendada ingestão diária máxima recomendada pela OMS de sódio para um adulto.

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

Durante a gravidez ou a lactação, NORIPURUM somente deverá ser administrado após consulta ao médico.

Não existem dados de estudos clínicos disponíveis sobre o uso de ferripolimaltose em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre. Até o momento, não houve relatos de reações adversas graves após o uso de ferripolimaltose em doses terapêuticas para o tratamento da anemia na gravidez. Estudos de reprodução em animais não revelaram evidência de risco ao feto ou à mãe. Estudos controlados em mulheres grávidas, após o primeiro trimestre de gravidez, não têm demonstrado nenhum efeito adverso para a mãe ou o neonato. Portanto, é improvável alguma influência negativa sobre o feto.

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

Como medida de precaução, as mulheres em idade fértil e mulheres durante a gravidez só devem usar NORIPURUM depois de consultar um médico. É recomendável uma avaliação benefício / risco.

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

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: Não foram realizados estudos relevantes. No entanto, é improvável que o NORIPURUM tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir veículos e usar máquinas.

Interferência em exames laboratoriais: NORIPURUM pode causar fezes escurecidas. Fezes escuras podem ocultar o sangramento do trato gastrointestinal visualmente. No entanto, o teste de hemocultura (seletivo para hemoglobina) para a detecção de sangue oculto não é prejudicado e, portanto, não há necessidade de interromper a terapia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

As interações da ferripolimaltose com tetraciclina ou hidróxido de alumínio foram investigadas em três estudos em humanos (desenho cruzado, 22 pacientes por estudo). Não foi observada redução significativa na absorção de tetraciclina. A concentração plasmática de tetraciclina não reduziu abaixo do nível da concentração inibitória mínima necessária para bacteriostase. A absorção de ferro da ferripolimaltose não foi reduzida pelo hidróxido de alumínio ou tetraciclina. A ferripolimaltose pode, portanto, ser administrada ao mesmo tempo que tetraciclina ou outros compostos fenólicos, bem como com hidróxido de alumínio.

Estudos em ratos com tetraciclina, hidróxido de alumínio, acetilsalicilato, sulfassalazina, carbonato de cálcio, acetato de cálcio e fosfato de cálcio em combinação com a vitamina D3, bromazepam, aspartato de magnésio, D-penicilamina, metildopa, paracetamol e auranofina não mostraram nenhuma interação com a ferripolimaltose.

Do mesmo modo, não foram observadas interações com ingredientes de alimentos tais como ácido fítico, ácido oxálico, tanino, alginato de sódio, colina e sais de colina, vitamina A, vitamina D3 e vitamina E, óleo de soja e farinha de soja em estudos *in vitro* com ferripolimaltose. Estes resultados sugerem que a ferripolimaltose pode ser tomada durante ou imediatamente após a ingestão de alimentos.

O teste de sangue oculto nas fezes (seletivo para Hb) para a detecção de sangue oculto não é prejudicado e, portanto, não há necessidade de interromper a terapia.

A administração concomitante de ferro parenteral e oral não é recomendada uma vez que a absorção de ferro oral seria reduzida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto na embalagem original e à temperatura ambiente entre 15°C e 30°C. NORIPURUM solução oral (gotas) tem validade de 18 meses a partir da data de sua fabricação. **Número de lote e data de fabricação e validade: vide embalagem.**

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original. NORIPURUM solução oral é uma solução marrom escura.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NORIPURUM deve ser administrado por via oral.

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

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

Em geral, o escurecimento da placa bacteriana é reversível após profilaxia dental em consultório odontológico.

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

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. A posologia e a duração da terapia dependem da extensão da deficiência de ferro.

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

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

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

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

Para deficiência de ferro latente, a terapia deve durar cerca de um a dois meses. Como posologia média sugere-se:

	Deficiência de ferro latente (profilaxia da anemia)	Deficiência de ferro manifesta (tratamento da anemia)*
Prematuros		1-2 gotas / kg peso corporal por 3-5 meses (2,5-5 mg de ferro)
Crianças até 1 ano	6-10 gotas/dia (15-25 mg de ferro)	10-20 gotas/dia (25-50 mg de ferro)
Crianças de 1 a 12 anos	10-20 gotas/dia (25-50 mg de ferro)	20-40 gotas/dia (50-100 mg de ferro)
Maiores de 12 anos, adultos e lactantes	20-40 gotas/dia (50-100 mg de ferro)	40-120 gotas/dia (100-300 mg de ferro)
Mulheres grávidas	40 gotas/dia (100 mg de ferro)	80-120 gotas/dia (200-300 mg de ferro)

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

	Dose (mg) tratamento	Dose (mg) profilaxia	%IDR* tratamento	%IDR* profilaxia
Lactentes e crianças de até 1 ano	50	25	18.518% - 556%	9.259% - 278%
Crianças (1-12 anos)	100	50	1.667% - 1.111%	833% - 556%
Gestantes	300	10 0	1.111%	370%
Lactantes	300	10 0	2.000%	667%
Adultos	300	10 0	2.143%	714%

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

Método de Administração

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

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

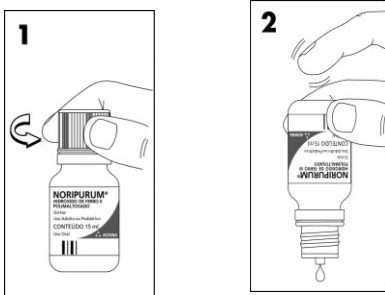
Para facilitar a administração, a dose pode ser misturada com mingau, suco de frutas ou verduras ou leite, uma vez que NORIPURUM solução oral (gotas) não sofre redução apreciável da absorção intestinal quando administrado com alimentos, como ocorre com outros sais de ferro.

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

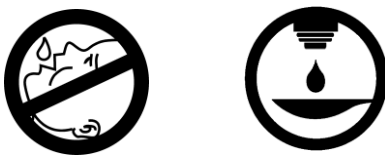
Observação: No tratamento de ferropenias em prematuros e pacientes idosos recomenda-se o uso de NORIPURUM solução oral (gotas) que, além da sua excelente tolerabilidade, oferece a vantagem de permitir uma dose exata e

facilmente fracionável.

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



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



Modo de abertura:

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

População especial:

Não existem ou há dados muito limitados de estudos clínicos disponíveis para o uso de NORIPURUM em populações de pacientes com história ou evidência de distúrbios gastrointestinais significativos, com insuficiência hepática, ou insuficiência renal e em pacientes idosos. Levando em consideração o conhecimento sobre a eficácia e a segurança de NORIPURUM a partir da sua experiência pós-comercialização, não há evidências que sugiram que o perfil de segurança e eficácia de NORIPURUM seja diferente nesses pacientes, portanto, nenhuma recomendação de dosagem especial é necessária para essas populações de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos indesejáveis de estudos clínicos (pré e pós-registro, incluindo estudos de segurança pós-registro)

A segurança e a tolerabilidade da ferripolimaltose foram avaliadas em uma meta-análise de 24 publicações ou relatórios de estudos clínicos que abrangeram um total de 1473 pacientes expostos.

As fezes escurecidas são uma reação adversa bem conhecida dos medicamentos orais por ferro, no entanto, isso não tem relevância clínica e é subestimado. Outras reações adversas comumente observadas foram distúrbios gastrointestinais (náusea, constipação, diarreia e dor abdominal).

As principais reações adversas medicamentosas que foram relatadas nestes estudos são:

Reação muito comum ($\geq 1/10$): fezes escurecidas¹;

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): diarreia, náusea, dor abdominal², constipação;

Reação incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$): vômito³, escurecimento de dente, gastrite, rash^{5,6}, urticária⁶, prurido, eritema⁶, cefaleia;

Reação rara $> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$: espasmos musculares⁴, mialgia.

¹As fezes escurecidas foram relatadas com menos frequência na meta-análise, mas é uma reação bem conhecida pelo uso de medicamentos da terapia de ferro oral em geral. Por isso, foi atribuído à frequência muito comum de reações adversas.

²Inclui: dor abdominal, dispepsia, desconforto epigástrico, distensão abdominal.

³Inclui: vômitos, regurgitação.

⁴Inclui: contração muscular involuntária, tremor.

⁵Inclui: erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea vesicular.

⁶Eventos originários de Relatórios Espontâneos Pós-comercialização, incidência estimada de $< 1/491$ pacientes (limite superior do intervalo de confiança de 95%).

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

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, intoxicação ou acúmulo de ferro são improváveis com ferripolimaltose, devido à sua baixa toxicidade (em camundongos ou ratos: DL50 > 2.000 mg Fe/kg de massa corpórea) e absorção controlada de ferro. Não



foram relatados casos de intoxicação acidentais com desfecho fatal.

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

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

MS -1.1524.0013
Farm. Resp.: Dr. Adriano Costa Leite
CRF-SP N° 38.716

Registrado 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 por:
Takeda Pharma Ltda.
Rodovia SP 340 S/N, km 133,5, Ed. CQ. - Jaguariúna-SP
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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 OR CT FR GOT PLAS PET AMB X15 ML 50MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAS PET AMB X20 ML 50MG/ML SOL OR CT FR GOT PLAS PET AMB X30 ML

Bula do profissional da saúde

NORIPURUM®

(ferripolimaltose 100mg)

Comprimido Mastigável

e

NORIPURUM®

(ferripolimaltose 10mg/ml)

Xarope

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NORIPURUM[®]

ferripolimaltose

APRESENTAÇÕES

Xarope 10 mg/mL (ferro III). Frasco de 120 mL com copo graduado.

Comprimido mastigável de 100 mg (ferro III). Embalagem com 10 ou 30 unidades.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL do **xarope** contém:

ferripolimaltose (equivalente a 10 mg de ferro) III.....36,3817 mg

* Na forma de ferripolimaltose.

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

Cada **comprimido mastigável** contém:

ferripolimaltose (equivalente a 100 mg de ferro III).....357 mg

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

1. INDICAÇÕES

NORIPURUM é indicado em:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

Adultos

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

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

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

tratamento ativo (+1% no grupo de sulfato ferroso e +2,2% no grupo de ferripolimaltose; $p < 0,001$ versus placebo para ambos). Três pacientes do grupo de sulfato ferroso e dois do grupo de ferripolimaltose relataram distúrbios gástricos resultantes em interrupção de tratamento em um caso em cada grupo e redução para metade da dose de ferro nos outros três participantes.

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

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

Rosenberg *et al* (1979) compararam ferripolimaltose xarope (100 mg/dia por 5-24 dias) com cápsulas de fumarato ferroso em 101 pacientes de ginecologia com anemia por insuficiência de ferro e/ou com anormalidades laboratoriais [7]. Observaram-se semanais de valores de hematologia com ambos os tratamentos. A alteração média da Hb por semana foi de +6,7 g/l no grupo de ferripolimaltose e de +8,7 g/l no grupo de fumarato; as hemácias ($10^6/\text{mm}^3$) aumentaram respectivamente em +0,23 e +0,44 por semana e o hematócrito (%) subiu respectivamente em +1,42 e +1,96 por semana. Em um estudo controlado com placebo realizado por Mackintosh and Jacobs (1988) [12], as respostas de Hb e ferritina sérica foram comparadas em dois grupos de doadores de sangue saudáveis com Hb ≥ 135 g/l: um grupo com reservas baixas de ferro e ferritina sérica < 20 mcg/l e um grupo controle com ferritina sérica entre 50 e 150 mcg/l. A seguir, cada grupo foi tratado com comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose, 100 mg BID por oito semanas ou placebo. No grupo com deficiência de ferro, a terapia com ferripolimaltose resultou em elevação significativa de Hb (+7,1 g/l, $p=0,03$) e ferritina sérica (+27 mcg/l, $p=0,002$). No grupo correspondente com placebo não houve alteração significativa da Hb ($p=0,064$) e ocorreu uma alteração pequena, mas significativa da ferritina ($p=0,018$). No entanto, no grupo controle sem deficiência de ferro, nenhum dos tratamentos resultou em alteração significativa da Hb ou das reservas de ferro. O tratamento foi bem tolerado e não se relataram distúrbios gastrointestinais apesar de questionamentos específicos sobre efeitos adversos tais como anorexia e náusea.

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

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

Mulheres grávidas

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

ferroso do que no grupo de ferripolimaltose (78% (41/52) *versus* 31% (15/48); $p < 0,001$). Em ambos os grupos, o evento adverso mais comum foi a intolerância gastrointestinal.

Lactantes

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

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

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

Crianças e lactentes

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

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

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

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

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

Haliotis e Papanastasiou (1998) randomizaram 100 crianças (12 a 113 meses de idade) para receber 4 mg de ferro/kg de peso corpóreo em forma de ferripolimaltose ou caseinassuccinilato férrico (máximo de 80 mg/dia) por 60 dias [22]. No final

do estudo, ambos os grupos exibiram aumentos semelhantes de Hb (+14 g/l). O tratamento foi bem tolerado em ambos os grupos.

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

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

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

Referências bibliográficas:

1. **Saha L, Pandhi P, Gopalan S, Malhotra S, Saha PK.** Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *MedGenMed.* 2007; 9(1):1-11.
2. **Soboleva MK.** Iron-deficiency anaemia in children and breast-feeding mothers and its treatment and prophylaxis with Maltofer and Maltofer- Fol (Translated). *Pediatrics.* 2001;6:1-11.
3. **Malikova GB, Rassadina MV.** The effect of the anti-anaemic drug Maltofer on iron metabolism indices in breast-feeding mothers and their breast-fed infants (Translated). *Pediatrics.* 2005;4.
4. **Jacobs P, Wood L, Bird AR.** Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in treatment of anaemia. *Hematology.* 2000;5:77-83.
5. **Jacobs P, Meyer J, Marshall J, Bird AR.** Single-centre, open, randomised, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of oral ferric polymaltose complex singly or in combination with glycerophosphate against ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in regular blood donors. Byk Gulden SA (Pty) Ltd.; 1998 Oct. Report No.: PL840/BGHA/003. Sponsored by Vifor International Inc.
6. **Tuomainen TP, Nyssönen K, Porkkala-Sarataho E, Salonen R, Baumgartner JA, Geisser P, et al.** Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutr Res.* 1999;19(8):1121- 32.
7. **Rosenberg F, Frigge H, Mickan J, Kroiss K.** About resorption of trivalent iron (Translated). *Therapiewoche.* 1979;29:3325-6.
8. **Sas G, Nemesanszky E, Bräuer H, Scheffer K.** On the therapeutic effects of trivalent and divalent iron in iron deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung (Drug Res).* 1984;34(II):1575-9.
9. **Jacobs P, Fransman D, Coghlan P.** Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *J Clin Apheresis.* 1993;8:89-95. Correction of: Jacobs P, Fransman D, Coghlan P. *J Clin Apheresis.* 1994;9:26.
10. **Langstaff RJ, Tuner J, Bowdler JM, Moodie J.** A multicentre study in general practice of the comparative efficacy and tolerability of a Fe(III) polymaltose complex, Ferrum Hausmann, and a Fe(II) sulphate standard product in patients with primary iron deficiency. Final report. St. Gallen (Switzerland): Laboratories Hausmann; 1992 Aug. Report No.: 89/20/91/02.
11. **Langstaff RJ, Geisser P, Heil WG, Bowdler JM.** Treatment of iron-deficiency anaemia: a lower incidence of adverse effects with Ferrum Hausmann than ferrous sulphate. *Brit J Clin Res.* 1993;4:191-8.
12. **Mackintosh W, Jacobs P.** Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. *Amer J Hematol.* 1988;27:17-9.
13. **Vetter W, Steurer J.** Single-centre, open, randomised, parallel-group study comparing the efficacy and tolerability of oral iron(III)-hydroxide polymaltose complex in doses of 200 mg, 400 mg and 600 mg iron per day. Zurich (Switzerland); 2000. Study No.: CT 102. Sponsored by Vifor (International) Inc. 2000.
14. **Schmidt BJ, Morais MB, Fisberg M, Martins A, Machado NL.** Therapeutic comparison between ferrous sulphate and trivalent iron in the form of a polymaltosed ferric hydroxide complex in organic iron deficiency (Translated by DQL Languages, August 2005). *Folha Méd.* 1985;90(4).
15. **Murahovschi J.** Treatment of iron deficiency and iron deficiency anaemia with an iron hydroxide polymaltose

complex given orally in children recovering from respiratory infections. Double blind trial, compared with ferrous sulphate (Translated by Pharmapart, August 14, 2000). Rev Paul Ped. 1987;97-104.

16. **Soboleva MK.** Efficacy of iron preparations and their side effects in the treatment of iron-deficiency anaemia in young children. *Drugs in paediatrics.* 2004;2:1-5.
17. **Gürer D, Olgun T, Kayaalp N, Nuhoglu A.** Comparison of the effectiveness of ferrous and ferric irons in the treatment of iron deficiency anaemia. Turkey: Şişli Etfal Community Hospital, Department of Pediatrics; 1998.
18. **Borbolla JR, Cicero RE, Dibildox MM, Sotres RD, Gutiérrez GR.** Iron hydroxide polymaltose complex vs iron sulphate in the treatment of iron deficiency anaemia in infants (Translated). *Rev Mex Pediatr.* 2000 Mar- Apr;67(2):63-7.
19. **Sözmen EY, Kavakli K, Çetinkaya B, Akçay YD, Yilmaz D, Aydınok Y.** Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anaemia. *Biol Trace Element Res.* 2003;94:79-85.
20. **Del Águila CM, Núñez O.** Controlled study of iron polymaltose (Maltofer®) versus ferrous sulphate (Ferinsol®) in the treatment of iron- deficiency anaemia in children aged 6 months to 2 years (Translated). *Revista del AWGLA.* 2005:33-42.
21. **Bopche AV, Dwivedi R, Mishra R, Patel GS.** Ferrous sulfate versus iron polymaltose complex for treatment of iron deficiency anemia in children. *Indian Pediatr.* 2009 Apr:1-3. Epub ahead of print.
22. **Haliotis FA, Papanastasiou DA.** Comparative study of tolerability and efficacy of iron protein succinylate versus iron hydroxide polymaltose complex in the treatment of iron deficiency in children. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1998;36(6):320-5.
23. **Devaki PB, Chandra RK, Geisser P.** Effects of oral supplementation with iron(III) hydroxide polymaltose complex on the hematological profile of adolescents with varying iron status. *Arzneimittelforschung (Drug Res).* 2008;58(8):389-97.
24. **Andrade JVD, Rodrigues PPB, Fontoura IB, D'Agnoluzzo R, Horta VF, Alves JGB.** Treatment of iron deficiency anaemia with iron- hydroxide polymaltose complex. A multicentric comparative study between administered treatment with and without concomitant food ingestion (Translated). *Arq Bras Med (Suppl).* 1992;66:253-8.
25. **Arnon S, Shiff Y, Litmanovitz I, Regev RH, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum, et al.** The efficacy and safety of early supplementation of iron polymaltose complex in preterm infants. *Am J Perinatol.* 2007;24(2):95-99.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

Propriedades farmacodinâmicas

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

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

Propriedades farmacocinéticas

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

Dados pré-clínicos de segurança

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

NORIPURUM é contraindicado nos casos de:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como todos preparados férricos, NORIPURUM deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, hepatite, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrointestinal (enterites, colite ulcerativa), pancreatite e úlcera péptica. A administração do produto a pacientes submetidos a repetidas transfusões de sangue deve ser realizada sob rigoroso controle médico e observação do quadro sanguíneo visto que a concomitância da aplicação de sangue com alto nível de ferro eritrocitário e sais de ferro por via oral pode resultar em sobrecarga férrica.

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

NORIPURUM Xarope contém açúcar (sacarose) - **Atenção: Este medicamento contém açúcar, portanto deve ser usado com cautela em portadores de diabetes.** O açúcar pode ser prejudicial aos dentes.

NORIPURUM Xarope contém 0,15g de sorbitol em cada mL. O componente sorbitol pode causar desconforto gastrointestinal e efeito laxante suave. Pacientes com intolerância hereditária a frutose (IHF) não devem tomar / receber este medicamento.

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

Não se espera que a ingestão de NORIPURUM comprimidos mastigáveis tenha impacto na gestão diária de insulina em pacientes com diabetes. NORIPURUM comprimidos mastigáveis contém 10 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha) em cada comprimido. Isto é equivalente a 0,5% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (Organização Mundial de Saúde) de 2g de sódio para um adulto.

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

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

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

Durante a gravidez ou a lactação, NORIPURUM somente deverá ser administrado após consulta ao médico.

Não existem dados de estudos clínicos disponíveis sobre o uso de ferripolimaltose em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre. Até o momento, não houve relatos de reações adversas graves após o uso de ferripolimaltose em doses terapêuticas para o tratamento da anemia na gravidez. Estudos de reprodução em animais não revelaram evidência de risco ao feto ou à mãe. Estudos controlados em mulheres grávidas, após o primeiro trimestre de gravidez, não têm demonstrado nenhum efeito adverso para a mãe ou o neonato. Portanto, é improvável alguma influência negativa sobre o feto.

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

Como medida de precaução, as mulheres em idade fértil e mulheres durante a gravidez só devem usar NORIPURUM depois de consultar um médico. É recomendável uma avaliação benefício / risco.

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

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas: Não foram realizados estudos relevantes. No entanto, é improvável que o NORIPURUM[®] tenha qualquer efeito sobre a capacidade de conduzir veículos e usar máquinas.

Interferência em exames laboratoriais: NORIPURUM pode causar fezes escurecidas. As fezes escurecidas podem ocultar o sangramento do trato gastrointestinal visualmente. No entanto, o teste de hemocultura (seletivo para hemoglobina) para a detecção de sangue oculto não é prejudicado e, portanto, não há necessidade de interromper a terapia.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

As interações da ferripolimaltose com tetraciclina ou hidróxido de alumínio foram investigadas em três estudos em humanos (desenho cruzado, 22 pacientes por estudo). Não foi observada redução significativa na absorção de tetraciclina. A concentração plasmática de tetraciclina não reduziu abaixo do nível da concentração inibitória mínima necessária para bacteriostase. A absorção de ferro da ferripolimaltose não foi reduzida pelo hidróxido de alumínio ou tetraciclina. A ferripolimaltose pode, portanto, ser administrada ao mesmo tempo que tetraciclina ou outros compostos fenólicos, bem como com hidróxido de alumínio.

Estudos em ratos com tetraciclina, hidróxido de alumínio, acetilsalicilato, sulfassalazina, carbonato de cálcio, acetato de cálcio e fosfato de cálcio em combinação com a vitamina D3, bromazepam, aspartato de magnésio, D-penicilamina, metildopa, paracetamol e auranofina não mostraram nenhuma interação com a ferripolimaltose.

Do mesmo modo, não foram observadas interações com ingredientes de alimentos tais como ácido fítico, ácido oxálico, tanino, alginato de sódio, colina e sais de colina, vitamina A, vitamina D3 e vitamina E, óleo de soja e farinha de soja em estudos *in vitro* com ferripolimaltose. Estes resultados sugerem que a ferripolimaltose pode ser tomada durante ou imediatamente após a ingestão de alimentos.

O teste hemocrítico (seletivo para Hb) para a detecção de sangue oculto não é prejudicado e, portanto, não há necessidade de interromper a terapia. A administração concomitante de ferro parenteral e oral não é recomendada uma vez que a absorção de ferro oral seria inibida drasticamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conserve o produto na embalagem original e à temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

NORIPURUM xarope e NORIPURUM comprimidos mastigáveis tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

NORIPURUM xarope é uma solução marrom escura.

NORIPURUM comprimidos mastigáveis é um comprimido redondo, plano, liso, marrom escuro com partículas brancas e odor chocolate.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

NORIPURUM deve ser administrado por via oral. Para fins de cálculo deve-se lembrar que o teor de ferro elementar de NORIPURUM comprimidos mastigáveis e NORIPURUM xarope é o seguinte:

1 comprimido = 100 mg de ferro

elementar 10 mL do xarope = 100

mg de ferro elementar

A dose e a duração da terapia dependem da extensão da

deficiência de ferro. Como posologia média sugere-se:

Prematuros, lactentes e crianças de até um ano:

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

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

Crianças de 1 a 12 anos:

Deficiência de ferro manifesta: 5 a 10 mL do xarope ao dia ou um comprimido

mastigável, uma vez ao dia. Deficiência de ferro latente: 2,5 a 5 mL de xarope ao dia.

Crianças maiores de 12 anos, adultos e lactantes:

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

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

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

Mulheres grávidas:

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

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

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

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

Método de administração:



Atenção: Para medir o volume de NORIPURUM xarope, utilize o copo-medida, verificando a posologia a adotar. A dose diária pode ser administrada de uma vez ou ser dividida em doses separadas.

NORIPURUM deve ser administrado durante ou imediatamente após as refeições.

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

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

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

Atenção: o frasco de NORIPURUM Xarope vem acompanhado de uma tampa de segurança que dificulta a sua abertura



por crianças.

Modo de abertura:

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

População especial:

Não existem ou há dados muito limitados de estudos clínicos disponíveis para o uso de NORIPURUM em populações de



pacientes com história ou evidência de distúrbios gastrointestinais significativos, com insuficiência hepática, ou insuficiência renal e em pacientes idosos. Levando em consideração o conhecimento sobre a eficácia e a segurança de NORIPURUM a partir da sua experiência pós-comercialização, não há evidências que sugiram que o perfil de segurança e eficácia de NORIPURUM seja diferente nesses pacientes, portanto, nenhuma recomendação de dosagem especial é necessária para essas populações de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Efeitos indesejáveis de estudos clínicos (pré e pós-registro, incluindo estudos de segurança pós-registro)

A segurança e a tolerabilidade da ferripolimaltose foram avaliadas em uma meta-análise de 24 publicações ou relatórios de estudos clínicos que abrangeram um total de 1473 pacientes expostos.

As fezes escurecidas são uma reação adversa bem conhecida dos medicamentos orais por ferro, no entanto, isso não tem relevância clínica e é subestimado. Outras reações adversas comumente observadas foram distúrbios gastrointestinais (náusea, constipação, diarreia e dor abdominal).

As principais reações adversas medicamentosas que foram relatadas nestes estudos são:

Reação muito comum ($\geq 1/10$): fezes escurecidas¹;

Reação comum ($\geq 1/100$ e $< 1/10$): diarreia, náusea, dor abdominal², constipação;

Reação incomum ($\geq 1/1000$ e $< 1/100$): vômito³, escurecimento de dente, gastrite, rash^{5,6}, urticária⁶, prurido, eritema⁶, cefaleia;

Reação rara $> 1/10.000$ e $\leq 1/1.000$: espasmos musculares⁴, mialgia.

¹As fezes escurecidas foram relatadas com menos frequência na meta-análise, mas é uma reação bem conhecida pelo uso de medicamentos da terapia de ferro oral em geral. Por isso, foi atribuído à frequência muito comum de reações adversas.²Inclui: dor abdominal, dispepsia, desconforto epigástrico, distensão abdominal.

³Inclui: vômitos, regurgitação.

⁴Inclui: contração muscular involuntária, tremor.

⁵Inclui: erupção cutânea, erupção cutânea macular, erupção cutânea vesicular.

⁶Inclui: Eventos originários de Relatórios Espontâneos Pós-comercialização, incidência estimada de $< 1/491$ pacientes (limite superior do intervalo de confiança de 95%).

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

10. SUPERDOSE

Em caso de superdose, intoxicação ou acúmulo de ferro são improváveis com ferripolimaltose, devido à sua baixa toxicidade (em camundongos ou ratos: DL50 > 2.000 mg Fe/kg de massa corpórea) e absorção controlada de ferro. Não foram relatados casos de intoxicação acidentais com desfecho fatal.

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

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

MS -1.1524.0013

Farm. Resp.: Dr. Adriano Costa Leite

CRF-SP Nº 38.716

Registrado 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 por:

Takeda Pharma Ltda.

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

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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



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



V.01

**Histórico de Alteração da Bula
(comprimido mastigável)**

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	100MG COM MAST CT BL AL/AL X10 100MG COM MAST CT BL AL/AL 20 100MG COM MAST CT BL AL/AL X30 100MG COM MAST CT BL AL/AL X90

**Histórico de Alteração da Bula
(xarope)**

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	10MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 20 ML 10MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 100 ML 10MG/ML XPE CT FR PLAS PET AMB X 120 ML