

Bula do profissional da saúde

NORIPURUM® FÓLICO

(ferripolimaltose 100 mg + ácido fólico 0,35 mg)

Comprimidos Mastigáveis

Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NORIPURUM[®] FÓLICO

ferripolimaltose, ácido fólico

APRESENTAÇÕES

Comprimido mastigável de 100 mg (ferro III) + 0,35 mg (ácido fólico). Embalagens com 10 e 30 comprimidos mastigáveis.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido mastigável contém 363,70 mg de ferripolimaltose (que equivale a 100 mg de ferro III) e 0,35 mg ácido fólico. Excipientes: ciclamato de sódio, vanilina, talco, macrogol, aroma de chocolate, manitol, pó de cacau, celulose microcristalina e povidona.

1. INDICAÇÕES

NORIPURUM FÓLICO é indicado:

- em anemias ferro e folicoprivas;
- em profilaxia e tratamento das anemias da gravidez, do puerpério e no período de amamentação, caracterizadas por ferropenia e hipofolinemia;
- em anemias ferropênicas graves, pós-hemorrágicas, pós-resssecção gástrica, pós-parto e pós-operatórias;
- no pré-operatório de pacientes anêmicos;
- em anemia hipocrômica essencial, cloroanemia aquilica, anemias alimentares qualitativas e quantitativas;
- como adjuvante no tratamento da subnutrição.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de ferripolimaltose mais ácido fólico na prevenção e no tratamento da anemia por deficiência de ferro durante a gravidez foi demonstrada em diferentes estudos clínicos controlados, conduzidos em mulheres grávidas com ou sem deficiência de ferro [1,2,3,4]. O complexo ferripolimaltose mais ácido fólico foi também estudado em mulheres anêmicas não grávidas [7] e em mulheres lactantes [5].

Complexo ferripolimaltose mais ácido fólico comparado com formulações padrão de ferro (II) mais ácido fólico

Em um estudo que incluiu 90 mulheres grávidas não anêmicas (do terceiro ao quinto mês de gravidez), Geisser *et al* compararam ferripolimaltose mais ácido fólico (100 mg de ferro, 350 mcg de ácido fólico) com dois diferentes preparados de ferro mais ácido fólico: sulfato ferroso (105 mg de ferro) mais 305 mcg de ácido fólico e 500 mg de vitamina C, e fumarato ferroso (100 mg de ferro), mais 300 mcg de ácido fólico e 300 mcg de cianocobalamina [1]. Os indivíduos receberam 100 mg de ferro (mais ácido fólico) por dia durante oito semanas. No final do tratamento, não se observaram diferenças significativas entre os grupos de tratamento quanto a Hb, hematócrito, volume corpuscular médio (MCV) ou ferritina sérica. Os níveis de Hb mantiveram-se em todos os três grupos de tratamento e os níveis de folato revelaram aumento da absorção de folato em todos os três preparados.

Em outro estudo, em gestantes não anêmicas, o efeito da suplementação diária com ferripolimaltose mais ácido fólico sobre os níveis de Hb e peroxidação lipídica foi comparado ao da suplementação diária ou semanal com sulfato ferroso mais ácido fólico [4]. Noventa mulheres grávidas com 14 a 18 semanas de gestação foram divididas aleatoriamente em três grupos e tratadas até o parto: o grupo I recebeu diariamente sulfato ferroso e ácido fólico (100 mg de ferro / 500 mcg de ácido fólico por dia), o grupo II recebeu semanalmente sulfato ferroso e ácido fólico (200 mg de ferro / 1000 mcg de ácido fólico por semana) e o grupo III recebeu diariamente ferripolimaltose mais ácido fólico (100 mg de ferro / 350 mcg de ácido fólico por dia). Nos grupos I e III, os níveis de Hb se mantiveram, enquanto no grupo II caíram ligeiramente (-3,9 g/l, $p = 0,004$); o MCV diminuiu ligeiramente em todos os três grupos ($p \leq 0,09$). A peroxidação lipídica foi medida com base no nível de ácido tiobarbitúrico (TBARS), que aumenta com o aumento da peroxidação, e de glutathiona, que diminui com o aumento da produção de peróxidos lipídicos. Considerando que o tratamento com sulfato ferroso / ácido fólico diário resultou em aumento significativo de TBARS (0,61 mmol/l, $p = 0,000$), o tratamento diário com a ferripolimaltose mais ácido fólico (0,007 mmol/l, $p = 0,519$) ou semanal com sulfato ferroso / ácido fólico (0,02 mmol/l, $p = 0,096$) não. A glutathiona não se alterou significativamente em nenhum dos grupos. Não houve diferença significativa entre os três grupos na incidência de complicações da gestação ou dos resultados neonatais.

Complexo ferripolimaltose mais ácido fólico comparado com formulações padrão de ferro (II)

A eficácia de ferripolimaltose mais ácido fólico foi comparada com a de sulfato ferroso no tratamento de anemia por deficiência de ferro (Hb 90-110 g/l) em 39 mulheres grávidas durante o terceiro trimestre [2]. As pacientes foram

alocadas aleatoriamente para receber por 30 dias comprimidos de sulfato ferroso na dose de 210 mg de ferro por dia (n = 18) ou ferripolimaltose mais ácido fólico, 100 mg de ferro por dia, (n = 19). Ao final do estudo, a Hb aumentou 16,2 g/l (p <0,05) e 21,6 g/l (p <0,05) respectivamente nos grupos tratados com sulfato ferroso e com ferripolimaltose mais ácido fólico. A diferença entre os grupos de tratamento não foi significativa (p>0,05). A ferritina dos glóbulos vermelhos e a saturação da transferrina também melhorou em ambos os grupos de tratamento. Os níveis séricos de ferritina caíram em dois grupos, mas permaneceram dentro da escala normal. A diminuição da ferritina foi significativamente maior no grupo de sulfato ferroso (p<0,05). Eventos adversos, incluindo náuseas e constipação, foram relatados apenas no grupo tratado com sulfato ferroso.

Reddy *et al*, 2001 compararam ferripolimaltose mais ácido fólico com fumarato ferroso em 100 crianças anêmicas (Hb <100g/l) do sexo feminino (não grávidas) [7]. Administrou-se diariamente ferripolimaltose mais ácido fólico (100 mg de ferro) durante 3 meses. Os níveis de hemoglobina aumentaram em ambos os grupos de tratamento (59,4 g/l com ferripolimaltose mais ácido fólico, 39,5 g/l com fumarato ferroso), embora o aumento tenha sido significativamente maior no grupo tratado com ferripolimaltose mais ácido fólico. Houve relatos de eventos adversos por 56% (28/50) do grupo tratado com fumarato ferroso de por 14% (7/50) do grupo tratado com ferripolimaltose mais ácido fólico. Os eventos adversos mais comuns foram intolerância gastrointestinal, diarreia e prisão de ventre no grupo tratado com fumarato ferroso e intolerância gastrointestinal e diarreia no grupo tratado com ferripolimaltose mais ácido fólico. A eficácia e a tolerabilidade de ferripolimaltose mais ácido fólico também foram demonstrada em pacientes idosos (60 a 75 anos) com anemia por deficiência de ferro [8].

Complexo ferripolimaltose mais ácido fólico oral versus sacarato de hidróxido férrico mais ácido fólico intravenoso

Al *et al*, 2005 [3] compararam o tratamento oral de ferro com ferripolimaltose (acrescida de um suplemento de ácido fólico) com terapia com ferro intravenoso à base de sacarato de hidróxido férrico (mais um suplemento de ácido fólico) em 90 mulheres grávidas com anemia por deficiência de ferro (Hb: 80-105 g/l; ferritina <13 mcg/l). No grupo tratado com ferripolimaltose oral (n = 45) administraram-se aos pacientes 300 mg de ferro mais 500 mcg de ácido fólico por dia. No grupo tratado com medicação intravenosa (n = 45), as doses foram calculadas com base nos níveis reais de Hb das pacientes, em seu peso corpóreo e no nível de Hb alvo (110 g/l). A dose média administrada foi de 600 mg de ferro. No início do tratamento, todas as pacientes estavam em seu terceiro trimestre. Ambos os grupos apresentaram aumento significativo dos níveis de hemoglobina durante o estudo, embora em qualquer momento do período de medição os aumentos fossem significativamente maiores no grupo intravenoso do que no grupo tratado com ferripolimaltose oral. Na semana 4, os níveis de Hb alvo (110 g/l) foram atingidos por 20% das pacientes (n = 9) tratadas com ferripolimaltose oral e por 62,2% das pacientes (n = 28) tratadas com ferro endovenoso (p <0,001 entre os grupos). No parto, os níveis de Hb alvo foram alcançados por 62,2% (n = 28) das pacientes tratadas com ferripolimaltose e por 95,6% (n = 43) das tratadas por via intravenosa (p <0,001 entre os grupos). Os níveis de ferritina aumentaram em ambos os grupos de tratamento, mas aumentaram mais rapidamente e foram significativamente maiores no grupo de ferro intravenoso. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, embora a incidência de sintomas gastrointestinais fosse maior no grupo tratado com ferripolimaltose oral do que no grupo de ferro intravenoso.

Complexo ferripolimaltose mais ácido fólico em lactantes

Em um estudo, 14 mães lactantes com anemia por deficiência de ferro leve entre 7 e 12 semanas após o parto foram tratadas com ferripolimaltose mais ácido fólico na dose de 300 mg de ferro por dia, tendo a anemia se reduzido à metade depois de 2,5 a 3 meses de tratamento [5]. Adicionalmente, sete lactentes foram tratados com ferripolimaltose sem ácido fólico. De 3,5 a 4 meses após o tratamento, os parâmetros hematológicos das mães aumentaram para dentro da faixa normal (por exemplo Hb: 91 a 121 g/l; ferritina sérica: 6 a 34 mcg/l) e os níveis de ferro e lactoferrina medidos no leite materno aumentaram. Os índices de glóbulos vermelhos também melhoraram nos lactentes, com aumento da hemoglobina de 114,1 para 124,3 g/l.

Os efeitos preventivos da ferripolimaltose em lactentes e mães tratadas com ferripolimaltose foram semelhantes aos descritos no estudo de Malikova e Rassadina [6].

Referências bibliográficas:

- 1 **Geisser P, Hohl H, Müller A.** Clinical efficacy of three different iron preparations in pregnant women (Translated by PharmaPart AG, June 20, 2002). Schweiz Apoth Ztg. 1987 Jul;125(14):1-5.
- 2 **Shilina EA, Breusenko LE, Shalina PI.** Comparison of the efficacy of the use of different iron preparations in pregnant women with iron- deficiency anaemia in the third trimester. Moscow, Russia: Department of Obstetrics and Gynaecology of the Paediatric Faculty of the Russian State Medical University, Moscow; 2001.
- 3 **Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A.** Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy. A randomized trial. Obstetr Gynecol. 2005;106(6):1335-40.
- 4 **Bhatla N, Kaul N, Lal N, Kriplani A, Agarwal N, Saxena R, et al.** Comparison of effect of daily versus weekly iron supplementation during pregnancy on lipid peroxidation. J Obstet Gynaecol Res. 2009;35(3):438-45.
- 5 **Soboleva MK.** Iron-deficiency anaemia in children and breast-feeding mothers and its treatment and prophylaxis with Maltofer and Maltofer- Fol (Translated). Peditria. 2001;6:1-11.
- 6 **Malikova GB, Rassadina MV.** The effect of the anti-anaemic drug Maltofer on iron metabolism indices in breast-

feeding mothers and their breast-fed infants (Translated). *Pediatrics*. 2005;4.

7 **Reddy PSN, Adsul BB, Gandewar K, Korde KM, Desai A.** Evaluation of efficacy and safety of iron polymaltose complex and folic acid (Mumfer) vs iron formulation (ferrous fumarate) in female patients with anaemia. *Drug Trial Report*. p. 154-5.

8 **Bogdanova OM, Pashenko IG.** Comparative evaluation of efficacy of iron salt and hydroxide polymaltose iron complex in elderly patients with iron deficiency anemia. *Hematology and Transfusiology*. 2004;49(1):29-31.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

NORIPURUM FÓLICO age como antianêmico especificamente indicado para o tratamento das anemias nutricionais e microcíticas causadas por deficiência de ferro e ácido fólico.

O ferro de NORIPURUM FÓLICO apresenta-se sob a forma de um complexo macromolecular não iônico, o que confere ao produto características vantajosas: boa absorção e utilização pelo organismo, baixa toxicidade e boa tolerabilidade, ausência de interação com certos medicamentos (p.ex. tetraciclina, anticoncepcionais, hormônios esteroides), preservação do seu volume utilizável sem perdas por eliminação renal nem por depósito no tecido adiposo.

Propriedades farmacodinâmicas

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

O complexo de ferripolimaltose não apresenta atividade pró-oxidativa, como os sais de ferro II. A susceptibilidade à oxidação das lipoproteínas como VLDL + LDL é reduzida.

Propriedades farmacocinéticas

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

O ácido fólico é absorvido principalmente no intestino delgado, particularmente no duodeno e no jejuno. Dentro de 30-60 minutos são atingidas altas concentrações no sangue. Pode-se esperar absorção de cerca de 80% com uma dose de 0,35 mg. O ácido fólico é metabolizado nas células hepáticas e no intestino, além de em outras. Esses folatos, ligados a proteínas transportadoras, são distribuídos a todos os órgãos. A eliminação ocorre principalmente nos rins e no trato digestivo.

Dados de segurança pré-clínicos

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

NORIPURUM FÓLICO é contraindicado nos casos de:

- hipersensibilidade aos sais de ferro, ao ácido fólico ou a qualquer um dos componentes do produto;
- todas as anemias não ferropênicas, particularmente aquelas caracterizadas por acúmulo de ferro ou incapacidade da sua utilização, tais como hemocromatose, hemosiderose, anemia falciforme, anemia hemolítica, anemias provocadas por chumbo, anemia sídero-acrística, talassemia, anemias por tumores ou infecções (sem deficiência de ferro), anemias associadas à leucemia aguda ou crônica; hepatopatia aguda;
- processos que impedem a absorção de ferro ou ácido fólico por via oral, como diarreias crônicas ou retocolite ulcerativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Durante o tratamento com NORIPURUM FÓLICO pode ocorrer escurecimento das fezes, o que não tem nenhum significado clínico. NORIPURUM FÓLICO contém ácido fólico, o que pode mascarar a deficiência de vitamina B12.

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



Como todos os preparados férricos, NORIPURUM FÓLICO deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, hepatite, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrointestinal (enterites, colite ulcerativa), pancreatite e úlcera péptica.

O uso de NORIPURUM FÓLICO não deverá ter impacto sobre a administração de insulina diária em pacientes com diabetes. Consulte a bula da medicação antidiabética para mais informações.

A administração do produto em pacientes submetidos a repetidas transfusões de sangue deve ser realizada sob rigoroso controle médico e observação do quadro sanguíneo, visto que a concomitância da aplicação de sangue com alto nível de ferro eritrocitário e sais de ferro por via oral pode resultar em sobrecarga férrica.

NORIPURUM FÓLICO contém 10 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha) em cada comprimido. Isto é equivalente a 0,5% da dose máxima recomendada ingestão diária máxima recomendada pela OMS de sódio para um adulto.

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

Gravidez e lactação: Os estudos de toxicidade embrionifetal da ferripolimaltose em animais não revelaram nenhum risco para o feto. Com base nesses estudos com animais, não há nenhuma evidência de algum risco durante o primeiro trimestre. Não existem dados de estudos clínicos disponíveis sobre o uso de ferripolimaltose e ácido fólico em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre. Até o momento, não houve relatos de reações adversas graves após o uso de ferripolimaltose e ácido fólico em doses terapêuticas para o tratamento da anemia na gravidez.

Estudos em gestantes após o primeiro trimestre não demonstraram nenhum efeito indesejável da ferripolimaltose ou da ferripolimaltose acrescida de ácido fólico nas mães e/ou nos neonatos. Portanto, é improvável uma influência negativa sobre o feto com a administração de NORIPURUM FÓLICO.

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

Durante a gravidez e a lactação, NORIPURUM FÓLICO só deve ser usado após consulta a um médico. É recomendável que se faça uma avaliação de risco/benefício.

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

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

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

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

Estudos não-clínicos *in vitro* não mostraram interação de ferripolimaltose com drogas comumente usadas, como ácido acetilsalicílico, cloridrato de tetraciclina, metildopa sesqui-hidratada, aspartato de magnésio e hormônios esteroides.

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

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

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

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

O tratamento com ácido fólico pode aumentar o metabolismo da fenitoína, resultando na diminuição das concentrações



séricas de fenitoína, particularmente em pacientes com deficiência de folato. Embora normalmente esta interação não seja relevante na prática clínica, pode ocorrer aumento na frequência das crises em alguns pacientes. Pacientes em tratamento com fenitoína ou qualquer medicação anticonvulsivante devem consultar um médico antes de usar suplementação com ácido fólico.

Consta que a administração concomitante de ácido fólico e cloranfenicol em pacientes com deficiência de ácido fólico possa resultar em antagonismo da resposta hematopoiética ao ácido fólico. Apesar da importância e do mecanismo da interação não serem claros, a resposta hematológica ao ácido fólico em pacientes tratados com ambas as drogas deve ser cuidadosamente monitorada.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar o produto na embalagem original e em temperatura ambiente entre 15°C e 30°C.

NORIPURUM FÓLICO comprimido mastigável tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

O comprimido mastigável é um comprimido redondo, plano, liso, marrom escuro, com partículas brancas e odor de chocolate.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para fins de cálculo, note-se que cada comprimido mastigável contém 100 mg de ferro. A dose e a duração da terapia dependem da extensão da deficiência de ferro.

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

Como posologia média sugere-se:

Adultos e adolescentes:

- Deficiência de ferro manifesta: um comprimido mastigável 2 a 3 vezes por dia até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente, a terapia deve prosseguir com um comprimido mastigável por dia nos casos de anemia na gestação pelo menos até o final da gravidez, a fim de restaurar a reserva de ferro.

Com o fim de garantir um tratamento eficiente, com adequada reposição do estoque orgânico de ferro, recomenda-se continuar com a administração de NORIPURUM FÓLICO durante mais dois a três meses após o desaparecimento dos sintomas clínicos e a normalização da taxa hemoglobínica.

Deficiência de ferro latente e prevenção de deficiência de ferro e ácido fólico: um comprimido mastigável por dia.

Crianças de um a cinco anos: meio comprimido mastigável ao dia.

Crianças de cinco a doze anos: um comprimido mastigável ao dia.

	Dose		%	
	Ferr	Acido	Ferro	Acido
Crianças (1-12 anos)	100	0,35	1.667 - 714%	368 - 146%
Gestantes	300	1.05	1.111%	296%
Lactantes	300	1.05	2.000%	356%
Adultos	300	1.05	2.143%	438%

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

Método de administração:

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

NORIPURUM FÓLICO comprimidos mastigáveis deve ser administrado durante ou imediatamente após as refeições.

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

População especial:

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

9. REAÇÕES ADVERSAS



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

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

As fezes escurecidas são uma reação adversa bem conhecida dos medicamentos orais por ferro, no entanto, isso não tem relevância clínica. Outros efeitos colaterais comumente vistos foram distúrbios gastrointestinais (náuseas, constipação, diarreia e dor abdominal).

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

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

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

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

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

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

³ Inclui: vômitos, regurgitação.

⁴ Inclui: contração muscular involuntária, tremor

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

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

Consta que doses excessivas de ácido fólico podem causar alterações no sistema nervoso central (descritas como mudanças do estado mental, alterações nos padrões de sono, irritabilidade e hiperatividade), náusea, distensão abdominal e flatulência.

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

MS – 1.1524.0014

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

Registrado por: Blanver Farmoquímica e Farmacêutica S.A.

Rua Francisco Tramontano, 101 - Sala 507 - Real Parque

CEP 05686-010 - São Paulo – SP

CNPJ 53.359.824/0001-19 - **Indústria Brasileira**

SAC: 0800-892-2166

Fabricado por: Takeda Pharma Ltda.

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

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

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

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



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/07/2022	N.A	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de alteração de texto de bula - publicação no Bulário RDC 60/12	N.A.	N.A.	VPS	100MG + 0,35MG COM MAST CT BL AL/AL X 10 100MG + 0,35MG COM MAST CT BL AL/AL X 20 100MG + 0,35MG COM MAST CT BL AL/AL X 30 100MG + 0,35MG COM MAST CT BL AL/AL X 90