

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Carboximaltose férrica Mylan 50 mg ferro/ml dispersão injetável ou para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um ml de dispersão contém carboximaltose férrica correspondente a 50 mg de ferro.

Cada frasco para injetáveis de 2 ml contém carboximaltose férrica correspondente a 100 mg de ferro.

Cada frasco para injetáveis de 10 ml contém carboximaltose férrica correspondente a 500 mg de ferro.

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém carboximaltose férrica correspondente a 1000 mg de ferro.

Excipiente(s) com efeito conhecido

Um ml de dispersão contém até 5,5 mg (0,24 mmol) de sódio, ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispersão injetável ou para perfusão.

Solução aquosa castanho-escura opaca.

pH entre 5 e 7

Osmolalidade entre 280 mOsmol/Kg and 385 mOsmol/Kg

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Carboximaltose férrica Mylan está indicado no tratamento da deficiência em ferro quando (ver secção 5.1):

- as formulações orais de ferro não são eficazes;
- as formulações orais de ferro não podem ser utilizadas;
- existe uma necessidade clínica de administrar ferro rapidamente.

O diagnóstico de deficiência em ferro deve ser baseado em análises clínicas.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Carboximaltose férrica Mylan deve ser administrado apenas quando estão imediatamente disponíveis técnicos formados em avaliação e tratamento de reações anafiláticas, em instalações que seja assegurado todo o suporte para reanimação.

O doente deve ser observado para identificar possíveis efeitos adversos durante, pelo menos, 30 minutos após cada administração do tratamento (ver secção 4.4).

Posologia

A posologia de Carboximaltose férrica Mylan segue uma abordagem gradual: [1] determinação da necessidade individual de ferro, [2] cálculo e administração da(s) dose(s) de ferro e [3] avaliações após a reposição de ferro. Estes passos estão descritos a seguir:

Passo 1: Determinação da necessidade de ferro

A necessidade individual de ferro para reposição, utilizando Carboximaltose férrica Mylan, é determinada com base no peso corporal e no nível de hemoglobina (Hb) do doente. Consulte a Tabela 1 para determinar a necessidade total de ferro. Podem ser necessárias 2 doses para repor a necessidade total de ferro; consulte o Passo 2 para saber quais as doses individuais máximas de ferro.

A deficiência em ferro tem de ser confirmada através de análises clínicas, conforme indicado em 4.1.

Tabela 1: Determinação da necessidade total de ferro corporal.

Hb		Peso corporal do doente		
g/dl	mmol/l	menos de 35 kg	35 kg a <70 kg	70 kg e superior
<10	<6,2	30 mg/kg peso corporal	1500 mg	2000 mg
10 a <14	6,2 a <8,7	15 mg/kg peso corporal	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg peso corporal	500 mg	500 mg

Passo 2: Cálculo e administração da(s) dose(s) individual(ais) máxima(s) de ferro

Com base na necessidade total de ferro determinada, deve(m) ser administrada(s) a(s) dose(s) apropriada(s) de Carboximaltose férrica Mylan, tendo em consideração o seguinte:

Adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 14 anos

Uma administração única de Carboximaltose férrica Mylan não deve exceder:

- 15 mg ferro/kg peso corporal (para administração por injeção intravenosa) ou 20 mg ferro/kg peso corporal (para administração por perfusão intravenosa)
- 1000 mg de ferro (20 ml Carboximaltose férrica Mylan)

A dose cumulativa máxima recomendada de Carboximaltose férrica Mylan é de 1000 mg de ferro (20 ml Carboximaltose férrica Mylan) por semana. Se a necessidade total de ferro for superior, a administração de uma dose adicional deve ocorrer com um intervalo mínimo de 7 dias em relação à primeira dose.

Crianças e adolescentes entre 1 e 13 anos de idade

Uma administração única de Carboximaltose férrica Mylan não deve exceder:

- 15 mg ferro/kg peso corporal
- 750 mg de ferro (15 ml Carboximaltose férrica Mylan)

A dose cumulativa máxima recomendada de Carboximaltose férrica Mylan é de 750 mg de ferro (15 ml Carboximaltose férrica Mylan) por semana. Se a necessidade total de ferro for superior, a administração de uma dose adicional deve ocorrer com um intervalo mínimo de 7 dias em relação à primeira dose.

Passo 3: Avaliações após a reposição de ferro

A reavaliação deve ser efetuada pelo médico com base na condição individual do doente. O nível de Hb deve ser reavaliado até 4 semanas após a última administração do tratamento, de modo a reservar tempo suficiente para a eritropoiese e a utilização de ferro. Caso o doente necessite de uma nova reposição de ferro, a necessidade de ferro deve ser novamente calculada (ver Passo 1).

Crianças de idade inferior a 1 ano

A eficácia e a segurança de Carboximaltose férrica Mylan não foi investigada em crianças de idade inferior a 1 ano. Por conseguinte, este medicamento não é recomendado para utilização em crianças desta faixa etária.

Doentes com doença renal crónica dependente de hemodiálise

Em adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 14 anos, uma dose única máxima diária de 200 mg de ferro não deve ser excedida em doentes com doença renal crónica dependente de hemodiálise (ver também secção 4.4).

Em crianças entre 1 e 13 anos com doença renal crónica que requeira hemodiálise, a eficácia e a segurança de Carboximaltose férrica Mylan não foi investigada. Por conseguinte, este medicamento não é recomendado para utilização em crianças entre 1 e 13 anos com doença renal crónica que requeira hemodiálise.

Modo de administração

Carboximaltose férrica Mylan deve ser administrado somente através de via intravenosa:

- por injeção ou
- por perfusão ou
- durante uma sessão de hemodiálise diretamente e sem diluição no braço venoso do dialisador.

Carboximaltose férrica Mylan não deve ser administrado por via subcutânea ou intramuscular.

Injeção intravenosa

Carboximaltose férrica Mylan pode ser administrado por injeção intravenosa utilizando a dispersão não diluída. Em adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 14 anos, a dose única máxima é de 15 mg ferro/kg peso corporal, mas não deve exceder os 1000 mg de ferro. Em crianças entre 1 e 13 anos de idade, a dose única máxima é de 15 mg ferro/kg peso corporal, mas não deve exceder os 750 mg de ferro. As taxas de administração são apresentadas na Tabela 2:

Tabela 2: Taxas de administração para injeção intravenosa de Carboximaltose férrica Mylan

Volume de Carboximaltose férrica Mylan necessário	Dose de ferro equivalente	Taxa de administração/Tempo
2 a 4 ml	100 a 200 mg	Nenhum tempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg ferro/min
>10 a 20 ml	>500 a 1000 mg	15 minutos

Perfusão intravenosa

Carboximaltose férrica Mylan pode ser administrado por perfusão intravenosa, tendo de ser, nesse caso, diluído. Em adultos e adolescentes de idade igual ou superior a 14 anos, a dose única máxima é de 20 mg ferro/kg peso corporal, mas não deve exceder os 1000 mg de ferro. Em crianças entre 1 e 13 anos de idade, a dose única máxima é de 15 mg ferro/kg peso corporal, mas não deve exceder os 750 mg de ferro.

Para perfusão, Carboximaltose férrica Mylan deve ser diluído somente numa solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V como se apresenta na Tabela 3. Nota: por razões de estabilidade, Carboximaltose férrica Mylan não deve ser diluído para concentrações inferiores a 2 mg ferro/ml (não incluindo o volume da dispersão de carboximaltose férrica). Para mais instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

Tabela 3: Plano de diluição de Carboximaltose férrica Mylan para perfusão intravenosa

Volume de Carboximaltose férrica Mylan necessário	Dose de ferro equivalente	Quantidade máxima de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V 50 ml	Tempo mínimo de administração
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	Nenhum tempo mínimo prescrito
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
>10 a 20 ml	>500 a 1000 mg	250 ml	15 minutos

4.3 Contraindicações

A utilização de Carboximaltose férrica Mylan está contraindicada nas seguintes situações:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Hipersensibilidade grave conhecida a outros produtos de ferro administrados por via parentérica.
- Anemia não atribuída a deficiência em ferro, por exemplo anemia microcítica.
- Evidência de sobrecarga de ferro ou alterações na utilização do ferro.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Reações de hipersensibilidade

As preparações de ferro administradas por via parentérica podem causar reações de hipersensibilidade, incluindo reações anafiláticas graves e potencialmente fatais. Também foram notificadas reações de hipersensibilidade após administração sem intercorrências, de complexos de ferro administrados por via parentérica. Foram comunicados casos de reações de hipersensibilidade que progrediram para a síndrome de Kounis (espasmo agudo arterial coronário alérgico que pode resultar em enfarte agudo do miocárdio alérgico, ver secção 4.8).

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

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

Carboximaltose férrica Mylan deve ser administrado apenas quando estão imediatamente disponíveis

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

Osteomalacia hipofosfatémica

Foi comunicada hipofosfatemia sintomática originando osteomalacia e fraturas que exigiram intervenção clínica, incluindo cirurgia no contexto pós-comercialização. Deve ser pedido aos doentes que procurem aconselhamento médico em caso de agravamento da fadiga com mialgias ou dor óssea.

O fosfato sérico deve ser monitorizado em doentes que recebam várias administrações com doses mais elevadas ou em tratamento prolongado, bem como naqueles com fatores de risco existentes de hipofosfatemia. Em caso de hipofosfatemia persistente, o tratamento com carboximaltose férrica deve ser reavaliado.

Insuficiência hepática ou renal

Em doentes com disfunção hepática, só se deve administrar ferro por via parentérica após avaliação cuidadosa da relação risco/benefício. Deve evitar-se a administração parentérica de ferro em doentes com disfunção hepática sempre que a sobrecarga de ferro seja um fator precipitante, em particular de Porfiria Cutânea Tardia (PCT). Recomenda-se monitorização cuidadosa da concentração de ferro de forma a evitar sobrecarga.

Não existem dados disponíveis de segurança acerca dos doentes com doença renal crónica dependentes de hemodiálise que recebem doses únicas superiores a 200 mg de ferro.

Infeção

O ferro parentérico tem de ser utilizado com precaução em caso de infecção crónica ou aguda, asma, eczema ou alergias atópicas. Recomenda-se que o tratamento com carboximaltose férrica seja interrompido em doentes com bacteriemia. Assim, em doentes com infecção crónica deve ser efetuada uma avaliação dos benefícios/riscos, tendo em conta a supressão de eritropoiese.

Extravasação

Deve-se ter precaução para evitar extravasão paravenosa ao administrar carboximaltose férrica. A extravasão paravenosa deste medicamento no local de administração poderá levar a irritação da pele, bem como uma coloração castanha no local de administração que poderá persistir durante bastante tempo. No caso de haver extravasão paravenosa deve-se interromper imediatamente a administração de Carboximaltose férrica Mylan.

Excipientes

Este medicamento contém 5,5 mg (0,24 mmol) de sódio por ml de dispersão não diluída, equivalente a 0,3% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A absorção de ferro por via oral é reduzida quando administrado concomitantemente com formulações parentéricas de ferro. Portanto, se necessário, a terapêutica com ferro oral não deve ser iniciada durante pelo menos 5 dias após a última administração de Carboximaltose férrica Mylan.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de carboximaltose férrica em mulheres grávidas (ver secção 5.1). Os dados relativos a animais sugerem que o ferro libertado pela carboximaltose férrica pode atravessar a barreira placentária e que a utilização durante a gravidez pode influenciar o desenvolvimento esquelético do feto (ver secção 5.3).

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

Pode ocorrer bradicardia fetal após administração de ferros parentéricos. Esta é normalmente transitória e consequência de uma reação de hipersensibilidade na mãe. O feto deve ser cuidadosamente monitorizado durante a administração intravenosa de ferros parentéricos a mulheres grávidas.

Amamentação

Os estudos clínicos demonstraram que a transferência de ferro da carboximaltose férrica para o leite humano é negligenciável ($\leq 1\%$). Com base em dados limitados de mulheres em fase de amamentação, é improvável que a carboximaltose férrica represente um risco para a criança amamentada. Carboximaltose férrica Mylan pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados acerca do efeito de carboximaltose férrica na fertilidade humana. Nos estudos em animais, a fertilidade não foi afetada após tratamento com carboximaltose férrica (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Carboximaltose férrica Mylan sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

A tabela 4 apresenta as reações adversas medicamentosas (RAM) notificadas durante os estudos clínicos nos quais 9000 indivíduos (incluindo >100 crianças e adolescentes entre 1 e 17 anos de idade) receberam carboximaltose férrica, assim como as notificadas a partir da experiência pós-comercialização (ver notas de rodapé da tabela para as informações).

A RAM mais frequentemente notificada é náusea (que ocorreu em 3,2% dos indivíduos), seguida de reações no local da infusão/perfusão, hipofosfatemia, cefaleias, rubor, tonturas e hipertensão. As reações no local da injeção/perfusão incluem várias RAM que, individualmente, são pouco frequentes ou são raras.

A RAM mais grave é a reação anafilática (rara); foram notificados casos de mortes. Para obter mais informações, ver secção 4.4.

Tabela 4: Reações adversas medicamentosas observadas durante os ensaios clínicos e na experiência pós-comercialização

Classe de sistemas de órgãos	Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Raras ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Frequência desconhecida ⁽¹⁾
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade	Reações anafiláticas	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipofosfatemia			
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias, tonturas	Parestesia, disgeusia		Perda de consciência ⁽¹⁾
Perturbações do foro psiquiátrico			Ansiedade ⁽²⁾	
Cardiopatias		Taquicardia		Síndrome de Kounis ⁽¹⁾
Vasculopatias	Rubores, hipertensão	Hipotensão	Flebite, síncope ⁽²⁾ , pré-síncope ⁽²⁾	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Dispneia	Broncospasmo ⁽²⁾	
Doenças gastrointestinais	Náuseas	Vómitos, dispesia, dor abdominal, obstipação, diarreia	Flatulência	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Prurido, urticária, eritema, erupção cutânea ⁽³⁾	Angioedema ⁽²⁾ , palidez ⁽²⁾ , descoloração distante da pele ⁽²⁾	Edema da face ⁽¹⁾
Afeções musculosqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Mialgia, lombalgia, artralgia, dores nas extremidades, espasmos musculares		Osteomalacia hipofosfatémica ⁽¹⁾
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Reações no local de injeção/ perfusão ⁽⁴⁾	Pirexia, fadiga, dor torácica, edema periférico, arrepios, mal-estar	Estado gripal (cujo início pode variar entre algumas horas a vários dias) ⁽²⁾	
Exames complementares de diagnóstico		Aumento da alanina-aminotransferase, aumento da aspartato-aminotransferase,		

		aumento da gama-glutamiltransferase, aumento da desidrogenase, aumento de fosfatase alcalina no sangue		
--	--	--	--	--

- (1) RAM exclusivamente notificadas em pós-comercialização; estimadas como raras.
- (2) RAM notificadas em pós-comercialização que também se observaram em ensaios clínicos.
- (3) Inclui os seguintes termos preferenciais: erupção cutânea (RAM individual determinada como pouco frequente) e erupção eritematosa, generalizada, macular, maculopapulosa, pruriginosa (todas as RAM individuais determinadas como raras).
- (4) Inclui, sem limitação, os seguintes termos preferenciais: reações no local de injeção/perfusão dor, hematoma, descoloração, extravasão, irritação, (todas as RAM individuais determinadas como pouco frequentes) e parestesia (RAM individual determinada como rara).

Nota: RAM = reação adversa medicamentosa.

População pediátrica

O perfil de segurança para crianças e adolescentes entre 1 e 17 anos de idade é comparável ao dos adultos. 110 doentes pediátricos receberam carboximaltose férrica em 7 estudos clínicos. Não foram notificadas RAM graves. As RAM não graves notificadas foram hipofosfatemia ($n = 5$), urticária ($n = 5$), reações no local de injeção/perfusão ($n = 4$), dor abdominal ($n = 2$), rubores ($n = 2$), cefaleias ($n = 2$), pirexia ($n = 2$), aumento das enzimas hepáticas ($n = 2$) e erupção cutânea ($n = 2$). Obstipação, gastrite, hipertensão, prurido e sede foram notificados apenas uma vez.

Notificação de suspeitas de reações adversas

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

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

A administração de Carboximaltose férrica Mylan em quantidades que excedam a quantidade necessária para corrigir a deficiência em ferro na altura da administração pode levar a acumulação de ferro nos locais de depósito conduzindo eventualmente a hemossiderose. No reconhecimento da acumulação de ferro, poderá ser útil fazer a monitorização dos parâmetros de ferro como a ferritina sérica e a saturação da transferrina (TSAT). Se ocorrer acumulação de ferro, trate de acordo com a prática médica padrão, por exemplo, considere a utilização de um quelante de ferro.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 4.1.1 Sangue. Antianémicos.
Compostos de ferro. Ferro para via parental. código ATC: B03AC.

A dispersão de Carboximaltose férrica Mylan para injeção/perfusão é uma solução coloidal do complexo de ferro sob a forma de carboximaltose férrica.

O complexo foi concebido para fornecer, de forma controlada, ferro utilizável para as proteínas de transporte e de reservas de ferro no organismo (respetivamente a transferrina e a ferritina).

A utilização por glóbulos vermelhos de carboximaltose férrica radio-marcada com ^{59}Fe variou entre 91% e 99% nos indivíduos com carência de ferro e 61% a 84% nos indivíduos com anemia renal 24 dias após a dose. O tratamento de carboximaltose férrica resulta num aumento do número de reticulócitos, dos níveis de ferritina sérica e dos níveis de TSAT para níveis normais.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia e segurança de carboximaltose férrica foram estudadas em diferentes áreas terapêuticas que precisam de ferro intravenoso para corrigir uma carência de ferro. Os principais estudos estão descritos com mais pormenor abaixo.

Cardiologia

Insuficiência cardíaca crónica

O estudo CONFIRM-HF foi um ensaio aleatorizado em dupla ocultação com 2 grupos que comparou carboximaltose férrica ($n = 150$) vs. placebo ($n = 151$) em indivíduos com insuficiência cardíaca crónica e deficiência de ferro ao longo de um período de tratamento de 52 semanas. No Dia 1 e Semana 6 (fase de correção), os indivíduos foram submetidos a tratamento com carboximaltose férrica de acordo com um esquema de dosagem simplificado, utilizando o valor inicial de Hb e o peso corporal registados no rastreio (ver secção 4.2), tratamento com placebo ou nenhuma dose. Nas Semanas 12, 24 e 36 (fase de manutenção) os indivíduos foram submetidos a tratamento com carboximaltose férrica (500 mg de ferro) ou placebo caso a ferritina sérica fosse $<100\text{ ng/ml}$ ou 100 a 300 ng/ml com TSAT $<20\%$. Os benefícios do tratamento com carboximaltose férrica vs. placebo foram demonstrados, através da alteração no teste de marcha de 6 minutos a partir do valor inicial até à Semana 24 (33 ± 11 metros, $p=0,002$), objetivo primário de eficácia. Este efeito manteve-se ao longo do estudo até à Semana 52 (36 ± 11 metros, $p<0,001$).

O estudo EFFECT-HF foi um ensaio aberto (com avaliação de objetivo com ocultação), aleatorizado com 2 grupos que comparou carboximaltose férrica ($n = 86$) vs. tratamento padrão ($n = 86$) em indivíduos com insuficiência cardíaca crónica e deficiência de ferro ao longo de um período de tratamento de 24 semanas. No Dia 1 e Semana 6 (fase de correção), os indivíduos receberam o tratamento com carboximaltose férrica de acordo com um mapa de dosagem simplificado, utilizando o valor inicial de Hb e o peso corporal registados no rastreio (ver secção 4.2) ou o tratamento padrão. Na Semana 12 (fase de manutenção), os indivíduos receberam carboximaltose férrica (500 mg de ferro) ou o tratamento padrão de ferritina sérica $<100\text{ ng/ml}$ ou 100 a 300 ng/ml e TSAT $<20\%$. Os benefícios do tratamento com carboximaltose férrica vs. o tratamento padrão foram observados com o objetivo primário de eficácia, a

mudança no pico de VO₂ ajustado ao peso a partir do valor inicial até à Semana 24 (erro padrão da média 1,04 ±0,44, p=0,02).

Nefrologia

Doença renal crónica dependente de hemodiálise

O estudo VIT-IV-CL-015 foi um estudo de grupo paralelo aleatorizado e aberto que comparou carboximaltose férrica (n = 97) com sacarose de ferro (n = 86) em indivíduos com anemia provocada por carência de ferro em hemodiálise. Os indivíduos receberam carboximaltose férrica ou sacarose de ferro 2-3 vezes por semana em dose individual de 200 mg de ferro diretamente no dialisador até ser atingida a dose de ferro cumulativa calculada individualmente (dose cumulativa média de ferro como carboximaltose férrica: 1700 mg). O parâmetro de eficácia primário foi a percentagem de indivíduos que atingiram um aumento na Hb de ≥1,0 g/dl às 4 semanas após o valor base. Às 4 semanas após o valor base, 44,1% responderam ao tratamento com carboximaltose férrica (i.e. aumento de Hb de ≥1,0 g/dl) comparado com 35,3% para a sacarose de ferro (p = 0,2254).

Doença renal crónica não dependente de diálise

O estudo 1VIT04004 foi um estudo de controlo ativo aleatorizado e aberto, que avaliou a segurança e eficácia de carboximaltose férrica (n = 147) vs. ferro oral (n = 103). Os indivíduos no grupo de carboximaltose férrica receberam 1000 mg de ferro no valor base e 500 mg de ferro nos dias 14 e 28, se TSAT foi <30% e a ferritina sérica foi <500 ng/ml na visita respetiva. Os indivíduos no grupo de ferro oral receberam 65 mg de ferro TID como sulfato ferroso do valor base ao dia 56. Os indivíduos foram acompanhados até ao dia 56. O parâmetro de eficácia primário foi a percentagem de indivíduos que atingiram um aumento na Hb de ≥1,0 g/dl em qualquer momento entre o valor base e o final do estudo ou tempo de intervenção. Isto foi conseguido em 60,54% dos indivíduos que receberam carboximaltose férrica vs. 34,7% de indivíduos no grupo de ferro oral (p<0,001). A alteração na hemoglobina média no dia 56/final do estudo foi 1,0 g/dl no grupo de carboximaltose férrica e 0,7 g/dl no grupo de ferro oral (p = 0,034, 95% IC: 0,0, 0,7).

Gastroenterologia

Doença entérica inflamatória

O estudo VIT-IV-CL -008 foi um estudo aberto e aleatorizado que comparou a eficácia de carboximaltose férrica vs. sulfato ferroso oral na redução da anemia por carência em ferro em indivíduos com doença entérica inflamatória. Os indivíduos receberam ou carboximaltose férrica (n = 111) em doses individuais de até 1000 mg de ferro uma vez por semana até ser atingida a dose de ferro calculada individualmente (através da fórmula Ganzoni) (dose de ferro cumulativa média: 1490 mg), ou 100 mg de ferro BID como sulfato ferroso (n = 49) durante 12 semanas. Os indivíduos que receberam carboximaltose férrica demonstraram um aumento médio na Hb do valor base para a Semana 12 de 3,83 g/dl, que não foi inferior às 12 semanas de terapia com sulfato ferroso duas vezes ao dia (3,75 g/dl, p = 0,8016).

O estudo FER-IBD-07-COR foi um estudo aberto e aleatorizado que comparou a eficácia de carboximaltose férrica vs. sacarose férrica em indivíduos com doença entérica inflamatória moderada ou em remissão. Os indivíduos que receberam carboximaltose férrica foram doseados de acordo com uma grelha de doses simplificada que utilizou o valor base de Hb e o peso corporal (ver secção 4.2) em doses individuais até 1000 mg de ferro, enquanto os indivíduos que receberam sacarose de ferro foram doseados de acordo com as doses de ferro calculadas individualmente utilizando a fórmula Ganzoni em doses de 200 mg de ferro até se atingir a dose de ferro cumulativa. Os indivíduos foram acompanhados durante 12 semanas. 65,8% dos indivíduos que receberam carboximaltose férrica (n = 240; dose de ferro cumulativa média: 1414 mg) vs. 53,6% que receberam sacarose de ferro (n = 235; dose cumulativa média 1207 mg; p = 0,004) responderam à Semana 12 (definido como aumento de Hb ≥2 g/dl). 83,8% dos

indivíduos tratados com carboximaltose férrica vs. 75,9% dos indivíduos tratados com sacarose de ferro atingiram um aumento de Hb ≥ 2 g/dl ou tiveram Hb nos limites normais à Semana 12 ($p = 0,019$).

Saúde das mulheres

Pós-parto

O estudo VIT-IV-CL-009 foi um estudo de não-inferioridade, aberto e aleatorizado que comparou a eficácia de carboximaltose férrica ($n = 227$) vs. sulfato ferroso ($n = 117$) em mulheres a sofrer de anemia pós-parto. Os indivíduos receberam carboximaltose férrica em doses individuais de até 1000 mg de ferro até ser atingida a dose de ferro cumulativa calculada individualmente (através da fórmula Ganzoni) ou 100 mg de ferro sob a forma de sulfato ferroso BID durante 12 semanas. Os indivíduos foram acompanhados durante 12 semanas. A alteração média na Hb do valor base à Semana 12 foi 3,37 g/dl no grupo de carboximaltose férrica ($n = 179$; dose de ferro cumulativa média: 1347 mg) vs. 3,29 g/dl no grupo de sulfato ferroso ($n = 89$), não demonstrando inferioridade entre os tratamentos.

Gravidez

Os medicamentos com ferro para administração intravenosa não devem ser utilizados durante a gravidez, a menos que tal seja claramente necessário. O tratamento com carboximaltose férrica deve ser limitado ao segundo e terceiro trimestres, se se considerar que o benefício é superior ao potencial risco tanto para a mãe como para o feto (ver secção 4.6).

Estão disponíveis dados de segurança limitados em mulheres grávidas resultantes do estudo FER-ASAP-2009-01, um ensaio aleatorizado aberto que comparou carboximaltose férrica ($n=121$) vs. sulfato de ferro oral ($n = 115$) em mulheres grávidas no segundo e terceiro trimestres com anemia com deficiência em ferro durante um período de tratamento de 12 semanas. Os indivíduos foram submetidos a tratamento com carboximaltose férrica em doses cumulativas de 1000 mg ou 1500 mg de ferro (dose cumulativa média: 1029 mg de ferro) com base na Hb e no peso corporal determinados no rastreio, ou 100 mg de ferro por via oral duas vezes por dia durante 12 semanas.

A incidência de reações adversas relacionadas com o tratamento foi semelhante entre as mulheres tratadas com carboximaltose férrica e as mulheres tratadas com ferro por via oral (11,4% no grupo de carboximaltose férrica; 15,3% no grupo de ferro oral). As reações adversas relacionadas com o tratamento notificadas mais frequentemente foram náuseas, dor abdominal superior e cefaleias. Os níveis de Apgar dos recém-nascidos, assim como os parâmetros de ferro em recém-nascidos foram semelhantes nos dois grupos de tratamento.

População pediátrica

Adolescentes com idade igual ou superior a 14 anos foram incluídos em 4 estudos realizados em adultos. Além disso, foram realizados estudos pediátricos em crianças e adolescentes entre 1 e 17 anos de idade com anemia por deficiência de ferro. As etiologias mais frequentes para anemia por deficiência de ferro foram doenças gastrointestinais (por exemplo, doença entérica inflamatória, gastrite por Helicobacter pylori, doença celíaca) e hemorragia uterina intensa.

Num estudo farmacocinético/farmacodinâmico prospetivo de fase 2 (1VIT13036), 35 crianças com uma idade média de 9,8 anos (intervalo: 1,5-17,5 anos) foram tratadas em 2 coortes de doses consecutivas com doses únicas de carboximaltose férrica a 7,5 mg de ferro/kg peso corporal ($n = 16$) ou carboximaltose férrica a 15 mg de ferro/kg peso corporal ($n = 19$), com uma dose máxima de 750 mg de ferro. A Hb, a ferritina e a TSAT aumentaram dependendo da dose. No dia 35 após a injeção, o aumento médio (DP) na Hb foi de 1,9 (1,38) g/dl com carboximaltose férrica a 7,5 mg de ferro/kg e 2,8 (1,15) g/dL com carboximaltose férrica a 15 mg de ferro/kg. Consulte também a secção 4.8.

Num estudo de fase 3 prospetivo, aberto e de grupos paralelos (1VIT17044), a eficácia e a segurança de carboximaltose férrica foram comparadas com a terapêutica com ferro oral. 40 crianças com uma idade média de 14,5 anos (intervalo: 1 a 17 anos) foram tratadas com 2 doses de carboximaltose férrica a 15 mg de ferro/kg peso corporal num intervalo de 7 dias (dose única máxima de 750 mg) e 39 crianças com uma idade média de 14,0 anos (intervalo: 1 a 17 anos) com sulfato ferroso oral durante 28 dias. Foi observado um aumento semelhante na Hb após o tratamento com carboximaltose férrica e o tratamento com sulfato ferroso oral. O aumento na Hb desde o valor inicial até ao dia 35 (erro padrão da média [IC 95%]) foi de 2,22 [1,69, 2,75] g/dL após carboximaltose férrica e de 1,92 [1,43, 2,41] g/dL após sulfato ferroso oral. No total, 87,5% dos doentes no grupo de ferro intravenoso alcançaram um aumento de Hb >1 g/dl no final do estudo. O aumento na ferritina e na TSAT, utilizado como uma medida da reposição das reservas de ferro, foi superior após a terapêutica com ferro intravenoso em comparação com a terapêutica com sulfato ferroso oral, com um aumento na ferritina desde o valor inicial até ao dia 35 (erro padrão da média [IC 95%]) de 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml após carboximaltose férrica e de 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml após sulfato ferroso oral. O aumento correspondente na TSAT foi de 24,3 [19,19, 29,41] % e 8,7 [3,70, 13,63]%, respetivamente. Consulte também a secção 4.8.

Monitorização da ferritina após a terapêutica de substituição

Os dados do estudo VIT-IV-CL-008 são limitados, o que demonstra que os níveis de ferritina diminuem rapidamente entre 2 a 4 semanas após a substituição e mais lentamente após este período. Os níveis médios de ferritina não desceram para níveis em que possa ser considerado um novo tratamento durante as 12 semanas de acompanhamento do estudo. Desta forma, os dados disponíveis não indicam, de forma evidente, o momento ideal para a realização de um novo teste de ferritina, apesar de a avaliação dos níveis de ferritina antes das 4 semanas após a terapêutica de substituição aparentar ser prematura. Assim sendo, recomenda-se que seja efetuada a reavaliação adicional da ferritina pelo médico com base na condição individual do doente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

A tomografia por emissão de positrões demonstrou que o ^{59}Fe e o ^{52}Fe libertados da carboximaltose férrica foram rapidamente eliminados da corrente sanguínea, transferidos para a medula óssea e depositados no fígado e no baço.

Após a administração de uma única dose de carboximaltose férrica de 100 a 1000 mg de ferro em indivíduos com deficiência de ferro, obtiveram-se níveis séricos totais máximos de ferro de 37 $\mu\text{g}/\text{ml}$ até 333 $\mu\text{g}/\text{ml}$, após 15 minutos até 1,21 horas, respetivamente. O volume do compartimento central corresponde ao volume do plasma (aproximadamente 3 litros).

Eliminação

O ferro injetado ou perfundido foi rapidamente eliminado do plasma, apresentando uma semivida terminal entre 7 e 12 horas e um tempo de permanência médio (MRT) entre 11 e 18 horas. A eliminação renal de ferro foi negligenciável.

População pediátrica

As propriedades farmacocinéticas de carboximaltose férrica a uma dose de 15 mg de ferro/kg foram semelhantes às registadas para adultos com deficiência de ferro. O ferro sérico aumentou proporcionalmente à dose após uma dose única de 7,5 mg de ferro/kg ou 15 mg de ferro/kg. Após uma dose única de carboximaltose férrica de 15 mg de ferro/kg peso corporal (no máximo, 750 mg), foram medidos valores séricos totais máximos médios de ferro de 310 $\mu\text{g}/\text{ml}$ após 1,12 horas. A semivida terminal foi de 9,8 horas e o volume de distribuição estimado pela análise farmacocinética da população foi de 0,42 a 3,14 l. Com base em simulações baseadas em modelos, os indivíduos pediátricos tenderam a ter uma exposição sistémica inferior (AUC $0-72\text{h}$ inferior) em comparação com a dos adultos (mediana

por faixa etária: 3.340 µg×h/ml (1 a 2 anos), 4.110 µg×h/ml (3 a 12 anos), 4.740 µg×h/ml (13 a 17 anos), 8.864 µg×h/ml (adultos)).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e genotoxicidade. Os estudos pré-clínicos sugerem que o ferro libertado pela carboximaltose férrica atravessa a barreira placentária e é excretado no leite materno em quantidades limitadas e controladas. Em estudos de toxicidade reprodutiva efetuados em coelhos sem deficiência de ferro, a carboximaltose férrica foi associada a anomalias esqueléticas “minor” no feto. Num estudo de fertilidade em ratos, não se verificaram efeitos sobre a fertilidade quer em fêmeas quer em machos. Não foram realizados estudos a longo prazo em animais que permitam avaliar o potencial carcinogénico da carboximaltose férrica. Não se observou qualquer evidência de potencial alérgico ou imunotóxico. Um estudo controlado in vivo demonstrou não haver reação cruzada da carboximaltose férrica com os anticorpos antidextrano. Após a administração endovenosa, não se observou irritação local ou intolerância.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Prazo de validade para o medicamento na embalagem de venda:
3 anos.

Prazo de validade após a abertura do recipiente:
De um ponto de vista microbiológico, a menos que o método de abertura impeça o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente.

Prazo de validade após diluição com uma solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V:
A estabilidade química e física em utilização do produto diluído foi demonstrada durante 72 horas a 25 °C.
De um ponto de vista microbiológico, o produto diluído deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os tempos e condições de conservação durante a utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas a uma temperatura entre 2 e 8 °C, a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 30 °C. Não congelar. Condições de conservação do medicamento após diluição ou primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Carboximaltose férrica Mylan é fornecido num frasco para injetável (vidro tipo I) com uma rolha cinzenta escura (borracha de bromobutilo) e um selo de alumínio sob a forma de:

- Dispersão de 2 ml contendo 100 mg de ferro. Disponível em embalagens de 1, 2 ou 5 frascos.
- Dispersão de 10 ml contendo 500 mg de ferro. Disponível em embalagens de 1, 2 ou 5 frascos.
- Dispersão de 20 ml contendo 1000 mg de ferro. Disponível numa embalagem de 1 frasco.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes de utilizar deverá inspecionar visualmente os frascos para injetáveis para despistar sedimentos ou danos. Só deve utilizar as unidades sem sedimentos e que se apresentem como uma dispersão homogénea.

Cada frasco para injetáveis de Carboximaltose férrica Mylan é de utilização única. Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Carboximaltose férrica Mylan só deve ser misturado com uma solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V. Não devem ser utilizadas outras soluções parentéricas de diluição nem outros agentes terapêuticos na medida em que existe um risco de precipitação e/ou interação. Para instruções de diluição relacionadas com a dose equivalente de ferro, ver secção 4.2, Tabela 3.

O período de estabilidade química e física em uso para o produto diluído indicado na secção 6.3 é baseado em estudos de estabilidade do produto diluído para uma concentração final de ferro de 2-5 mg/ml.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Viatris Ltd.
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Registo nº 5895438 no Infarmed I.P. – 1 frasco de 2 ml
Registo nº 5895446 no Infarmed I.P. – 1 frasco de 10 ml
Registo nº 5895453 no Infarmed I.P. – 1 frasco de 20 ml

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

Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}
Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

DD/MM/AAAA