

Novofer Ped

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Suspensão oral

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Novofer Ped
glicinato férrico

APRESENTAÇÕES

Suspensão oral (52,632 mg/mL de glicinato férrico ou 10 mg/mL de ferro elementar):
embalagens com 120 mL + copo dosador de 10 mL

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada ml de suspensão oral de Novofer Ped contém:
glicinato férrico (equivalente a 10 mg de ferro elementar)..... 52,632 mg
Excipientes: celulose microcristalina, carmelose sódica, ciclamato de sódio, glicerol, goma xantana, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica di-hidratada, sorbitol, vanilina, aroma de cereja, aroma de chocolate e água purificada.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento e profilaxia das anemias por deficiência de ferro, como: correções das anemias provocadas por distúrbios nutricionais (anemia nutricional não especificada) ou anemias medicamentosas; na prevenção e tratamento da anemia complicando a gravidez, o parto e o puerpério, lactação. Anemias das síndromes disabsortivas intestinais. Anemia pós-hemorrágica aguda ou crônica. Nas diversas condições em que seja importante a suplementação e a reposição de ferro.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Para o tratamento adequado da anemia ferropriva, a escolha do tipo de composto de ferro a ser adicionado ao produto final é de extrema importância, pois o tipo de ferro é que irá determinar as características farmacocinéticas do produto, garantindo sua absorção, biodisponibilidade e segurança, reatividade com outras vitaminas, e sua palatabilidade, característica essa que influenciará diretamente na aderência e sucesso do tratamento. O glicinato férrico, presente em Novofer Ped é uma molécula constituída do mineral ferro associado a três moléculas de glicina, o que confere características específicas ao micronutriente. Sua absorção é maior que a do sulfato ferroso, chegando a aproximadamente 40%, e sua estrutura confere resistência para a passagem gástrica da molécula, chegando intacta ao intestino, onde é absorvida. Em situações de repleção de ferro no organismo, as taxas de absorção se reduzem de tal forma a garantir o perfil de segurança da molécula, evitando a intoxicação por ferro, uma vez que o excesso ingerido do mineral não é absorvido. O glicinato férrico também não reage com outras vitaminas como os sulfatos, não causando perdas das vitaminas B₂ e B₆ da dieta. Por fim, o glicinato férrico é o único composto totalmente sem sabor, com tecnologia “taste-free”, o que confere maior palatabilidade ao produto que o contém, auxiliando a aderência ao tratamento pelo público infantil. (Allen LH, 2002)

Em razão de todas essas vantagens apontadas, o glicinato férrico foi avaliado em uma série de estudos clínicos que tiveram a finalidade de comprovar sua eficácia no tratamento da anemia

ferropriva e de atestar sua superioridade em relação ao sulfato ferroso, o composto mais usado em medicamentos contendo ferro.

Para avaliação inicial da eficácia do ferro aminoácido quelato, foi conduzido um ensaio clínico em humanos, no qual se utilizou o ferro aminoácido quelato em pacientes (n=30) que sofriam de anemia por deficiência de ferro. A duração do tratamento foi de quatro semanas e todos os pacientes receberam 24 mg por dia de ferro, como ferro aminoácido quelato, sob a supervisão de uma enfermeira. Hemoglobina, contagem de hemácias, índice colorimétrico das células, contagem diferencial de células e ferro sérico foram mensurados como parte da bateria de análises. Foram monitorizados os sintomas de intolerância ao ferro, isto é, distúrbios gastrintestinais, diarreia, náuseas, vômitos etc. O grupo que recebeu o ferro aminoácido quelato apresentou, ao final do estudo, uma significativa elevação do ferro sérico, do número de eritrócitos e dos valores de hemoglobina e hematócrito. As taxas de eventos adversos foram muito baixas. (Kirchhoff HW, 1983)

Em outro estudo conduzido com 88 adolescentes, entre dez a 18 anos de idade e com níveis de hemoglobina abaixo de 12 g/dL, distribuíram-se os sujeitos de pesquisa em um dos quatro tratamentos: 120 mg de ferro como sulfato ferroso (FeSO_4), 120 mg de ferro como ferro aminoácido quelato, 60 mg de ferro como ferro aminoácido quelato ou 30 mg de ferro, também como ferro aminoácido quelato. O seguimento foi realizado por meio da mensuração do status nutricional, hemoglobina, hematócrito, protoporfirina eritrocitária livre, ferro sérico, capacidade total de ligação do ferro, saturação da transferrina e ferritina sérica. Neste estudo, observou-se que 30 mg de ferro como ferro aminoácido quelato foi tão eficiente para elevação dos valores de hemoglobina quanto 120 mg de ferro na forma de FeSO_4 . As apresentações de 60 mg e 120 mg de ferro como ferro aminoácido quelato auxiliaram na recomposição do estoque de ferro, ao se observar valores elevados de ferritina ao fim do estudo, indicando não somente que o ferro aminoácido quelato corrige rapidamente as necessidades da hematopoiese do corpo, mas também que é o mais efetivo no reestabelecimento das reservas de ferro corporal. Destes dados, os autores calcularam a biodisponibilidade de ferro aminoácido quelato, chegando a valores de 41%. Interessantemente, o tratamento com o ferro aminoácido quelato apresentou baixos índices de intolerância ao ferro. Os autores concluíram que 60 mg de ferro na forma de aminoácido quelato por quatro semanas ou 30 mg de ferro também na forma aminoácido quelato por 6 semanas foram tão eficazes quanto 120 mg de ferro na forma de sulfato ferroso, sem os eventos adversos gástricos comuns ao sulfato ferroso. (Pineda O et al., 1994)

Em estudo comparativo, avaliou-se o tratamento de adolescentes com anemia por deficiência de ferro, comparando o sulfato ferroso e o ferro aminoácido quelato. Também foi monitorado o status de ferro dos participantes. Quanto ao controle de tolerabilidade, o pesquisador formulou um questionário no qual incluiu sintomas como náuseas, gosto residual, vômitos, dores abdominais, coloração anormal das fezes, gases intestinais e constipação. Na dose de 120 mg de ferro como sulfato ferroso, observou que 40% dos voluntários informaram significantes efeitos adversos gastrintestinais. Para a mesma concentração de ferro aminoácido quelato, somente 15% dos pacientes se queixaram de eventos adversos. Quando a dose foi reduzida a metade de ferro aminoácido quelato, o percentual informado de efeitos adversos foi para 6%. Quando se reduziu a dose de ferro para um quarto da inicial (30 mg de ferro como ferro aminoácido quelato), não ocorreram perturbações gástricas. (Ponce-Lemus C, 1991)

Em outro ensaio clínico, o ferro aminoácido quelato foi comparado com o sulfato ferroso para a correção de anemia por deficiência de ferro em crianças que tinham sido admitidas em uma unidade de tratamento. As crianças foram separadas por grupo de idade, status nutricional e níveis de hemoglobina, e então randomizadas e subdivididas em dois grupos. Um grupo recebeu cinco mg de ferro/kg de peso corporal na forma de sulfato ferroso em xarope. O outro grupo recebeu cinco mg de ferro/kg de peso corporal na forma aminoácido quelato, também em xarope. Os xaropes foram administrados por um período de 30 dias. Os valores de hemoglobina e ferritina foram mensurados antes e após o tratamento. Foi evidenciado, ao final do estudo, que os valores dos níveis de hemoglobina apresentaram elevações adequadas para ambos os tratamentos e que não ocorreu diferenças significativas entre eles. Os valores de ferritina também foram mensurados. O grupo que utilizou o ferro aminoácido quelato como forma de tratamento resultou em adequada reserva corporal de ferro, enquanto que o grupo que utilizou

sulfato ferroso não apresentou reservas de ferro adequadas ao fim do tratamento ($p < 0.005$). O autor calculou a biodisponibilidade do ferro quelato e constatou uma taxa de 70% a 75% quando comparada aos 25% a 28% do sulfato ferroso. (Pineda O, 1995)

Em estudo comparativo, avaliou-se a eficácia do tratamento da anemia por deficiência de ferro em crianças com o uso de ferro aminoácido quelato. Crianças de seis a 36 meses de idade, com deficiência de ferro (hemoglobina < 11 g/dL), foram selecionadas e divididas em dois grupos. Um grupo recebeu sulfato ferroso, e o outro, ferro aminoácido quelato, na dose de cinco mg de ferro/kg de peso corporal, diariamente, por um período de 28 dias. Ambos os grupos apresentaram elevação dos níveis séricos de hemoglobina ($p < 0.001$), mas somente o grupo tratado com ferro aminoácido quelato apresentou um aumento significativo na concentração de ferritina ($p < 0.005$). A aparente biodisponibilidade de ferro foi calculada em 26.7% para o sulfato ferroso e em 90.9% para ferro aminoácido quelato. Os autores concluíram que o ferro aminoácido quelato é o ferro de escolha para o tratamento de crianças com anemia por deficiência de ferro, devido a sua alta biodisponibilidade e comprovada segurança. (Pineda O, 2001)

O Departamento Público de Saúde da cidade de São Paulo, Brasil, conduziu um ensaio clínico que analisou os efeitos do ferro aminoácido quelato na reversão de anemia por deficiência de ferro em crianças menores do que cinco anos de idade. Essas crianças receberam um litro de leite/dia/criança das agências de saúde do governo do Estado de São Paulo. O leite foi fortificado com ferro aminoácido quelato na proporção de três mg de ferro/litro. Os valores de hemoglobina foram mensurados no início e com três, seis, nove e 12 meses de tratamento. Após 12 meses de tratamento, observou-se uma redução de anemia por deficiência de ferro em 58%. O grupo de crianças que apresentavam diagnóstico de anemia severa (Hb < 9.5 g/dL) mostrou uma redução de 75% na incidência de anemia, o que correspondeu a uma média de elevação de hemoglobina de 2.7 g/dL. Notou-se que a redução média de anemia da população foi maior se o leite não tinha sido dividido entre os membros da família. (Name JJ, 1995) O autor calculou que a biodisponibilidade do ferro na forma de aminoácido quelato foi em torno de 40%, correspondendo ao mesmo cálculo observados em outros estudos. (Name JJ, 1995; Pineda O, 1995) As crianças com baixos níveis de hemoglobina apresentaram elevação significativa desse parâmetro hematimétrico após a administração do leite fortificado, enquanto aquelas com altos níveis de hemoglobina iniciais apresentaram uma menor elevação. Esse ponto torna-se importante devido à regulação e controle do metabolismo que, no caso do ferro aminoácido quelato, apresenta os critérios de absorção similares aos outros componentes de ferro. (Tabela 1) (Name JJ, 1995)

Tabela 1. Redução de anemia por deficiência de ferro em crianças recebendo 1 L/dia de leite fortificado com 3 mg de ferro como ferro aminoácido quelato por 12 meses (Name JJ, 1995)

| Idade (meses) | Redução da Anemia (%) | Aumento de Hemoglobina (g/dL) |
|----------------|-----------------------|-------------------------------|
| 6 - 11 | 56,0 | 0,9 |
| 12 - 23 | 70,3 | 1,5 |
| 24 - 36 | 55,0 | 1,0 |
| 36 - 48 | 50,0 | 0,3 |

A efetividade do consumo de açúcar fortificado com glicinato férrico durante seis meses na prevenção e controle da anemia ferropriva foi avaliada em 93 crianças (de 10 a 48 meses de idade), acompanhadas em nível ambulatorial na cidade de São Paulo, Brasil. Cada criança consumiu 20 gramas diários de açúcar fortificado, por cinco dias da semana, adicionados ao suco de laranja oferecido no café-da-manhã. Dois níveis de fortificação foram testados usando o ferro trisglicinato quelato, ou glicinato férrico, como fonte de ferro. O primeiro nível de fortificação continha 10 mg de ferro por quilograma de açúcar e o segundo nível de fortificação continha 100 mg de ferro por quilograma de açúcar. As crianças foram distribuídas entre os dois

grupos. O primeiro grupo (N=42) recebeu a fortificação no primeiro nível e o segundo grupo (N=52) recebeu a fortificação no segundo nível. A ingestão diária de ferro por meio da fortificação correspondeu a 2% e 20% da Ingestão Diária Recomendada (IDR) de ferro. Ao fim dos seis meses de tratamento, aumentos significativos na relação peso/altura foram observados nos dois grupos. No grupo que consumiu o primeiro nível de fortificação, a concentração média de hemoglobina aumentou em 0.4 g/dL (de 11.3 g/dL para 11.7 g/dL), e no grupo que consumiu o segundo nível de fortificação, a concentração média de hemoglobina aumentou também em 0.4 g/dL (de 11.6 g/dL para 12.0 g/dL). Ambos os resultados foram estatisticamente significativos ($P < 0.001$). Quando apenas as crianças anêmicas foram consideradas (32/93), o aumento da hemoglobina foi de 1.4 g/dL. Em crianças anêmicas houve um aumento significativo nos níveis de ferritina sérica. O aumento foi mais notório nas crianças do segundo grupo. Verificou-se que a aceitabilidade do açúcar fortificado com ferro foi excelente. Não se observou alterações nas características organolépticas do açúcar fortificado em comparação ao açúcar não fortificado. Não houve diferença nas respostas observadas entre os grupos, indicando que provavelmente níveis mais baixos de ferro foram absorvidos mais eficientemente que níveis mais elevados. O glicinato férrico foi muito bem tolerado com nenhum evento adverso relatado. Concluiu-se que, mesmo em baixas doses, o consumo de açúcar fortificado é efetivo, sendo uma intervenção de baixo custo para o controle e prevenção da anemia por deficiência de ferro em crianças pré-escolares. (Paula RAC et al., 2001)

Com o objetivo de avaliar a resposta à suplementação diária com glicinato férrico e seu impacto sobre o crescimento linear, realizou-se um estudo prospectivo com 790 crianças, de 6 a 36 meses de idade, que frequentavam creches municipais da cidade de São Paulo, no período de 1999 a 2003. Ao início e ao final do estudo, a hemoglobina, o peso corporal e a relação estatura/comprimento foram coletados. Utilizou-se suplemento contendo glicinato férrico em gotas, na dose de 5 mg de ferro elementar/kg de peso/dia, administrado na própria instituição pelo profissional de saúde da creche, por um período de 12 semanas. A suplementação resultou em um significativo e positivo efeito sobre os níveis de hemoglobina. A resposta ao tratamento foi positiva em 85.3% das crianças, com um aumento médio de 1.6 g/dL nos valores de hemoglobina ($P < 0,001$). Nas crianças de 25 a 36 meses de idade e naquelas com valores de hemoglobina mais baixos ao início da suplementação, observou-se ganho significativamente maior. Durante o período de intervenção não foi observada nenhuma intercorrência gastrointestinal ou intolerância ao suplemento. Verificou-se também impacto sobre o ganho de estatura e o indicador nutricional estatura/idade (escore-Z) nas crianças com idade acima de 12 meses, porém o mesmo não foi observado em relação ao peso e aos indicadores peso/estatura e peso/idade. Os resultados desse estudo indicam que o glicinato férrico é um suplemento adequado para tratamento da anemia ferropriva em crianças na primeira infância, pela sua excelente tolerabilidade, contribuindo também para o ganho de estatura entre crianças acima de 12 meses. (Ribeiro LC et al., 2008)

No município de São Paulo, foi desenvolvido um estudo inédito de profilaxia medicamentosa intermitente com glicinato férrico. O estudo foi realizado em oito creches municipais pertencentes à Secretaria Municipal da Família e Bem Estar Social da Regional de Vila Mariana/Jabaquara (FABES/SURBES VM/JA) no período de junho de 1999 a dezembro de 2000. A amostra foi constituída de 334 crianças na faixa etária de seis a 36 meses de idade que possuíam autorização formal dos pais e/ou responsáveis e que frequentavam regularmente as creches. Todas as crianças incluídas no estudo receberam, durante o período da pesquisa, suplementação medicamentosa com ferro por via oral. O medicamento utilizado foi o glicinato férrico na forma líquida que contém, em cada 1 mL (20 gotas), 250 mg de glicinato férrico, equivalentes a 50 mg de ferro elementar. Cada gota de glicinato férrico possui 2.5 mg de ferro elementar. O suplemento foi administrado diretamente na boca da criança sem necessidade de diluição em sucos ou água. Após o primeiro exame, para avaliação dos níveis da concentração de hemoglobina, as crianças foram divididas, segundo os resultados obtidos. As crianças diagnosticadas anêmicas, cuja hemoglobina foi inferior ao ponto de corte de 11.0 g/dL, iniciaram tratamento diário e as crianças não anêmicas (hemoglobina igual ou superior a 11.0 g/dL) iniciaram a profilaxia semanal, por um período de 12 semanas. A dose utilizada para profilaxia foi de 50 mg de ferro elementar, uma vez por semana. Verificou-se que, em todas as

faixas etárias, houve aumento significativo nos valores de hemoglobina. O valor médio de hemoglobina da população de crianças anêmicas passou de 9.7 ± 1.0 g/dL para 11.0 ± 1.4 g/dL. Em relação aos incrementos, verificou-se que a faixa etária de 24 a 36 meses de idade apresentou os maiores incrementos (1.4 g/dL), seguida da faixa de 13 a 24 meses de idade, com incremento de 1.3 g/dL e da faixa de seis a 12 meses, com incremento de 0.7 g/dl. Avaliando os incrementos, verificou-se que as crianças maiores de 24 meses apresentaram os maiores valores (1.4 g/dL). Outros autores também verificaram melhor resposta à terapêutica com ferro entre as crianças de 24 a 36 meses, após período de 30 dias (incremento médio foi de 0.98 g/dL), sendo que neste grupo a hemoglobina média inicial era de 11.1 ± 1.1 g/dL. Na distribuição das crianças em profilaxia, segundo as faixas etárias, verificou-se que a hemoglobina inicial foi superior a 11.0 g/dL, porém, após o período de profilaxia, as crianças na faixa etária de seis a 12 meses apresentaram um decréscimo significativo ($p < 0.05$) nos valores de hemoglobina, que passaram de 12.1 ± 0.8 g/dL para 11.2 ± 1.1 g/dL, indicando que, neste grupo, a profilaxia não foi tão eficiente para manter os níveis de hemoglobina; enquanto que nas outras faixas etárias, a profilaxia possibilitou a manutenção dos níveis de hemoglobina, uma vez que nas crianças de 13 a 24 meses a hemoglobina inicial era de 11.9 ± 0.9 g/dL passando para 11.7 ± 1.0 g/dL e nas de 25 a 36 meses, de 12.1 ± 0.8 g/dL para 12.1 ± 0.9 g/dL. É possível que, para a faixa etária de 6 a 12 meses, a dose profilática tenham sido subestimada. O estudo mostra a importância não só do tratamento da anemia ferropriva, como também da profilaxia dessa carência nutricional com o uso de suplementação de ferro, que pode ser utilizado também com posologia semanal. (Sigulem DM et al., 2001)

Diversos autores afirmam que a suplementação com ferro pode resultar em um duplo efeito positivo, influenciando tanto os níveis de hemoglobina quanto a taxa de crescimento. Hipoteticamente, a redução da anorexia, frequentemente observada na anemia por deficiência de ferro, poderia melhorar o apetite e a ingestão de alimentos. Outra hipótese relaciona a redução da morbidade nas populações suplementadas, com um efeito positivo sobre o crescimento, ou ainda que a normalização dos níveis de enzimas ferro-dependentes poderia facilitar a utilização dos nutrientes para o crescimento. Entretanto, ainda não está claro como isto ocorre. (Ribeiro LC et al., 2008)

É inquestionável a eficácia da suplementação com ferro para crianças anêmicas. O tratamento diário com glicinato férrico apresentou impacto significativo e positivo sobre os níveis de hemoglobina nos grupos etários avaliados, com a vantagem de não provocar efeitos colaterais, indicando que este tipo de ferro é adequado para a suplementação em crianças e adolescentes. A maior velocidade de crescimento entre os suplementados indica que mesmo crianças com bom estado nutricional, podem se beneficiar da suplementação de ferro. Assim, é importante que se desenvolvam mais estudos prospectivos para avaliar o real papel da deficiência de nutrientes, e em particular do ferro, sobre o crescimento tanto de populações com deficiências nutricionais como entre aquelas aparentemente saudáveis, dando subsídios para ações efetivas de combate a este sério problema de saúde pública. (Ribeiro LC et al., 2008).

Allen LH. Advantages and limitations of iron amino acid chelates as iron fortificants. *Nutr Rev* 2002;60(7)Suppl II:S18-S21.

Kirchhoff HW. Behandlung der Eisenmangelanämie mit Eisen Chelat-tabletten: *Therapiewoche* 1983;33(37):4833-4842.

Name JJ: Food Fortification with Amino Acid Chelated Minerals. *International Conference on Human Nutrition*: Jan 21-22, 1995.

Paula RAC, Fisberg M. The use of sugar fortified with iron tris-glycinate chelate in the prevention of iron deficiency anemia in preschool children. *Asch Latinoam Nutr* 2001;51(1):54-59.

Pineda O. et al. Effectiveness of Iron Amino Acid Chelate on the Treatment of Iron Deficiency anemia in Adolescents. *J.Appl. Nutr.* 46 (1 & 2):2-13, 1994.

Pineda O: The Use of Iron amino Acid Chelate in the Treatment of Iron Deficiency and Iron Deficiency Anemia: International Conference on Human Nutrition, Jan 21-22, 1995.

Pineda O; Ashmead HD: Effectiveness of treatment of iron-deficiency anemia in infants and young children with ferrous bis-glucinate chelate: Nutrition vol 17:381-4, 2001.

Ponce-Lemus C. Tratamiento de anemia Ferropriva en Adolescentes: Uso de Hierro Quelado con Aminoácidos: Universidad de San Carlos de Guatemala, 1991

Ribeiro LC, Sigulem DM. Tratamento da anemia ferropriva com ferro quelato glicinato e crescimento de crianças na primeira infância. Rev Nutr 2008;21(5):483-490.

Sigulem DM, Ribeiro LC, Devincenzi UM. Anemia ferropriva na primeira infância: Controle e prevenção com doses intermitentes de ferro quelato glicinato. Compacta – Temas em Nutrição e Alimentação 2001;2(2):1-20.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Novofer Ped na forma farmacêutica suspensão oral por mL contém 52,632 mg de glicinato férrico, o que equivale a 10 mg de ferro elementar.

O objetivo terapêutico fundamental de Novofer Ped é o de proporcionar ferro, que é um mineral essencial ao organismo e indispensável à constituição da hemoglobina, mioglobina e enzimas, tais como xantino-oxidase, citocromoxidase e outras, em forma facilmente assimilável e em quantidade suficiente para corrigir a anemia ferropriva e restabelecer os índices normais de armazenamento de ferro corporal. Novofer Ped, ao fornecer ferro sob a forma de glicinato férrico, apresenta inúmeras vantagens sobre outros sais de ferro, como maior absorção do mineral e estabilidade molecular, elevação mais rápida dos níveis e dos estoques de ferro e maior segurança em relação à toxicidade, o que permite a realização de uma terapêutica mais eficaz e por períodos mais curtos para a correção da anemia ferropriva.

Propriedades farmacocinéticas:

O mecanismo de absorção do ferro é bastante complexo, vários processos agem juntos para prevenir o desenvolvimento da deficiência de ferro ou seu acúmulo no organismo, mantendo o balanço do nutriente em estado normal. A quantidade de ferro absorvida varia em razão das quantidades de ferro não-heme e heme na dieta, de sua biodisponibilidade e da natureza da dieta em termos de fatores estimuladores ou inibidores de absorção. A absorção de ferro do trato gastrointestinal é altamente regulada. A porcentagem de absorção está relacionada com a forma do sal, dose e regime posológico, quantidade administrada e dimensão dos estoques de ferro. Sujeitos com estoques normais de ferro absorvem 10% a 35% da dose de ferro ingerida. Já as pessoas deficientes em ferro podem absorver até 95% da dose de ingerida do mineral.

Na sua forma normal, os minerais são difíceis de serem absorvidos através do intestino, em razão de sua carga elétrica, da área de absorção intestinal limitada, do pH, de outros conteúdos intestinais e da disponibilidade de cofatores de absorção. Peptídeos e proteínas pequenas são mais fáceis de serem absorvidos pelo organismo. No estômago, minerais inorgânicos são solubilizados e podem combinar-se com aminoácidos para tirar vantagem da afinidade do intestino para a absorção de proteína. O ferro aminoácido quelato é uma forma molecular de antecipar a ação do estômago, ao produzir minerais compostos de baixo peso molecular, os quais são ligados a aminoácidos, para produzir quelatos de natureza idêntica que possam passar facilmente através da parede intestinal. O processo de quelação resulta em um composto mineral sem carga elétrica.

Normalmente, quando um mineral é clivado a partir do seu carreador no estômago, o mineral se torna um íon carregado que pode bloquear a absorção de outros nutrientes ou combinam-se com outros fatores dietéticos para formar compostos absorvíveis. Isto é particularmente verdadeiro para o ferro, que pode desativar nutrientes tais como a vitamina E, ácido ascórbico e a captação de blocos de minerais como o cálcio. No entanto, o processo de quelação do ferro aminoácido quelato garante que o ferro não reaja com outros nutrientes e seja entregue ao intestino para absorção.

Os minerais quelatos são formados por um íon metal unido por ligações coordenadas covalentes no grupo amino e coordenadas covalentes e/ou iônicas no grupo carboxila, formando um anel heterocíclico com pelo menos um ligante não metálico, geralmente um aminoácido que deverá ser eletricamente neutro. Sua característica é de apresentar grande estabilidade molecular, mas que permita a hidrolização do ferro com transporte aos tecidos, alto padrão de absorção não dependente da acidificação gástrica, baixo índice de eventos adversos e resistência às substâncias sequestradoras da dieta.

Em comparação com o sulfato ferroso, o ferro quelato é absorvido na mucosa intestinal cerca de 5.3 vezes mais. A dose terapêutica usual de ferro resulta num aumento de 0.15 a 0.25 g de hemoglobina/dL/dia. Na forma de ferro amino ácido quelato, o conteúdo de Novofer Ped suspensão oral, disponibiliza 10 mg de ferro elementar em cada mL, e oferece um perfil de absorção em torno de 39% a 46% (em água), bastante superior ao sulfato ferroso e discretamente superior ao bisglicinato ferroso.

Uma vez absorvido pela mucosa intestinal, o ferro aminoácido quelato é hidrolizado e ocorre a liberação do íon ferro na célula da mucosa intestinal. No enterócito, o ferro ionizado (na forma ferrosa) é transferido para as proteínas citosólicas mobilferrina e paraferitina. A paraferitina transporta o ferro até a superfície serosa do enterócito de onde é transportada para a circulação portal. O ferro ferroso é mais biodisponível do que o ferro férrico. Na circulação portal, o ferro ferroso (Fe^{++}) é oxidado ao ferro férrico (Fe^{+++}) por uma proteína contendo cobre, a ceruloplasmina. O ferro férrico é ligado à transferrina e é transportado na circulação portal do fígado para, posteriormente, ser distribuído para todos os tecidos do corpo. O ferro é excretado na urina (vestígios). Apenas quantidades vestigiais de ferro dextrano inalterado são encontradas nas fezes.

Propriedades Farmacodinâmicas

O ferro é necessário para a produção de hemoglobina. A deficiência desse mineral pode levar a diminuição da produção de hemoglobina e a anemia microcítica e hipocrômica. A maior atividade suplementar de ferro é na prevenção e tratamento de anemia por deficiência de ferro. O ferro possui um possível efeito na imunidade, em atividades anticarcinogênicas e na cognição. O ferro pode ser encontrado sob duas formas: ferrosa (Fe^{++}) e férrica (Fe^{+++}) e seu conteúdo corpóreo é de três a cinco gramas, sendo que parte desempenha funções metabólicas e oxidativas (70% a 80%) e outra parte encontra-se sob a forma de armazenamento como ferritina e hemossiderina no fígado, baço e medula óssea (20% a 30%).

Mais de 65% do ferro corporal encontra-se na hemoglobina, cuja principal função é o transporte de oxigênio e gás carbônico. Na hemoglobina, um átomo de ferro divalente encontra-se no centro do núcleo tetrapirrólico (protoporfirina IX), formando-se o núcleo heme. O ferro, portanto, é indispensável na formação da hemoglobina. Além disso, o ferro participa na composição da molécula de mioglobina do tecido muscular e atua como cofator de reações enzimáticas no ciclo de Krebs (responsável pelo metabolismo aeróbio dos tecidos) e na síntese de purinas, carnitina, colágeno e neurotransmissores cerebrais. O ferro faz parte da composição das flavoproteínas e das heme proteínas catalase e peroxidase (presentes nos eritrócitos e hepatócitos). Essas enzimas podem ser apontadas como responsáveis pela redução do peróxido de hidrogênio produzido no organismo. Atualmente, também se pode estabelecer que o ferro está envolvido nas reações de conversão do beta-caroteno para a forma ativa da vitamina A, fato esse que explica, em parte, a importante interação entre esses micronutrientes.

A vantagem do ferro aminoácido quelato sobre outras formas de ferro suplementar é que sua maior biodisponibilidade na mucosa intestinal resulta em maior quantidade de ferro a ser rapidamente transportada para tecidos-alvo com segurança, em momentos de maior necessidade. Esse potencial permite que menores doses de ferro suplementar sejam necessárias para atingir resultados fisiológicos, o que pode resultar em menores taxas de queixas gastrointestinais e reduzidos riscos de intoxicação ou superdosagem de ferro.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Novofer Ped é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade a quaisquer dos componentes de sua fórmula. Não deve ser utilizado em pacientes que apresentem outras

anemias que não sejam acompanhadas por deficiência de ferro como anemia perniciosa ou megaloblástica, anemia hemolítica ou talassemia, hemocromatose ou hemossiderose, e porfiria cutânea, uma vez que podem causar ou agravar um acúmulo de ferro no organismo, especialmente no território hepático.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Como outras preparações orais de ferro, Novofer Ped deve ser mantido fora do alcance das crianças para evitar superdosagem acidental por ferro.

Como todos os preparados contendo ferro, Novofer Ped deve ser administrado com cautela na presença de alcoolismo, infecções agudas e estados inflamatórios do trato gastrointestinal como enterite, colite ulcerativa, pancreatite e úlcera péptica. A ingestão excessiva de álcool, causando incremento do depósito hepático de ferro, aumenta a probabilidade de efeitos colaterais, quando em uso prolongado. Apesar de evidências pouco claras, pode haver associação entre estoques de ferro elevados e doença cardíaca, neoplasias (por exemplo, câncer de mama) e doença de Alzheimer. A superdosagem de ferro ocorre em doses 50 a 100 vezes maiores que a dose diária recomendada.

A administração do produto em pacientes submetidos a transfusões repetidas 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. A ferroterapia parenteral deve ser justificada pela existência de uma anemia por deficiência de ferro, comprovada por exames laboratoriais apropriados, excluindo a presença de anemias de outras espécies, particularmente hemoglobinopatias. Recomenda-se a realização periódica de exames hematológicos, adequando-se a ferroterapia aos respectivos resultados obtidos, quando o tratamento for superior a 30 dias.

Categoria de risco na gravidez: A.

Este medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.

Não há riscos relatados com o uso em gestantes e lactantes, podendo ser usado com segurança. Recomenda-se não ultrapassar a posologia adequada e não associar outros multivitamínicos durante a gravidez e amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Ferro por via oral

Interações medicamento-medicamento:

- Gravidade moderada:

Efeito da interação: possível diminuição do efeito dos medicamentos abaixo.

Medicamentos: carbidopa, levodopa, metildopa; levotiroxina; penicilamina.

Efeito da interação: redução do efeito dos medicamentos abaixo e/ou do ferro.

Medicamentos: antibióticos (doxiciclina, minociclina, rolitetraciclina, metaciclina, tetraciclina, oxitetraciclina; ciprofloxacina, gatifloxacino, gemifloxacina, levofloxacino, lomefloxacina, moxifloxacino, norfloxacino, ofloxacino); bisfosfonatos (ibandronato,).

Efeito da interação: diminuição do efeito do ferro.

Medicamentos: ácidos aceto-hidroxiâmicos, cloranfenicol, demeclociclina,

Efeito da interação: redução da quantidade de ferro no sangue.

Medicamentos: antiácidos, medicamentos contendo sais de alumínio, magnésio ou bicarbonato; inibidores da bomba de prótons (esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol); sequestradores de ácidos biliares (colestiramina), vanádio, zinco.

Interações medicamento-alimento:

- Gravidade moderada:

Efeito da interação: diminuição da absorção do ferro.

Alimentos: ácido fítico (fitatos)

- Gravidade menor:

Efeito da interação: diminuição da quantidade de ferro no sangue.

Alimentos: laticínios, proteína de soja, soja.

Observação:

Devido à alta estabilidade do ferro quelato, Novofer Ped, diferentemente dos sais de ferro inorgânicos como sulfato ferroso, não sofre diminuição da absorção por interação com medicamentos, hormônios esteróides, anticoncepcionais orais, glicosídeos cardíacos, quando forem empregados concomitantemente.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Novofer Ped é uma suspensão marrom homogênea, livre de impurezas visíveis, com sabor e odor de chocolate e cereja.

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade. Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar 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.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Tomar a suspensão oral por via oral (pela boca). A segurança e eficácia de Novofer Ped somente é garantida na administração por via oral. Novofer Ped solução oral deve ser ingerido puro ou diluído em água ou sucos na dose recomendada.

Novofer Ped suspensão oral: 1 ml equivale a 10 mg de ferro elementar.

Uso em adultos: um copo **dosador** (10 ml), distribuídos em uma ou duas tomadas ao dia.

Uso em crianças:

Crianças até 15 Kg: 0,5 mL/kg/dia, distribuídos em uma ou duas tomadas ao dia.

(Recomenda-se o cálculo para crianças até 15 kg: 4 a 6 mg/ kg/ dia de ferro elementar).

Crianças de 15 a 30 Kg: 0,25mL/kg/dia, distribuídos em uma ou duas tomadas ao dia.

(Recomenda-se o cálculo para crianças de 15 a 30 kg: 2 a 3 mg/kg/dia de ferro elementar).

Segue tabela para auxiliar a administração:

| Peso em kg | Quantidade de Novofer Ped em mL (1 tomada diária) | Quantidade de Novofer Ped em mL (dividido em 2 tomadas diárias) |
|------------|--|--|
| 5-10 | 2,5 | --- |
| 11-15 | 5,0 | 2,5 |
| 16-30 | 7,5 | 5,0 + 2,5 |
| >30 | 10,0 | 5,0 |

Dosagem máxima diária é limitada a 10 mL.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Agite antes de usar.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas relacionadas ao ferro por via oral

Efeitos dermatológicos: prurido (6%), erupção maculopapular eritematosa, descoloração das unhas.

Efeitos endócrinos /metabólicos: deficiência de zinco.

Efeitos gastrointestinais: intolerância gastrointestinal (10% - náuseas, distensão abdominal, constipação, diarreia, anorexia, pirose), gosto desagradável, úlcera péptica, exacerbação de sangramento gastrointestinal, obstrução intestinal (em paciente com Doença de Chron), perfuração intestinal.

Reações adversas por frequência de ocorrência:

Reações adversas muito comuns (>1/10): intolerância gastrointestinal (10%), caracterizada por náuseas (enjoo), distensão abdominal (aumento do volume da barriga), constipação (prisão de ventre), diarreia, anorexia (perda do apetite), pirose (azia ou queimação).

Reações adversas comuns (>1/100 e <1/10): prurido ou coceira (6%).

Reações adversas sem frequência conhecida: erupção maculopapular eritematosa (lesões de pele com vermelhidão local), descoloração das unhas, urticária (alergia de pele com lesões avermelhadas), anafilaxia (inchaço dos lábios com falta de ar), úlcera péptica (úlcera do estômago ou intestino), exacerbação de sangramento gastrointestinal (piora de sangramento do estômago ou intestino), obstrução intestinal (em paciente com Doença de Chron), perfuração intestinal, gosto amargo na boca,

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

A superdosagem de ferro pode produzir vômitos e diarreia dentro de 6 horas da ingestão, nos casos leves a moderados. Nos casos mais graves, além de diarreia e vômitos, podem ocorrer letargia, acidose metabólica, choque, hemorragia gastrointestinal, coma, convulsões, hepatotoxicidade e obstrução gastrointestinal tardia. A ingestão de doses menores que 40 mg/Kg de ferro elementar geralmente não causa toxicidade significativa. Sintomas leves podem ocorrer com concentrações séricas de ferro da ordem de 300 mcg/dL e concentrações maiores que 500 mcg/dL geralmente causam sintomas graves. No caso de superdosagem acidental, deve ser administrado um emético, o mais rápido possível, seguido de lavagem gástrica, se necessário. Pode-se utilizar antiácidos a base de hidróxido de magnésio (5 mg de hidróxido de magnésio por grama de ferro elementar ingerido). Carvão ativado parece não ser útil nos casos de intoxicação por ferro. Podem ser empregados agentes quelantes (deferoxamina) e são preconizadas medidas gerais de suporte, visando combater desidratação, acidose e o choque. O glicinato férrico é menos tóxico que outras formulações de ferro, em razão de sua absorção controlada pelo estoque de ferro do organismo.

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

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0375

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann - CRF-SP nº 30.138

Fabricado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Guarulhos - SP

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar

São Paulo - SP

CNPJ 60.659.463/0029-92

Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em (20/09/2016).



Histórico de Alterações da Bula

| Dados da submissão eletrônica | | | Dados da petição/notificação que altera a 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 |
| 23/07/2014 | 0594128/14-8 | MEDICAMENTO ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula RDC 60/12 | 24/04/2014 | 0594128/14-8 | N/A | N/A | Adequação à RDC 47/09 | VP e VPS | Suspensão Oral |
| 20/09/2016 | - | MEDICAMENTO ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula RDC 60/12 | N/A | N/A | N/A | N/A | III – DIZERES LEGAIS | VP e VPS | Suspensão Oral |