

Ferrara[®]
(carboximaltose férrica)

Bula para o profissional de saúde

Solução para infusão

5 mg/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Ferrara®
carboximaltose férrica

APRESENTAÇÕES

Solução para infusão 5 mg/mL: embalagem contendo 1 bolsa plástica com 100 mL.

USO INTRAVENOSO

SISTEMA FECHADO – SOLUÇÃO PARA INFUSÃO INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada bolsa de 100 mL contém:

carboximaltose férrica* 1800 mg
excipientes*** q.s.p. 1 bolsa

*Cada 1800 mg de carboximaltose férrica contém 500 mg de ferro III.

Cada mL contém:

carboximaltose férrica** 18 mg
excipientes*** q.s.p. 1 mL

**Cada 18 mg de carboximaltose férrica contém 5 mg de ferro III.

***Excipientes: cloreto de sódio (0,8%), hidróxido de sódio (para ajuste de pH), ácido clorídrico (para ajuste de pH) e água para injetáveis.

Conteúdo eletrolítico:

cloreto 137 mEq/L
sódio 137 mEq/L
Osmolaridade 297 mOsm/L

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ferrara® (carboximaltose férrica) é indicado para o tratamento de anemia ferropriva (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 e segurança da carboximaltose férrica é reforçada por revisões sistemáticas e meta-análises publicadas entre 2014 a 2023, as quais incluíram os principais ECRs pivotais que avaliaram a CMF associada ou não à anemia ferropriva, indicando que esse medicamento melhora os parâmetros laboratoriais e clínicos relacionados à anemia com uma menor incidência de eventos adversos (EAS) gastrointestinais em comparação a outras formulações de administração por via oral (VO).

A meta-análise de dados individuais de pacientes por Anker *et al.* (2018) avaliou 839 pacientes com insuficiência cardíaca (IC) sistólica e deficiência de ferro, derivados de quatro ensaios clínicos randomizados. O tratamento com carboximaltose férrica intravenosa (CMF) reduziu significativamente as hospitalizações cardiovasculares recorrentes e a mortalidade cardiovascular, com razão de taxas de 0,59 (IC 95%: 0,40–0,88; $p = 0,009$). Também houve redução nas hospitalizações por IC recorrentes e mortalidade cardiovascular (razão de taxas 0,53; IC 95%: 0,33–0,86; $p = 0,011$) e nas hospitalizações cardiovasculares recorrentes com mortalidade por todas as causas (razão de taxas 0,60; IC 95%: 0,41–0,88; $p = 0,009$). Análises de tempo até o primeiro evento corroboraram esses resultados, embora com efeitos atenuados, sem aumento de eventos adversos. As principais limitações incluíram tamanho amostral moderado, número limitado de óbitos e follow-up curto nos estudos originais, além da heterogeneidade na contribuição dos ensaios (90% dos dados provenientes de FAIR-HF e CONFIRM-HF). Apesar disso, a CMF demonstrou benefício consistente na redução de hospitalizações recorrentes.¹

A revisão sistemática e meta-análise de rede de Rognoni *et al.* (2016) avaliou 21 ensaios clínicos randomizados com pacientes anêmicos por deficiência de ferro, demonstrando que a carboximaltose férrica (CMF) promoveu aumento significativo da hemoglobina em comparação ao gluconato férrico, placebo e ferro oral, embora a diferença em relação à sacarose de ferro não tenha sido estatisticamente significativa. No entanto, a análise enfrentou limitações importantes, como possível viés de seleção, heterogeneidade nos critérios de inclusão, desfechos avaliados, doses e duração do tratamento, além da impossibilidade de incluir a maioria dos estudos na meta-análise quantitativa, o que dificulta a comparação direta entre formulações de ferro, apesar de indicar a eficácia da CMF na correção da anemia ferropriva.²

A revisão sistemática de Gurusamy et al. (2014) avaliou 21 ensaios clínicos randomizados com 4.745 adultos anêmicos sem doença renal crônica, incluindo cinco estudos com carboximaltose férrica (CMF). Os resultados indicaram que o ferro parenteral, incluindo CMF, foi superior ao ferro oral na elevação dos níveis de hemoglobina e na redução da necessidade de transfusões sanguíneas, embora a qualidade da evidência fosse muito baixa. Não foram observadas diferenças significativas em mortalidade, qualidade de vida ou eventos adversos graves entre as formas de ferro, e reações alérgicas graves ao ferro parenteral foram raras. As principais limitações apontadas foram o alto risco de viés nos estudos incluídos, especialmente relacionado à fonte de financiamento nos estudos com CMF. Assim, apesar das limitações, o ferro parenteral mostrou-se mais eficaz e seguro que o ferro oral para o tratamento da anemia por deficiência de ferro nessa população.³

Glaspie e cols. (2020) incluiu 19 ECRs (total de 40 artigos) para avaliação da ocorrência do hiperfosfatemia, EA associado à reposição de ferro IV. Dentre os ECRs incluídos, 18 foram com CMF. Como principais resultados dessa revisão foi reportada uma ampla gama de taxas de hipofosfatemia associadas a terapias intravenosas (IV) com ferro. Especificamente, as taxas variaram de 0,0% a 92,1% para carboximaltose férrica, 0,0% a 40,0% para sacarose férrica, 0,4% para ferumoxitol e 0,0% para dextrana férrica de baixo peso molecular.⁴

A revisão sistemática e meta-análise de segurança realizada por Schaefer e cols. (2021), a qual incluiu 42 ensaios clínicos, a frequência e gravidade de hipofosfatemia derivada da reposição de ferro também foi reportada. Assim como na revisão de Glaspie e cols, Schaefer e cols demonstraram grande variação na frequência prevalência de hipofosfatemia reportadas entre os estudos que examinados. O tratamento com CMF apresentou consistentemente valores mais altos de hipofosfatemia, variando de 0,0% a 92,1%. Outros tratamentos, como sacarose férrica, ferumoxitol e ferro dextrano de baixo peso molecular, apresentaram taxas mais baixas. Porém, os autores destacam que houve inconsistência significativa na forma como os estudos relataram os níveis séricos de fosfato, definiram a hipofosfatemia e conduziram o monitoramento do fosfato, sem fornecer a metodologia ou definições claras. A revisão sugere que os ensaios clínicos atuais podem subestimar a prevalência e as consequências da hipofosfatemia devido à monitorização e aos relatórios inconsistentes.⁵

Com relação ao uso da CMF em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), Ponikowski e cols (2023), em uma recente meta-análise avaliaram os desfechos combinados de eficácia e segurança incluindo dados de pacientes individuais com deficiência de ferro. Nessa meta-análise foram incluídos pacientes de três ECRs pivotais com pacientes com IC crônica ou aguda e deficiência de ferro [AFFIRM-HF (Ponikowski e cols, 2020), CONFIRM-AHF (Ponikowski e cols, 2015) e HEART-FID (Mentz e cols 2023)] e foram avaliados desfechos combinados de morte e hospitalizações por IC ou CV comparando a CMF (n=2241) com placebo (n=2234). Os dados demonstraram que as incidências gerais de Eventos Adversos Emergentes do Tratamento (EAETs) graves que levaram à morte e EAETs graves que levaram à descontinuação do medicamento em estudo foram semelhantes nos grupos entre os dois grupos. Nenhuma morte foi considerada relacionada ao tratamento. As taxas de infecções graves emergentes do tratamento por 100 pacientes-ano foram de 9,9 para CMF e 9,6 para o placebo, também sem diferença entre os grupos.^{6,7,8,9}

A eficácia e segurança da carboximaltose férrica (CMF) estão amplamente respaldadas que incluíram os principais ensaios clínicos randomizados (ECRs) pivotais. Esses estudos demonstram que a CMF melhora significativamente os parâmetros hematológicos e clínicos relacionados à anemia ferropriva, especialmente em pacientes com insuficiência cardíaca, reduzindo hospitalizações cardiovasculares recorrentes e mortalidade, sem aumento significativo de eventos adversos graves.

Referências Bibliográficas

1. Anker SD, Kirwan BA, van Veldhuisen DJ, Filippatos G, Comin-Colet J, Ruschitzka F, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(1):125-133.
2. Rognoni C, Venturini S, Mereaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose and Other Formulations in Iron-Deficient Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin Drug Investig.* 2016;36(3):177-94.
3. Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, Anker SD, Richards T. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 ;2014(12):CD010640.
4. Glaspie JA, Lim-Watson MZ, Libre MA, Karkare SS, Hadker N, Bajic-Lucas A *et al.* Hypophosphatemia associated with intravenous iron therapies for iron deficiency anemia: a systematic literature review. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2020; 245-59.
5. Schaefer B, Tobiasch M, Viveiros A, Tilg H, Kennedy NA, Wolf M, *et al.* Hypophosphataemia after treatment of iron deficiency with intravenous ferric carboxymaltose or iron isomaltoside-a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(5):2256-2273.
6. Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, Butler J, Khan MS, van Veldhuisen DJ, *et al.* Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2023;44(48):5077-5091
7. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, McDonagh T, Dorobantu M, Drozd J, *et al*; AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10266):1895-1904.
8. Ponikowski P, Filippatos G, Colet JC, Willenheimer R, Dickstein K, Lüscher T *et al*; FAIR-HF Trial Investigators. The impact of intravenous ferric carboxymaltose on renal function: an analysis of the FAIR-HF study. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(3):329-39.

9. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, Butler J, De Pasquale CG, Ezekowitz JA, *et al*; HEART-FID Investigators. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2023;389(11):975-986.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

Ferrara® (carboximaltose férrica) solução para infusão é uma solução coloidal 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 à da ferritina, a proteína fisiológica de armazenamento de ferro. Este complexo é destinado a fornecer de forma controlada ferro utilizável para o transporte férrico e armazenamento de proteínas no organismo (transferrina e ferritina, respectivamente).

A utilização de ⁵⁹Fe de 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 carboximaltose férrica 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 de carboximaltose férrica do que com a administração de outros fármacos pela via oral.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção: Não aplicável.

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

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

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

Demonstrou-se por meio de tomografia por emissão de pósitrons (TEP), que ⁵²Fe de carboximaltose férrica marcada com ⁵²Fe/⁵⁹Fe foi distribuído rapidamente para o fígado, baço e medula óssea. Uma fase de distribuição de cerca de 25 minutos foi observada no fígado e baço enquanto, para a medula óssea, uma absorção rápida foi observada durante os primeiros 10 minutos, seguida por um influxo adicional a uma velocidade mais baixa, mas constante. ⁵²Fe 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 ⁵⁹Fe pelos eritrócitos variou de 61% a 99%. Após 24 dias, os pacientes com anemia por deficiência de ferro mostraram utilização de ⁵⁹Fe entre 91% a 99%, e os pacientes com anemia renal mostraram utilização de ⁵⁹Fe 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 carboximaltose férrica atravessa a barreira placentária e é excretado no leite em quantidades limitadas e controladas. Em estudos de toxicologia reprodutiva com animais repletos de ferro, carboximaltose férrica foi associada 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 carboximaltose férrica. Os dados em animais demonstram que carboximaltose férrica não apresenta reação cruzada com anticorpos anti-dextrano e não parecem possuir potencial sensibilizante. Carboximaltose férrica não foi genotóxica em ensaios de mutação genética (ensaios *in vitro* bacterianos e de células de linfoma de camundongos) e de dano cromossômico (ensaios *in vitro* de linfócitos humanos e *in vivo* do micronúcleo do rato).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento não deve ser usado:

- Por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao complexo de Ferrara® (carboximaltose férrica) ou a qualquer dos excipientes da formulação;
- Por pacientes com qualquer tipo de anemia não causada por deficiência de ferro (não-ferropênica), por exemplo outra anemia microcítica;

- Nas situações de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização do ferro.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de Hipersensibilidade

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

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

Osteomalácia Hipofosfatêmica

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

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

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

Infecções

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

Extravasamento

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

Uso em crianças

A carboximaltose férrica não foi estudada em crianças e, portanto, não é recomendada para estas. Os dados do uso de Ferrara® (carboximaltose férrica) em crianças são limitados.

Uso em idosos

A carboximaltose férrica foi administrada em mais de 2000 idosos (≥ 65 anos) de acordo com a posologia aprovada: injeção/infusão ≤ 1.000 mg de ferro, não mais do que uma vez na semana (estudos de doença renal crônica não-dependente de diálise, doença inflamatória do intestino e insuficiência cardíaca crônica) ou como injeção em *bolus* de ≤ 200 mg de ferro, não mais que 3 vezes por semana (estudos de doença renal crônica dependente de diálise e insuficiência cardíaca crônica). Não se requerem cuidados especiais para administração intravenosa de Ferrara® (carboximaltose férrica) 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 recebam doses únicas superiores a 200 mg de ferro.

Pacientes com insuficiência renal e cardíaca

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

hepática. Sabe-se que carboximaltose férrica pode levar a aumentos transitórios das enzimas hepáticas. A administração parenteral de ferro a pacientes com insuficiência hepática só deve ser realizada após cuidadosa avaliação de risco/benefício. Nesses casos, se o ferro for prescrito, a função hepática deve ser monitorada.

Uso na gravidez e amamentação

Os dados sobre a utilização de carboximaltose férrica em gestantes são limitados. Requer-se uma cuidadosa avaliação de risco/benefício antes da utilização durante a gestação ou durante a amamentação. Este medicamento 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 da carboximaltose férrica pode atravessar a barreira placentária, em quantidades controladas, e que a sua utilização durante a gestação pode influenciar o desenvolvimento esquelético do feto caso se administrem doses que causem intoxicação materna. Estudos em animais não indicam efeitos nocivos direta ou indiretamente em relação à toxicidade reprodutiva.

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

Em muitos casos, a deficiência de ferro que ocorre no primeiro trimestre da gravidez pode ser tratada com ferro oral. Se o benefício do tratamento com este medicamento 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 da carboximaltose férrica ao leite humano é insignificante ($\leq 1\%$). Dados sobre um número limitado em mulheres lactantes indicaram ser pouco provável que este medicamento ofereça riscos às crianças.

Categoria B de risco na gravidez

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

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Não existem dados do efeito de Ferrara® (carboximaltose férrica) sobre a fertilidade humana. A fertilidade não foi afetada após tratamento com Ferrara® (carboximaltose férrica) em estudos com animais.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Não administrar 200 mL (1.000 mg de ferro) como infusão mais de uma vez por semana.

Este medicamento contém 320 mg de sódio/bolsa, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes hipertensos ou em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Assim como todas as apresentações à base de ferro para uso parenteral, este medicamento 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 Ferrara® (carboximaltose férrica).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15°C a 30°C).

O prazo de validade deste medicamento é de 36 meses a partir da data de fabricação.

Após retirada da bolsa do invólucro de alumínio, o medicamento 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.

Características do produto: solução límpida, de coloração marrom avermelhado.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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 Ferrara® (carboximaltose férrica) 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 Ferrara® (carboximaltose férrica) não deve exceder 1.000 mg de ferro (200 mL) por dia ou 20 mg de ferro (4 mL) por quilo de peso corpóreo. Não administrar 1.000 mg de ferro (200 mL) mais de uma vez por semana.

Infusão intravenosa: Ferrara® (carboximaltose férrica) deve ser administrada por infusão intravenosa até uma dose única máxima de 1.000 mg de ferro (200 mL).

Modo de usar

Este medicamento deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa em infusão. Deve-se respeitar o tempo mínimo de infusão de pelos 6 minutos para cada bolsa. Este medicamento é uma solução pronta para uso e não deve ser diluído. Não se deve adicionar nenhum outro medicamento à bolsa de Ferrara® (carboximaltose férrica).

Inspecionar as bolsas visualmente quanto a sedimentos e avarias antes da administração do produto. Utilizar apenas se a solução estiver homogênea e sem sedimentos. Cada bolsa de Ferrara® (carboximaltose férrica) destina-se a uma única utilização. Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais.

Não perfurar a embalagem, pois há comprometimento da esterilidade do produto e risco de contaminação.

Os medicamentos parenterais devem ser inspecionados visualmente antes da administração. Antes de ser administrado, inspecionar o produto visualmente observando a presença de partículas, turvação, filamentos na solução, fissuras ou violações na embalagem primária. Ao retirar o lacre, antes da inserção do equipo, comprimir a embalagem primária com firmeza observando se ela está íntegra. Em caso de ruptura ou vazamentos, não utilizar. Após aberto, usar imediatamente devido caráter estéril do medicamento. Não administrar a menos que a solução esteja límpida e a bolsa não esteja danificada.

Para remoção da bolsa do envoltório, abra o envoltório externo/invólucro no entalhe e remova a bolsa com a solução.

Se após administração houver quantidade remanescente do produto, descarte a porção não utilizada.

Use técnica asséptica. A garantia das condições assépticas é de inteira responsabilidade do profissional de saúde/instituição.

Para abrir a embalagem: Verificar se existem vazamentos mínimos comprimindo a embalagem primária com firmeza. Se for observado vazamento de solução, descartar a embalagem, pois a sua esterilidade pode estar comprometida. No preparo e administração das Soluções Parenterais (SP), devem ser seguidas as recomendações da Comissão de Controle de Infecção em Serviços de Saúde quanto a:

- Desinfecção do ambiente e de superfícies, higienização das mãos, uso de EPIs e,
- Desinfecção da bolsa, ponto de aspiração do medicamento e conexão da linha de infusão.

Pequenas gotículas entre a bolsa e o invólucro (envoltório externo) podem estar presentes e é característico do produto e processo produtivo. Alguma opacidade do plástico da bolsa pode ser observada devido ao processo de esterilização. Isto é normal e não afeta a qualidade ou segurança da solução. A opacidade irá diminuir gradualmente.

1. Abra o envoltório externo e remova a bolsa com a solução.
2. Verifique se há algum vazamento minúsculo, apertando firmemente a bolsa interna. Se encontrar vazamentos descarte a solução, pois a esterilidade pode estar comprometida.
3. Não use se a solução estiver turva ou se houver algum precipitado.
4. Use equipo estéril.

Não use as bolsas flexíveis em conexões em série. Esse tipo de uso pode resultar em embolia gasosa devido ao fato de que ar residual pode ser aspirado da embalagem primária antes que o líquido da embalagem secundária tenha terminado.

Preparação para a administração:

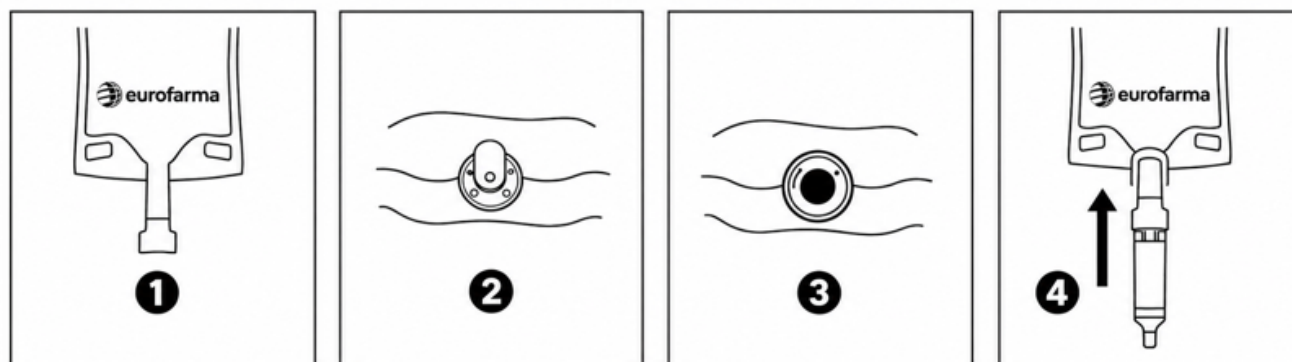
1. Feche a válvula que controla o fluxo no equipo.
2. Remova o lacre da tampa de um dos conectores na parte inferior da bolsa.
3. Insira o pino do equipo no orifício do conector com um movimento de torção, até que o pino esteja firmemente encaixado.
4. Suspenda a bolsa pelo gancho.
5. Aperte e solte a câmara de gotejamento para estabelecer um nível adequado de líquido na câmara, durante a infusão de Ferrara® (carboximaltose férrica) 5 mg/mL solução para infusão.
6. Abra a válvula que controla o fluxo para expelir o ar do equipo. Feche a válvula.
7. Regule a velocidade de administração usando a válvula que controla o fluxo.

NOTA 1: Veja instruções completas na embalagem do equipo.

NOTA 2: Não é recomendada a adição de outros medicamentos.

O elastômero (tampa de borracha) é isento de látex e PVC.

MED FLEX® Bolsa - Sistema Fechado



INSTRUÇÕES IMPORTANTES PARA A MANIPULAÇÃO DAS EMBALAGENS EM SISTEMA FECHADO MED FLEX® - SISTEMA FECHADO / Embalagem isenta de PVC/DEHP - Elastômero isento de Látex.

1. A bolsa possui um ponto que pode ser utilizado para a inserção do conector.
2. No ponto, há um lacre de polipropileno que precisa ser removido. Remover o lacre somente no momento do uso.
3. Após a remoção do lacre, há um disco de elastômero protetor que lacra o contato da solução com o ambiente externo.
4. Introduzir o conector no elastômero até conectá-lo totalmente. A conexão resultante deve ser firme e segura.

Este medicamento não deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todo medicamento, Ferrara® (carboximaltose férrica) pode causar eventos adversos, embora nem todos os pacientes os apresentem. A reação adversa do medicamento mais comumente relatada é a náusea que ocorre em 3,2% dos pacientes seguida de reações no local da aplicação (injeção/infusão), hipofosfatemia, cefaleia, rubor, tontura e hipertensão. Reações no local de aplicação (injeção/ infusão) compreendem várias reações adversas as quais individualmente são ou incomuns ou raras.

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

Classe de Sistema de Órgãos	Comum ($> 1/100, \leq 1/10$)	Incomum ($> 1/1.000, \leq 1/100$)	Rara ($> 1/10.000, \leq 1/1.000$)	Frequência desconhecida
Distúrbios do sistema imune	-	Hipersensibilidade	Reações anafiláticas	-
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Hipofosfatemia ¹	-	-	-
Transtornos psiquiátricos	-	-	Ansiedade ³	-
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tontura	Disgeusia, parestesia	-	Perda de consciência ²
Distúrbios cardíacos	-	Taquicardia	-	-
Distúrbios vasculares	Rubor, hipertensão	Hipotensão	Pré-síncope ³ , síncope ³	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos	-	Dispneia	Broncoespasmo ³	-
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Dor abdominal, vômitos, constipação, diarreia, dispepsia	-	-
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	-	Erupção cutânea ⁴ , prurido, urticária, eritema	Angioedema ³ , descoloração de pele à distância ³ , palidez ³	Dermatite ² , edema facial ²
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	-	Artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor nas costas, espasmos musculares	-	Osteomalácia hipofosfatemica ²
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Reações no local da aplicação (injeção/infusão) ⁵	Febre, fadiga, calafrios, dor torácica, edema periférico, dor, mal-estar	Doença semelhante à gripe ³	-
Laboratoriais	-	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da lactato desidrogenase sanguínea	-	-

¹ Com base nos achados laboratoriais

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

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

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

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

⁶ Início pode variar de algumas horas a vários dias.

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

10. SUPERDOSE

Carboximaltose férrica apresenta baixa toxicidade e é bem tolerado. O risco de superdose acidental é mínimo. A administração de Ferrara® (carboximaltose férrica) 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

Registro: 1.0043.1579

Produzido por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Presidente Castelo Branco, 1.385 – Ribeirão Preto – SP

Registrado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A.

Av. Vereador José Diniz, 3.465 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.190.096/0001-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 04/05/2026.



CENTRAL DE ATENDIMENTO
www.eurofarma.com
euroatende@eurofarma.com
0800-704-3876



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 do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
-	-	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Inclusão inicial de texto de bula	VPS	5 mg/mL Solução infusão