

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Venofer 100 mg/5 ml Solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ampola ou frasco para injetáveis de 5 ml contém 100 mg de ferro sob a forma de complexo de hidróxido de ferro (III)-sacarose equivalente a 2% p/v.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Venofer contém até 7 mg de sódio por ml, equivalente a 0,4% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Venofer é uma solução aquosa, translúcida, castanha com um pH de 10,5 – 11,0 e uma osmolaridade de 1,150-1,350 mOsmol/l.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Venofer está indicado no tratamento de deficiência de ferro nas seguintes indicações:

- Deficiência funcional de ferro, durante a terapêutica com eritropoietina
- Deficiência de ferro ou em todas as situações que necessitem duma substituição rápida e segura de ferro. Entre elas incluem-se as seguintes: antes e após cirurgia em doentes que necessitem duma rápida reposição de ferro (autotransfusões sanguíneas); estádios finais da gravidez; doentes que não toleram ou não respondem ao ferro oral; doentes com malabsorção ou não aderentes à terapêutica com ferro oral
- Deficiência de ferro em doentes com artrite reumatoide.

Venofer só deve ser administrado quando a indicação for confirmada através de análises apropriadas.

4.2 Posologia e modo de administração

Monitorize cuidadosamente o aparecimento de possíveis sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade nos doentes durante e após cada administração de Venofer.

Venofer deve ser administrado apenas quando estão imediatamente disponíveis técnicos formados em avaliação e tratamento de reações anafiláticas, em instalações que seja assegurado todo o suporte para reanimação. O doente deve ser observado para identificar possíveis efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada administração de Venofer (ver secção 4.4).

Posologia

A dose cumulativa de Venofer tem de ser calculada individualmente para cada doente e não pode ser excedida.

Cálculo da posologia

A dose cumulativa total de Venofer, equivalente ao défice total de ferro (mg), é determinada pelo nível de hemoglobina (Hb) e pelo peso corporal (PC). A dose de Venofer tem de ser calculada individualmente para cada doente de acordo com a deficiência total de ferro, calculada segundo a seguinte fórmula de Ganzoni, por exemplo:

Défice total de ferro [mg] = PC [kg] × (Hb ideal - Hb real) [g/dl] × 2,4* + ferro de reserva [mg].

Abaixo de 35 kg de PC: Hb ideal = 13 g/dl e ferro de reserva = 15 mg/kg de PC.

PC igual ou superior a 35 kg: Hb ideal = 15 g/dl e; ferro de reserva = 500 mg

* Fator 2,4 = 0,0034 (teor de ferro da Hb = 0,34%) × 0,07 × (volume sanguíneo ≈ 7% de PC) × 1000 (conversão de [g] para [mg]) × 10

Nº total de ampolas ou de frascos para injetáveis de Venofer a administrar = Défice total de ferro [mg] / 100 mg

Quantidade total de Venofer a administrar de acordo com o peso corporal, nível real de Hb e nível ideal de Hb*:

PC	Número total de ampolas ou de frascos para injetáveis de Venofer (20 mg de ferro por ml) a administrar:			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
5 kg	1,5	1,5	1,5	1
10 kg	3	3	2,5	2
15 kg	5	4,5	3,5	3
20 kg	6,5	5,5	5	4
25 kg	8	7	6	5,5

30 kg	9,5	8,5	7,5	6,5
35 kg	12,5	11,5	10	9
40 kg	13,5	12	11	9,5
45 kg	15	13	11,5	10
50 kg	16	14	12	10,5
55 kg	17	15	13	11
60 kg	18	16	13,5	11,5
65 kg	19	16,5	14,5	12
70 kg	20	17,5	15	12,5
75 kg	21	18,5	16	13
80 kg	22,5	19,5	16,5	13,5
85 kg	23,5	20,5	17	14
90 kg	24,5	21,5	18	14,5

*Abaixo de 35 kg PC: Hb ideal = 13 g/dl

PC igual ou superior a 35 kg: Hb ideal = 15 g/dl

Para converter Hb (mM) em Hb (g/dl), multiplicar a primeira por 1,6.

Se a dose total necessária ultrapassar a dose máxima permitida em cada administração, então a administração tem de ser dividida.

Se não se observar uma resposta dos parâmetros hematológicos após uma ou duas semanas, então o diagnóstico inicial deve ser revisto.

Cálculo da dose de ferro para reposição de perdas sanguíneas e para suportar autotransfusões sanguíneas:

A dose necessária de Venofer para compensar o défice de ferro pode ser calculada de acordo com as seguintes fórmulas:

Se a quantidade de sangue perdido for conhecida: A administração de 200 mg de ferro (10 ml de Venofer) deve provocar um aumento da Hb aproximadamente equivalente a uma unidade de sangue (400 ml com o conteúdo de Hb de 15 g/dl).

Ferro a ser repostado [mg] = Número total de unidades de sangue perdidas × 200 mg ou
 Quantidade de Venofer necessária [ml] = Número de unidades de sangue perdidas × 10 ml

Número de ampolas ou frascos para injetáveis de Venofer necessários = Número de unidades de sangue perdidas × 2

Se o valor da Hb for inferior ao desejado: a fórmula assume que os depósitos de ferro não necessitam de ser restaurados.

Ferro a ser repostado [mg] = PC [kg] × 2,4 (Hb ideal - Hb real) [g/dl]

Exemplo: para um PC = 60 kg e decréscimo de Hb = 1 g/dl

⇒ ferro a ser repostado ≈ 150 mg

⇒ são necessários 7,5 ml de Venofer
= 1,5 ampolas ou frascos para injetáveis de Venofer.

Para a dose máxima recomendada única e semanal ver “Posologia normal” e “Doses máximas recomendadas única e semanal”

Posologia normal

Adultos

1 a 2 ampolas ou frascos para injetáveis de Venofer (100 - 200 mg de ferro) 1 a 3 vezes por semana.

Para tempo de administração e taxa de diluição ver “Modo de administração”.

População pediátrica

Existe uma quantidade moderada de dados em crianças em condições de estudo.

Caso exista uma necessidade clínica, recomenda-se não exceder 0,15 ml de Venofer (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, não mais de três vezes por semana.

Para tempo de administração e taxa de diluição ver “Modo de administração”.

Doses máximas toleradas únicas e semanais

Adultos

Por injeção, dose máxima tolerada por dia administrada no máximo 3 vezes por semana:

10 ml de Venofer (200 mg de ferro) injetados durante, pelo menos, 10 minutos.

Por perfusão, dose máxima tolerada por dia administrada no máximo uma vez por semana:

- Doentes com peso corporal superior a 70 kg: 500 mg de ferro (25 ml de Venofer) durante, pelo menos, 3,5 horas
- Doentes com peso corporal igual ou inferior a 70 kg: 7 mg de ferro/kg de peso corporal durante, pelo menos, 3,5 horas

Os tempos de perfusão indicados em “Modo de administração” devem ser rigorosamente cumpridos mesmo que o doente não esteja a receber a dose única máxima tolerada.

Modo de administração

Venofer só pode ser administrado pela via intravenosa. A administração pode ser em perfusão gota-a-gota, em injeção intravenosa lenta, ou diretamente no braço venoso do dialisador.

Perfusão gota-a-gota

Venofer só pode ser diluído numa solução estéril de cloreto de sódio (NaCl) a 0,9% m/V. A diluição tem de ser realizada imediatamente antes da perfusão e a solução deve ser administrada da seguinte forma:

Dose de Venofer (mg de ferro)	Dose de Venofer (ml de Venofer)	Volume máximo de diluição de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V	Tempo mínimo de perfusão
100 mg	5 ml	100 ml	15 minutos
200 mg	10 ml	200 ml	30 minutos
300 mg	15 ml	300 ml	1,5 horas
400 mg	20 ml	400 ml	2,5 horas
500 mg	25 ml	500 ml	3,5 horas

Injeção intravenosa

Venofer pode ser administrado por injeção intravenosa lenta a uma taxa de 1 ml de solução não diluída por minuto (i.e. 5 minutos por ampola), não ultrapassando 2 ampolas ou 2 frascos para injetáveis de Venofer (200 mg de ferro) por injeção.

Injeção na linha venosa do dialisador

Venofer pode ser administrado durante uma sessão de hemodiálise, diretamente na linha venosa do dialisador, nas mesmas condições da injeção intravenosa.

4.3 Contraindicações

O uso de Venofer está contraindicado nas seguintes condições:

- Hipersensibilidade à substância ativa, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hipersensibilidade grave conhecida a outros produtos de ferro administrados por via parentérica
- Anemias não provocadas por deficiência de ferro
- Indícios de sobrecarga de ferro ou perturbações hereditárias na utilização de ferro

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

As preparações de ferro administradas por via parentérica podem causar reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas/anafilatóides graves e potencialmente fatais. Também foram notificadas reações de hipersensibilidade após administração prévia sem intercorrências, de complexos de ferro, incluindo ferro sacarosado. Foram comunicados casos de reações de hipersensibilidade que progrediram para a síndrome de Kounis (espasmo agudo arterial coronário alérgico que pode resultar em enfarte agudo do miocárdio alérgico, ver secção 4.8). Em diversos estudos realizados em doentes com antecedentes de reação de hipersensibilidade ao ferro-dextrano ou ao gluconato férrico, Venofer demonstrou ser bem tolerado. Para reações graves de hipersensibilidade conhecidas a outras preparações de ferro parentéricas ver secção 4.3.

O risco de reações de hipersensibilidade é maior em doentes com alergias conhecidas, incluindo alergias a fármacos, incluindo doentes com antecedentes de asma, eczema ou outra alergia atópica grave.

Existe também um risco aumentado de reações de hipersensibilidade a complexos de ferro administrados por via parentérica em doentes com doenças imunes ou inflamatórias (p. ex., lúpus eritematoso sistémico, artrite reumatoide).

Venofer deve ser administrado apenas quando estão imediatamente disponíveis técnicos formados em avaliação e tratamento de reações anafiláticas, em instalações que seja assegurado todo o suporte para reanimação. Cada doente deve ser observado para identificar possíveis efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada injeção de Venofer. Se ocorrerem reações de hipersensibilidade ou sinais de intolerância durante a administração, o tratamento deve ser interrompido de imediato. Devem estar disponíveis instalações e equipamento para reanimação cardiorrespiratória, bem como para tratar reações anafiláticas/anafilatóides agudas, incluindo uma solução injetável de adrenalina 1:1000. Deverá ser administrada terapêutica adicional com anti-histamínicos e/ou corticosteroides, conforme seja apropriado.

Em doentes com disfunção hepática, as preparações de ferro parentéricas devem ser administradas apenas após uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco. A administração parentérica de ferro deve ser evitada em doentes com disfunção hepática quando a sobrecarga de ferro é um fator precipitante. Recomenda-se uma monitorização cuidadosa dos níveis de ferro por forma a evitar a sobrecarga de ferro.

O ferro por via parentérica deve ser utilizado com precaução em caso de infeção aguda ou crónica. Recomenda-se que a administração de Venofer seja interrompida em doentes com bacteriemia. Em doentes com infeções crónicas, deve ser realizada uma avaliação benefício-risco.

Tem de se evitar a extravasão paravenosa, uma vez que a fuga de Venofer no local de injeção pode levar a dor, inflamação e descoloração castanha da pele.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Tal como com todas as preparações parentéricas de ferro, recomenda-se que o Venofer não seja administrado concomitantemente com preparações orais de ferro, uma vez que a capacidade de absorção do ferro oral fica reduzida.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ferro sacarosado em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente. Uma quantidade moderada de dados em mulheres grávidas (entre 300-1000 gravidezes expostas) relativamente ao uso de Venofer no segundo e terceiro trimestres, não revelou preocupações de segurança para a mãe ou para o recém-nascido.

É necessária uma avaliação cuidadosa da relação benefício-risco antes da utilização durante a gravidez e Venofer não deve ser utilizado durante a gravidez exceto quando for claramente necessário (ver secção 4.4).

A anemia ferropénica, que ocorre no primeiro trimestre de gravidez pode, em muitos casos, ser tratada com ferro oral. O tratamento com Venofer deve ser limitado ao segundo e terceiro trimestres, se se considerar que o benefício é superior ao potencial risco tanto para a mãe como para o feto.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Existe informação limitada sobre a excreção de ferro no leite humano após administração intravenosa de ferro sacarosado. Num estudo clínico, 10 mães saudáveis a amamentar com deficiência de ferro receberam 100 mg de ferro na forma de ferro sacarosado. Quatro dias após o tratamento, o teor de ferro do leite materno não tinha aumentado e não se observaram diferenças em relação ao grupo de controlo (n=5). Não se pode excluir que os recém-nascidos/lactentes possam estar expostos ao ferro proveniente de Venofer por via do leite materno. Desta forma, a relação benefício-risco deve ser avaliada.

Os dados pré-clínicos não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos para a criança a amamentar. Em ratos fêmeas lactantes tratados com ferro sacarosado marcado com Ferro-59, observou-se uma baixa secreção de ferro para o leite e a transferência de ferro para as crias. É pouco provável que o ferro sacarosado inalterado passe para o leite materno.

Fertilidade

Não foram observados efeitos do tratamento com ferro sacarosado sobre a fertilidade, desempenho reprodutor e desenvolvimento embrionário inicial em ratos.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

É improvável que Venofer possa influenciar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, caso ocorram sintomas como tonturas, confusão ou sensação de cabeça leve após a administração de Venofer, os doentes afetados não devem conduzir ou utilizar máquinas até que os sintomas desapareçam.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas medicamentosas comunicadas com maior frequência nos ensaios clínicos com Venofer foram disgeusia, que ocorreu com uma frequência de 4,5 episódios por cada 100 indivíduos. As reações adversas medicamentosas graves mais importantes associadas ao Venofer são as reações de hipersensibilidade, que ocorreram com uma frequência de 0,25 episódios por cada 100 indivíduos em ensaios clínicos.

As reações adversas medicamentosas comunicadas após a administração de Venofer em 4.064 indivíduos em ensaios clínicos, bem como as comunicadas no âmbito da vigilância pós-comercialização, estão apresentadas na tabela abaixo, ordenadas por

classe de sistemas de órgãos e de acordo com a seguinte convenção de frequências:
Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$) e Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Frequência desconhecida ¹)
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade		Angioedema, reações anafilactóides
Doenças do sistema nervoso	Disgeusia	Dor de cabeça, tonturas, parestesia, hipoestesia	Síncope, sonolência	Níveis de consciência deprimidos, estado de confusão, perda de consciência, ansiedade, tremor
Cardiopatias			Palpitações	Bradicardia, taquicardia, Síndrome de Kounis
Vasculopatias	Hipotensão, hipertensão	Rubor, flebite		Colapso circulatório, tromboflebite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia		Broncospasmo
Doenças renais e urinárias			Cromatúria	
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vômitos, dor abdominal, diarreia, obstipação		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, erupção cutânea		Urticária, eritema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Espasmos musculares, mialgia, artralgia, dores nas extremidades, dores nas costas		

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Frequência desconhecida ¹⁾
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local da injeção/infusão ²⁾	Arrepios, astenia, fadiga, edema periférico, dor	Dor no peito, hiperdrose, pirexia	Suores frios, mal-estar, palidez, estado gripal cujo início pode variar entre algumas horas a vários dias
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, Aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da ferritina sérica	Aumento da lactato desidrogenase sanguínea	

- 1) Comunicações espontâneas no âmbito da vigilância pós-comercialização
- 2) As mais frequentemente reportadas no local da injeção/infusão são: dor, extravasão, irritação, reação, alterações da cor, hematoma ou prurido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram> (preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem pode provocar uma sobrecarga de ferro que pode manifestar-se como hemossiderose. A sobredosagem deve ser tratada na medida do necessário, pelo médico assistente, com um agente quelante do ferro ou de acordo com a prática clínica habitual.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.1.1 – Sangue. Antianêmicos. Compostos de ferro
Código ATC: B03AC

Mecanismo de ação

O ferro sacarosado, o ingrediente ativo de Venofer, é composto por um núcleo polinuclear de hidróxido de ferro (III) rodeado por um grande número de moléculas de sacarose ligadas por ligações não covalentes. O complexo tem um peso molecular médio (Mw) de aproximadamente 43 kDa. O núcleo de ferro polinuclear tem uma estrutura semelhante ao núcleo da ferritina, a proteína fisiológica de armazenamento de ferro. O complexo foi concebido para fornecer, de uma forma controlada, ferro utilizável para as proteínas de transporte e armazenamento de ferro no organismo (i.e., transferrina e ferritina, respetivamente).

Após a administração intravenosa, o núcleo de ferro polinuclear do complexo é captado, predominantemente, pelo sistema reticuloendotelial no fígado, baço e medula óssea. Numa segunda fase, o ferro é usado para a síntese de Hb, mioglobina e outras enzimas contendo ferro ou armazenado sobretudo no fígado na forma de ferritina.

Eficácia e segurança clínicas

Nefrologia

Doença renal crónica dependente de diálise

O estudo LU98001 foi um estudo prospetivo, aberto, com um único braço, para investigar a eficácia e segurança de Venofer em doentes em hemodiálise com anemia ferropénica (concentração de Hb >8 e <11,0 g/dl, TSAT <20% e ferritina sérica <300 µg/l) que estavam a receber terapêutica com rHuEPO. Um total de 77 doentes [44 (57%) do sexo masculino; média de idades de 62,5 (intervalo: 24-85 anos)] participaram no estudo e receberam 100 mg de ferro na forma de Venofer administrado através da linha de diálise até a um máximo de 10 sessões ao longo de 3 a 4 semanas. Foi administrada uma dose média total de $983,1 \pm 105,63$ mg de ferro na forma de Venofer ao longo de uma média de $9,8 \pm 1,06$ sessões de diálise. Foi atingido um valor de Hb >11 g/dl em 39/45 (87%; IC 95% 76,5; 96,9) dos doentes avaliáveis. Foram observados resultados semelhantes na população ITT 60/77 (78%; IC 95% 68,5; 87,3). O aumento máximo da ferritina sérica de $83,6 \pm 11,69$ µg/l para $360,3 \pm 36,81$ µg/l (n=41) foi observado no final do tratamento com Venofer. O aumento máximo da TSAT de $17,1 \pm 1,5\%$ para $27,6 \pm 2,7\%$ (n=41) foi observado na visita de acompanhamento das 5 semanas.

Doença renal crónica não dependente de diálise

O estudo 1VEN03027 foi um estudo aberto, aleatorizado, que comparou Venofer e sulfato ferroso oral em doentes adultos com compromisso renal e anemia ferropénica

(Hb $\leq$ 11,0 g/dl, ferritina sérica $\leq$ 300 μ g/l e TSAT $\leq$ 25%) com ou sem terapêutica com rHuEPO. Os doentes foram randomizados para 1000 mg de ferro na forma de Venofer (perfusão de 500 mg ao longo de 3,5 a 4 horas nos dias 0 e 14, ou injeções de 200 mg administradas ao longo de 2 a 5 minutos em 5 ocasiões diferentes do dia 0 ao dia 14) ou sulfato ferroso oral 325 mg (65 mg de ferro), 3 vezes por dia durante 56 dias. Foram incluídos um total de 91 doentes em cada grupo de tratamento. Durante o estudo ($p = 0,0344$), uma proporção maior, estatisticamente significativa, de doentes no grupo de Venofer (35/79; 44,3%) teve um aumento da Hb $>1,0$ g/dl em relação ao grupo do ferro oral (23/82; 28,0%). Observou-se com maior frequência uma resposta clínica (definida como um aumento da Hb $\geq 1,0$ g/dl e um aumento da ferritina sérica ≥ 160 μ g/l) nos doentes tratados com Venofer (31/79; 39,2%) quando comparados com o ferro oral (1/82; 1,2%); $p = 0,0001$.

Gastroenterologia

Um estudo aleatorizado e controlado comparou Venofer com ferro oral em 91 doentes com síndrome do cólon irritável e anemia (Hb $<11,5$ g/dl). Os doentes foram randomizados para receberem comprimidos orais de sulfato ferroso 200 mg, duas vezes por dia ($n=46$), ou Venofer ($n=45$) administrado na forma de uma dose única I.V. de 200 mg de ferro, uma vez por semana ou a cada segunda semana durante 20 semanas. Quarenta e três doentes do grupo do Venofer concluíram o estudo em comparação com 35 doentes no grupo do ferro oral ($p=0,0009$). No final do tratamento, 66% dos doentes no grupo do Venofer tiveram um aumento da Hb $\geq 2,0$ g/dl em comparação com 47% no grupo do ferro oral ($p=0,07$). No grupo do ferro oral, 41% dos doentes tinham anemia no final do estudo em comparação com 16% no grupo do Venofer ($p=0,007$). Quarenta e dois por cento dos doentes no grupo do Venofer alcançaram o seu nível de referência de Hb (15 g/dl nos homens e 13 g/dl nas mulheres) em comparação com 22% no grupo do ferro oral ($p=0,04$).

Pós-parto

Um ensaio prospetivo e controlado em 43 mulheres com anemia ferropénica pós-parto (Hb <9 g/dl e ferritina sérica <15 μ g/l 24-48 horas após o parto) comparou 2 x 200 mg de ferro na forma de Venofer administrado nos dias 2 e 4 ($n=22$) com 200 mg de ferro oral na forma de sulfato ferroso administrado duas vezes por dia durante 6 semanas ($n=21$). Observaram-se níveis significativamente mais elevados de Hb no grupo do Venofer em relação ao grupo do ferro oral nos dias 5 e 14 ($p<0,01$). O aumento médio da Hb da linha de base até ao dia 5 foi de 2,5 g/dl no grupo do Venofer e de 0,7 g/dl no grupo do ferro oral. No dia 40, não havia qualquer diferença significativa entre os grupos de tratamento nos níveis de Hb. Observou-se um aumento significativo da ferritina sérica no grupo do Venofer aos 5 dias e a ferritina sérica permaneceu significativamente mais elevada no grupo do Venofer em relação ao grupo do ferro oral ao longo do estudo ($p<0,01$ nos dias 5 e 14 e $p<0,05$ no dia 40).

Gravidez

Num estudo aberto e aleatorizado 90 mulheres no 3º trimestre da gravidez com anemia ferropénica (ferritina 8 a 10,5 g/dl e Hb sérica <13 microg/l) foram randomizadas para receberem Venofer ($n=45$) ou complexo de ferro polimaltose por via oral ($n=45$). A dose total de ferro calculada individualmente foi administrada na

forma de Venofer durante 5 dias com uma dose única máxima de 200 mg, administrada por perfusão e uma dose máxima diária de ferro de 400 mg. O grupo de ferro oral recebeu 100 mg de ferro na forma de comprimidos três vezes por dia até ao parto. A alteração nos valores da Hb desde a linha de base foi significativamente maior no grupo do Venofer em comparação com o grupo do ferro oral no dia 28 e no parto ($p < 0,01$). No momento do parto, o número de doentes que tinham atingido o valor alvo de Hb era de 43 (95,6%) e 28 (62,2%), respetivamente, no grupo do Venofer e no do ferro oral ($p < 0,001$). Os níveis séricos de ferritina aumentaram significativamente ao longo do tempo em ambos os grupos, o do Venofer ($p < 0,05$) e o do ferro oral ($p < 0,05$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A cinética do ferro do ferro sacarosado marcado com ^{52}Fe e ^{59}Fe foi avaliada em 6 doentes com anemia e insuficiência renal crónica. Nas primeiras 6 a 8 horas, o ^{52}Fe foi captado pelo fígado, baço e medula óssea. A captação radioativa pelo baço, rico em macrófagos, é considerada como representativa da absorção do ferro pelo sistema reticuloendotelial.

Após injeção intravenosa de uma dose única de ferro de 100 mg de ferro sacarosado em voluntários saudáveis, as concentrações séricas máximas de ferro total foram atingidas 10 minutos após a injeção e apresentavam uma concentração média de 538 micromol/l. O volume de distribuição do compartimento central correspondia bem ao volume do plasma (aproximadamente 3 litros).

Biotransformação

Após a injeção, a sacarose dissocia-se em larga medida e o núcleo de ferro polinuclear é principalmente captado pelo sistema reticuloendotelial do fígado, baço e medula óssea. Às 4 semanas após a administração, a utilização de ferro pelos eritrócitos variava entre 59 e 97%.

Eliminação

O complexo de ferro sacarosado tem um peso molecular médio (Mw) de aproximadamente 43 kDa, o que é suficientemente grande para impedir a sua eliminação renal. A eliminação renal de ferro, que ocorre nas primeiras 4 horas após a injeção de uma dose de Venofer de 100 mg de ferro, corresponde a menos de 5% da dose. Após 24 horas, a concentração de ferro total no soro reduziu para os níveis pré-dose e a eliminação renal de sacarose correspondia a cerca de 75% da dose administrada.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Água para preparações injetáveis
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH).

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6. Existe o potencial de precipitação e/ou interação se misturado com outras soluções ou medicamentos. A compatibilidade com recipientes de materiais que não o vidro, o polietileno ou o PVC é desconhecida.

6.3. Prazo de validade

Prazo de validade do produto na embalagem comercial original:
3 anos

Prazo de validade após a primeira abertura do recipiente:
De um ponto de vista microbiológico, o produto deve ser utilizado imediatamente.

6.4. Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C. Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Um armazenamento incorreto pode provocar a formação de sedimentos que são visíveis a olho nu.

Condições de conservação do medicamento após diluição ou primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Ampolas de vidro tipo I de 5 ml de volume extratível.

Frascos para injetáveis de vidro tipo I de 5 ml de volume extratível.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6. Precauções especiais de eliminação e manuseamento

As ampolas e os frascos para injetáveis devem ser inspecionados visualmente para detetar sedimentos e eventuais danos antes de serem utilizados. Utilizar apenas os que apresentarem uma solução homogênea e livre de sedimentos.

Venofler não pode ser misturado com qualquer outro medicamento à exceção de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V para diluição. Para instruções relativamente à diluição do produto antes da administração, ver secção 4.2.

A solução diluída deve aparecer como castanha e límpida.

Cada ampola/frasco para injetáveis de Venofler destina-se apenas a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
França

8. NÚMEROS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 8109603 – 5 ml, solução injetável, 100 mg/5 ml, ampolas de vidro tipo I

N.º de registo: 5450176 – 5 ml, solução injetável, 100 mg/5 ml, frasco para injetáveis de vidro tipo I

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de outubro de 1964

Data de revisão: 14 de outubro de 1999

Data da última renovação: 14 de outubro de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO