

XYDOFLEV[®]

carboximaltose férrica

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.

Solução Injetável

50 mg/mL

Bula Profissional da saúde

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

XYDOFLEV®
carboximaltose férrica
 Solução injetável
 50 mg/mL

APRESENTAÇÕES

Solução injetável intravenosa de 50 mg de ferro III/mL.
 - Embalagens com 1 frasco-ampola de vidro de 10 mL.

VIA INTRAVENOSA USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 10 mL contém:

carboximaltose férrica (equivalente a 500 mg de ferro III)..... 1800 mg
 Excipientes: água para injetáveis, hidróxido de sódio (para ajuste de pH) e ácido clorídrico (para ajuste de pH).

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é indicado para o tratamento da deficiência de ferro quando:

- as administrações de ferro são ineficazes.
- as administrações orais de ferro não podem ser usadas.
- existe uma necessidade clínica de fornecer ferro rapidamente.

O diagnóstico de deficiência de ferro deve ser baseado em exames laboratoriais.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia terapêutica da carboximaltose férrica foi avaliada em estudos clínicos aleatórios, controlados, duplamente cegos, multicêntricos, abertos e comparativos numa população adulta com anemia por deficiência de ferro, incluindo doentes com doença inflamatória intestinal 1-5, anemia da gravidez, pós-parto e mulheres na pré-menopausa 6-11, doença renal crônica dependente e não dependente de diálise (NDD-CKD) 12-16, doentes com insuficiência cardíaca com deficiência de ferro 17-20, doentes anêmicos com cancro 21, doentes anêmicos com hemorragia gastrointestinal 22-23.

A concentração total de ferro no soro aumentou rapidamente de uma forma dependente da dose após a administração intravenosa de carboximaltose férrica. A carboximaltose férrica é rapidamente eliminada da circulação e distribuída principalmente para a medula óssea (80%) e também para o fígado e baço. A administração semanal repetida de carboximaltose férrica não resulta na acumulação de ferro transferrina em doentes com anemia por deficiência de ferro.

A carboximaltose férrica administrada por via intravenosa foi eficaz no tratamento da anemia por deficiência de ferro em vários ensaios multicêntricos, aleatorizados, abertos, controlados, com a duração de 6 a 12 semanas, em várias populações de doentes, incluindo os que sofrem de doença inflamatória intestinal, hemorragia uterina intensa ou anemia por deficiência de ferro pós-parto, e os que sofrem de doença renal crônica não submetidos ou submetidos a hemodiálise. Na maioria dos ensaios, os doentes receberam ou carboximaltose férrica equivalente a uma dose de ferro de ≤ 1000 mg (ou 15mg/kg nos doentes com peso < 66 kg) administrada durante ≤ 15 minutos (doses subsequentes administradas com intervalos de 1 semana) ou sulfato ferroso oral numa dose equivalente a 65mg de ferro três vezes por dia ou 100 mg de ferro duas vezes por dia. Num ensaio, os doentes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise receberam 200 mg de ferro por via intravenosa sob a forma de carboximaltose férrica ou de sacarose férrica administrada na linha de hemodiálise duas a três vezes por semana.

Anemia por deficiência de ferro, incluindo pacientes com doença inflamatória intestinal (DII):

Este estudo multicêntrico, Kulnigg S, et al. comparou a carboximaltose férrica (FeCarb) e o sulfato ferroso oral (FeSulf) no tratamento da anemia por deficiência de ferro (IDA) em pacientes com doença inflamatória intestinal (IBD). Duzentos pacientes foram randomizados (137 FeCarb: 63 FeSulf) para receber infusões de FeCarb (até 1.000 mg de ferro semanalmente) ou FeSulf (100 mg duas vezes ao dia durante 12 semanas).

- **Melhoria da hemoglobina:** Os níveis medianos de Hb aumentaram de 8,7 para 12,3 g/dL com FeCarb e de 9,1 para 12,1 g/dL com FeSulf, mostrando não inferioridade.

- **Taxa de resposta:** Foram observados aumentos mais rápidos de Hb ($> 2,0$ g/dL) com FeCarb na semana 2 ($P = 0,0051$) e na semana 4 ($P = 0,0346$).

- **Níveis de ferritina:** O FeCarb aumentou rapidamente os níveis de ferritina de 5,0 para 323,5 $\mu\text{g/L}$ na semana 2, seguido de um declínio (43,5 $\mu\text{g/L}$ na semana 12). FeSulf mostrou um aumento moderado da ferritina para 28,5 $\mu\text{g/L}$ na semana 12.

- **Eventos adversos:** Os EAs relacionados ao tratamento ocorreram em 28,5% dos grupos FeCarb e 22,2% dos grupos FeSulf, com menos descontinuações de medicação no grupo FeCarb (1,5% vs. 7,9%).

O estudo concluiu que o FeCarb é eficaz, seguro e não inferior ao FeSulf, proporcionando uma melhoria mais rápida da Hb e uma reposição suficiente de ferro na anemia associada à DII.¹

Este estudo aleatório, controlado, aberto e multicêntrico, **Evstatiev R**, et al. comparou a eficácia e a segurança de doses fixas de carboximaltose férrica (FCM) com doses de sacarose férrica (IS) calculadas individualmente em doentes com anemia por deficiência de ferro (IDA) e doença inflamatória intestinal (IBD). Participaram um total de 485 doentes com DII ligeira a moderada ou quiescente de 88 centros em 14 países. Uma maior proporção de doentes tratados com FCM alcançou um aumento da hemoglobina (Hb) de ≥ 2 g/dL (65,8% vs. 53,6% para IS; $P = .004$) e normalização da Hb (72,8% vs. 61,8%; $P = .015$). A MFC demonstrou melhor eficácia na resolução da anemia e na normalização do estado do ferro até à semana 12, com menos desvios nas dosagens totais de ferro em comparação com a SI. Ambos os grupos demonstraram melhorias nas pontuações de qualidade de vida na semana 12. Ambos os tratamentos foram bem tolerados, com eventos adversos consistentes com os perfis de medicamentos conhecidos.²

Este estudo multicêntrico, prospetivo e observacional, **Huguet JM**, et al. avaliou a resposta, a segurança e o impacto na qualidade de vida relacionada com a saúde (HRQoL) de uma dose única de 500 mg de carboximaltose férrica (FCM) intravenosa em doentes com doença inflamatória intestinal (DII) e deficiência de ferro (ID) sem anemia. Os critérios de diagnóstico incluíram ferritina sérica baixa (< 30 $\mu\text{g/L}$ sem inflamação ou < 100 $\mu\text{g/L}$ com inflamação) e índice de saturação da transferrina (TSAT) $< 16\%$. Os resultados foram medidos 1 mês após a infusão utilizando parâmetros de

ferro e questionários HRQoL (SF-12v2, EQ-5D). Foram observados aumentos significativos na ferritina sérica, no ferro sérico e no TSAT após 1 mês. Os doentes referiram menos sintomas de DI e melhorias em todas as dimensões do EQ-5D, bem como pontuações mais elevadas na escala visual analógica e no SF-12v2. O FCM demonstrou uma eficácia semelhante em todos os géneros e em doentes com doença de Crohn ou colite ulcerosa. O estudo concluiu que uma dose única de FCM corrigiu rapidamente os parâmetros do ferro e melhorou os sintomas e a QVRS em doentes com DII e DI.³

Kulnigg-Dabsch S, et al. realizaram um ensaio aleatório, simples-cego e controlado por placebo para testar o efeito da carboximaltose férrica (FCM) em doentes com DII com trombocitose secundária (plaquetas > 450 G/L). Foram avaliadas as alterações na contagem de plaquetas, hemoglobina, parâmetros do ferro, atividade da doença, factores de crescimento megacariopoiéticos, eritropoietina e atividade plaquetária. Os doentes receberam placebo ou até 1500 mg de ferro como FCM. Os pontos finais foram avaliados na semana 6. Um total de 26 doentes foram incluídos no estudo, 15 doentes estavam disponíveis para a análise por protocolo. Foi observada uma descida das plaquetas >25% (ponto final primário) em 4 de 8 (50%, grupo do ferro) e em 1 de 7 doentes (14%, grupo do placebo, $P = 0,143$). A contagem média de plaquetas diminuiu com o FCM mas não com o placebo (536 G/L para 411 G/L versus 580 G/L para 559 G/L; $P = 0,002$). A atividade da doença e os factores de crescimento megacariopoiético permaneceram inalterados e os parâmetros de hemoglobina e ferro aumentaram com a MFC. A normalização das contagens de plaquetas foi associada a uma diminuição da agregação plaquetária e da expressão da P-selectina. A MFC reduz a contagem de plaquetas e a ativação plaquetária em doentes com trombocitose secundária associada a DII.⁴

Bailie GR, et al avaliaram a segurança e a tolerabilidade da carboximaltose férrica (FCM) intravenosa em comparação com placebo em 559 doentes com anemia por deficiência de ferro num estudo cruzado e aleatório. Os participantes receberam FCM (15 mg/kg, máximo 1000 mg) ou placebo no dia 0, seguido do tratamento alternativo no dia 7. As avaliações de segurança foram efetuadas nos dias 7 e 14. Durante o período de tratamento de 7 dias, 29,3% dos indivíduos registaram acontecimentos adversos emergentes do tratamento com FCM versus 19,7% com placebo. A maioria dos eventos foi de Grau 1 ou 2. Os eventos de Grau 3 ocorreram em 6 indivíduos tratados com FCM e 9 indivíduos tratados com placebo. Um indivíduo registou um evento de Grau 4 e outro um evento de Grau 5, mas nenhum foi considerado relacionado com o medicamento em estudo. Nas primeiras 24 horas, estes eventos foram registados em 9,3% dos indivíduos tratados com FCM e em 4,8% dos indivíduos tratados com placebo.⁵

Deficiência de ferro em mulheres grávidas, no pós-parto e na pré-menopausa

Neste estudo, **Seid MH**, et al. compararam a carboximaltose férrica intravenosa (FCM) com o sulfato ferroso oral (FS) no tratamento da anemia pós-parto. Realizado como um ensaio multicêntrico, aleatório e controlado com 291 mulheres no pós-parto, a investigação avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade destes tratamentos. Os resultados mostraram que a MFC foi mais eficaz, alcançando melhorias mais rápidas e sustentadas nos níveis de hemoglobina, maiores aumentos na saturação da transferrina e nos níveis de ferritina, e menos efeitos adversos em comparação com a SF. Os resultados destacaram a MFC como uma opção superior para tratar a anemia por deficiência de ferro no pós-parto.⁶

Este estudo, **Van Wyck DB**, et al. avaliou a eficácia da carboximaltose férrica (FCM) intravenosa (IV) rápida e em doses elevadas, em comparação com o sulfato ferroso oral (FS) em mulheres no pós-parto com anemia (hemoglobina ≤ 10 g/dL) nos 10 dias seguintes ao parto. Neste ensaio aleatório e controlado, 174 mulheres receberam FCM IV (dose total média de 1.403,1 mg, administrada em 1-3 injeções), enquanto 178 mulheres receberam FS (325 mg por via oral, três vezes por dia durante 6 semanas). Os resultados mostraram que a FCM IV resultou num aumento mais rápido da hemoglobina ($\geq 2,0$ g/dL em 7 dias vs. 14 dias com FS, $P < .001$). Mais pacientes atingiram um aumento de hemoglobina $\geq 3,0$ g/dL (86,3% com FCM vs. 60,4% com FS, $P < .001$) e uma hemoglobina $> 12,0$ g/dL (90,5% com FCM vs. 68,6% com FS, $P < .001$). Ambos os grupos apresentaram proporções semelhantes de aumentos de hemoglobina $\geq 2,0$ g/dL (96,4% para a MFC vs. 94,1% para a SF, $P = .443$). A MFC foi bem tolerada, sem reacções adversas graves. O estudo concluiu que a carboximaltose férrica IV é mais eficaz, melhor tolerada e garante uma resposta mais rápida em comparação com o sulfato ferroso oral no tratamento da anemia pós-parto.⁷

Breyman C, et al. avaliaram a segurança e a eficácia da carboximaltose de ferro com sulfato ferroso para tratar a anemia por deficiência de ferro no pós-parto. As pacientes foram randomizadas (proporção de 2:1) para receber carboximaltose de ferro (até 3 doses semanais de 1000 mg no máximo, aplicadas em 15 minutos; $n=227$) ou sulfato ferroso (100 mg duas vezes ao dia, 12 semanas; $n=117$). Foram analisadas as alterações na hemoglobina e nos estoques de ferro até a 12ª semana. A carboximaltose de ferro foi tão eficaz quanto o sulfato de ferro oral na alteração da hemoglobina, apesar do período de tratamento muito mais curto (2 semanas vs. 12 semanas). Os níveis de ferritina foram significativamente mais altos. Com exceção do ardor no local da injeção, a carboximaltose férrica foi mais bem tolerada do que o sulfato ferroso, principalmente em relação aos efeitos colaterais gastrointestinais. Não foram identificadas preocupações de segurança em bebês amamentados. A carboximaltose de ferro parenteral é uma opção de tratamento segura e eficaz para a anemia pós-parto, com as vantagens de um período de tratamento mais curto, melhor adesão, rápida normalização dos estoques de ferro e menor incidência de efeitos colaterais gastrointestinais.⁸

Esse ensaio clínico randomizado, **Jose A**, et al. comparou a carboximaltose férrica (FCM) intravenosa com o complexo ferro-sacarose (ISC) para o tratamento da anemia por deficiência de ferro moderada a grave na gravidez. Um total de 100 mulheres grávidas foram divididas aleatoriamente em dois grupos. O grupo FCM obteve um aumento médio de hemoglobina significativamente maior após 12 semanas (29 g/L vs. 22 g/L; $p < 0,01$). A MFC levou a melhorias maiores nos escores de fadiga em comparação com a ISC. Os pacientes do grupo FCM precisaram de menos consultas. Não foram relatados eventos adversos graves em nenhum dos grupos. O estudo concluiu que a MFC proporciona uma reposição mais rápida e eficaz dos estoques de ferro com um aumento significativamente maior da hemoglobina, tornando-a uma opção segura e eficiente para o tratamento da anemia por deficiência de ferro durante a gravidez.⁹

Breyman C, et al. compararam a carboximaltose férrica intravenosa (FCM) com o sulfato ferroso oral (FS) no tratamento da anemia por deficiência de ferro (IDA) em mulheres grávidas entre as semanas gestacionais 16-33. Um total de 252 participantes foi randomizado para receber FCM (1000-1500 mg de ferro) ou FS (200 mg de ferro/dia) por 12 semanas. A MFC resultou em uma correção mais rápida da anemia, com 84% atingindo níveis de hemoglobina $\geq 11,0$ g/dL, em comparação com 70% com o FS, em um período de tempo mais curto (mediana de 3,4 vs. 4,3 semanas). A MFC melhorou significativamente a vitalidade e o funcionamento social antes do parto. Os eventos adversos gastrointestinais foram mais comuns no grupo FS (16 casos vs. 3 casos com MFC). Os resultados dos recém-nascidos foram comparáveis entre os grupos de tratamento. O estudo concluiu que a MFC oferece correção rápida da anemia com melhor tolerabilidade e benefícios adicionais de qualidade de vida em comparação com a SF durante o estágio final da gravidez.¹⁰

Favrat B, et al. avaliaram a eficácia e a tolerabilidade de uma única dose intravenosa (IV) de carboximaltose férrica (FCM) em mulheres na pré-menopausa com fadiga por deficiência de ferro. Realizado em vários locais, o estudo randomizado e controlado por placebo envolveu 290 mulheres com fadiga inexplicável e deficiência de ferro. As participantes receberam FCM (1000 mg de ferro) ou um placebo salino. Os resultados mostraram uma redução significativa da fadiga em 65,3% das pacientes tratadas com FCM versus 52,7% no grupo placebo. Uma redução de 50% nos escores de fadiga foi alcançada por 33,3% dos receptores de MFC, em comparação com 16,4% no grupo placebo. Foram observadas melhoras nos níveis de hemoglobina, na qualidade de vida e na função cognitiva com a MFC, particularmente em pacientes com deficiência grave de ferro (ferritina < 15 μ g/L). Os eventos adversos, principalmente leves ou moderados (por exemplo, dor de cabeça, náusea), foram mais frequentes no grupo da MFC, mas não ofuscaram a tolerabilidade geral. O estudo concluiu que a MFC reduz efetivamente a fadiga e é bem tolerada nessa população de pacientes.¹¹

Deficiência de ferro em pacientes com doença renal crônica dependente de diálise e não dependente de diálise (NDD-CKD):

Onken JE, et al. avaliaram a eficácia e a segurança cardiovascular da carboximaltose férrica (FCM), um ferro parenteral não dextrano que permite grandes infusões de dose única, em comparação com a sacarose de ferro em pacientes com anemia por deficiência de ferro e doença renal crônica não dependente de diálise (NDD-CKD). Em um estudo randomizado, 2584 participantes receberam duas doses de FCM 750 mg em uma semana ou até cinco doses de sacarose férrica 200 mg durante 14 dias. Os resultados do FCM mostraram um maior aumento médio de hemoglobina (1,13 g/dL vs. 0,92 g/dL para a sacarose férrica; IC de 95%, 0,13-0,28) e mais participantes alcançando aumentos de hemoglobina de $\geq 1,0$ g/dL até o Dia 56 (48,6% vs. 41,0%; IC de 95%, 3,6-11,6%). Os resultados de segurança (por exemplo, eventos cardíacos adversos maiores, incluindo mortalidade, infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral) foram semelhantes entre os grupos. Episódios hipertensivos transitórios ocorreram com mais frequência no grupo FCM. O estudo concluiu que duas infusões de 750 mg de FCM são uma alternativa segura e eficaz a várias doses menores de sacarose férrica para o tratamento da anemia por deficiência de ferro em pacientes com DRC-NDD.¹²

Este estudo avaliou a segurança da carboximaltose férrica (FCM) em comparação com o tratamento médico padrão (SMC) em adultos com idade entre 18 e 85 anos com doença renal crônica (DRC), tanto em diálise (HD) quanto não dependentes de diálise (NDD). Os participantes receberam FCM (NDD-CKD: 15 mg/kg até 1000 mg IV; HD-CKD: 200 mg IV durante a diálise) ou SMC (ferro oral, ferro IV ou nenhum ferro, conforme determinado pelo pesquisador). O FCM foi bem tolerado, com taxas semelhantes de eventos adversos emergentes do tratamento (30,3% FCM vs. 32,8% SMC). Os eventos adversos graves foram mais frequentes no grupo SMC, particularmente entre os pacientes que receberam sacarose de ferro ou gluconato férrico de sódio. Não foram observadas diferenças significativas entre o FCM e o SMC na melhora da hemoglobina (Hb), incluindo a obtenção de aumentos de Hb de ≥ 1 g/dL ou Hb > 12 g/dL. O estudo concluiu que o FCM é seguro e tem eficácia comparável a outras formulações de ferro intravenoso no tratamento da anemia relacionada à DRC.¹³

Este estudo avaliou a segurança e a eficácia da carboximaltose férrica (FCM), uma formulação intravenosa de ferro, administrada como injeção em bolus em pacientes com idade entre 18 e 65 anos com anemia por deficiência de ferro (ADF) submetidos à hemodiálise de manutenção (HD). Durante ≤ 6 semanas, os pacientes receberam 100-200 mg de FCM duas a três vezes por semana na linha venosa da HD. Dos 163 pacientes inscritos, 150 (92%) concluíram o estudo, com uma dose média cumulativa de ferro de $2.133,3 \pm 57,7$ mg. Os que responderam ao tratamento (aumento de hemoglobina $\geq 1,0$ g/dL) representaram 61,7% dos pacientes, com níveis médios de hemoglobina aumentando de $9,1 \pm 1,30$ g/dL no início do estudo para $10,3 \pm 1,63$ g/dL no acompanhamento. Um total de 193 eventos adversos (EAs) ocorreu em 54,6% dos pacientes; foram relatados EAs graves (7,4%) e duas mortes, mas consideradas não relacionadas à FCM. A descontinuação devido a EAs foi rara (3,1%). O uso de agentes estimulantes da eritropoiese (ESA) permaneceu estável durante o estudo, garantindo que a melhora da hemoglobina fosse atribuída apenas à utilização do ferro. O estudo concluiu que a FCM é eficaz e bem tolerada para corrigir os níveis de hemoglobina e os estoques de ferro em pacientes em HD com ADF, com um perfil de EA esperado para essa população.¹⁴

Este ensaio clínico randomizado, **Qunibi WY** et al., comparou carboximaltose férrica intravenosa (FCM) ao sulfato ferroso oral (FS) em pacientes com doença renal crônica não dependente de diálise (NDD-CKD). Participaram 255 pacientes com taxas de filtração glomerular ≤ 45 ml/min/1,73 m², hemoglobina (Hb) ≤ 11 g/dL, saturação de transferrina (TSAT) $\leq 25\%$ e ferritina ≤ 300 μ g/L em doses estáveis de AEE. 60% dos pacientes tratados com FCM obtiveram um aumento de Hb ≥ 1 g/dL versus 35% no grupo FS ($p < 0,001$). O FCM aumentou significativamente a ferritina sérica e o TSAT em comparação ao FS. A FCM foi melhor tolerada, com 2,7% de eventos adversos (EAs) relacionados ao tratamento versus 26% para a FS ($p < 0,0001$). A FCM exigiu consultas médicas menos frequentes em comparação com a administração de FS. O estudo concluiu que a FCM é mais eficaz, segura e conveniente do que a FS para o tratamento da anemia em pacientes com DRC-NDD.¹⁵

A.-C. Grimmelt et al. analisaram a segurança e a tolerabilidade da nova preparação intravenosa de ferro, carboximaltose férrica (FCM), nesses dois grupos de pacientes. Os eventos adversos após a administração do medicamento foram avaliados por meio de um questionário. Sinais vitais e dados laboratoriais foram coletados antes e após a aplicação da FCM. Um total de 46 doses de FCM foram aplicadas a 44 pacientes (17 com doença renal crônica e 27 receptores de transplante renal), seja como injeção única de 100 ou 200 mg ($n = 42$) ou como infusão curta de até 500 mg ($n = 4$). Eventos adversos leves e transitórios (gosto metálico, cefaleia, tontura) ocorreram em seis pacientes. A taxa de filtração glomerular estimada permaneceu inalterada após a administração da FCM. Os autores concluíram que a segurança e a tolerabilidade da FCM foram excelentes. Comparado a outras preparações intravenosas de ferro, o tempo de administração consideravelmente menor da FCM permite economia de tempo e redução de custos.¹⁶

Pacientes com Insuficiência Cardíaca e Deficiência de Ferro:

Martens P et al. examinaram os efeitos da carboximaltose férrica (FCM) na remodelação reversa cardíaca e na função contrátil em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) e deficiência de ferro, após terapia de ressincronização cardíaca (TRC). Um total de 75 pacientes sintomáticos com ICFER e fração de ejeção do ventrículo esquerdo persistentemente reduzida (FEVE $< 45\%$) foram randomizados para receber FCM ($n = 37$) ou tratamento padrão (TCP, $n = 38$) em um estudo duplo-cego. Aos 3 meses, a FEVE melhorou significativamente no grupo com FCM (+4,22%, IC 95% +3,05%; +5,38%) em comparação ao grupo com TCP (-0,23%, IC 95% -1,44%; +0,97%; $P < 0,001$). O volume sistólico final do ventrículo esquerdo (VSFVE) diminuiu significativamente com a FCM (-9,72 mL, IC 95% -13,5 mL; -5,93 mL) em comparação com a SOC (-1,83 mL, $P = 0,001$), enquanto o volume diastólico final do ventrículo esquerdo (VDFVE) não apresentou alteração significativa ($P = 0,748$). A FCM melhorou a inclinação do índice de contratilidade cardíaca (ICC), transitando para uma relação força-frequência positiva em 3 meses, indicando melhor desempenho cardíaco. Os pacientes do grupo FCM demonstraram melhora do estado funcional e da capacidade de exercício, conforme medido pelo Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City e pelo consumo de oxigênio de pico. O estudo concluiu que a FCM melhorou a função cardíaca, a remodelação e o desempenho em pacientes com ICFER com deficiência de ferro e FEVE persistentemente reduzida após TRC.¹⁷

Neste estudo, **Jankowska EA** et al. avaliou o impacto da carboximaltose férrica intravenosa (FCM) versus placebo na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) na população AFFIRM-AHF, com foco em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), deficiência de ferro e fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 50\%$. Um total de 1058 pacientes (535 FCM, 523 placebo) completaram o Questionário de Cardiomiopatia de Kansas City (KCCQ-12) de 12 itens no início do estudo e em vários intervalos ao longo de 52 semanas. As pontuações do KCCQ-12 no início do estudo foram comparáveis entre os grupos: pontuação geral resumida (OSS) ~ 38 e pontuação clínica resumida (CSS) ~ 40 . Da semana 4 à semana 24, a FCM resultou em melhorias significativamente maiores na OSS e na CSS em comparação ao placebo: Semana 4 OSS: +2,9 (IC 95%: 0,5-5,3; $P = 0,018$); Semana 24 OSS: +3,0 (IC 95%: 0,3-5,6; $P = 0,028$); Melhoras semelhantes foram observadas para CSS. Na semana 52, o efeito do tratamento havia diminuído, mas ainda favorecia a FCM. O estudo concluiu que a FCM proporciona benefícios clinicamente significativos na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) a partir de 4 semanas após o tratamento e com duração de até 24 semanas em pacientes com IC com deficiência de ferro após a estabilização de episódios agudos de IC.¹⁸

Este estudo multicêntrico, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, **Mollace A**, et al., examinou os efeitos da administração intravenosa de carboximaltose férrica (FCM) em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada (ICFEP) e deficiência de ferro (DI). Um total de 64 indivíduos foram randomizados para receber FCM (500 mg no início do estudo e após 4 semanas) ou placebo (100 mL de solução salina). As medições incluíram níveis de ferritina, desempenho cardíaco (teste de caminhada de 6 minutos e avaliações ecocardiográficas da função diastólica), análise EndoPAT (para disfunção endotelial) e níveis séricos de malondialdeído (MDA) (biomarcador de estresse oxidativo), antes e 8 semanas após o tratamento. A DI foi associada à função diastólica prejudicada, capacidade de exercício reduzida (desempenho no TC6), disfunção endotelial e níveis elevados de MDA. A FCM melhorou significativamente os níveis de ferritina, o desempenho no TC6, a função diastólica, a reatividade endotelial e reduziu os níveis de MDA em comparação ao placebo. O estudo confirmou que a DI é uma comorbidade comum na ICFEP, associada à

redução da capacidade de exercício e à disfunção endotelial relacionada ao estresse oxidativo. Os autores concluíram que a administração de MCF melhora a função diastólica, a capacidade de exercício, a função endotelial e reduz o estresse oxidativo em pacientes com ICPEP e DI.¹⁹

Anker SD et al. investigaram se a carboximaltose férrica (MCF) intravenosa poderia melhorar os sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca crônica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida e deficiência de ferro, com ou sem anemia. Um total de 459 pacientes com classe funcional II ou III da NYHA e deficiência de ferro foram randomizados (2:1) para receber MCF (200 mg) ou placebo com solução salina. Na semana 24, 50% dos pacientes tratados com MCF relataram melhora significativa ou moderada, em comparação com 28% no grupo placebo (razão de chances: 2,51). Melhora para classe I ou II foi observada em 47% dos pacientes tratados com MCF, em comparação com 30% dos pacientes tratados com placebo (razão de chances: 2,40). A MCF melhorou significativamente o desempenho no teste de caminhada de 6 minutos e melhorou a qualidade de vida relacionada à saúde. As taxas de mortalidade, eventos adversos e eventos adversos graves foram semelhantes entre os grupos MCF e placebo. O estudo concluiu que a MCF melhora os sintomas, a capacidade funcional e a qualidade de vida em pacientes com insuficiência cardíaca e deficiência de ferro, com um perfil de segurança aceitável.²⁰

Pacientes anêmicos com câncer

Steinmetz T et al. avaliaram a eficácia e a tolerabilidade da carboximaltose férrica (FCM) no tratamento de rotina de pacientes anêmicos com câncer. De 639 pacientes inscritos em 68 clínicas de hematologia/oncologia na Alemanha, 619 receberam FCM a critério do oncologista, 420 tiveram medições basais de hemoglobina (Hb) elegíveis e 364 pelo menos uma medição de Hb de acompanhamento. Os dados dos pacientes transfundidos foram censurados da análise antes da transfusão. A dose total mediana de ferro foi de 1000 mg por paciente (intervalo interquartil de 600 a 1500 mg). O aumento mediano da Hb foi comparável em pacientes que receberam FCM isoladamente (1,4 g/dl [0,2 a 2,3 g/dl; N = 233]) ou FCM + AEE (1,6 g/dl [0,7 a 2,4 g/dl; N = 46]). Pacientes com Hb basal de até 11,0 g/dL e ferritina sérica de até 500 ng/ml se beneficiaram do tratamento com FCM (Hb estável \geq 11,0 g/dL). Pacientes com ferritina > 500 ng/ml, mas com baixa saturação de transferrina, também se beneficiaram do tratamento com FCM. O estudo sugere que o ferro intravenoso isoladamente, especificamente o FCM, pode desempenhar um papel significativo na correção da anemia em pacientes com câncer. O aumento substancial da Hb e a estabilização em 11–12 g/dL indicam sua eficácia nessa população de pacientes.²¹

Pacientes anêmicos com sangramento gastrointestinal

Este estudo prospectivo de 42 dias, **Ferrer-Barceló L** et al., comparou a eficácia e a segurança da carboximaltose férrica intravenosa (FCM) e do sulfato ferroso oral (FeSulf) em pacientes com anemia secundária a sangramento gastrointestinal não varicoso. Sessenta e um pacientes com hemoglobina < 10 g/dL na alta foram randomizados para FCM (n = 29; Dia 0: 1000 mg, Dia 7: 500 ou 1000 mg) ou FeSulf (n = 32; 325 mg a cada 12 horas por 6 semanas). Principais achados: No Dia 42, a resposta completa (hemoglobina \geq 12 g/dL para mulheres, \geq 13 g/dL para homens) foi alcançada por 100% dos pacientes com FCM versus 61,3% dos pacientes com FeSulf (P < 0,001). Incremento de hemoglobina \geq 2 g/dL foi observado em todos os pacientes com FCM nos Dias 21 e 42, em comparação com 67,7% e 74,2% dos pacientes com FeSulf, respectivamente. A normalização para \geq 25% foi mais frequente com FCM (76,9%) do que com FeSulf (24,1%, P < 0,001). Nenhum evento adverso foi relatado no grupo FCM, em comparação com 10 pacientes no grupo FeSulf. O estudo concluiu que a FCM proporcionou aumentos de hemoglobina mais rápidos e eficazes, melhor reposição de ferro e tolerabilidade superior em comparação com FeSulf em pacientes com anemia ferropriva devido a sangramento gastrointestinal agudo.²²

Bager P et al. avaliaram a eficácia da administração de ferro no tratamento da anemia após hemorragia digestiva alta aguda não varicosa (HIAG). Noventa e sete pacientes foram randomizados em três grupos: ferro intravenoso (1000 mg em dose única), ferro oral (200 mg diários por 3 meses) ou placebo. Os pacientes foram acompanhados por 3 meses. Os principais achados mostraram que, a partir da semana 4, os pacientes que receberam ferro (intravenoso ou oral) apresentaram níveis de hemoglobina significativamente mais elevados do que o grupo placebo. Ao final do estudo, a anemia foi mais prevalente no grupo placebo (P < 0,01) em comparação aos grupos de tratamento. O ferro intravenoso foi mais eficaz do que o ferro oral na reposição dos estoques de ferro, embora ambas as vias tenham sido igualmente eficazes no aumento dos níveis de hemoglobina. O estudo concluiu que o tratamento com ferro é crucial para o manejo da anemia após HGAAG não varicosa, sendo o ferro intravenoso o mais eficiente para a restauração dos estoques de ferro.²³

A carboximaltose férrica (FCM) oferece uma opção versátil e eficiente para o manejo da anemia ferropriva em diversos cenários clínicos. Sua capacidade de proporcionar melhorias rápidas e sustentadas nos níveis de hemoglobina, aliada a um perfil de segurança favorável e à conveniência de grandes infusões de dose única, o torna a escolha preferida tanto para pacientes quanto para profissionais de saúde. Compreender as necessidades específicas e os mecanismos fisiopatológicos em diferentes populações de pacientes permite uma abordagem mais direcionada e eficaz à terapia intravenosa com ferro.

Referências bibliográficas:

1. Kulnigg S, et al. *Am J Gastroenterol* 2008;103(5):1182- 92.
2. Evstatiev R, et al. *Gastroenterology*. 2011;141:846–53
3. Huguet JM, et al. *J Clin Med*. 2022 May 15;11(10):2786
4. Kulnigg-Dabsch S, et al. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(8):1609–16.
5. Bailie GR, et al. *Hemodial Int*. 2010;14:47–54.
6. Seid MH, et al. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Oct;199(4):435.e1-7.
7. Van Wyck DB, et al. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):267-78.
8. Breyman C, et al. *J Perinat Med*. 2017 May 24;45(4):443-453
9. Jose A, et al. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Feb 4;19(1):54.
10. Breyman C, et al. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101(1):67–73.
11. Favrat B, et al. *PLoS One*. 2014;9(4):e94217.
12. Onken JE, et al. *Nephrol Dial Transpl*. 2014;29:833–42.
13. Charytan C, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Apr;28(4):953-64.
14. Covic A, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Aug;25(8):2722-30.
15. Qunibi WY, et al. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1599–1607
16. A.-C. Grimmelt, et al. *Clinical Nephrology*, Vol. 71 – No. 2/2009 (125-129)
17. Martens P, et al. *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4905-4914
18. Jankowska EA, et al. *Eur Heart J*. 2021 Aug 17;42(31):3011-3020.
19. Mollace A, et al. *Nutrients*. 2022 Nov 28;14(23):5057.
20. Anker SD, et al. *N Engl J Med*. 2009 Dec 17;361(25):2436-48.
21. Steinmetz T, et al. *Ann Oncol*. 2013 Feb;24 (2):475-482.
22. Ferrer-Barceló L, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019 Aug;50(3):258-268.
23. Bager P, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(2):176–87.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas:

Xydoflev® solução para injeção/infusão é uma solução coloidal de carboximaltose férrica, contendo ferro estável na forma de um complexo de ferro não-dextrano com núcleo de hidróxido férrico polinuclear com um ligante de carboidrato. Por conta da elevada estabilidade do complexo, existe apenas uma quantidade muito pequena de ferro de ligação fraca (também chamado lábil ou ferro livre). A estrutura do núcleo da carboximaltose férrica é semelhante à da ferritina, a proteína fisiológica de armazenamento de ferro. Este complexo é destinado a fornecer de forma controlada ferro utilizável para o transporte férrico e armazenamento de proteínas no organismo (transferrina e ferritina, respectivamente).

A utilização de ⁵⁹Fe da carboximaltose férrica radiomarcada pelas células vermelhas variou de 91% a 99% em pacientes com deficiência de ferro e 61% a 84% em pacientes com anemia renal 24 dias pós-dose. O tratamento com carboximaltose férrica em pacientes com anemia por deficiência de ferro desencadeou um claro aumento na contagem de reticulócitos indicando o aumento da maturação de células precursoras de eritrócitos à medida que o ferro se torna disponível. Os níveis séricos de ferritina aumentam para a faixa normal confirmando o reabastecimento de estoque de ferro. Estudos clínicos demonstraram resposta hematológica e reposição dos estoques de ferro mais rápidos após a administração intravenosa do carboximaltose férrica do que com a administração de outros fármacos pela via oral.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção: Não aplicável.

Distribuição: Após a administração de uma dose única de carboximaltose férrica de 100 mg a 1000 mg de ferro em pacientes com deficiência de ferro, foram obtidas concentrações máximas de ferro de 37 µg/mL a 333 µg/mL, respectivamente, após 15 minutos e 1,21 hora após a dose. O volume de distribuição foi estimado em 3 L.

Um estudo de fase 1/2 foi conduzido para avaliar a segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica da carboximaltose férrica intravenosa (ferro a 10%) administrada em bolus em pacientes com deficiência de ferro ou anemia ferropriva. O estudo incluiu 31 pacientes que receberam doses variando de 200 a 1.000 mg de ferro, administradas a uma taxa de 100 mg de ferro por segundo.

A análise farmacocinética revelou que o volume de distribuição variou entre 2,3 e 3,2 litros, correspondendo ao volume plasmático. A meia-vida de eliminação terminal variou de 7,2 a 10,5 horas, semelhante à da formulação com 5% de ferro (7 a 12 horas). A tomografia por emissão de pósitrons (PET) demonstrou que a carboximaltose férrica marcada com ⁵²Fe foi rapidamente distribuída para o fígado, baço e medula óssea. O fígado e o baço apresentaram uma fase de distribuição de cerca de 25 minutos, enquanto a medula óssea apresentou rápida captação nos primeiros 10 minutos, seguida por um influxo mais lento e constante. O ⁵²Fe foi rapidamente eliminado do sangue e, ao final do período de observação (cerca de 8 horas), a maior parte da dose injetada foi distribuída na medula óssea. A utilização de ⁵⁹Fe pelos eritrócitos variou de 61% a 99%.

Após 24 dias, pacientes com anemia ferropriva apresentaram utilização de ⁵⁹Fe entre 91% e 99%, enquanto pacientes com anemia renal apresentaram utilização de 61% a 84%.

Metabolismo: A carboximaltose férrica (FCM) é retida principalmente no sistema reticuloendotelial, incluindo medula óssea, fígado e baço.

Eliminação: O ferro da carboximaltose férrica é rapidamente eliminado do plasma. Em um estudo, a meia-vida terminal variou de 7 a 12 horas, e o tempo médio de residência variou de 11 a 17 horas. A eliminação renal de ferro foi insignificante.

Dados pré-clínicos de segurança: Dados pré-clínicos não revelaram nenhum risco especial para humanos com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Estudos pré-clínicos indicam que o ferro liberado da carboximaltose férrica atravessa a barreira placentária e é excretado no leite em quantidades limitadas e controladas. Em estudos de toxicologia reprodutiva usando coelhos repletos de ferro, a carboximaltose férrica foi associada a pequenas anormalidades esqueléticas no feto. Em um estudo de fertilidade em ratos, não houve efeitos na fertilidade de animais machos ou fêmeas. Nenhum estudo de longo prazo em animais foi realizado para avaliar o potencial carcinogênico da carboximaltose férrica. Nenhuma evidência de potencial alérgico ou imunotóxico foi observada. Um teste in vivo controlado não demonstrou reatividade cruzada da carboximaltose férrica com anticorpos anti-dextrana. Nenhuma irritação local ou intolerância foi observada após administração intravenosa.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Xydoflev® não deve ser usado:

- por pacientes com hipersensibilidade conhecida ao complexo de carboximaltose férrica, à solução de carboximaltose férrica ou a qualquer dos excipientes da formulação;
- por pacientes com qualquer tipo de anemia não causada por deficiência de ferro (não-ferropênica), por exemplo outra anemia microcítica;
- nas situações de sobrecarga de ferro ou de transtornos na utilização do ferro.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Reações de Hipersensibilidade

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

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

Osteomalácia Hipofosfatêmica

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

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

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

Infecções

Preparados intravenosos de ferro devem ser utilizados com precaução em caso de infecção aguda ou crônica, asma, eczema ou alergia atópica.

Recomenda-se interromper a administração de **Xydoflev®** em pacientes com bacteremia. Em pacientes com infecção crônica deve-se realizar uma avaliação do risco/benefício, considerando a supressão da eritropoiese decorrente de infecção crônica.

Extravasamento

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

Excipientes

Xydoflev® contém 0,24 mmol (ou 5,5 mg) de sódio por mililitro de solução não diluída equivalente a 0,3% da dose máxima diária de 2g de sódio para um adulto recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Uso em crianças

carboximaltose férrica não foi estudado em crianças e, portanto, não é recomendado para estas. Os dados do uso de carboximaltose férrica em crianças são limitados.

Uso em idosos

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

Pacientes com doença renal crônica dependente de hemodiálise

Não exceder uma injeção de dose única máxima diária de 200 mg de ferro, pois não existem dados de segurança para pacientes que receberem doses únicas superiores a 200 mg de ferro.

Pacientes com insuficiência renal e cardíaca

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

Pacientes com insuficiência hepática

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

Não foram realizados estudos em pacientes com insuficiência hepática. Sabe-se que carboximaltose férrica pode levar a aumentos transitórios das enzimas hepáticas.

A administração parenteral de ferro a pacientes com insuficiência hepática só deve ser realizada após cuidadosa avaliação de risco/benefício. Nesses casos, se o ferro for prescrito, a função hepática deve ser monitorada.

Uso na gravidez e amamentação

Existem dados limitados sobre o uso de carboximaltose férrica na gravidez, e a carboximaltose férrica não deve ser usada durante a gravidez, a menos que seja claramente necessário.

A deficiência de ferro que ocorre no primeiro trimestre da gravidez pode, em muitos casos, ser tratada com ferro oral. O tratamento com **Xydoflev®** deve ser limitado ao segundo e terceiro trimestres se o benefício for considerado superior ao risco potencial para a mãe e o feto.

Pode ocorrer bradicardia fetal após a administração de ferro parenteral. Geralmente é transitória e consequência de uma reação de hipersensibilidade na mãe. O feto deve ser cuidadosamente monitorado durante a administração intravenosa de ferro parenteral em mulheres grávidas.

Dados em animais sugerem que o ferro liberado da carboximaltose férrica pode atravessar a barreira placentária e que seu uso durante a gravidez pode influenciar o desenvolvimento esquelético do feto. Estudos clínicos demonstraram que a transferência de ferro da carboximaltose férrica para o leite materno foi insignificante ($\leq 1\%$). Com base em dados limitados sobre mulheres que amamentam, é improvável que a carboximaltose férrica represente um risco para a criança amamentada.

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

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano. Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

Fertilidade

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas

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

Não administrar 20 mL (1.000 mg de ferro) como injeção ou infusão mais de uma vez por semana.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Assim como todas as apresentações à base de ferro para uso parenteral, **Xydoflev®** não deve ser administrado concomitantemente com compostos orais de ferro, uma vez que a absorção oral do ferro se reduz. Portanto, se necessária, a terapia oral de ferro não deve ser iniciada por pelo menos 5 dias após a última injeção de **Xydoflev®**.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Após aberto, **Xydoflev®** deverá ser utilizado imediatamente. Depois da diluição em solução estéril de cloreto de sódio, a solução diluída deverá ser

administrada imediatamente. Na impossibilidade de uso imediato, a solução deverá ser mantida a 25 °C e administrada em até 72 horas após a sua diluição.

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

A estabilidade química e física em uso após diluição com solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V foi demonstrada durante 72 horas a 25 °C. Do ponto de vista microbiológico, as preparações para administração parenteral devem ser utilizadas imediatamente após as diluições.

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.

Xydoflex® é apresentado como solução aquosa, não transparente, marrom escuro e isento de sedimentos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose adequada, a forma de administração, a frequência e a duração do tratamento deverão ser estabelecidas pelo médico levando-se em consideração os parâmetros hematológicos de deficiência de ferro. É recomendado o uso da agulha de calibre 21 para diluição.

Determinação da dose cumulativa de ferro: a dose cumulativa para reposição de ferro por meio de **Xydoflex®** é determinada com base no peso corporal do paciente e no nível de hemoglobina, não devendo ser excedida. Aplicar a tabela a seguir para determinar a dose cumulativa de ferro:

Hb(g/dL)	Pacientes com peso corporal de 35 kg a <70 kg	Pacientes com peso corporal ≥70 kg
< 10	1.500 mg	2.000 mg
≥ 10	1.000 mg	1.500 mg

Nota: Em pacientes com peso corporal <35 kg, a dose cumulativa de ferro de 500 mg não deve ser excedida.

Em pacientes com sobrepeso, a determinação da necessidade de ferro assume a relação entre o peso corporal normal e o volume sanguíneo.

Para pacientes com valor de Hb ≥ 14 g/dL, deve-se administrar uma dose inicial de 500 mg de ferro e os parâmetros de ferro devem ser verificados antes de se repetir a dosagem.

Após a reposição, devem-se realizar avaliações periódicas para garantir que os níveis de ferro estejam corretos e se mantenham.

Dose única máxima tolerada: Uma dose única de **Xydoflex®** não deve exceder 1.000 mg de ferro (20 mL) por dia ou 20 mg de ferro (0,4 mL) por quilo de peso corpóreo. Não administrar 1.000 mg de ferro (20 mL) mais de uma vez por semana.

Injeção intravenosa (bolus): **Xydoflex®** pode ser administrado por injeção intravenosa de até 1000 mg de ferro por meio da solução não diluída. Para doses até 200 mg de ferro, não há tempo de administração estabelecido. Para doses superiores a 200 mg e até 500 mg de ferro, **Xydoflex®** deve ser administrado a uma taxa de 100 mg/min. Para doses superiores a 500 mg e até 1000 mg de ferro, **Xydoflex®** deve ser administrado durante 15 minutos.

Infusão intravenosa: **Xydoflex®** pode ser administrado por infusão intravenosa até uma dose única máxima de 1.000 mg de ferro (20 mL).

Modo de usar

Xydoflex® deve ser administrado exclusivamente por via intravenosa: em injeção em bolus (não diluído), durante uma sessão de hemodiálise (não diluído, diretamente na linha venosa do dialisador) ou em infusão. Em caso de infusão, **Xydoflex®** deve ser diluído apenas em solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V.

Nenhuma outra solução ou agente terapêutico para uso parenteral deve ser usado devido ao potencial para precipitação e/ou interações.

Tabela de diluição de Xydoflex® para infusão intravenosa			
Quantidade de Xydoflex®	Quantidade de Ferro	Quantidade máxima de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V	Tempo mínimo de administração
2 a 4 mL	100 a 200 mg	50 mL	-
> 4 a 10 mL	> 200 a 500 mg	100 mL	6 minutos
> 10 a 20 mL	> 500 a 1.000 mg	250 mL	15 minutos

Nota: por razões de estabilidade, não são permitidas diluições em concentrações inferiores a 2 mg de ferro/mL. Inspeccionar os frascos visualmente quanto a sedimentos e avarias antes da administração do produto. Utilizar apenas se a solução estiver homogênea e sem sedimentos. Cada frasco-ampola de **Xydoflex®** destina-se a uma única utilização. Os produtos não utilizados ou resíduos devem ser descartados de acordo com as exigências locais. Não se conhece a compatibilidade com recipientes que não sejam de polietileno ou de vidro.

Xydoflex® não deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Como todo medicamento, **Xydoflex®** pode causar eventos adversos, embora nem todos os pacientes os apresentem.

A reação adversa do medicamento mais comumente relatada é a náusea que ocorre em 3,2% dos pacientes seguida de reações no local da aplicação (injeção/infusão), hipofosfatemia, cefaleia, rubor, tontura e hipertensão. Reações no local de aplicação (injeção/ infusão) compreendem várias reações adversas as quais individualmente são ou incomuns ou raras.

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

Classe de Sistema de Órgãos	Comum (>1/100, <1/10)	Incomum (>1/1000, <1/100)	Rara (>1/10.000, <1/1.000)	Frequência desconhecida
Distúrbios do sistema imune	-	Hipersensibilidade	Reações anafiláticas	-
Distúrbios do metabolismo e nutricionais	Hipofosfatemia ¹	-	-	-
Transtornos psiquiátricos	-	-	Ansiedade ³	-
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, tontura	Disgeusia, parestesia	-	Perda de consciência ²
Distúrbios cardíacos	-	Taquicardia	-	-
Distúrbios vasculares	Rubor, hipertensão	Hipotensão	Pré-síncope ³ , síncope ³	-
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinos	-	Dispneia	Broncoespasmo ³	-
Distúrbios gastrointestinais	Náusea	Dor abdominal, vômitos, constipação, diarreia, dispepsia	-	-
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	-	Erupção cutânea ⁴ , prurido, urticária, eritema	Angioedema ³ , descoloração de pele à distância ³ , palidez ³	Dermatite ² , edema facial ²
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	-	Artralgia, mialgia, dor nas extremidades, dor nas costas, espasmos musculares	-	Osteomalácia Hipofosfatemia ²
Distúrbios gerais e condições no local da administração	Reações no local da aplicação (injeção/infusão) ⁵	Febre, fadiga, calafrios, dor torácica, edema periférico, dor, mal-estar	Doença semelhante à gripe ³	-
Laboratoriais	-	Aumento da alanina aminotransferase, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da gama-glutamilttransferase, aumento da fosfatase alcalina sanguínea, aumento da lactato desidrogenase sanguínea	-	-

¹ Com base nos achados laboratoriais

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

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

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

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

⁶ Início pode variar de algumas horas a vários dias.

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

10. SUPERDOSE

Xydolev[®] apresenta baixa toxicidade e é bem tolerado. O risco de superdose acidental é mínimo.

A administração de **Xydolev**[®] em quantidades que excedam as necessárias para corrigir o déficit de ferro no momento da administração pode levar ao acúmulo de ferro nos locais de armazenamento, causando eventualmente hemossiderose. A monitoração dos parâmetros de ferro, como a ferritina sérica e a saturação de transferrina, pode auxiliar a detectar este acúmulo de ferro. Se ocorrer acúmulo de ferro, tratar de acordo com as práticas médicas padrão, por exemplo, pode-se considerar o uso de um quelante de ferro.

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.5143.0095

Produzido por:

Dr. Reddy's Laboratories Ltd.
FTO Unit XI, Pydibhimavaram, India.

Registrado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Av. Guido Caloi, 1985 - Galpão 11
Jd. São Luís – São Paulo – SP
CEP: 05802-140
CNPJ nº 03.978.166/0001-75

Importado por:

Dr. Reddy's Farmacêutica do Brasil Ltda.
Aparecida de Goiânia - Brasil
CNPJ nº 03.978.166/0007-60

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE**

SAC
SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR
0800 878 90 55
carebrasil@drreddys.com



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 29/09/2025.

XY_0925/BL-01PS

Histórico de alteração para a 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	Versão (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
29/09/2025	Versão atual	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2025	Versão atual	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	29/09/2025	Inclusão Inicial	VP/VPS	50 MG / ML SOL INJ IV CT 1 FA VD TRANS X 10 ML