



NORIPURUM[®]

Takeda Pharma Ltda.

Solução injetável

50 mg/ml

NORIPURUM[®] i.m.

ferripolimaltose 100 mg/2ml

APRESENTAÇÕES

Solução injetável 50 mg/ml. Embalagem contendo cinco ampolas com 2 ml e cinco agulhas longas de 5,1 cm.

USO INTRAMUSCULAR USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml contém:

ferro III* 50 mg

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

* Na forma de complexo de ferripolimaltose.

1. INDICAÇÕES

Noripurum[®] intramuscular é indicado em:

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

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

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

Florio et al (1962) estudaram a eficácia do produto em resolver a anemia hipocrômica na infância em 24 crianças com idade entre 10 dias a 8 anos e peso corporal entre 2 e 25 kg. A escolha dos indivíduos foi realizada tendo como base os valores de hemoglobina, hemácias, hematócrito e, conseqüentemente, a quantidade de ferro presente no sangue e nos glóbulos vermelhos. A dose total de ferro a administrar foi calculada separadamente para cada indivíduo mediante uma fórmula desenvolvida e experimentalmente confirmada pelo Hausmann Research Laboratories, na qual se levaram em conta vários fatores, como o peso (kg) e a porcentagem de hemoglobina presente no sangue de cada criança. As injeções foram realizadas sempre na região glútea, no quadrante súpero-externo. Os autores relatam que os resultados obtidos demonstraram a eficácia da droga em restaurar ao normal as deficiências hematológicas estudadas. O sucesso do tratamento com a ferripolimaltose em todos os nossos pacientes mostrou que se trata de um preparado muito ativo, e a possibilidade de proporcionar bons resultados em pouco tempo é outro elemento a seu favor. Não se observaram fenômenos de intolerância local ou geral.

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

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

Relatam que vale a pena administrar ferro nos casos de anemia hipocrômica porque melhora a quantidade de hemoglobina e o valor do ferro sérico, resultados observados na maioria dos casos em que se administrou ferro, bem como em nenhum caso houve relatos de efeitos adversos secundários, como disfunção de fígado.

Kivivuori e cols. (1998) realizaram um estudo comparativo entre duas diferentes doses e meios de administração de ferro com rHuEPO em lactentes com baixo peso. Foram incluídas 41 crianças neste estudo randomizado, divididas em três grupos. Catorze crianças foram tratadas com rHuEPO (300 IU/kg três vezes por semana) e ferro oral (fumarato de ferro, 6 mg de ferro/kg por dia). Outras 14 crianças receberam a mesma dose de eritropoietina e ferro intramuscular (ferripolimaltose, apenas 12 mg/kg semanalmente). Treze pacientes foram tratadas com a mesma dose de ferro intramuscular, mas não receberam a eritropoietina. Após três semanas do período do estudo, as concentrações de hemoglobina e a contagem de reticulócitos nos dois grupos que receberam a eritropoietina foi superior àquela no grupo que não recebeu este tratamento ($P < 0,001$). A conclusão foi que o ferro oral parece ser capaz de satisfazer as necessidades de ferro na eritropoiese em lactentes de baixo peso tratados com eritropoietina.

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

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

Tampi (2000) descreveu um caso de uma mulher de 58 anos, obesa, com uma longa história de interações e deficiência de ferro intermitente, de etiologia desconhecida. Após 11 injeções semanais do complexo de ferripolimaltose (100 mg) avaliaram-se os níveis de ferritina, de hemoglobina e de volume corpuscular médio, concluindo-se que nos pacientes obesos se deve considerar a terapia de ferro por via parenteral inicialmente.

Louzada & Louzada (1971) estudaram 32 crianças (15 meninos e 17 meninas) com diagnóstico de anemia ferropriva que receberam tratamento ambulatorial com o complexo polimaltosado de ferro, sempre pela via intramuscular. Antes e depois do tratamento analisaram-se a contagem dos eritrócitos e reticulócitos e as determinações de hemoglobina e hematócrito. Concluíram que a administração do composto estudado (ferro hidroxipolimaltosado) pela via intramuscular proporcionou resultados clínicos considerados muito bom e que a tolerância à droga foi excelente em todos os casos.

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

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

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

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

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

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

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

Sawamura (1968) avaliou a administração intramuscular de ferro em 34 pacientes, dos quais 30 eram portadores de tuberculose pulmonar, dois eram portadores de câncer pulmonar e apenas um caso era portador de abscesso pulmonar e tumor do mediastino. A administração intramuscular de ferro aconteceu imediatamente após a cirurgia e a dose diária foi de 100 mg (uma ampola) por cinco a sete dias. O número de glóbulos vermelhos e os valores do hematócrito foram avaliados antes da cirurgia e após o tratamento completo com ferro. A taxa de eficácia foi de 88%. Não ocorreu nenhum evento adverso secundário em particular, como dor aguda, endurecimento ou inflamação na área em que ocorreu a injeção, distúrbios gastrointestinais ou alterações nas funções hepáticas. Concluiu que o medicamento tem efeito suficiente como tratamento da anemia hemorrágica resultante de procedimentos cirúrgicos.

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

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

Referências

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

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

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

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

Propriedades farmacodinâmicas

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

Propriedades farmacocinéticas

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

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

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

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

Dados de segurança pré-clínicos

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

Noripurum[®] intramuscular é contraindicado nos casos de:

- hipersensibilidade conhecida ao ferro ou aos complexos de ferro monossacarídeos e dissacarídeos;
- todas as anemias não ferropênicas, como por exemplo anemia hemolítica, anemia megaloblástica causada por deficiência de vitamina B12, distúrbios na eritropoiese, hipoplasia de medula, as anemias falciformes puras e as anemias associadas a infecções ou neoplasias;
- situações de sobrecarga férrica, como por exemplo hemocromatose, hemosiderose, distúrbios da utilização de ferro, como por exemplo anemia sídero-acrética, talassemia, anemias provocadas por chumbo, porfiria cutânea tardia;
- síndrome de Osler-Rendu-Weber (telangiectasia hemorrágica hereditária), poliartrite crônica, asma brônquica, fase aguda de infecção renal, hiperparatireoidismo não controlado, cirrose hepática descompensada, hepatite infecciosa;
- primeiro trimestre da gravidez;
- administração intravenosa.

Noripurum[®] intramuscular é contraindicado para aplicação endovenosa.

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

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Noripurum[®] intramuscular somente deve ser administrado quando a indicação da ferroterapia tiver sido confirmada por meio de investigação apropriada com exames laboratoriais (por ex. ferro sérico, ferritina sérica e/ou hemoglobina e/ou hematócrito e/ou contagem de eritrócitos e/ou hematimetria - VCM, HCM, CHCM).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gravidez e lactação

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

Não se recomenda o uso parenteral de compostos a base de ferro durante o primeiro trimestre de gestação. Durante os segundo e o terceiro trimestres, a administração deve ser feita com cautela.

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

Gravidez e lactação: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Este medicamento tem prazo de validade de 36 meses.

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

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

Noripurum® é uma solução marrom escura.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Cálculo da dose

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

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

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

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

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

Onde:

DHb = diferença entre a hemoglobina ideal para o sexo e a idade do paciente e a hemoglobina encontrada no exame laboratorial do paciente (em g/dl).

2,4 = 0,34% (porcentagem de ferro presente em cada molécula de hemoglobina) X 7% (volume percentual aproximado de sangue no organismo).

Valores médios normais de hemoglobina (Hb) desejáveis e reservas de ferro para os seguintes pesos aproximados:

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

Para determinação fácil e rápida do total necessário de ml ou de ampolas com 2 ml pode-se aplicar a seguinte tabela:

HEMOGLOBINA ATUAL DO PACIENTE	6,0 g/dl		7,5 g/dl		9,0 g/dl		10,5 g/dl	
	ml	Nº de ampolas com 2 ml	ml	Nº de ampolas com 2 ml	ml	Nº de ampolas com 2 ml	ml	Nº de ampolas com 2 ml
5	3	1,5	3	1,5	2	1	2	1
10	6	3	6	3	5	2,5	4	2
15	10	5	8	4,5	7	3,5	6	3
20	13	6,5	11	5,5	10	5	8	4
25	16	8	14	7	12	6	11	5,5
30	19	9,5	17	8,5	15	7,5	13	6,5
35	25	12,5	23	11,5	20	10	18	9
40	27	13,5	24	12	22	11	19	9,5
45	29	15	26	13	23	11,5	20	10
50	32	16	28	14	24	12	21	10,5
55	34	17	30	15	26	13	22	11
60	36	18	32	16	27	13,5	23	11,5
65	38	19	33	16,5	29	14,5	24	12
70	40	20	35	17,5	30	15	25	12,5
75	42	21	37	18,5	32	16	26	13
80	45	22,5	39	19,5	33	16,5	27	13,5
85	47	23,5	41	20,5	34	17	28	14
90	49	24,5	42	21,5	36	18	29	14,5

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

Posologia média recomendada

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

Dose diária máxima tolerada

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

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

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

Cuidados na administração

Noripurum® intramuscular não deve ser misturado com outros medicamentos.

As ampolas devem ser visualmente inspecionadas quanto à presença de sedimentos e danos antes de serem utilizadas. Somente aquelas livres de sedimento e que apresentem solução homogênea devem ser usadas. Uma vez aberta a ampola, a administração deve ser imediata.

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

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

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

Instruções para abertura da ampola

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

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

- 1- Segure a ampola com uma das mãos, deixando o ponto de ruptura azul voltado para fora. Deve-se ter cautela para que o produto não entre em contato com a roupa, pois causa manchas. (Fig.1)
- 2- Quebre a ampola pressionando com o polegar da outra mão a parte superior da ampola, fazendo uma flexão para trás com o dedo indicador. (Fig. 2)

(Fig.1)

(Fig.2)



Instruções para manipulação da agulha com dispositivo de segurança

Passo 1 – após o adequado procedimento de assepsia conecte a seringa à agulha. Pegando pela base da agulha, e não pelo dispositivo de segurança, empurre e rode a seringa no sentido horário;



Passo 2 – afaste o dispositivo de segurança da agulha, na direção do corpo da seringa e **no ângulo indicado**, antes de retirar a tampa da agulha. Proceda a injeção de acordo com a técnica estabelecida. (Nota: a posição de “bisel para cima” encontra-se orientada para a posição do dispositivo de segurança.);

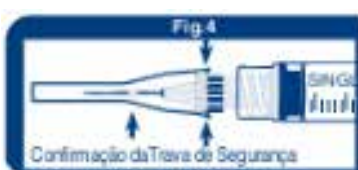


Passo 3 – depois do procedimento de injeção, **utilize a técnica de uma mão para ativação do mecanismo de segurança**, recorrendo a qualquer um dos três (3) métodos indicados abaixo:



A ativação é confirmada através de um “clique” audível e/ou tátil, e pode ser visualmente confirmada;

Passo 4 – confirme visualmente que o dispositivo de segurança se encontra completamente encaixado;



Passo 5 – coloque as agulhas e os materiais usados de acordo com as regras e os procedimentos do estabelecimento, bem como de acordo com os regulamentos locais e federais relativos a eliminação de objetos cortantes.

Técnica de aplicação intramuscular em "Z"

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

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



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



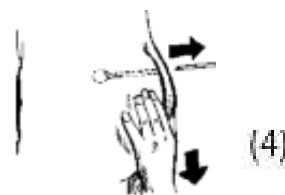
1. A injeção deve ser aplicada em um dos quadrantes superiores externos da região glútea, em direção perpendicular à asa ilíaca, evitando-se o trajeto nervoso.



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



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



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



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

Após a injeção, o paciente deve movimentar-se.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações mais frequentemente relatadas foram:

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

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

Veja tratamento no item “Precauções e Advertências”.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VigiMed, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Existem casos fatais por intoxicação com ferro parenteral. Até o momento não foram relatados casos de superdose com Noripurum[®] intramuscular. A dose que exceder a quantidade requerida para curar a deficiência de ferro pode causar hemossiderose.

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

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

No caso de superdose podem ocorrer sintomas tais como náusea, vômito, diarreia, gastralgia e letargia. Em casos graves podem-se esperar as seguintes situações: hiperglicemia, leucitose, acidose metabólica, hipotensão, taquicardia, convulsão e coma. Após 12 a 48 horas, existe a possibilidade da ocorrência de necrose tubular e de células hepáticas.

O tratamento da superdose deve ser iniciado com a administração de deferoxamina se os seguintes sinais e/ou sintomas ocorrerem dentro de 6 horas após a superdose: vômito, diarreia, glicemia > 150 mg/dl e leucitose importante > $15 \times 10^9/l$. Se o paciente não estiver em choque, devem-se administrar 1-2 g de deferoxamina (crianças: 20 mg/kg), por via intramuscular a cada 4 - 12 horas. Se o paciente estiver em choque, uma dose inicial de 1 g de deferoxamina deve ser administrada por infusão endovenosa na velocidade máxima de infusão de 15 mg/kg de peso corporal por hora. Em ambos os casos, a dose máxima de deferoxamina deve ser de 6 g a cada 24 horas em adultos e 180 mg/kg de peso corporal a cada 24 horas em crianças.

No caso de ocorrência de insuficiência renal haverá necessidade de hemodiálise, uma vez que o complexo deferoxamina-ferro (ferrioxamina) é eficazmente eliminado pela diálise.

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

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

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0099

Farm. Resp: Geraldo César M. de Castro

CRF-SP nº 23.860

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

Fabricado por:

BIPSO GmbH - Singen - Alemanha

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

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

CNPJ 60.397.775/0008-40

Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica

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



NOIM_0110_0420_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	0450358/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	06/06/2014	Todos – Adequação à RDC 47/09	VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 5 AMP VD INC X 2 ML + 5 AGU
10/07/2014	0549896/14-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2014	0549896/14-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/07/2014	Dizeres Legais	VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 5 AMP VD INC X 2 ML + 5 AGU
20/12/2016	2623245/16-6	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2016	2623245/16-6	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	20/12/2016	Identificação do medicamento 5. Advertências e Precauções 8. Posologia e Modo de Usar Dizeres Legais	VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 5 AMP VD INC X 2 ML + 5 AGU
04/05/2020	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2020	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/05/2020	9. Reações Adversas Dizeres legais	VPS	50 MG/ML SOL INJ IM CX 5 AMP VD INC X 2 ML + 5 AGU