FERINJECT®

Takeda Pharma Ltda.

Solução Injetável

50 mg/mL

ferinject®
carboximaltose férrica
50 mg/ml

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

USO INTRAVENOSO
USO ADULTO

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
A eficácia terapêutica de FERINJECT® foi avaliada em estudos clínicos randomizados, multicêntricos, abertos e comparativos, em população adulta com anemia ferropênica, incluindo pacientes com doença inflamatória intestinal[1], hemorragia uterina grave[2], anemia pós-parto[3-5], doença renal crônica sem diálise[6,8-10] ou em diálise[7,9,10]. Na maioria dos estudos, a eficácia de FERINJECT® em uma dose de ferro ≤1.000 mg administrada durante 15 minutos (doses subsequentes administradas em intervalos de uma semana) foi comparada com um regime posológico de seis a doze semanas de sulfato ferroso oral, equivalente a 65 mg de ferro três vezes ao dia[2,4-6] ou a 100 mg de ferro duas vezes ao dia[1-3].

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

FERINJECT® foi associado a uma resposta de ferritina sérica em proporções significativamente superiores ($p<0,0002$) às constatadas com sulfato ferroso, proporcionando aumentos rápidos e pronunciados dos níveis de ferritina sérica, com média[3-7] ou mediana[1] de 300-600 mcg/L na primeira ou segunda semana de tratamento. Embora esses níveis tenham apresentado algum declínio subsequente, permaneceram até o final do estudo cerca de 40-400 mcg/L acima dos níveis basais, tendo os pacientes recebido suas últimas doses de ferro durante a semana 2 ou 3[1,3-7]. Ao final da semana 12 (fim do estudo), a proporção de pacientes com resposta de ferritina (definida como níveis séricos de 50-800 mcg/L[3] ou 100-800 mcg/L[1]) foi maior no grupo tratado com FERINJECT® do que no tratado com ferro em pacientes com doença inflamatória intestinal (26,5% vs. 3,3%)[1] e com anemia pós-parto (77,7% vs. 32,6%)[3].
A saturação de transferrina apresentou aumento de 15-28% na semana 2[1,4-6] ou na semana 4[3] com o uso de FERINJECT® e de 10-17% com o sulfato ferroso[1,3-6]. Em todos os períodos de avaliação do estudo, as alterações da saturação de transferrina em relação ao basal foram significativamente mais elevadas ($p<0,001$) com FERINJECT® do que com sulfato ferroso.

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

foram significativamente maiores. Portanto, a carboximaltose férrica parenteral é uma opção de tratamento segura e eficaz para a anemia pós-parto / pós-cirurgia, com as vantagens de um período de tratamento menor, melhor adesão, normalização rápida dos estoques de ferro e menor incidência de eventos adversos gastrintestinais[3].

O tratamento com FERINJECT® em 459 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (classe II ou III do NYHA) e deficiência de ferro com ou sem anemia demonstrou melhora dos sintomas e da função renal de acordo com os resultados em um estudo multicêntrico, randomizado e comparativo com placebo FAIR-HF (**F**erinject® **A**ssessment in patients with **IR**on deficiency and chronic **H**eart **F**ailure). Dentre os pacientes que receberam FERINJECT®, 50% registraram melhora de acordo com a avaliação global do paciente, em comparação com 28% dos que receberam placebo. Nas semanas 4, 12 e 24 observou-se aumento da taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) com FERINJECT® *vs*. uma discreta redução da função renal no grupo placebo; ao final do estudo (semana 24), a eGFR aumentou no grupo FERINJECT® em média 3,2 mL/min/1,73 m^2 em relação ao basal enquanto se reduziu 0,6 mL/min/1,73 m^2 no grupo placebo (p=0,017). A resposta ao FERINJECT® foi independente do nível de comprometimento da função renal, do sexo, da idade, da gravidade da insuficiência cardíaca ou da presença de anemia ao início do estudo[11].

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

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

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

Em resumo, a introdução da carboximaltose férrica (FERINJECT®), que pode ser administrada mais rapidamente e em doses mais elevadas, proporciona uma nova dimensão à terapia intravenosa com ferro. A compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da anemia em várias situações clínicas, como por exemplo na doença renal crônica, nas doenças obstétricas, nos pacientes oncológicos submetidos a quimioterapia, em mulheres com menorragia e pacientes com doença inflamatória intestinal (DII), permite uma abordagem terapêutica com ferro intravenoso, reduzindo o número e o volume das transfusões sanguíneas[15].

Referências Bibliográficas:

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

5. **Van Wyck D, *et al***. *Obstet Gynecol* 2007;110(2 Pt 1):267-78.
6. **Qunibi W, *et al***. 45th Congress of the European Renal Association and the European Dialysis and Transplant Association; 2008 May 10-13; Stockholm.
7. **Schaefer R, *et al***. 45th Congress of the European Renal Association and the European Dialysis and Transplant Association; 2008 May 10-13; Stockholm.
8. **Tagboto S, *et al.*** *J Renal Care* 2009;35(1):18-23.
9. **Grimmelt A, *et al***: *Clin Nephrol* 2009;2:12509.
10. **Hörl W.** *Por J Nephrol Hypert* 2009;23(1):5-10.
11. **Anker S, *et al***. *N Eng J Med* 2009;361(25):2436-48.
12. **Evstatiev R, *et al.*** *Gastroenterology 2011*; 141(3):846-853.
13. **Steinmetz T *et al.*** *J Clin Oncol 29*: 2011 (suppl; abstr e19561)
14. **Muñoz M *et al***. *Nutr Hosp.* 2009;24:640-654.
15. **Gozzard D**. Drug Design, Development and Therapy 2011:5 51–60

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:
FERINJECT® solução para injeção/infusão é uma solução coloidal de carboximaltose férrica, contendo ferro estável na forma de um complexo de ferro não-dextrano com núcleo de hidróxido férrico polinuclear com um ligante de carboidrato. Por conta da elevada estabilidade do complexo, existe apenas uma quantidade muito pequena de ferro de ligação fraca (também chamado lábil ou ferro livre). A estrutura do núcleo da carboximaltose férrica é semelhante a da ferritina, a proteína fisiológica de armazenamento de ferro. Este complexo é destinado a fornecer de forma controlada ferro utilizável para o transporte férrico e armazenamento de proteínas no organismo (transferrina e ferritina, respectivamente).
A utilização de ^{59}Fe da carboximaltose férrica radiomarcada pelas células vermelhas variou de 91% a 99% em pacientes com deficiência de ferro e 61% a 84% em pacientes com anemia renal 24 dias pós-dose. O tratamento com Ferinject® em pacientes com anemia por deficiência de ferro desencadeou um claro aumento na contagem de reticulócitos indicando o aumento da maturação de células precursoras de eritrócitos à medida que o ferro se torna disponível. Os níveis séricos de ferritina aumentam para a faixa normal confirmando o reabastecimento de estoque de ferro.
Estudos clínicos demonstraram resposta hematológica e reposição dos estoques de ferro mais rápidos após a administração intravenosa do FERINJECT® do que com a administração de outros fármacos pela via oral.

Propriedades farmacocinéticas: Distribuição: após a administração de uma dose única de carboximaltose férrica de 100 a 1.000 mg de ferro em pacientes com anemia, os picos de concentração de ferro sérico foram entre 37 e 333 mcg/ml.
O volume de distribuição do compartimento central corresponde ao volume do plasma (aproximadamente 3L).
Um estudo de fase 1/2 foi também realizado para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de carboximaltose férrica intravenosa (10% ferro) administrada em injeção em bolus em pacientes com deficiência de ferro ou anemia por deficiência de ferro. Pacientes (n=31) receberam uma formulação de carboximaltose férrica contendo 10% ferro (carboximaltose férrica 10%) com doses variando entre 200 a 1.000 mg de ferro, de 100 mg de ferro/segundo. O volume médio de distribuição variou entre 2,3 e 3,2 L, correspondente ao volume do plasma. A meia-vida de eliminação terminal variou entre 7,2 e 10,5 horas, semelhante à formulação de carboximaltose férrica com 5% de ferro (7-12 horas).
Demonstrou-se por meio de tomografia por emissão de pósitrons (TEP), que ^{52}Fe de carboximaltose férrica marcada com ^{52}Fe/^{59}Fe foi distribuído rapidamente para o fígado, baço e medula óssea. Uma fase de distribuição de cerca de 25 minutos foi observado no fígado e baço enquanto, para a medula óssea, uma absorção rápida foi observada durante os primeiros 10 minutos, seguida por um influxo adicional a uma velocidade mais baixa, mas constante. ^{52}Fe foi rapidamente eliminado do sangue, e no final do período de observação (cerca de 8 horas), a maior parte da dose injetada foi distribuída na medula óssea. A utilização de ^{59}Fe pelos eritrócitos variou de 61% a 99%. Após 24 dias, os pacientes com anemia por deficiência de ferro mostraram utilização de ^{59}Fe entre 91% a 99%, e os pacientes com anemia renal mostraram utilização de ^{59}Fe de 61% para 84%.
Metabolismo: carboximaltose férrica é retida principalmente no sistema reticuloendotelial da medula óssea, fígado e baço.
Eliminação: o ferro da carboximaltose férrica é rapidamente eliminado do plasma, em um estudo a meia-vida terminal variou entre 7 e 12 horas e o tempo de residência médio variou entre 11 e 17 horas. A eliminação renal do ferro foi insignificante.

Dados pré-clínicos de segurança: os dados pré-clínicos baseados em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva e genotoxicidade não revelaram riscos especiais para

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

FERINJECT® **não** deve ser usado:

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Preparados intravenosos de ferro devem ser utilizados com precaução em caso de infecção aguda ou crônica, asma, eczema ou atopia. Recomenda-se interromper a administração de FERINJECT® em pacientes com bacteremia. Em pacientes com infecção crônica deve-se realizar uma avaliação do risco/benefício, considerando a supressão da eritropoiese decorrente de infecção crônica.
Devem-se tomar precauções para evitar o extravazamento venoso durante a administração, pois pode causar no local da injeção uma coloração amarronzada potencialmente de longa duração e irritação da pele. Caso ocorra, a administração deve ser descontinuada imediatamente.

FERINJECT® contém 0,24 mmol (ou 5,5 mg) de sódio por mililitro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no caso de pacientes em dieta com controle de sódio.
FERINJECT® contém no máximo 75 µg de alumínio por mililitro de solução não diluída. Isto deverá ser considerado no tratamento de pacientes submetidos a diálise.

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

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

Uso na gravidez e amamentação: os dados sobre a utilização de FERINJECT® em gestantes são limitados. Requer-se uma cuidadosa avaliação de risco/benefício antes da utilização durante a gestação ou durante a amamentação. FERINJECT® não deve ser utilizado durante a gestação, principalmente durante o primeiro trimestre a menos que seja claramente necessário. Dados de estudos em animais sugerem que o ferro liberado de FERINJECT® pode atravessar a barreira placentária, em quantidades controladas, e que a sua utilização durante a gestação pode influenciar o desenvolvimento esquelético do feto caso se administrem doses que causem intoxicação materna. Tratamento em animais grávidas com carboximaltose férrica, em doses maternas não tóxicas, não resultou em efeitos adversos nos embriões ou fetos.
Em muitos casos, a deficiência de ferro que ocorre no primeiro trimestre da gravidez pode ser tratada com ferro oral. Se o benefício do tratamento com FERINJECT® for considerado superior ao risco potencial para o feto, recomenda-se que o tratamento seja limitado ao segundo e terceiro trimestres.
Estudos clínicos mostraram que a transferência de ferro de FERINJECT® ao leite humano é insignificante (≤ 1%).
Dados sobre um número limitado em mulheres lactantes indicaram ser pouco provável que FERINJECT® ofereça riscos às crianças. Não existem dados do efeito de FERINJECT® sobre a fertilidade humana. A fertilidade não foi afetada após tratamento com FERINJECT® em estudos com animais.

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

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

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

Pacientes com doença renal crônica dependente de hemodiálise: Não exceder uma injeção de dose única máxima diária de 200 mg de ferro, pois não existem dados de segurança para pacientes que receberem doses únicas superiores a 200 mg de ferro.

Pacientes com insuficiência renal: Em pacientes com insuficiência renal e insuficiência cardíaca crônica, houve elevações de enzimas hepáticas, mas não foram levantadas preocupações gerais de segurança.

Pacientes com insuficiência hepática: Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática. A administração parenteral de ferro deve ser evitada em pacientes com disfunção hepática, em particular a pacientes com porfiria cutânea tardia, na qual a sobrecarga de ferro é um fator precipitante. Sabe-se que FERINJECT® pode levar a aumentos transitórios das enzimas hepáticas. É recomendado monitoramento cuidadoso dos níveis de ferro para evitar a sobrecarga de ferro.
A administração parenteral de ferro a pacientes com insuficiência hepática só deve ser realizada após cuidadosa avaliação de risco/benefício. Nesses casos, se o ferro for prescrito, a função hepática deve ser monitorada.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas: É improvável que o uso deste medicamento tenha qualquer efeito sobre a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas.

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto à temperatura ambiente (15ºC a 30ºC).
Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.
Após abertura do frasco-ampola deste medicamento ou seu preparo para uso, ele deve ser usado imediatamente.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.
FERINJECT® é apresentado como solução para injeção/infusão intravenosa, de cor marrom escura, não transparente.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

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

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

Nota: Em pacientes com peso corporal <35 kg, a dose cumulativa de ferro de 500 mg não deve ser excedida.
Em pacientes com sobrepeso, a determinação da necessidade de ferro assume a relação entre o peso corporal normal e o volume sanguíneo.
Para pacientes com valor de Hb ≥ 14 g/dL, deve-se administrar uma dose inicial de 500 mg de ferro e os parâmetros de ferro devem ser verificados antes de se repetir a dosagem.
Após a reposição, devem-se realizar avaliações periódicas para garantir que os níveis de ferro estejam corretos e se mantenham.

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

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

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

Modo de usar
FERINJECT® deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa: em injeção em bolus (não diluído), durante uma sessão de hemodiálise (não diluído, diretamente na linha venosa do dialisador) ou em infusão. Em caso de infusão, FERINJECT® deve ser diluído apenas em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V.
Nenhuma outra solução ou agente terapêutico para uso parenteral deve ser usado devido ao potencial para precipitação e/ou interações.

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

Nota: por razões de estabilidade, não são permitidas diluições em concentrações inferiores a 2 mg de ferro/mL.
Inspecionar os frascos visualmente quanto a sedimentos e avarias antes da administração do produto. Utilizar apenas se a solução estiver homogênea e sem sedimentos. Cada frasco-ampola de FERINJECT® destina-se a uma única utilização. Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais. Não se conhece a compatibilidade com recipientes que não sejam de polietileno ou de vidro.

FERINJECT® não deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todo medicamento, FERINJECT® pode causar eventos adversos, embora nem todos os pacientes os apresentem.
A reação adversa do medicamento mais comumente relatada é a náusea que ocorre em 2,9% dos pacientes.
As reações adversas relatadas em pacientes tratados com FERINJECT® (n=7391) de estudos clínicos estão descritas abaixo.

Reações comuns (≥ 1/100 e < 1/10): dor de cabeça, tontura, hipertensão, náusea, reação no local da aplicação (injeção/infusão)[1], hipofosfatemia e rubor.

Reações incomuns (≥ 1/1.000 e < 1/100): hipersensibilidade, parestesia, disgeusia, taquicardia, hipotensão, dispneia, vômitos, dispepsia, dor abdominal, constipação, diarreia, eritema, prurido, urticária, erupção cutânea[2], mialgia, dor nas costas e nas articulações, dor nas extremidades, espasmos musculares, febre, fadiga, dor torácica, edema periférico, dor,

calafrios, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama glutamil transferase, aumento de lactato desidrogenase sanguínea, aumento de fosfatase alcalina sanguínea e aumento da alanina aminotransferase.

Reações raras (≥ 1/10.000 e < 1/1.000): reação anafilactoide e mal-estar.

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

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

Efeitos colaterais de relatos espontâneos após o início da comercialização
Como parte do monitoramento contínuo de pós-comercialização de FERINJECT®, as seguintes reações adversas foram observadas:

Classe Sistema Órgão	**Termos Preferidos***
Distúrbios do Sistema Nervoso	Perda da consciência e vertigem
Distúrbios Psiquiátricos	Ansiedade
Distúrbios Cardiovasculares	Síncope, pré-síncope
Distúrbios da Pele e do Tecido Subcutâneo	Angioedema, dermatite, palidez e edema de face
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	Broncoespasmo
Distúrbios Gerais e no Local de Administração	Sintomas de gripe (febre mensurável acompanhada de tosse ou dor de garganta)

*Frequência desconhecida

Alterações laboratoriais:
As seguintes alterações laboratoriais foram observadas durante os estudos clínicos e suas frequências foram calculadas com base em medições observadas e não em reações adversas relatadas.

Muito comum (> 1/10): diminuição transitória de fosfatemia
Comum (≥1/100, <1/10): aumento de gama glutamil transferase
Incomum (≥1/1.000, <1/100): aumento da alanina aminotransferase, aumento da fosfatase alcalina, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da lactato desidrogenase sanguínea.

Atenção: Este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo quando indicado e utilizado corretamente podem ocorrer eventos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www8.anvisa.gov.br/notivisa/frmCadastro.asp, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

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

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

DIZERES LEGAIS
MS – 1.0639. 0262
Farm. Resp: Rafael de Santis
CRF-SP nº 55.728

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

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

FJEV_0715_0815_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**
29/05/2014	0428242/14-6	10461- ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2014	0428242/14-6	10461- ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	29/05/2014	Composição 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG/ML SOL INJ IV CX 1 AMP VD INC X 10 ML
15/01/2015	0036480/15-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2015	0036480/15-1	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/01/2015	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG/ML SOL INJ IV CX 1 AMP VD INC X 10 ML
25/08/2015	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2015	xxxxxxx/xx-x	10454 – ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	25/08/2015	1. INDICAÇÕES 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG/ML SOL INJ IV CX 1 AMP VD INC X 10 ML