



Nenfy

Comprimido mastigável 100mg

MODELO DE BULA COM INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE



Nenfy

ferripolimaltose

APRESENTAÇÃO

Comprimido mastigável 100mg

Embalagem contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido mastigável contém:

ferripolimaltose (equivalente a 100mg de ferro III)..... 294,12mg

Excipiente q.s.p.....1 comprimido

Excipientes: aroma de chocolate, celulose microcristalina, ciclamato de sódio, cacau, vanilina, macrogol, dextrato, talco e água de osmose reversa.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Nenfy é indicado em:

- síndromes ferropênicas latentes e moderadas;
- anemias ferroprivas devidas a subnutrição e/ou carências alimentares qualitativas e quantitativas;
- anemias das síndromes disabsortivas intestinais;
- anemia ferropriva da gravidez e da lactação;
- anemia por hemorragias agudas ou crônicas.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Tratamento da anemia ferropriva

O ferro desempenha um papel central na manutenção fisiológica da homeostase celular e a deficiência absoluta de ferro constitui uma importante fonte de morbidade em todo o mundo. A anemia ferropriva é a deficiência nutricional mais prevalente no mundo, afetando mais de meio bilhão de pessoas em todo o mundo. Manifesta-se como uma anemia microcítica hipocrômica com baixos índices sanguíneos e ferritina sérica. Quase todos os casos de anemia ferropriva respondem ao tratamento com suplementação oral de ferro. Entretanto, apenas 2 a 3 mg de ferro elementar são absorvidos, mesmo quando 50 ou 100 mg são apresentados ao lúmen intestinal (CHAVAN et al., 2021; ELSENTITY et al., 2018; JACOBS; WOOD; BIRD, 2000; ORTIZ et al., 2011; TOBLLI; BRIGNOLI, 2007).

Jacobs, Wood e Bird (2000) investigaram a eficácia e tolerabilidade da ferripolimaltose administrada por via oral em comparação com o sulfato ferroso no tratamento da anemia ferropriva em doadores de sangue regulares. Os participantes elegíveis foram randomizados em quatro grupos de tratamento para receberem: (1) ferripolimaltose (100 mg de ferro, 2×/dia) durante 12 semanas; (2) ferripolimaltose (100 mg de ferro, 2×/dia) associado a 0,9 mol/L de glicerofosfato; (3) ferripolimaltose (100 mg de ferro, 2×/dia) associado a 1,8 mol/L de glicerofosfato; ou (4) sulfato ferroso (100 mg de ferro) (JACOBS; WOOD; BIRD, 2000).

A Tabela 1 apresenta os resultados obtidos para os parâmetros hematológicos ou bioquímicos. Foi observado aumento nos níveis de hemoglobina (Hb), ferro sérico, porcentagem de saturação da transferrina, ferritina sérica e ferritina eritrocitária após tratamento com sulfato ferroso e ferripolimaltose. A porcentagem de hemácias hipocrômicas foi reduzida de maneira semelhante entre os grupos, de uma média de 20 antes do tratamento para 6 após doze semanas (JACOBS; WOOD; BIRD, 2000).

Tabela 1. Dados laboratoriais antes e após o tratamento com diferentes formulações de ferro.

	N	Haemoglobin g/l		Serum Iron µmol/L		Percentage Saturation of Transferrin		Serum Ferritin µg/L		Red Cell Ferritin Fg/1000	
		Week 0	Week 12	Week 0	Week 12	Week 0	Week 12	Week 0	Week 12	Week 0	Week 12
Group I	24	10.8 ± 0.8	12.1 ± 1.1	7.13 ± 3.6	11.8 ± 3.6	10.2 ± 6.8	18.5 ± 9.9	2.9 ± 2.6	5.5 ± 4.9	1.29 ± 1.9	2.15 ± 2.7
Group II	23	10.9 ± 0.8	12.3 ± 1.2	9.78 ± 11.1	12.9 ± 7.1	13.1 ± 15.0	19.7 ± 1.9	3.2 ± 2.2	5.9 ± 6.6	1.09 ± 1.6	1.40 ± 1.8
Group III	24	10.8 ± 1.0	11.7 ± 1.2	8.54 ± 5.0	11.0 ± 6.7	11.9 ± 7.3	16.3 ± 9.5	3.8 ± 5.0	4.8 ± 3.8	0.83 ± 1.1	1.26 ± 1.5
Group IV	20	10.7 ± 0.9	12.3 ± 1.5	6.95 ± 6.4	13.2 ± 9.2	9.7 ± 11.2	20.5 ± 16.1	3.5 ± 4.4	12.1 ± 11.3	1.40 ± 2.1	2.20 ± 2.8

Note: All missing values post baseline were replaced by the last observation carried forward (LOCF method).

Fonte: Jacobs; Wood; Bird, 2000.

O principal efeito colateral observado foi a intolerância do trato gastrointestinal, a qual foi significativamente mais comum com sulfato ferroso (44,7% dos pacientes vs. 8,6 – 17,5% dos pacientes que receberam ferripolimaltose) (JACOBS; WOOD; BIRD, 2000).

Toblli e Brignoli (2007) revisaram a literatura publicada com o objetivo de comparar a ferripolimaltose ao(s) medicamento(s) de referência mais frequentemente empregado(s) para estabelecer se existem diferenças em relação à eficácia (concentração de hemoglobina após aproximadamente 2 meses de tratamento) e segurança (número de pacientes com reações adversas a medicamentos após aproximadamente 2 meses de tratamento). Os autores pesquisaram nas bases de dados Toxline, Medline, HealthStar, Aidslite e Cancerlit, Embase, Amed, Cochrane Col., listas de referências de artigos de revisão e livros pertinentes e contatos pessoais com especialistas atuantes na área e fabricantes até o período de novembro de 2004 (TOBLLI; BRIGNOLI, 2007).

Foi observado que, embora a metanálise não tenha mostrado diferenças significativas entre a ferripolimaltose e as terapias de referência administradas, houve um aumento nos valores de hemoglobina em relação à mensuração basal após tratamento com ferripolimaltose (de 10,35 ± 0,92 g/dL para 12,13 ± 1,19 g/dL no final do tratamento) (TOBLLI; BRIGNOLI, 2007).

Os pacientes adultos tratados com ferripolimaltose apresentaram reações adversas a medicamentos significativamente menos frequentes do que os tratados com sulfato ferroso (14,9% vs. 34,1%, respectivamente; P < 0,001) (TOBLLI; BRIGNOLI, 2007).

Portanto, os resultados dessa metanálise confirmam que a ferripolimaltose apresenta melhor relação risco/benefício do que o sulfato ferroso no tratamento de adultos com anemia ferropriva (TOBLLI; BRIGNOLI, 2007).

A anemia associada à gravidez é um problema de saúde pública e afeta aproximadamente 15% da população mundial. Quando ocorre durante a gravidez, a anemia ferropriva tem um impacto significativo na saúde do feto e da mãe. No ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego, unicêntrico, de grupos paralelos realizado por Saha e colaboradores (2007), os autores compararam a eficácia, segurança e custo da ferripolimaltose com o sulfato ferroso em gestantes (20 – 40 anos; 14 – 27 semanas de gestação) com anemia moderada (Hb < 9 g/dL; ferritina sérica < 12 µg/L) e determinaram as taxas de adesão associadas ao uso de ferripolimaltose (SAHA et al., 2007).

As participantes selecionadas foram divididas em dois grupos que receberam, durante 8 semanas: (1) ferripolimaltose (100 mg de ferro elementar + 500 µg de ácido fólico, 1×/dia) (n = 48) ou (2) sulfato ferroso (60 mg de ferro elementar + 500 µg de ácido fólico, 2×/dia) (n = 52). A proporção de mulheres que atingiram o nível normal de Hb (> 11 g/dL) dentro de 8 semanas de tratamento foi utilizada como parâmetro de eficácia primário. Outros parâmetros de eficácia foram volume globular (PCV), volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM), ferro sérico e ferritina sérica (SAHA et al., 2007).

Os resultados mostraram que ambos os grupos mostraram um aumento significativo em relação à mensuração basal na concentração de Hb, sendo que 63,5% das participantes do grupo sulfato ferroso e 68,8% das mulheres do grupo ferripolimaltose atingiram Hb > 11 g/dL. Também foi observado um aumento nos valores de PCV, VCM, HCM e CHCM, níveis séricos de ferro e ferritina sérica (Tabela 2) (SAHA et al., 2007).

Tabela 2. Efeitos do sulfato ferroso (FS) e ferripolimaltose (IPC) na Hb (g/L), PCV (%), VCM (fL), HCM (pg), CHCM (g/L), ferro sérico (µg/dL) e ferritina sérica (ng/mL).

Parameters	Baseline (0 wks)		After Treatment (8 wks)		Difference (8 wks - baseline) with 95% CI [†]		P value
	IPC	FS	IPC	FS	IPC Mean ±SD (CI)	FS Mean ±SD (CI)	
Hb (g/L)	8,47 ±0,72	8,39±0,74	11,19±0,67*	11,24±0,61*	2,72 ±0,55 (0,01–5,42)	2,9 ±0,46 (0,0–5,8)	,07
PCV (%)	26 ± 2,05	25±1,66	34±2,85*	34±1,90*	8±1,2 (0,07–9,13)	9±2,3 (0,09–12,34)	,43
MCV (fL)	73,41 ± 10,85	74,91±6,9	90,35±13,46*	93,61±6,4*	16,94±12,42 (0,02–33,86)	18,7±10,4 (0,7–36,7)	,25
MCH (Pg)	23,35 ± 3,71	22,6±4,27	30,50±2,0*	30,25±3,07*	7,15±2,0 (0,01–14,29)	7,65±1,6 (0,02–15,28)	,39
MCHC (g/L)	298,26 ±8,44	298,75 ± 5,67	326,12±26,17*	326,72±18,13*	27,86±15,22 (0,01–55,71)	27,97±12,25 (0,00–55,94)	,14
Serum iron (mcg/dL)	67,29 ±9,12	65,75±21,45	105,61±15,22*	108,88±42,5*	38,32±13,21 (0,01–76,63)	43,13±38,32 (0,13–86,13)	,21
Serum ferritin (ng/mL)	10,93 ± 4,14	11,38±8,5	33,52±10,57*	28,22±10,40*	22,59±6,8 (0,01–45,17)	16,84±7,9 (0,02–33,66)	<,001

*P < ,05 vs baseline values (P value is for difference (8 wks - baseline) between the 2 groups)

[†]Figures in parentheses are 95% CI

All values are expressed as mean ± SD

Hb = hemoglobin; MCH = mean corpuscular hemoglobin; MCHC = mean corpuscular hemoglobin concentration; MCV = mean corpuscular volume; PCV = packed cell volume

Fonte: Saha et al., 2007.

Eventos adversos, tais como intolerância gastrointestinal (acidez, gastrite e azia), constipação, gosto metálico, diarreia e erupção cutânea, foram mais comuns no grupo sulfato ferroso do que no grupo ferripolimaltose ($P < 0,001$) (Tabela 3), o que pode justificar as maiores taxas de adesão ao tratamento vista para o grupo que recebeu ferripolimaltose (91% vs. 87% do grupo sulfato ferroso, $P < 0,05$) (SAHA et al., 2007).

Tabela 3. Comparação de eventos adversos nos grupos sulfato ferroso e ferripolimaltose.

Events	FS (n = 52)	IPC (n = 48)	P Value*
	No. of patients (%)	No. of patients (%)	
GI intolerance	34 (65,4%)	13 (27%)	< .001
Constipation	25 (48%)	7 (14,5%)	< .001
Metallic taste	8 (15,3%)	1 (2%)	.03
Diarrhea	2 (3,8%)	0	< .05
Rashes	1 (1,9%)	0	< .05
Total	41 (78%)	15 (31%)	< .001

*P value refers to difference between groups with regard to incidence of adverse effect.
GI = gastrointestinal

Fonte: Saha et al., 2007.

Ortiz e colaboradores (2011) realizaram um ensaio clínico randomizado, controlado, aberto e multicêntrico para avaliar a eficácia e segurança da ferripolimaltose e do sulfato ferroso no tratamento de gestantes (≥ 16 anos, 18 – 26 semanas de gestação) com anemia ferropriva, definida por $Hb \leq 10,5$ g/dL, ferritina sérica ≤ 15 ng/mL e $VCM < 80$ fL (ORTIZ et al., 2011).

As mulheres elegíveis foram randomizadas em dois grupos (1:1) para receberem: (1) ferripolimaltose (100 mg de ferro, 2×/dia) ou (2) comprimidos de sulfato ferroso (100 mg de ferro, 2×/dia) durante 90 dias. A alteração dos níveis de hemoglobina em relação à mensuração basal foi utilizada como desfecho primário e as alterações na ferritina sérica, saturação de transferrina (TSAT), ferro sérico, hematócrito, VCM, HCM e CHCM foram utilizados como desfechos secundários de eficácia (ORTIZ et al., 2011).

Houve um aumento na concentração de hemoglobina, hematócrito, ferritina sérica, saturação de transferrina e ferro sérico em relação à mensuração basal em ambos os tratamentos (Tabelas 4 e 5). Após 90 dias de tratamento, as mulheres atingiram níveis médios de hemoglobina próximos da faixa normal (ORTIZ et al., 2011).

Tabela 4. Valores de hemoglobina e hematócrito após 90 dias de tratamento com sulfato ferroso ou ferripolimaltose.

	Iron(III) polymaltose complex (n=41)	Ferrous sulfate (n=39)	P value
Hemoglobin (g/dL)			
Baseline	9.64 (0.89)	9.79 (0.64)	0.35
Day 30	10.30 (0.70)	10.45 (0.58)	0.72
Change from baseline	0.66 (0.43)	0.66 (0.48)	0.88
Day 60	11.05 (0.75)	11.06 (0.70)	0.40
Change from baseline	1.41 (0.38)	1.27 (0.73)	0.41
Day 90	11.89 (0.53)	11.70 (0.76)	0.056
Change from baseline	2.16 (0.67)	1.93 (0.97)	0.25
Hematocrit (%)			
Baseline	29.08 (2.36)	29.26 (2.29)	0.71
Day 30	31.03 (2.26)	31.34 (2.49)	0.88
Change from baseline	1.95 (1.41)	2.08 (1.51)	0.66
Day 60	33.50 (2.38)	33.04 (2.42)	0.14
Change from baseline	4.42 (1.85)	3.77 (1.84)	0.08
Day 90	35.83 (2.05)	35.03 (2.38)	0.009
Change from baseline	6.62 (2.04)	5.81 (2.4)	0.07

Values are shown as mean (SD).

Fonte: Ortiz et al., 2011.

Tabela 5. Índices de ferro.

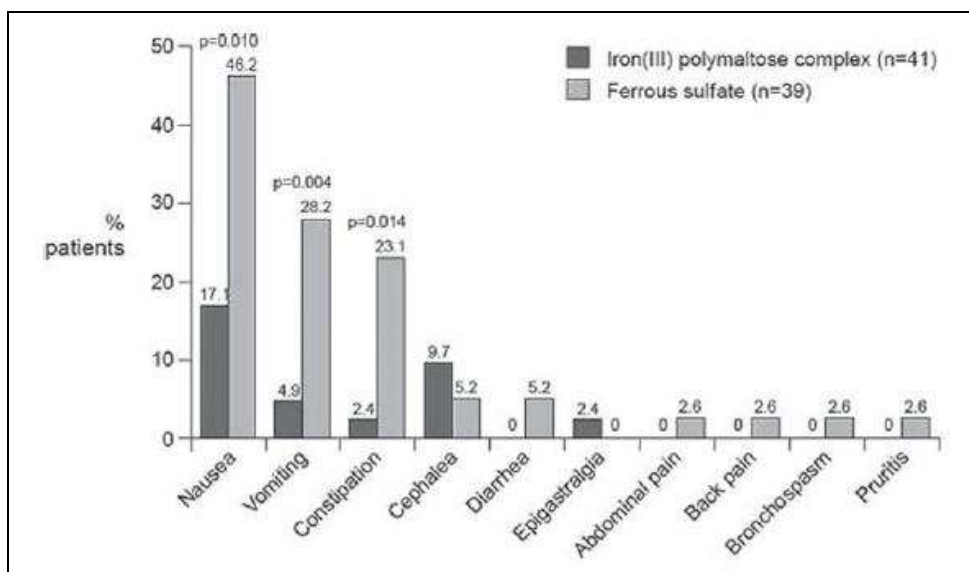
	Iron(III) polymaltose complex (n=41)	Ferrous sulfate (n=39)	P value
Serum ferritin (ng/mL)			
Baseline	113 (26)	112 (29)	0.98
Day 30	121 (23)	122 (28)	0.61
Change from baseline	9 (12)	9 (17)	0.63
Day 60	145 (31)	133 (38)	0.11
Change from baseline	32 (26)	20 (31)	0.04
Day 90	179 (39)	157 (34)	0.014
Change from baseline	64 (40)	41 (28)	0.004
Transferrin saturation (%)			
Baseline	15.4 (4.7)	15.6 (5.1)	0.88
Day 30	17.1 (4.7)	16.3 (4.0)	0.22
Change from baseline	1.8 (3.6)	0.7 (2.7)	0.21
Day 60	18.7 (4.2)	18.1 (4.7)	0.08
Change from baseline	3.3 (3.9)	2.5 (3.9)	0.31
Day 90	21.3 (4.6)	19.4 (6.4)	0.01
Change from baseline	6.1 (5.5)	3.9 (6.8)	0.21
Serum iron (µmol/L)			
Baseline	5.8 (1.3)	5.7 (2.0)	0.52
Day 30	7.4 (1.2)	7.0 (2.3)	0.66
Change from baseline	1.6 (1.6)	1.6 (1.2)	0.28
Day 60	9.6 (3.2)	8.2 (2.4)	0.04
Change from baseline	3.8 (3.3)	2.5 (1.9)	0.15
Day 90	11.4 (3.5)	9.8 (2.9)	0.022
Change from baseline	5.6 (3.9)	4.3 (2.3)	0.10

Values are shown as mean (SD). Significant p values are shown in bold.

Fonte: Ortiz et al., 2011.

Os eventos adversos mais comumente relatados foram náuseas, vômitos e constipação, os quais foram significativamente mais frequentes no grupo sulfato ferroso (Figura 2) (ORTIZ *et al.*, 2011).

Figura 2. Incidência de eventos adversos. Nenhum paciente relatou o mesmo evento adverso mais de uma vez.



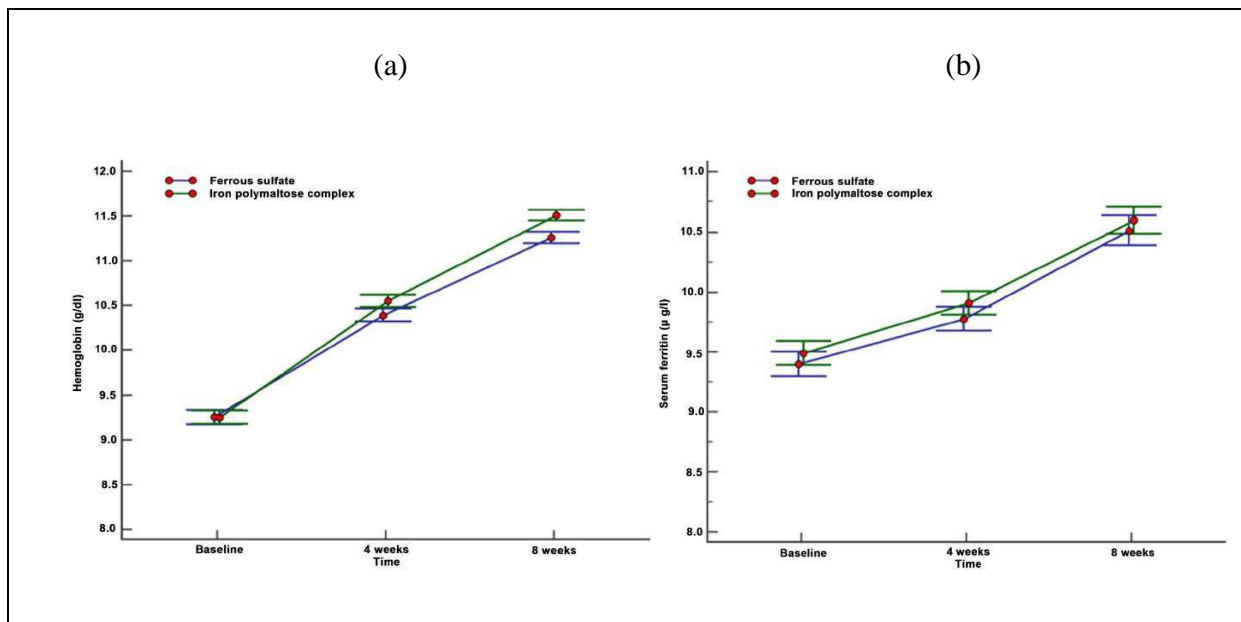
Fonte: Ortiz et al., 2011.

Portanto, tanto a administração por via oral de ferripolimaltose quanto de sulfato ferroso foram eficazes para o tratamento da anemia ferropriva durante a gravidez em termos de aumento dos níveis de hemoglobina. Além disso, a ferripolimaltose apresentou um perfil de segurança melhor do que o sulfato ferroso, com menor incidência de efeitos colaterais gastrointestinais e maior adesão ao tratamento (ORTIZ *et al.*, 2011).

Elsenity e colaboradores (2018) realizaram um ensaio clínico randomizado com o objetivo de comparar o sulfato ferroso à ferripolimaltose no tratamento da anemia ferropriva em gestantes. Um total de 290 pacientes, com idade 20 - 35 anos, níveis de hemoglobina 7 - 11 g/dL (anemia leve a moderada) e níveis de ferritina sérica < 12 µg/L, foram incluídas no estudo e distribuídas em dois grupos para receberem: (A) cápsulas de sulfato ferroso 60 mg (n = 145) por dois meses e (B) comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose (n = 145) por dois meses (ELSENITY *et al.*, 2018).

A Fig. 3 apresenta os níveis de hemoglobina e ferritina sérica ao longo do tratamento. Observa-se um aumento constante nos níveis de hemoglobina e ferritina sérica em ambos os grupos de estudo. Entretanto, interação significativa entre tempo e tratamento foi vista apenas para os níveis de hemoglobina [$F(1,324, 381,33) = 18,86; P < 0,001$] (ELSENITY *et al.*, 2018).

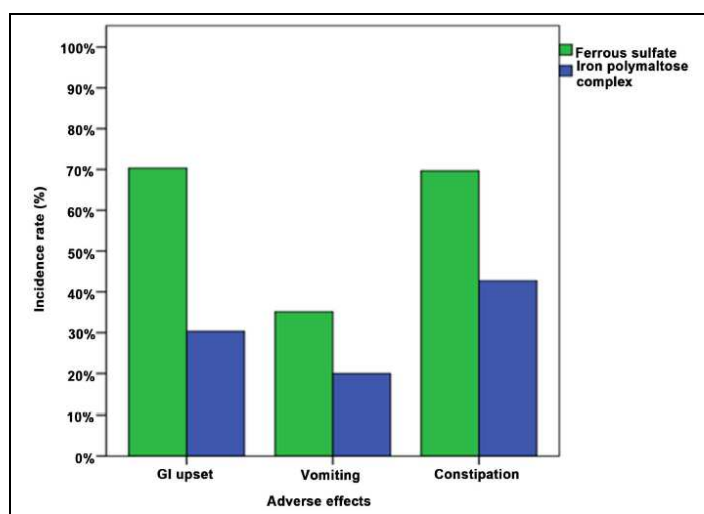
Figura 3. Nível médio de (a) hemoglobina e (b) ferritina sérica em ambos os grupos de estudo. As barras de erro representam o erro padrão da média (SEM).



Fonte: Elsenity et al., 2018.

Uma menor incidência de eventos adversos ($P < 0,01$), tais como desconforto gastrointestinal, vômitos e constipação foi observada para o grupo que recebeu ferripolimaltose (Fig. 4). Portanto, os resultados do estudo mostraram que a ferripolimaltose administrada por via oral é eficaz em aumentar os níveis de hemoglobina e ferritina sérica e causar menos eventos adversos do que o sulfato ferroso (ELSENITY et al., 2018).

Figura 4. Incidência de eventos adversos em ambos os grupos de estudo.



Fonte: Elsenity et al., 2018.

No ensaio clínico randomizado, unicêntrico, aberto, de grupos paralelos, realizado por Chavan e colaboradores (2021), os autores compararam a eficácia e segurança do sulfato ferroso à ferripolimaltose e ascorbato ferroso no tratamento de anemia ferropriva em gestantes com idade gestacional entre 12 e 26 semanas que apresentavam níveis de hemoglobina no sangue entre 7 e 9,9 g/dl (anemia moderada) e anemia microcítica hipocrômica diagnosticada microscopicamente. Os níveis de hemoglobina no sangue e os níveis de ferritina sérica foram medidos como variáveis de desfecho neste estudo (CHAVAN et al., 2021).

As pacientes foram alocadas em três grupos: (1) o Grupo A (n = 50) recebeu comprimidos de sulfato ferroso (60 mg de ferro elementar, 2×/dia) e 5 mg de ácido fólico; (2) o grupo B (n = 50) recebeu cápsulas de ferripolimaltose (100 mg de ferro elementar, 1×/dia) e 0,55 mg de ácido fólico (1×/dia); (3) o grupo C (n = 50) recebeu comprimidos de ascorbato ferroso (100 mg de ferro elementar, 1×/dia) e 1,5 mg de ácido fólico (1×/dia). Amostras de sangue foram coletadas para avaliação de hemoglobina e outros parâmetros (VCM, HCM e CHCM) antes (dia 0) e depois do tratamento (dias 30, 60 e 90). Além disso, os níveis de ferritina sérica também foram determinados antes (dia 0) e no final do estudo (dia 90) (CHAVAN et al., 2021).

Os resultados mostraram que houve um aumento significativo nos níveis de hemoglobina ao longo dos três meses de tratamento em todos os grupos, sendo que o aumento médio no final do estudo em relação à mensuração basal foi de $2,43 \pm 0,89$ (grupo sulfato ferroso), $2,67 \pm 0,76$ (grupo ferripolimaltose) e $2,69 \pm 0,75$ (grupo ascorbato ferroso) (Tabela 6) (CHAVAN et al., 2021).

Tabela 6. Alteração nos níveis de hemoglobina desde a linha de base e comparação entre o Grupo A (sulfato ferroso), Grupo B (ferripolimaltose) e Grupo C (ascorbato ferroso).

Study groups	Day 0 (n=50)	Day 30 (n=50)	Day 60 (n=50)	Day 90 (n=50)
Group A - FS	8.56±0.57	9.3±0.62	10.12±0.61	10.99±0.62
Group B - IPC	8.46±0.55	9.32±0.58	10.2±0.57	11.13±0.53
Group C - FeA	8.61±0.56	9.38±0.59	10.3±0.54	11.3±0.51*
<i>P</i> *<0.05 haemoglobin levels in FeA group as compared to FS group				

Fonte: Chavan et al., 2021.

Também houve aumento significativo dos níveis de VCM, HCM, CHCM, ferritina sérica e contagem de hemácias, mas sem diferença estatística entre os três grupos. Assim, todos os três sais de ferro foram bem-sucedidos tanto em melhorar os índices de anemia, bem como em reconstituir os estoques de ferro em comparação aos níveis basais (Tabela 7) (CHAVAN et al., 2021).

Tabela 7. Comparação de parâmetros hematológicos e níveis séricos de ferritina entre o Grupo A (sulfato ferroso), Grupo B (ferripolimaltose) e Grupo C (ascorbato ferroso).

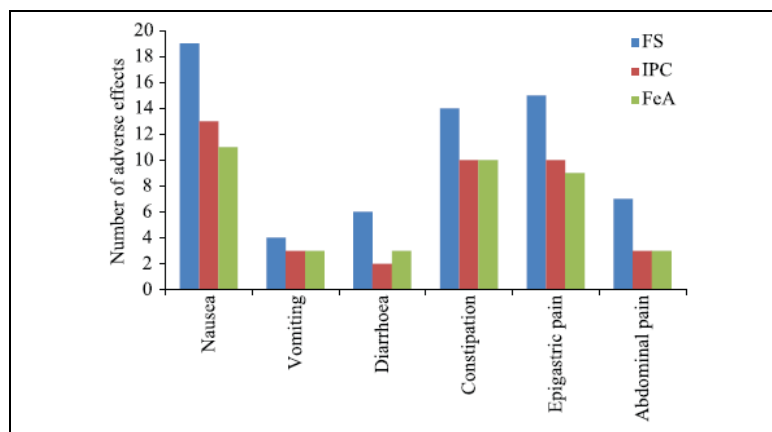
Tests	Group A (FS)	Group B (IPC)	Group C (FeA)
MCV (fl)			
Day 0	69.55±4.8	69.874±4.96	69.71±4.44
Day 30	71.25±4.95	71.24±4.76	71.7±4.56
Day 60	73.16±5.03*	73.16±4.96*	73.53±4.79**
Day 90	75.42±5.62***	75.58±5.53***	76.08±5.14***
MCH (pg)			
Day 0	22.46±2.06	22.69±2.51	22.87±2.09
Day 30	23.61±1.97*	23.92±2.46	24.14±2.17*
Day 60	25.13±1.99***	25.11±2.40***	25.62±2.23***
Day 90	26.79±2.06***	26.61±3.05***	27.04±2.44***
MCHC (g/dl)			
Day 0	29.49±1.98	29.29±1.74	29.33±1.33
Day 30	30.49±1.77	30.24±1.83	30.66±1.51**
Day 60	31.79±1.76***	31.47±1.77***	32.24±1.75***
Day 90	33.26±2.16***	33.1±2.02***	33.40±1.94***
RBC count (million/cumm)			
Day 0	4.03±0.3	3.97±0.26	3.94±0.25
Day 30	4.15±0.29	4.09±0.27	4.12±0.25*
Day 60	4.27±0.26***	4.20±0.24***	4.16±0.23***
Day 90	4.42±0.27***	4.36±0.25***	4.34±0.23***
Serum ferritin			
Day 0	8.84±3.25	8.62±2.9	8.7±2.43
Day 90	28.59±9.64***	30.44±8.85***	31.80±6.25***
Change from baseline (per cent change)	19.74±10.17 (223)	21.82±9.31 (253)	23.1±6.71 (266)

*P**<0.05 versus day 0; **<0.01 versus day 0; ***<0.001 versus day 0. Data shown as mean±SD. MCH, mean corpuscular haemoglobin; MCHC, mean corpuscular haemoglobin concentration; MCV, mean corpuscular volume; RBC, red blood cell

Fonte: Chavan et al., 2021.

Para o tratamento da anemia ferropriva, a tolerabilidade e adesão à terapia são tão importantes quanto a biodisponibilidade e eficácia do sal de ferro utilizado. Neste estudo, os eventos adversos (EAs) mais comuns observados foram dor epigástrica, náusea, vômito, constipação, diarreia e dor abdominal. Não houve EAs graves e, além da dor epigástrica, que foi mais comum no grupo sulfato ferroso ($P < 0,05$), todos os outros EAs foram comparáveis nos três grupos de estudo (Fig. 5) (CHAVAN et al., 2021).

Figura 5. Comparação dos eventos adversos entre o grupo A – sulfato ferroso (FS), grupo B – ferripolimaltose (IPC) e grupo C – ascorbato ferroso (FeA).



Fonte: Chavan et al., 2021.

Uso de ferripolimaltose como agente profilático de anemia em gestantes

O ferro livre pode ter um efeito pró-oxidante catalisando a geração de radicais livres in vivo através das reações de Fenton e Haber-Weiss. Esses radicais livres reagem com ácidos graxos insaturados formando peróxidos lipídicos, que causam danos à membrana e lesão celular. Danos causados por radicais livres e peroxidação lipídica estão relacionados a complicações na gravidez, como pré-eclâmpsia e restrição de crescimento intrauterino. Assim, o excesso de ferro pode levar a possíveis efeitos adversos tanto para a mãe quanto para o feto (BHATLA et al., 2009).

Nesse contexto, Bhatla e colaboradores (2009) realizaram um estudo prospectivo randomizado em gestantes não anêmicas entre 14 e 18 semanas de gestação que não haviam ingerido suplementos de ferro previamente, com o objetivo de comparar os efeitos da profilaxia diária versus semanal com sulfato ferroso na peroxidação lipídica e nos níveis de hemoglobina e estudar seus resultados maternos e perinatais, bem como comparar desfechos semelhantes com a administração diária de ferripolimaltose (BHATLA et al., 2009).

As participantes foram alocadas aleatoriamente em três grupos diferentes de suplementação de ferro. Os grupos I e II receberam comprimido contendo sulfato ferroso equivalente a 100 mg de ferro elementar e 500 µg de ácido fólico, sendo que as mulheres do grupo I (n = 30) foram instruídas a tomar um comprimido por dia e as mulheres do grupo II (n = 30) foram instruídas a tomar dois comprimidos em apenas um dia da semana – um antes do almoço e outro antes do jantar (total de 200 mg de ferro elementar/semana). O Grupo III (n = 30) recebeu comprimidos contendo ferripolimaltose equivalente a 100 mg de ferro elementar e 350 µg de ácido fólico para serem administrados diariamente (BHATLA et al., 2009).

Os resultados mostraram que a administração diária de sulfato ferroso levou a um aumento significativo ($P = 0,000$) de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) séricas e do nível final de TBARS. Em relação ao nível de glutatona, nenhuma diferença significativa foi vista ao final da suplementação (Tabela 8) (BHATLA et al., 2009).

Tabela 8. Peroxidação lipídica e status antioxidante no início e no final da suplementação.

Study group	Baseline	Final	Difference	P-value
IFA daily (n = 30)				
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	2.29 \pm 0.15	2.90 \pm 0.31**	0.61 \pm 0.26	0.000*
Glutathione ($\mu\text{mol/L}$)	7.10 \pm 1.49	7.10 \pm 1.48	-0.003 \pm 0.08	0.809
IFA weekly (n = 30)				
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	2.32 \pm 0.14	2.34 \pm 0.12	0.02 \pm 0.06	0.096
Glutathione($\mu\text{mol/L}$)	7.00 \pm 1.36	6.98 \pm 1.37	-0.02 \pm 0.08	0.224
IPC daily (n = 30)				
TBARS ($\mu\text{mol/L}$)	2.33 \pm 0.15	2.34 \pm 0.13	0.007 \pm 0.06	0.519
Glutathione ($\mu\text{mol/L}$)	7.03 \pm 1.39	7.02 \pm 1.41	-0.01 \pm 0.11	0.600

*Significant. **Significantly different from corresponding values in IFA weekly and IPC daily groups (P = 0.000). IFA, iron folic acid; IPC, iron(III)-hydroxide polymaltose complex; TBARS, thiobarbituric acid-reactive substances.

Fonte: Bhatla et al., 2009.

Além disso, os três tratamentos apresentaram efeitos comparáveis entre si em relação à manutenção dos níveis de hemoglobina em gestantes não anêmicas. Entretanto, a incidência de efeitos colaterais no grupo que recebeu sulfato ferroso diariamente foi significativamente maior do que nos outros dois grupos (P = 0,001) (Tabela 9). É importante ressaltar que os efeitos colaterais reportados pelas gestantes que receberam dose diária de ferripolimaltose foram leves e não afetaram a adesão ao tratamento. Portanto, ferripolimaltose pode ser administrada com segurança à mulheres grávidas e com o benefício adicional de reduzir o estresse oxidativo, quando comparada à administração diária de sulfato ferroso, particularmente no contexto de suplementação a longo prazo (BHATLA et al., 2009).

Tabela 9. Efeitos colaterais relatados com os diferentes tratamentos.

Side-effects	IFA daily (n = 30)	IFA weekly (n = 30)	IPC daily (n = 30)	Total (n = 90)
Nausea/vomiting	5	2	2	9
Diarrhea	3	0	0	3
Constipation	1	0	0	1
Metallic taste	2	0	1	3
Epigastric discomfort	2	1	0	3
Total	13 (43.3%)	3 (10%)	3 (10%)	19 (21%)

IFA iron folic acid; IPC, iron(III)-hydroxide polymaltose complex.

Fonte: Bhatla et al., 2009.

Uso de ferripolimaltose como agente profilático de anemia em doadores de sangue

Doações regulares de sangue inevitavelmente resultam em perda de ferro e, por sua vez, requer a manutenção de um suprimento adequado de ferro de fontes alimentares. Uma vez que esta última situação nem sempre ocorre, a suplementação de ferro é uma estratégia que pode ser empregada para contrabalançar a inevitável perda de ferro relacionada à flebotomia. Entretanto, é necessário

que essa formulação seja desprovida de efeitos colaterais (JACOBS; FRANSMAN; COGHLAN, 1993; MACKINTOSH; JACOBS, 1988).

Mackintosh e Jacobs (1988) realizaram um ensaio clínico simples-cego, controlado por placebo, para avaliar a resposta nos níveis de hemoglobina e ferritina em relação à reposição oral de ferro. Vinte e três indivíduos (grupo 1) com hemoglobina acima de 13,5 g/dL e ferritina sérica inferior a 20 µg/L foram randomizados para receber comprimidos mastigáveis de ferripolimaltose (100 mg de ferro elementar, 2x/dia com as refeições) (grupo 1a: n = 11) ou um comprimido placebo (grupo 1b: n = 12) por 56 dias. Vinte e três controles (grupo 2) com hemoglobina comparável, mas ferritina sérica entre 50 e 150 µg/L foram igualmente randomizados para ferripolimaltose (grupo 2a: n = 11) ou placebo (grupo 2b: n = 12). Após 56 dias de tratamento, foram realizados hemograma completo e ferritina sérica (MACKINTOSH; JACOBS, 1988).

Foi observado que os doadores com os níveis mais baixos de ferritina (grupo 1a) responderam ao tratamento oral com ferripolimaltose, com aumento significativo da hemoglobina (P = 0,03) e expansão paralela dos estoques de ferro corporal, refletido em um aumento na ferritina sérica (P = 0,002) (Tabela 10). No grupo correspondente que recebeu placebo (grupo 1b), não houve alteração significativa no nível de hemoglobina (P = 0,064), mas ocorreu um pequeno aumento, embora significativo, na ferritina (P = 0,018), provavelmente devido ao aumento da absorção de ferro proveniente da dieta. Já os grupos controle que receberam ferripolimaltose ou placebo (grupo 2), não tiveram seus níveis de hemoglobina ou de ferro alterados significativamente (MACKINTOSH; JACOBS, 1988).

Tabela 10. Resposta da hemoglobina e do ferro ao tratamento com ferripolimaltose ou placebo*.

Group	No.	Therapy	Mean haemoglobin		p value	Mean ferritin		p value
			Pre	Post		Pre	Post	
1a	11	+	14.31	15.02	0.030	16.18	43.18	0.002
1b	12	-	14.25	14.87	0.064	16.67	27.25	0.018
2a	11	+	14.61	15.02	0.190	71.09	81.8	0.45
2b	12	-	14.6	15.2	0.058	68.58	57.75	0.48

*All these individuals had haemoglobin levels of 13.5 g/dl or above. Ferritin levels in group 1 were less than 20 µg/liter and in group 2 between 50 and 150 µg/liter. + = oral iron replacement; - = placebo.

Fonte: Mackintosh; Jacobs, 1988.

A administração de 100 mg de ferro elementar não ocasionou efeitos tóxicos no trato gastrointestinal. Portanto, a suplementação oral com ferripolimaltose se mostrou uma alternativa segura e viável para manter o equilíbrio de ferro adequado em doadores de sangue regulares (MACKINTOSH; JACOBS, 1988).

No ensaio clínico randomizado realizado por Jacobs, Fransman e Coghlan (1993) em doadores de sangue saudáveis que desenvolveram anemia absoluta por deficiência de ferro, os indivíduos foram aleatoriamente divididos em três grupos para receber: (1) sulfato ferroso contendo 60 mg

de ferro (n = 45), administrado duas vezes ao dia em jejum; (2) comprimido mastigável contendo ferripolimaltose (100 mg de ferro) administrado no café da manhã (n = 40); ou (3) comprimido mastigável contendo ferripolimaltose (100 mg de ferro) administrado no café da manhã e jantar (n = 45). Posteriormente, amostras venosas foram coletadas para realização de hemograma completo, determinação de ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro e nível de ferritina (JACOBS; FRANSMAN; COGHLAN, 1993).

Os resultados mostraram que os valores de hemoglobina, hematócrito, ferritina e porcentagem de saturação de transferrina aumentaram significativamente em relação à mensuração basal para os três grupos. Em relação a eventos adversos, os pacientes que receberam sulfato ferroso apresentaram maior frequência de náuseas e vômitos do que os que receberam ferripolimaltose e por isso, cerca de com 20% dos pacientes do grupo 1 descontinuaram o tratamento. Portanto, a ferripolimaltose pode ser tolerada por longos períodos de tempo com efeitos colaterais leves mínimos, o que é uma alternativa para o tratamento da anemia de pacientes que são intolerantes ao sulfato ferroso, particularmente gestantes (JACOBS; FRANSMAN; COGHLAN, 1993).

Tratamento da deficiência de ferro e anemia em pacientes pós-bariátricos

A crescente prevalência da obesidade em muitos países tem sido descrita como uma pandemia global. Em comparação com o tratamento não cirúrgico da obesidade, a cirurgia bariátrica pode resultar em maior perda de peso e aumento nas taxas de remissão do diabetes tipo 2 e a síndrome metabólica. Entretanto, à medida que um número crescente de pacientes em todo o mundo é submetido à cirurgia bariátrica para obesidade mórbida, a consequente perda de peso muitas vezes os deixa com deformidades do excesso de pele que são tratadas com múltiplas cirurgias plásticas. Pacientes que se submetem à cirurgia bariátrica apresentam maior risco de complicações da cirurgia plástica em comparação aos pacientes que perdem peso por meio de mudanças na dieta, sendo a anemia a segunda complicação mais frequente da abdominoplastia pós-bariátrica (MONTANO-PEDROSO et al., 2018).

Em um estudo aberto, randomizado, de superioridade, Montano-Pedroso e colaboradores (2018) avaliaram se a administração intravenosa de ferro no pós-operatório de abdominoplastia em âncora pós-bariátrica poderia resultar em aumento das concentrações de hemoglobina no sangue em comparação à suplementação oral de ferro. Os autores também investigaram se o uso de ferro por via intravenosa poderia ter efeitos benéficos nas concentrações séricas de ferritina (metabolismo do ferro sérico), qualidade de vida e desfechos clínicos (MONTANO-PEDROSO et al., 2018).

Participaram do estudo mulheres com idade entre 18 e 55 anos que apresentavam índice de massa corporal (IMC) pós-bariátrico inferior a 32 kg/m², com perda de peso estabilizada há pelo menos 6 meses. As mulheres foram aleatoriamente divididas em dois grupos para receber: (1) suplementação pós-operatória com duas infusões intravenosas de 200 mg de sacarose de ferro (grupo intravenoso) (n = 28) ou (2) ferripolimaltose (100 mg, 2 x/dia, VO) durante 8 semanas (grupo oral) (n = 28) (MONTANO-PEDROSO et al., 2018).

As Tabelas 13 e 14 apresentam as concentrações de hemoglobina, ferritina sérica, valores séricos de ferro, índice de saturação de transferrina, reticulócitos e proteína C reativa para os dois grupos. Foi observado um aumento das concentrações sanguíneas de hemoglobina e redução da deficiência de ferro após 8 semanas de tratamento com ambas as formulações. As contagens médias de reticulócitos aumentaram na primeira semana pós-operatória em relação às contagens pré-operatórias em ambos os grupos, indicando atividade eritropoiética mais intensa na medula óssea após a cirurgia (MONTANO-PEDROSO et al., 2018).

Tabela 13. Concentrações de hemoglobina e ferritina após abdominoplastia pós-bariátrica.

	Oral group (n=28)	Intravenous group (n=27)	Treatment effect*	p value (ANOVA)	p value (ANCOVA)
Haemoglobin concentration (g/dL)					
2 days	10.96 (1.35)	10.67 (1.00)	-0.29 (-0.92 to 0.34)	0.371	0.777
1 week	11.86 (1.34)	11.88 (1.06)	0.02 (-0.62 to 0.66)	0.958	0.227
4 weeks	12.46 (1.43)	12.58 (0.93)	0.12 (-0.52 to 0.76)	0.705	0.058
8 weeks	12.54 (1.18)	12.80 (0.81)	0.26 (-0.28 to 0.80)	0.357	0.009*
Ferritin concentration (ng/mL)					
1 week	46.50 (31.60)	210.12 (95.29)	163.62 (125.82 to 201.42)	0.001*	0.001*
4 weeks	42.53 (37.56)	95.96 (90.89)	54.43 (17.33 to 91.53)	0.008*	0.006*
8 weeks	21.08 (14.92)	46.09 (42.49)	25.01 (8.02 to 42.00)	0.004*	0.006*

Data are mean (SD) and mean (95% CI) unless otherwise stated. *Treatment effects are differences in means for continuous outcomes.

Fonte: Montano-Pedroso et al., 2018.

Tabela 14. Concentrações de ferro, índice de saturação da transferrina, reticulócitos e proteína C reativa após abdominoplastia pós-bariátrica.

	Oral group (n=28)	Intravenous group (n=27)	Treatment effect*	p value
Iron concentration (g/dL)				
1 week	60.00 (29.06)	65.17 (26.08)	5.17 (-9.41 to 19.75)	1.000
4 weeks	64.15 (33.19)	76.40 (38.99)	12.25 (-7.06 to 31.56)	0.982
8 weeks	95.93 (93.17)	76.01 (40.81)	-19.91 (-58.28 to 18.46)	0.792
Transferrin saturation index (%)				
1 week	18.23 (9.83)	20.33 (8.42)	2.11 (-2.81 to 7.03)	0.999
4 weeks	16.88 (8.98)	21.97 (11.46)	5.09 (-0.44 to 10.62)	0.804
8 weeks	23.91 (19.84)	22.76 (13.31)	-1.15 (-10.33 to 8.03)	1.000
Reticulocytes (cells per μL)				
1 week	86 517 (37916)	114 170 (84490)	27 653 (-7279 to 62585)	0.195
4 weeks	78 699 (28861)	70 737 (26004)	-7962 (-22741 to 6817)	0.996
8 weeks	70 044 (32853)	69 177 (31163)	-867 (-18613 to 16879)	1.000
C-reactive protein concentration (mg/L)				
1 week	8.86 (19.83)	7.39 (14.77)	-1.47 (-10.8 to 7.86)	1.000
4 weeks	5.97 (22.66)	1.39 (3.24)	-4.57 (-13.21 to 4.07)	0.871
8 weeks	1.72 (4.67)	0.86 (1.66)	-0.86 (-2.77 to 1.05)	1.000

Data are mean (SD) and mean (95% CI) unless otherwise stated. *Treatment effect is differences in means for continuous outcomes.

Fonte: Montano-Pedroso et al., 2018.

Poucos eventos adversos foram registrados no grupo que recebeu ferritina por via oral, sendo eles relacionados ao trato gastrointestinal: constipação (18%), diarreia (11%) e náusea (4%) (MONTANO-PEDROSO et al., 2018).

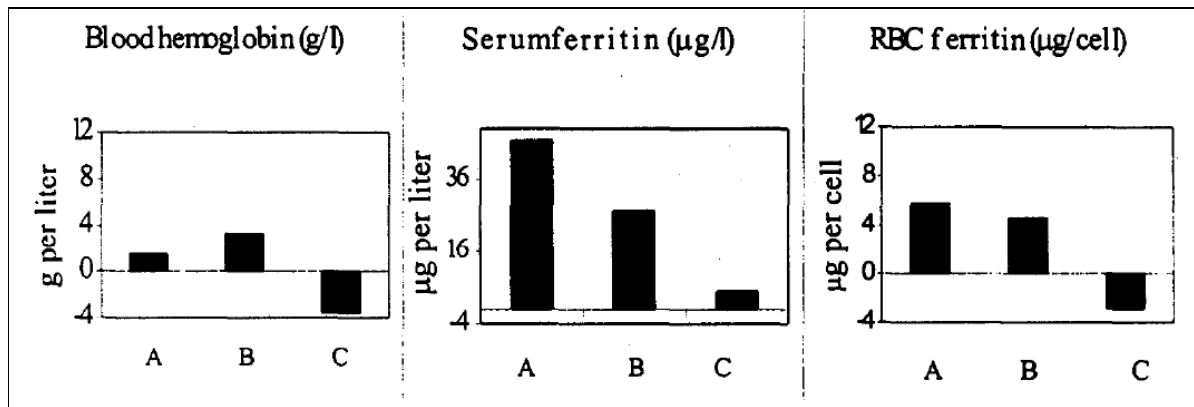
Papel do ferro na produção de radicais livres e peroxidação lipídica

O papel do ferro nas reações de radicais livres, como a peroxidação lipídica, tem sido descrito na literatura. Uma variedade de estudos demonstrou a capacidade dos quelatos ou complexos de ferro para catalisar a formação de espécies reativas de oxigênio e estimular a peroxidação lipídica. Há evidências sugerindo que o ferro quelado atua como um catalisador para a reação de Fenton, facilitando a conversão do ânion superóxido e peróxido de hidrogênio em radical hidroxila, uma espécie frequentemente proposta para iniciar a peroxidação lipídica (TUOMAINEN et al., 1999).

Tuomainen e colaboradores (1999) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo para avaliar se a disponibilidade de ferro influencia a peroxidação lipídica

em humanos. Como o ferro ligado a grandes proteínas de transporte e armazenamento não é catalítico, foram comparadas duas formulações de ferro em altas doses ao placebo: sulfato ferroso (180 mg/dia) e ferripolimaltose (200 mg/dia). Para esse estudo, foram selecionados homens (45 – 64 anos) com estoques de ferro corporal reduzidos (ferritina sérica 30 µg/L em medições repetidas) e que se anêmicos, era do tipo hipocrômica microcítica (VCM 50-80 fL, HCM 12-27 pg e CHCM 240-320 g/L), ou seja, por deficiência de ferro (TUOMAINEN et al., 1999). Tanto o sulfato ferroso quanto a ferripolimaltose produziram um aumento significativo ($P < 0,05$) na concentração de hemoglobina. Embora um maior aumento na ferritina sérica tenha sido visto no grupo sulfato ferroso (2,2 vezes, $P < 0,001$) do que no grupo ferripolimaltose (1,3 vezes, $P < 0,001$), a ferritina eritrocitária aumentou de forma semelhante nesses dois grupos (Fig. 6) (TUOMAINEN et al., 1999).

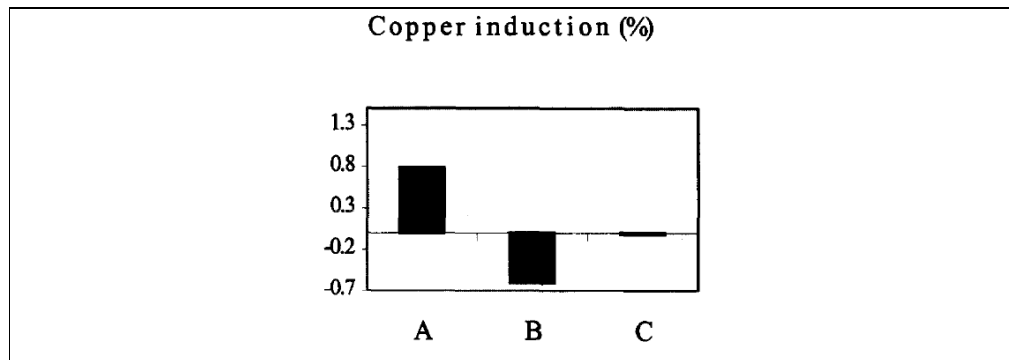
Figura 6. Alterações na concentração de hemoglobina, ferritina sérica e ferritina eritrocitária em indivíduos do sexo masculino com depleção de ferro após 6 meses de tratamento com (A) sulfato ferroso, (B) ferripolimaltose e (C) placebo.



Fonte: Tuomainen et al., 1999

Das principais vitaminas antioxidantes, houve um aumento semelhante e significativo na concentração plasmática de ascorbato em todos os grupos, devido ao suplemento de vitamina C. Também foi visto que os níveis plasmáticos de tocoferol aumentaram no grupo sulfato ferroso e diminuíram nos outros grupos, enquanto os níveis plasmáticos de licopeno aumentaram no grupo placebo, mas não nos outros dois grupos ($P < 0,05$ para sulfato ferroso e ferripolimaltose vs. placebo). Além disso, houve um aumento da suscetibilidade de VLDL+LDL à oxidação induzida por cobre no grupo sulfato ferroso (Fig. 7) (TUOMAINEN et al., 1999).

Figura 7. Alterações na suscetibilidade à oxidação em indivíduos do sexo masculino com depleção de ferro após 6 meses de terapia com (A) sulfato ferroso, (B) ferripolimaltose e (C) placebo.



Fonte: Tuomainen et al., 1999

Portanto, os autores sugerem que, se a suplementação de ferro for necessária para o tratamento da anemia ferropriva, produtos não iônicos de ferripolimaltose são preferíveis ao sulfato ferroso (TUOMAINEN et al., 1999).

Referências:

1. BHATLA, N. et al. Comparison of effect of daily versus weekly iron supplementation during pregnancy on lipid peroxidation. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 35, n. 3, p. 438–445, 2009.
2. CHAVAN, S. et al. Comparison of efficacy & safety of iron polymaltose complex & ferrous ascorbate with ferrous sulphate in pregnant women with iron-deficiency anaemia. *Indian Journal of Medical Research*, v. 154, p. 78–84, 2021.
3. ELSEUNITY, M. A. et al. Efficacy and compliance of oral iron poly-maltose complex versus oral ferrous sulfate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 8, p. 1084–1093, 2018.
4. JACOBS, P.; FRANSMAN, D.; COGHLAN, P. Comparative bioavailability of ferric polymaltose and ferrous sulphate in iron-deficient blood donors. *Journal of Clinical Apheresis*, v. 8, p. 89–95, 1993.
5. JACOBS, P.; WOOD, L.; BIRD, A. R. Better tolerance of iron polymaltose complex compared with ferrous sulphate in the treatment of anaemia. *Hematology*, v. 5, p. 77–83, 2000.
6. MACKINTOSH, W.; JACOBS, P. Response in serum ferritin and haemoglobin to iron therapy in blood donors. *American Journal of Hematology*, v. 27, p. 17–19, 1988.
7. MONTANO-PEDROSO, J. C. et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron administration for the postoperative treatment of post-bariatric abdominoplasty anaemia: An open-label, randomised, superiority trial in Brazil. *The Lancet Haematology*, v. 5, p. e310–e320, 2018.
8. ORTIZ, R. et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: A multicenter, randomized, controlled study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, v. 24, n. 11, p. 1347–1352, 2011.
9. SAHA, L. et al. Comparison of efficacy, tolerability, and cost of iron polymaltose complex with ferrous sulphate in the treatment of iron deficiency anemia in pregnant women. *The Medscape Journal of Medicine*, v. 9, n. 1, p. 1, 2007.
10. TOBLLI, J. E.; BRIGNOLI, R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia: Review and meta-analysis. *Arzneimittel-Forschung/Drug Research*, v. 57, n. 6a, p. 431–438, 2007.
11. TUOMAINEN, T.-P. et al. Oral supplementation with ferrous sulfate but not with non-ionic iron polymaltose complex increases the susceptibility of plasma lipoproteins to oxidation. *Nutrition Research*, v. 19, n. 8, p. 1121–1132, 1999.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Nenfy age como antianêmico especificamente indicado para o tratamento das anemias nutricionais e microcíticas causadas por deficiência de ferro. O ferro de Nenfy apresenta-se sob a forma de um complexo macromolecular não iônico, o que confere ao preparado características vantajosas: boa absorção e utilização pelo organismo, baixa toxicidade e boa tolerabilidade, ausência de interação com certos medicamentos (p.ex. tetraciclina, hidróxido de alumínio), preservação do seu volume utilizável, sem perdas por eliminação renal nem por depósito no tecido adiposo.

Nenfy não mancha o esmalte dos dentes.

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 a 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 suscetibilidade à oxidação das lipoproteínas como VLDL + LDL é reduzida. Em pacientes com doença inflamatória intestinal, o nível de um marcador de peroxidação lipídica (malondialdeído plasmático) aumentou após o tratamento com sulfato ferroso, porém não com ferripolimaltose.

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 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. Ao contrário dos sais ferrosos, a absorção de ferro com a ferripolimaltose aumenta na presença de alimento quando administrada a indivíduos anêmicos. 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 via transpiração, bile e urina chega apenas a cerca de 1mg de ferro por dia; em mulheres deve-se levar em consideração a perda de ferro durante a menstruação.

Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos determinados com a ferripolimaltose não revelaram risco especial para o homem com base nos estudos convencionais de toxicidade de dose única e de dose repetida, de genotoxicidade e de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento.

Não se pôde determinar a DL_{50} de Nenfy em estudos com ratos e camundongos tratados com doses orais de até 2.000mg de ferro/kg de peso corporal, comprovando a elevada segurança do complexo de ferripolimaltose em comparação com sais de ferro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Nenfy é contraindicado nos casos de:

- hipersensibilidade aos sais de ferro ou a qualquer um dos componentes do produto;
- todas as anemias não ferropênicas, particularmente aquelas causadas por acúmulo de ferro ou incapacidade de sua utilização, tais como hemocromatose, hemosiderose, anemia falciforme, anemia hemolítica ou anemia megaloblástica devida à deficiência de vitamina B12, anemia provocada pelo chumbo, anemia sídero-acrética, talassemia, anemia por tumores ou infecções (sem deficiência de ferro), anemias associadas à leucemia aguda ou crônica e hepatopatia aguda;
- processos que impedem a absorção de ferro por via oral, como diarreias crônicas e retocolite ulcerativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como todos preparados férricos, Nenfy 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.

A administração do produto a 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.

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.

Nos casos em que por quaisquer razões estes pacientes não possam usar o medicamento na forma de “Comprimidos mastigáveis”, isentos de açúcares, recomenda-se estrita vigilância dos níveis glicêmicos e respectiva adaptação da posologia da medicação antidiabética e da dieta.

Não se espera que a ingestão de Nenfy comprimidos mastigáveis tenha impacto na gestão diária de insulina em pacientes com diabetes.

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

A coloração escura das fezes durante o tratamento não é característica específica do Nenfy, mas de todos compostos de ferro, não tendo significado clínico relevante.

Gravidez e lactação: A gravidez aumenta a necessidade materna de ferro para suprir as necessidades do bebê. Apesar do aumento da capacidade de absorção de ferro durante a gravidez, grande parte das mulheres grávidas que não recebem suplemento de ferro desenvolve anemia. A deficiência de ferro nos dois primeiros trimestres de gravidez dobra a possibilidade de parto prematuro, triplica o risco de recém-nascidos com baixo peso e de recém-nascidos com deficiência de ferro. A deficiência de ferro da infância traz prejuízos substanciais para o desenvolvimento físico e intelectual das crianças.

Durante a gravidez ou a lactação, Nenfy somente deverá ser administrado após consulta ao médico.

Não existem dados de estudos clínicos disponíveis sobre o uso de ferripolimaltose em mulheres grávidas durante o primeiro trimestre. Até o momento, não houve relatos de reações adversas graves após o uso de ferripolimaltose em doses terapêuticas para o tratamento da anemia na gravidez. Estudos de reprodução em animais não revelaram evidência de risco ao feto ou à mãe. Estudos controlados em mulheres grávidas, após o primeiro trimestre de gravidez, não têm demonstrado nenhum efeito adverso para a mãe ou o neonato. Portanto, é improvável alguma influência negativa sobre o feto.

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

Como medida de precaução, as mulheres em idade fértil e mulheres durante a gravidez só devem usar Nenfy 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.

O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

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

Interferência em exames laboratoriais: Nenfy 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

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

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 do nível 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 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 fólico, 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 inibida drasticamente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ARMAZENAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (DE 15°C A 30 °C). PROTEGER DA UMIDADE.

Este medicamento tem prazo de validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

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 físicas e organolépticas: Comprimido circular plano com vinco de cor marrom com manchas brancas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Nenfy deve ser administrado por via oral. Para fins de cálculo deve-se lembrar que o teor de ferro elementar de Nenfy comprimidos mastigáveis é o seguinte:

1 comprimido = 100mg de ferro elementar.

A dose e a duração da terapia dependem da extensão da deficiência de ferro. Como posologia média sugere-se:

Adultos e lactantes:

Deficiência de ferro manifesta: um comprimido mastigável uma a duas vezes ao dia por três a cinco meses, até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente a terapia deve prosseguir com um comprimido mastigável ao dia por várias semanas (dois a três meses) a fim de restaurar a reserva de ferro.

Deficiência de ferro latente: um comprimido mastigável por dia, por um a dois meses.

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

Mulheres grávidas:

Deficiência de ferro manifesta: um comprimido mastigável duas vezes ao dia até a normalização dos valores de hemoglobina. Posteriormente a terapia deve prosseguir com um comprimido mastigável ao dia pelo menos até o final da gravidez a fim de restaurar a reserva de ferro.

Tratamento da deficiência de ferro latente: um comprimido mastigável por dia.

Prevenção da deficiência de ferro: um comprimido mastigável por dia.

População especial:

Não existem ou há dados muito limitados de estudos clínicos disponíveis para o uso Nenfy 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 de Nenfy a partir da sua experiência pós-comercialização, não há evidências que sugiram que o perfil de segurança e eficácia de Nenfy seja diferente nesses pacientes, portanto, nenhuma recomendação de dosagem especial é necessária para essas populações de pacientes.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas com frequência desconhecida: Cefaleia, dentes manchados, gosto metálico, intolerância do trato gastrointestinal (acidez, gastrite e azia), problemas digestivos superiores (incluindo náuseas), desconforto gastrointestinal, vômitos, dor epigástrica, dor abdominal, diarreia e constipação.

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: $DL_{50} > 2.000\text{mg Fe/kg}$ de massa corpórea) e absorção controlada de ferro. Não foram relatados casos de intoxicação acidentais com desfecho fatal.

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

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

DIZERES LEGAIS

Registro nº 1.0370.0798

Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva

CRF-GO nº 2.659



Registrado e produzido por:

LABORATÓRIO TEUTO

BRASILEIRO S/A.

CNPJ – 17.159.229/0001 -76

VP 7-D Módulo 11 Qd. 13 – DAIA

CEP 75132-140 – Anápolis – GO

SAC | 0800 62 18 001
teuto.com.br

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DE 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
18/10/2024	-	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	18/10/2024	-	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC – 60/12	18/10/2024	Versão inicial	VPS	-100mg comp mast ct bl al al x 30.