



SUCROFER®
(sacarato de hidróxido férrico)

União Química Farmacêutica Nacional S/A.

Solução injetável

20 mg/mL

SUCROFER®

sacarato de hidróxido férrico



Solução Injetável

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Solução injetável de sacarato de hidróxido férrico 20 mg/mL: embalagem contendo 5 frascos-ampola de 5 mL.

USO INTRAVENOSO

USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO

Cada mL contém:

sacarato de hidróxido férrico.....333,0 mg*

*equivalente a 20,00 mg de ferro elementar

Excipientes: água para injetáveis e hidróxido de sódio.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

SUCROFER é indicado para o tratamento de:

- Anemias ferropênicas graves (pós-hemorrágicas, pós-partos, pós-cirúrgicas);
- Tratamento da anemia nos casos de distúrbios de absorção gastrointestinal ou impossibilidade de se utilizar a ferroterapia por via oral nos casos de intolerância às preparações orais de ferro em doenças inflamatórias gastrointestinais, que poderiam ser agravadas pela ferroterapia oral e nos casos em que a falta de resposta a ferroterapia seja suspeita de falta de adesão ao tratamento;
- Anemias ferropênicas graves no 2º e 3º trimestre da gravidez ou no puerpério;
- Correção da anemia ferropênica no pré-operatório de grandes cirurgias; e
- Anemia ferropriva que acompanha a insuficiência renal crônica

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

No ensaio clínico realizado por Naqash, Ara e Bader (2018), com o objetivo de avaliar a eficácia e segurança dos tratamentos, um total de 200 mulheres com anemia ferropriva (≥ 18 anos) foram randomizadas em uma proporção de 1:1 para receber pela via intravenosa carboximaltose férrica (dose única máxima de 1000 mg e, se necessário, o restante das doses foi administrado no 8º e no 15º dia) ou sacarose de ferro (200 mg em dias alternados até atingir a dose necessária). A infusão IV de ferro foi administrada de acordo com o déficit de ferro calculado e arredondado para o múltiplo mais próximo de 100 para cada indivíduo. Os resultados mostraram que houve um aumento global significativo nos valores laboratoriais (níveis de hemoglobina, volume corpuscular médio, ferro sérico, ferritina sérica, saturação de transferrina desde o início à 2 e 4 semanas para ambos os grupos. Além disso, após o tratamento, foi observado um aumento no escore de qualidade de vida relacionada à saúde baseado no Questionário SF-36. Nenhuma reação adversa ao medicamento grave foi relatada em nenhum paciente.

Auerbach e colaboradores (2019) avaliaram a segurança e eficácia do isomaltosídeo de ferro 1000/derisomaltose férrica e sacarose de ferro em uma ampla população (≥ 18 anos) com anemia por deficiência de ferro. Pacientes que apresentavam intolerância ou ausência de resposta ao ferro oral ou determinação de hemoglobina suficientemente baixa para exigir rápida reposição dos estoques de ferro foram randomizados para receber isomaltosídeo de ferro 1000/derisomaltose férrica (dose única de 1000 mg infundida durante 20 minutos) (n = 1009) ou sacarose de ferro (injeções intravenosas de 200 mg repetidas até cinco vezes, dose cumulativa recomendada de 1000 mg) (n = 503). A randomização foi estratificada de acordo com o tipo de doença de base e risco cardiovascular basal. Após oito semanas de tratamento, ambos os grupos apresentaram aumento na concentração de hemoglobina, s-ferritina e saturação de transferrina. Além disso, ambas as formulações levaram a um aumento da qualidade de vida pela diminuição de sintomas como a fadiga. A incidência de hipofosfatemia foi baixa e semelhante nos dois grupos (3,9% no grupo do isomaltosídeo de ferro 1000/derisomaltose férrica e 2,3% no grupo da sacarose de ferro). O número de reações adversas foi semelhante entre os tratamentos (12,5% vs. 12,8%), sendo que a erupção cutânea e desconforto torácico foram relatados apenas no grupo do isomaltosídeo de ferro, enquanto a disgeusia foi relatada com mais frequência no grupo da sacarose de ferro. Tais eventos foram transitórios e, na maioria dos casos, normalizaram no final do ensaio.

No ensaio clínico realizado por Lindgren e colaboradores (2009), noventa e um pacientes (18-85 anos) com doença inflamatória intestinal e deficiência de ferro e de beta-hemoglobina (< 115 g/L) verificados pelo menos duas vezes (dentro de 3 meses) e concentração de S-ferritina < 300 µg/L foram randomizados (proporção 1:1) para receberem: sacarose de ferro por via intravenosa (administrado em doses únicas de 200 mg, uma vez por semana ou a cada duas semanas, durante o período de 20 semanas até que a dose cumulativa fosse atingida) ou sulfato ferroso por via oral (200 mg, 2 vezes/dia, durante 20 semanas, mas a dose poderia ser reduzida se não tolerada). Os resultados mostraram que 47% e 66% dos pacientes no grupo que recebeu ferro por via oral e intravenosa, respectivamente, responderam com um aumento de beta-hemoglobina > 20 g/L. Além disso, a S-ferritina aumentou mais no grupo que recebeu ferro por via intravenosa, onde 74% dos pacientes não apresentavam anemia combinada com S-ferritina normal (> 25 µg/L), em comparação com 48% no grupo de ferro oral. Um evento adverso grave ocorreu durante o estudo. Um paciente do sexo masculino sofria de trombocitopenia de origem incerta, resultando em uma avaliação de causalidade “possível” em relação à sacarose de ferro. As demais reações adversas envolveram sintomas gastrointestinais (via oral), rigidez das pernas e dores de cabeça (via intravenosa), não sendo consideradas graves.

Uma metanálise foi realizada por Govindappagari e Burwick (2018) com o objetivo de comparar a eficácia (resposta de hemoglobina e alcance da hemoglobina alvo) e início de reações adversas entre a administração oral e intravenosa de ferro no tratamento de anemia por deficiência de ferro na gravidez. Os autores pesquisaram por ensaios clínicos randomizados publicados nas bases de dados PubMed, MEDLINE, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Cochrane Library e Google Scholar. A sacarose de ferro foi a formulação intravenosa administrada em nove dos onze estudos incluídos na metanálise. As formulações orais de ferro foram o sulfato ferroso, fumarato ferroso e ascorbato ferroso. Todos as mulheres estavam no segundo ou terceiro trimestre de gestação (> 14 semanas de gestação). As doses de sacarose de ferro foram calculadas utilizando o peso do paciente e as reservas estimadas de ferro e administradas por infusão em doses

fracionadas em dias alternados, com dose diária máxima de 200 mg (exceto em um estudo). Os níveis de hemoglobina alvo eram de 11 g/dL ou 12 g/dL. Os níveis iniciais de hemoglobina e ferritina foram < 10 g/dL e < 20 µg/L, respectivamente, em todos os estudos. Foi observado um maior aumento nos níveis de hemoglobina e ferritina no tratamento com ferro por via intravenosa em comparação ao ferro oral após 4 semanas de tratamento. Pacientes que receberam ferro intravenoso tiveram maior probabilidade de atingir sua meta de hemoglobina (odds ratio de 2,66; intervalo de confiança de 95%: 1,71–4,15). O ferro por via intravenosa causou menos eventos adversos em comparação com a via oral (odds ratio de 0,35; intervalo de confiança 95%: 0,18 – 0,67) e nenhuma reação importante de hipersensibilidade foi relatada. Com tais resultados, os autores concluíram que a via intravenosa é superior a via oral em mulheres grávidas com anemia ferropriva. Nenhuma reação de hipersensibilidade importante foi relatada.

O estudo realizado por Meyer e colaboradores (1996) teve como objetivo comparar altas doses de ferro administrado por via oral com a via intravenosa em bebês prematuros recebendo eritropoetina humana recombinante (rHuEpo). Quarenta e dois bebês prematuros (< 33 semanas de gestação, < 1.500 g ao nascer, hematócrito < 0,38) foram randomizados para receber sacarose de ferro pela via parenteral (ferro elementar, 6 mg/kg/semana) ou lactato ferroso pela via oral (ferro elementar, 12 mg/kg/dia). Ambos os grupos receberam rHuEpo, 600 U/kg/semana em três doses divididas por via subcutânea. O estudo seria encerrado e a terapia com rHuEpo interrompida quando os bebês atingissem peso de 1.900 g ou após 6 semanas ou se uma transfusão de sangue fosse administrada. A eritropoetina e as infusões intravenosas de ferro foram bem toleradas e não houve efeitos adversos. As contagens de reticulócitos aumentaram em ambos os grupos e foram semelhantes entre os grupos. Da mesma forma, não houve diferenças significativas nos hematócritos, na contagem absoluta de neutrófilos ou nos valores de plaquetas. Houve diferença nos níveis de ferritina entre os dois grupos, a qual apresentou um declínio contínuo nos níveis de ferritina apenas no grupo que recebeu o ferro por via oral, o que, associado ao aumento do número de células hipocrômicas no final do estudo, indica que uma terapia mais longa pela via oral pode esgotar o armazenamento de ferro.

Em um ensaio clínico randomizado, prospectivo e controlado, Widness e colaboradores (2006) avaliaram se a coadministração de ferro intravenoso e eritropoetina (rHuEpo) aumentaria a incorporação de ferro em lactentes prematuros (idade gestacional < 31 semanas), clinicamente estáveis, pesando < 1300 g ao nascer. Os bebês foram randomizados em três grupos (18 dias de tratamento): (1) controle; (2) rHuEpo (900 U/kg a cada 3 dias) ou (3) sacarose de ferro intravenosa (2 mg/kg/dia) + rHuEpo (900 U/kg a cada 3 dias). Todos os lactentes receberam, diariamente, polimaltose de ferro (9 mg/kg/dia) por via oral. No 4º dia de tratamento, todos os indivíduos receberam doses das 2 preparações de isótopos estáveis de ferro, polimaltose de ⁵⁷Fe e sacarose de ⁵⁸Fe. Após o tratamento, a alteração na contagem de reticulócitos e na concentração plasmática do receptor de transferrina foi maior nos grupos que receberam rHuEpo e sacarose de ferro intravenoso + rHuEpo em relação ao grupo controle. Além disso, o grupo que recebeu a sacarose de ferro + rHuEpo teve maior alteração nas concentrações de hemoglobina e ferritina plasmática quando comparado ao controle. Também foi observado que o ferro intravenoso + rHuEpo aumentou a incorporação total de ferro, conforme determinado pela porcentagem de ferro isotópico estável incorporado multiplicado pelas doses diárias (em mg/kg) de ferro oral e IV. O aumento observado da incorporação de Fe foi acompanhado pela mudança nos indicadores de eritropoiese, ou seja, Hb, contagem de reticulócitos e receptor de transferrina plasmática. Entretanto, não houve diferença na absorção de ⁵⁷Fe entre os três grupos.

Em um ensaio clínico randomizado, Hulin e Durandy (2005) avaliaram o efeito de uma única administração intravenosa da sacarose de ferro na eritropoiese pós-operatória. Após consentimento dos pais, lactentes e crianças com peso inferior a 20 kg que realizaram cirurgia cardíaca por circulação extracorpórea foram randomizados em dois grupos: (1) controle (não recebeu suplementação de ferro) (n = 47) ou (2) sacarose de ferro (5 mg/kg) administrado por via intravenosa no dia seguinte ao procedimento (n = 46). Três fatores biológicos foram estudados no dia 1 e no dia 5 após a cirurgia: hemoglobina, ferritina e taxa de reticulócitos. Os resultados mostraram que, no dia 5, a ferritina e a taxa de reticulócitos eram maiores no grupo que recebeu sacarose de ferro intravenosa do que no grupo controle.

Goldstein, Morris e Warady (2013) realizaram um ensaio clínico randomizado, prospectivo, multicêntrico e aberto para avaliar a segurança e eficácia da terapia de manutenção com sacarose de ferro em populações com doença renal crônica dependentes ou não de diálise. Foram incluídos pacientes com idade entre 2 e 21 anos que receberam terapia estável com agente estimulador de eritropoiese (± 25% da dose atual) por 8 semanas ou mais e apresentaram níveis aceitáveis de hemoglobina (≥ 11,0 a ≤ 13,5 g/dL), ferritina (≤ 800 ng/mL) e saturação de transferrina (≥ 20% a ≤ 50%) na triagem. Os participantes foram estratificados de acordo com a dependência ou não de diálise e peso (< 50 e ≥ 50 kg) para receberem: 0,5 mg/kg (n = 49), 1,0 mg/kg (n = 47) ou 2,0 mg/kg (n = 49) de sacarose de ferro com uma dose única máxima de 100 mg. Os pacientes em hemodiálise receberam a medicação do estudo uma vez a cada duas semanas (6 doses). Os pacientes em diálise peritoneal e não dependente de diálise receberam a medicação do estudo uma vez a cada 4 semanas (3 doses). Embora uma taxa de sucesso de apenas 22 – 30% tenha sido observada para o desfecho final composto constituído pelos 3 principais objetivos do estudo (hemoglobina entre 10,5 e 14,0 g/dL, saturação de transferrina entre 20 – 50% e regime de dosagem de estimulador de eritropoiese estável), a maioria dos pacientes manteve um nível de hemoglobina ≥ 10,5 g/dL ou saturação de transferrina ≥ 20% durante todo o período do estudo. Nenhum paciente apresentou reação anafilática e o único evento adverso considerado relacionado ao medicamento do estudo pelo investigador foi erupção cutânea (em um participante do grupo de 1,0 mg/kg). Os resultados deste estudo mostraram que a sacarose de ferro intravenosa pode ser um agente eficaz para ser usado na terapia de manutenção com ferro e que os 3 regimes de dosagem usados produziram uma resposta clínica semelhante (GOLDSTEIN; MORRIS; WARADY, 2013).

Gosh e colaboradores (2024) realizaram um estudo prospectivo, unicêntrico, comparativo, intervencionista e randomizado com 180 gestantes internadas na enfermaria de pré-natal do Departamento de Obstetria e Ginecologia do Hospital Universitário de Burdwan. O objetivo desse estudo foi de comparar a eficácia e a segurança do sacarato de ferro e da carboximaltose férrica, ambas pela via intravenosa, no tratamento da anemia ferropriva (hemoglobina entre 7 e 10 g/dL) na gravidez. Um total de 180 pacientes foram randomizadas entre os dois grupos. Observou-se que apesar das diferenças de desempenho entre os dois tratamentos, o tratamento com sacarato de ferro causou aumento significativo tanto dos valores médios de hemoglobina quanto dos níveis séricos de ferritina em comparação aos valores basais, demonstrando correção efetiva da anemia. As reações adversas observadas foram leves e transitórias, consistindo principalmente em náusea e vômito, sem relato de hipotensão, reações anafiláticas, alterações hemodinâmicas significativas ou necessidade de suspensão da terapia, sem complicações maternas ou fetais durante o tratamento.

A avaliação da eficácia e segurança do sacarato de ferro administrado por via intravenosa na correção da anemia ferropriva durante a gestação, também foi estudada por Singh e colaboradores (2024) em um estudo prospectivo envolvendo 100 gestantes com idade gestacional entre 14 e 36 semanas e diagnóstico de anemia moderada (hemoglobina entre 7 e 9,9 g/dL). As gestantes tratadas com o sacarato de ferro receberam 300 mg do composto diluído em 200 mL de solução salina a 0,9%, administrados por infusão intravenosa lenta durante 15 a 20 minutos, duas vezes por semana, até que a dose total calculada pela fórmula de Ganzoni fosse atingida, respeitando o limite máximo de 600 mg por semana. Os níveis médios de Hb antes do início do tratamento foram de 8,18 ± 0,73 g/dL, aumentando para 9,07 ± 0,71 g/dL após duas semanas e para 9,59 ± 0,75 g/dL após quatro semanas de tratamento. O percentual médio de incremento

na Hb foi de $11,16 \pm 5,73\%$ após duas semanas e $17,59 \pm 7,19\%$ após quatro semanas. Em relação aos níveis séricos de ferritina, observou-se aumento médio de $61,92 \pm 44,43$ ng/mL em relação aos valores basais. Esses achados reforçam o potencial do sacarato de ferro em restaurar a reserva fêrrica de forma segura e eficiente, fundamental para a prevenção de recorrência da anemia durante a gestação.

Pavord e colaboradores (2020) publicaram diretrizes baseadas em evidências para a prevenção, diagnóstico e tratamento da deficiência de ferro durante a gestação e no período pós-parto. As diretrizes seguiram o processo metodológico da *British Society for Haematology*, e adotaram os critérios GRADE para a classificação da força das recomendações e qualidade das evidências. Segundo os autores, revisões sistemáticas e metanálises demonstram que gestantes tratadas com ferro intravenoso alcançam com maior frequência os níveis-alvo de hemoglobina, apresentando aumento mais rápido e sustentado dos valores hematológicos, além de menor incidência de eventos gastrointestinais quando comparadas ao uso de ferro oral. Estudos clínicos demonstraram que a resposta hematológica é acompanhada por repleção sustentada dos estoques corporais de ferro, refletida em aumento consistente da ferritina sérica. Os autores advertem que a administração parenteral é recomendada a partir do segundo trimestre e deve ser evitada no primeiro trimestre ou em situações de bacteremia ativa, doença hepática descompensada ou histórico de anafilaxia a ferro parenteral.

A segurança do uso do ferro intravenoso em gestantes foi também reforçada pela revisão sistemática e metanálise conduzida por Sachdeva e colaboradores (2024), que avaliou 28 estudos (24 ensaios clínicos randomizados e 4 observacionais), totalizando 7.042 gestantes, das quais 3.402 receberam ferro intravenoso, incluindo formulações de sacarato fêrrico e carboximaltose. Os resultados evidenciaram ausência de aumento no risco de desfechos neonatais adversos, como parto prematuro, restrição de crescimento intrauterino, natimortalidade e óbito neonatal. Em relação aos desfechos maternos, não houve aumento nas taxas de transfusão de hemácias, hemorragia pós-parto ou cesariana não planejada.

Referências

- AUERBACH, M. et al. A prospective, multi-center, randomized comparison of iron isomaltoside 1000 versus iron sucrose in patients with iron deficiency anemia; the FERWON-IDA trial. *American Journal of Hematology*, v. 94, p. 1007–1014, 2019.
- GHOSH, S. K. et al. A comparative study of ferric carboxymaltose and iron sucrose as a parenteral iron treatment in iron deficiency anemia during pregnancy in a tertiary care hospital. *Asian Journal of Medical Sciences*, v. 15, n. 4, p. 91–98, 2024
- GOLDSTEIN, S. L.; MORRIS, D.; WARADY, B. A. Comparison of the safety and efficacy of 3 iron sucrose iron maintenance regimens in children, adolescents, and young adults with CKD: A randomized controlled trial. *American Journal of Kidney Diseases*, v. 61, n. 4, p. 588–597, 2013.
- GOVINDAPPAGARI, S.; BURWICK, R. M. Treatment of iron deficiency anemia in pregnancy with intravenous versus oral iron: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Perinatology*, v. 36, n. 4, p. 366–376, 2019.
- HULIN, S.; DURANDY, Y. Intérêt du fer intraveineux dans les anémies induites par l'hémodilution en chirurgie cardiaque pédiatrique. *Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation*, v. 24, p. 1262–1265, 2005.
- LINDGREN, S. et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: a randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 44, p. 838–845, 2009.
- MEYER, M. P. et al. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *Journal of Pediatrics*, v. 129, p. 258–263, 1996.
- NAQASH, A.; ARA, R.; BADER, G. N. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials. *BMC Women's Health*, v. 18, p. 6, 2018.
- PAVORD, S. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *British Journal of Haematology*, v. 188, p. 819–830, 2020.
- SACHDEVA, A. et al. Is It Safe to Correct Iron Deficiency Anemia with Intravenous Iron in Pregnancy? a Systematic Review and Meta-Analysis. *Blood*, v. 144, p. 5262–5262, 2024.
- SINGH, S. et al. A Comparative Study between Efficacy of Ferric Carboxymaltose and Iron Sucrose Complex for Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology*, v. 16, n. 4, p. 369–372, 2024.
- WIDNESS, J. A. et al. Erythrocyte iron incorporation but not absorption is increased by intravenous iron administration in erythropoietin-treated premature infants. *Journal of Nutrition*, v. 136, n. 7, p. 1868–1873, 2006.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O ferro presente em **SUCROFER** está na forma trivalente como um complexo coloidal macromolecular de sacarato de hidróxido de ferro III. O núcleo do hidróxido de ferro III polinuclear é superficialmente rodeado por um grande número de moléculas de sacarose ligadas não covalentemente, resultando em um complexo cuja massa molecular é aproximadamente 43 kDa, suficientemente grande para inibir a sua eliminação renal. O complexo resultante é estável e não libera íons de ferro sob condições fisiológicas. O ferro nos núcleos polinucleares está ligado a uma estrutura similar como ocorre fisiologicamente com a ferritina.

O ferro trivalente do complexo coloidal de sacarato de hidróxido de ferro III, presente no **SUCROFER**, combina-se, sem alteração de valência, com a transferrina. Parte dele forma ferro de depósito (ferritina) e outra parte destina-se à gênese da hemoglobina, de mioglobina e de enzimas contendo ferro. A aplicação pela via intravenosa promove utilização instantânea do ferro, o que constitui um fator relevante, particularmente em casos de anemias muito pronunciadas.

O ligante do complexo é a sacarose (dissacarídeo), não contendo nenhum dextrano (polissacarídeo), portanto, não ocorre nenhuma reação com o anticorpo específico para dextrano, que determinaria uma reação anafilática induzida pelo mesmo.

Propriedades Farmacodinâmicas

Após a administração intravenosa de **SUCROFER**, a sacarose férrica é dissociada pelo sistema retículo-endotelial em ferro e sacarose. Em 22 pacientes em hemodiálise, recebendo eritropoietina (recombinante humana), tratados com sacarose férrica (equivalente a 100 mg de ferro) três vezes/semana por três semanas, aumentos significativos no ferro e ferritina séricos e diminuição importante na capacidade total de ligação a ferro ocorreu após quatro semanas do início do tratamento.

Propriedades Farmacocinéticas

Em adultos saudáveis tratados com doses intravenosas de **SUCROFER**, seu componente ferro exibe cinética de primeira ordem com uma meia-vida de eliminação de 6 horas, clearance total de 1,2 L/h, volume aparente de distribuição no estado não-estacionário de 10,0 L e volume aparente de distribuição no estado estacionário de 7,9 L. Uma vez que a eliminação de ferro do soro depende da necessidade de ferro nos estoques e da sua utilização pelos tecidos, se espera que o clearance sérico de ferro seja mais rápido em pacientes com deficiência de ferro em comparação aos indivíduos saudáveis. Os efeitos de idade e gênero na farmacocinética de **SUCROFER** não foram estudados.

SUCROFER não é dialisável por membranas de diálise de alto fluxo, por exemplo, CA201 High Efficiency (Baxter) ou F80A (Fresenius). Em estudos in vitro, a quantidade de sacarose férrica no fluido dialisado foi inferior aos níveis de detecção no ensaio (menor que 2 partes por milhão).

Distribuição

Em adultos saudáveis recebendo doses intravenosas de **SUCROFER**, seu componente ferro parece se distribuir principalmente no sangue e, em alguma extensão, no fluido extravascular. Um estudo avaliando **SUCROFER** contendo 100 mg de ferro marcado $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$ em pacientes com deficiência de ferro demonstra que uma quantidade significativa do ferro administrado se distribui no fígado, baço e medula óssea e que esta é um compartimento que captura o ferro e não um volume de distribuição reversível.

Metabolismo e eliminação

O componente sacarose é eliminado principalmente por excreção renal. Em um estudo avaliando uma dose intravenosa única de **SUCROFER** contendo 1,510 mg de sacarose e 100 mg de ferro em 12 adultos saudáveis (9 mulheres, 3 homens) com idades entre 32 e 52 anos, 68,3% da sacarose foi eliminada na urina em 4 horas e 75,4% em 24 horas. Parte do ferro também é eliminada na urina. Os níveis de transferrina e do seu receptor não se alteraram imediatamente após a administração da dose. Neste e em outro estudo analisando uma única dose intravenosa de sacarose férrica, contendo 500 – 700 mg de ferro em 26 pacientes com anemia em terapia com eritropoietina (23 mulheres, 3 homens; faixa de idade 16 – 60), aproximadamente 5% do ferro foi eliminado na urina em 24 horas em cada intervalo de dose.

Dados de segurança pré-clínica

Carcinogenicidade, mutagenicidade e prejuízo à fertilidade

Não foram realizados estudos de longo prazo em animais para avaliar o potencial carcinogênico de **SUCROFER**.

Testes in vitro (Ames, mutação em célula de linfoma de camundongo (L5178Y/K+/-), aberração cromossômica em linfócito humano ou micronúcleos em camundongos) não mostraram potencial genotóxico.

SUCROFER em doses intravenosas de até 15 mg ferro/kg/dia, cerca de 1,2 vezes a dose máxima recomendada em humanos com base na superfície corpórea, não apresentou efeitos na fertilidade ou capacidade reprodutiva de ratos machos e fêmeas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

SUCROFER é contraindicado para pacientes com evidência de sobrecarga de ferro, com hipersensibilidade conhecida ao ferro, complexos de ferro ou qualquer excipiente e com anemia não causada por deficiência de ferro.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Uma vez que a excreção de ferro é limitada e o excesso de ferro tecidual pode ser perigoso, é recomendada cautela para suspensão da administração de ferro se houver evidência de sobrecarga de ferro tecidual. Pacientes recebendo **SUCROFER** requerem monitoramento periódico de parâmetros hematológicos e hematimétricos (hemoglobina, hematócrito, ferritina sérica e saturação de transferrina). A terapia deve ser suspensa em pacientes com evidência de sobrecarga de ferro. Os valores de saturação de transferrina aumentam rapidamente após a administração intravenosa de sacarose férrica, portanto, os níveis de ferro sérico podem ser obtidos com maior confiabilidade após 48 horas da administração IV (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR** E **10. SUPERDOSE**).

Reações de hipersensibilidade

Reações graves de hipersensibilidade foram raramente reportadas em pacientes recebendo **SUCROFER**. Não foram observadas reações de hipersensibilidade com potencial risco de morte nos estudos clínicos descritos em **2.RESULTADOS DE EFICÁCIA** e em dois estudos de pós-comercialização. Diversos casos de reações de hipersensibilidade leves a moderadas foram observadas nestes estudos. Um total de 83 reações anafilatóides, incluindo reações graves ou com potencial risco de morte, foram reportadas em relatos espontâneos no pós-comercialização no mundo entre 1992 e 2002 com base no uso estimado em mais de 2 milhões de pacientes (ver item **9. REAÇÕES ADVERSAS**).

Hipotensão

Hipotensão foi reportada frequentemente em pacientes em hemodiálise, recebendo ferro intravenoso. A hipotensão após a administração de **SUCROFER** pode estar relacionada à taxa de administração e dose total administrada. Deve-se ter cautela para a administração de **SUCROFER**, de acordo com as diretrizes recomendadas (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).

Devido a sua natureza física, **SUCROFER** pode comprometer o funcionamento de fistulas arteriovenosas. Por isso, não é recomendada a administração de **SUCROFER** diretamente em fistulas arteriovenosas.

De acordo com os dados obtidos a partir de eventos adversos reportados na vigilância pós-comercialização, observou-se que quanto maior o tempo de infusão, menor é a incidência de eventos adversos (ver item **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**).).

Efeito sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

É improvável que **SUCROFER** tenha alguma influência na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

No 1º trimestre de gravidez este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez D.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

No 2º e 3º trimestre de gravidez este medicamento pertence à categoria de risco de gravidez B.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Estudos para avaliar a teratologia foram realizados em ratos em doses IV até 13 mg ferro/kg/dia (cerca de 0,5 vez a dose humana máxima recomendada com base na superfície corpórea) e em coelhos em doses IV até 13 mg ferro/kg/dia (dose humana máxima recomendada com base na superfície corpórea) e não revelaram evidências de prejuízo à fertilidade ou dano fetal devido à **SUCROFER**. Não há, entretanto, estudos controlados com mulheres grávidas.

SUCROFER é excretado no leite de ratas. Não se sabe se **SUCROFER** é excretado no leite materno, porém, uma vez que muitos fármacos são excretados no leite humano recomenda-se cautela quando **SUCROFER** é administrado a lactantes.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano.

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

Uso por populações especiais

Uso geriátrico

Os estudos clínicos apresentados em **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA** não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais, de modo a determinar se a resposta nesta população é diferente da observada em pacientes mais jovens.

Dos 1051 pacientes em dois estudos de segurança pós-comercialização, 40% dos indivíduos tinham 65 anos ou mais. Nestes estudos, de forma geral, não foram observadas diferenças em relação à segurança entre idosos e os pacientes mais jovens, porém, a maior sensibilidade de sujeitos mais velhos não pode ser desconsiderada.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

SUCROFER não deve ser administrado concomitantemente a preparações orais de ferro, pois a absorção oral é reduzida.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

SUCROFER deve ser armazenado em temperatura ambiente controlada (entre 15°C e 25°C). Não congelar.

SUCROFER tem validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

SUCROFER é uma solução viscosa, de cor marrom escura e livre de partículas estranhas visíveis. Devido ao medicamento ser composto por ferro em meio coloidal, é comum que ocorra a aglomeração do ferro que, após a homogeneização é reincorporado ao medicamento. Após a homogeneização os frasco-ampolas devem ser visualmente inspecionados quanto à presença de partículas estranhas.

Uma vez aberto o frasco-ampola, a administração deve ser imediata. Estudos de estabilidade físico-química demonstram que **SUCROFER** diluído em solução fisiológica estéril, é estável dentro das primeiras 12 horas após a diluição, quando mantido em temperatura abaixo de 25°C.

Do ponto de vista microbiológico, o produto deve ser usado imediatamente.

Após aberto, utilizar imediatamente.

Se não usado imediatamente, o tempo e as condições de armazenamento antes do uso são de responsabilidade do usuário e, normalmente, não deveriam ser de mais de 3 horas à temperatura abaixo de 25 °C, a menos que a diluição tenha ocorrido em condições assépticas controladas e validadas.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Homogeneizar antes do uso. Após a homogeneização os frasco-ampolas devem ser visualmente inspecionados quanto à presença de partículas estranhas. Não utilizar o produto, caso o aspecto esteja diferente do preconizado (ver item **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**).

SUCROFER deve ser administrado por via intravenosa (injeção lenta ou infusão).

É necessário adquirir a agulha separadamente. Para aspiração do produto da embalagem, recomenda-se o uso de agulha com bisel longo.

SUCROFER deve ser diluído somente com solução de cloreto de sódio estéril 0,9% p/v. Não devem ser usadas outras soluções de diluição intravenosa ou medicamentos, uma vez que há potencial para precipitação e/ou interação. A compatibilidade com recipientes que não vidro, polietileno e PVC não é conhecida.

SUCROFER deve ser administrado por via intravenosa e nunca por via intramuscular, pois, em função de seu elevado pH, pode ocorrer necrose do tecido muscular. Pode-se administrar a solução por infusão gota a gota, por injeção intravenosa lenta ou diretamente na linha do dialisador.

SUCROFER não é adequado para dose total de infusão (TDI), em que a dose total de ferro necessária, correspondendo à deficiência total de ferro do paciente, é administrada em uma infusão completa.

Antes da administração da primeira dose de **SUCROFER**, deve-se administrar uma dose teste. Se alguma reação alérgica ou intolerância ocorrer durante a administração, a terapia deve ser imediatamente interrompida.

Infusão intravenosa

SUCROFER deve preferencialmente ser administrado por infusão gota a gota, a fim de reduzir o risco de episódios hipotensivos e injeção paravenosa.

O diluente deve ser exclusivamente soro fisiológico estéril, em uma diluição de 1 mL de **SUCROFER** (20 mg de ferro) em no máximo 20 mL de solução de cloreto de sódio estéril 0,9% p/v.

A diluição deve ser feita imediatamente antes da infusão e a solução deve ser administrada como segue:

Dose de Sucrofer (concentração de ferro)	Dose de Sucrofer (mL de Sucrofer)	Volume máximo de diluição de solução estéril de NaCl 0.9% p/v	Velocidade mínima de infusão
100 mg	5 mL	100 mL	15 min.
200 mg	10 mL	200 mL	30 min.
300 mg	15 mL	300 mL	1,5 hora
400 mg	20 mL	400 mL	2,5 horas
500 mg	25 mL	500 mL	3,5 horas

Os estudos de estabilidade de Sucrofer foram realizados considerando o valor de 1.0 mg/ml de ferro elementar como a menor concentração, portanto não existem estudos que demonstrem que diluições com concentrações inferiores a 1.0 mg/ml de ferro elementar sejam estáveis.

Para administração da dose única máxima tolerada de 7 mg de ferro/kg de peso corpóreo, o tempo de infusão de no mínimo três horas e meia deve ser respeitado, independentemente da dose total.

Antes da administração da primeira dose de **SUCROFER** em pacientes que estejam recebendo a medicação pela primeira vez, deve-se administrar uma dose teste durante 15 minutos, de 1 mL (20 mg de ferro). É muito importante a disponibilidade de suporte para reversão de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se não ocorrer reações adversas, a porção restante da infusão poderá ser administrada na velocidade recomendada.

Injeção intravenosa

SUCROFER pode ser administrado não diluído, por injeção intravenosa lenta a uma velocidade máxima de 1 mL por minuto (um frasco-ampola de 5 mL em 5 minutos), não excedendo a dose de 10 mL (200 mg de ferro) por injeção. Após a aplicação, estender o braço do paciente.

Antes da administração da primeira dose de **SUCROFER** em pacientes que estejam recebendo a medicação pela primeira vez, deve-se administrar uma dose teste durante 1 a 2 minutos, de 1 mL (20 mg de ferro). É muito importante a disponibilidade de suporte para reversão de uma eventual parada cardiorrespiratória. Se não ocorrer reações adversas em um período de 15 minutos, a porção restante da infusão poderá ser administrada na velocidade recomendada.

Deve-se ter cautela com o extravasamento paravenoso (ver item 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Injeção direta no dialisador

SUCROFER pode ser administrado diretamente na linha do dialisador, seguindo as mesmas recomendações para injeção intravenosa ou infusão intravenosa.

Posologia

A posologia de **SUCROFER** deverá ser determinada individualmente e conforme a necessidade total de ferro, levando-se em conta três fatores:

- 1) Grau de deficiência de ferro (em mg), déficit total de ferro em mg
- 2) Peso do paciente em kg
- 3) Reserva necessária de ferro

Pode-se encontrar a dose total (em mL) para um tratamento completo com **SUCROFER**, utilizando-se as seguintes fórmulas:

Deficiência total de Fe(mg) = [peso(kg) x DHb (g/dL) x 2,4] + reservas de Fe(mg)

Total em mL de **SUCROFER** a ser aplicado = Deficiência total de Fe (mg) / 20 mg/mL

Onde:

DHb = diferença entre a hemoglobina ideal para o sexo e idade do paciente e a hemoglobina encontrada no exame laboratorial do paciente em g/dL.

2,4 = 0,34% (porcentagem de ferro presente em cada molécula de hemoglobina) x 7% (volume percentual aproximado de sangue no organismo).

Valores desejados normais de hemoglobina (Hb) e reservas de ferro para os seguintes pesos aproximados:

Peso corporal	Valores médios desejados de hemoglobina	Reservas de ferros desejadas
Até 35 kg	13,0 g/dL	15 mg/kg
Acima de 35 kg	15,0 g/dL	500 mg

Para a determinação fácil e rápida do total de mL ou de frasco-ampolas de 5 mL necessárias, pode-se usar a seguinte tabela:

HEMOGLOBINA ATUAL DO PACIENTE	6,0 g/dL		7,5 g/dL		9,0 g/dL		10,5 g/dL	
	mL	Nº de frasco-ampolas de 5 mL	mL	Nº de frasco-ampolas de 5 mL	mL	Nº de frasco-ampolas de 5 mL	mL	Nº de frasco-ampolas de 5 mL
5	8	1,5	7	1,5	6	1	5	1
10	16	3	14	3	12	2,5	11	2
15	24	5	21	4,5	19	3,5	16	3
20	32	6,5	28	5,5	25	5	21	4
25	40	8	35	7	31	6	26	5,5
30	48	9,5	42	8,5	37	7,5	32	6,5
35	63	12,5	57	11,5	50	10	44	9
40	68	13,5	61	12	54	11	47	9,5
45	74	15	66	13	57	11,5	49	10
50	79	16	70	14	61	12	52	10,5
55	84	17	75	15	65	13	55	11
60	90	18	79	16	68	13,5	57	11,5
65	95	19	84	16,5	72	14,5	60	12
70	101	20	88	17,5	75	15	63	12,5
75	106	21	94	18,5	79	16	66	13
80	111	22,5	97	19,5	83	16,5	68	13,5
85	117	23,5	102	20,5	86	17	71	14
90	122	24,5	106	21,5	90	18	74	14,5

Se a dose total necessária exceder a dose única máxima permitida, a administração deve ser dividida. A dose total administrada não deve exceder a dose calculada. Se não se observar nenhuma resposta nos parâmetros hematológicos após 1 a 2 semanas de tratamento, isto é, um aumento da hemoglobina de aproximadamente 0,1 g/dL no sangue por dia e, aproximadamente 1 – 2 g/dL, no total, o diagnóstico original deve ser reconsiderado e deve-se excluir a perda de sangue.

Cálculo da posologia para reposição de ferro secundária à perda de sangue e para compensar a doação de sangue autóloga.

A dose de **SUCROFER** requerida para compensar a deficiência de ferro é calculada seguindo as fórmulas:

Se a quantidade de sangue perdido for conhecida:

Administração intravenosa de 200 mg de ferro (= 10 mL de **SUCROFER**) resulta em um aumento do nível de hemoglobina que é equivalente a uma unidade de sangue (= 400 mL com índice 150 g/L de Hemoglobina).

Ferro a ser repostado [mg] = número de unidades de sangue perdido x 200 ou quantidade de **SUCROFER** necessária [mL] = número de unidades de sangue perdido x 10.

Se o nível de Hemoglobina for reduzido: usar a fórmula anterior considerando que a reserva de ferro não precisa ser restaurada.

Ferro a ser repostado [mg] = peso corporal [kg] x 0,24 x (Hemoglobina ideal – Hemoglobina real) [g/L].

Por exemplo: peso corporal de 60 kg e déficit de Hemoglobina de 10 g/L = ferro a ser repostado = 150 mg = 7,5 mL de **SUCROFER** necessário.

Posologia média recomendada:

Adultos e pacientes idosos:

5 – 10 mL de **SUCROFER** (100 a 200 mg de ferro) uma a três vezes por semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Crianças

Há uma quantidade moderada de dados referente a crianças nas situações estudadas. Se houver necessidade clínica, recomenda-se não exceder a dose de 0,15 mL de **SUCROFER** (3 mg de ferro) por kg de peso corporal, por mais que três vezes na semana, dependendo do nível de hemoglobina.

Dose única máxima tolerada

Adultos e pacientes idosos

Injeção: 10 mL de **SUCROFER** (200 mg de ferro) administrados em, no mínimo, 10 minutos.

Infusão: Quando a situação clínica exigiu doses de até 500 mg foram administradas. A dose única máxima tolerada é de 7 mg de ferro por kg de peso corporal administrada uma vez por semana, mas não excedendo 25 mL de **SUCROFER** (500 mg de ferro) diluídos em 500 mL de solução fisiológica estéril, administrados em no mínimo 3,5 horas.

Uma incidência mais elevada de reações adversas (em particular, hipotensão), que pode ser também mais grave, é associada às doses mais elevadas. Consequentemente, os tempos de infusão recomendados nesse item devem ser estritamente seguidos até mesmo se o paciente não receber a dose única máxima tolerada.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas mais frequentemente reportadas nos estudos clínicos realizados com **SUCROFER** foram: deturpação temporária do paladar, hipotensão, febre e calafrios, reações no local da injeção e náusea, ocorrendo em 0,5% a 1,5% dos pacientes. Reações anafilatóides não graves ocorreram raramente.

De modo geral, reações anafilatóides são, potencialmente, as reações adversas mais graves que podem ocorrer.

Nos estudos clínicos, as seguintes reações adversas medicamentosas foram reportadas com relação temporal à administração de **SUCROFER**, tendo pelo menos uma relação causal possível.

Distúrbios do sistema nervoso central

Reações comuns ($> 1/100$ e $< 1/10$): deturpação temporária do paladar (em particular, gosto metálico).

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): dor de cabeça, tontura.

Reações raras ($> 1/10.000$ e < 1.000): parestesia, síncope, perda de consciência, sensação de queimação.

Distúrbios cardiovasculares

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): hipotensão e colapso, taquicardia e palpitações.

Reações raras ($> 1/10.000$ e < 1.000): hipertensão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): broncoespasmo, dispneia.

Distúrbios gastrointestinais

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): náusea, vômitos, dor abdominal e diarreia.

Distúrbios da pele e tecido subcutâneo

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): prurido, urticária, rash, exantema e eritema.

Distúrbios musculoesqueléticos, do tecido conectivo e ósseos

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): câimbras musculares, mialgia.

Distúrbios gerais e no local da administração

Reações incomuns ($> 1/1.000$ e $< 1/100$): febre, calafrios, rubor, dor e aperto no peito, flebite superficial, queimação e inchaço.

Reações raras ($> 1/10.000$ e < 1.000): artralgia, edema periférico, fadiga, astenia, mal estar, sensação de calor, edema.

Distúrbios do sistema imune

Reações raras ($> 1/10.000$ e < 1.000): reações anafilatóides.

Além destes, em relatos espontâneos, as seguintes reações adversas foram reportadas em casos isolados: nível de consciência reduzido, tontura, confusão, angioedema, inchaço de articulações, hiperidrose, dor nas costas, bradicardia e cromatúria.

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

10. SUPERDOSE

Existem casos fatais por intoxicação com ferro parenteral. A superdose pode causar uma sobrecarga aguda de ferro que pode se manifestar como hemossiderose e, em especial, quando a anemia foi incorretamente diagnosticada como anemia ferropênica, devendo-se tratá-la da mesma maneira que a talassemia, isto é, com a administração intravenosa de deferoxamina. Superdose pode ser tratada com medidas de suporte e, se requerido, um agente quelante de ferro. No caso de superdose, podem ocorrer sintomas tais como náusea, vômito, diarreia, gastralgia e letargia. Em casos graves, as seguintes situações podem ser esperadas: hiperglicemia, leucocitose, acidose metabólica, hipotensão, taquicardia, convulsão, câimbra e coma. De 12 a 48 horas após a administração, existe possibilidade da ocorrência de necrose tubular e de células hepáticas.

O tratamento da superdose deve ser iniciado com a administração de deferoxamina se os seguintes sinais e/ou sintomas ocorrerem dentro de 6 horas após a superdose: vômito, diarreia, glicemia > 150 mg/dL e leucocitose importante $> 15 \times 10^9/L$; se o paciente não estiver em choque, devem ser administrados 1-2 g de deferoxamina, por via intramuscular, a cada 4 - 12 horas. Se o paciente estiver em choque, uma dose inicial de 1 g de deferoxamina deve ser administrada por infusão intravenosa na velocidade máxima de infusão de 15 mg/kg de peso corporal, por hora. Em ambos os casos, a dose máxima de deferoxamina deve ser de 6 g a cada 24 horas em adultos. No

caso de ocorrência de insuficiência renal, será necessária hemodiálise, uma vez que o complexo deferoxamina-ferro (ferrioxamina) é efetivamente eliminado pela diálise.

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

III) DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Registro: 1.0497.1447

Importado e Registrado por:

UNIÃO QUÍMICA FARMACÊUTICA NACIONAL S/A

Rua Cel. Luiz Tenório de Brito, 90

Embu-Guaçu – SP – CEP: 06900-095

CNPJ: 60.665.981/0001-18

Indústria Brasileira

Produzido por:

Baxter Pharmaceuticals India Private Limited

Vasana-Chacharwadi, Ahmedabad-382 213, Índia

SAC: 0800 011 1559



Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 02/04/2026

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	Versões (VP / VPS)	Apresentações relacionadas
04/2026	Gerado no momento do peticionamento	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/04/2025	0457587/25-3	1888 - ESPECÍFICO - Ampliação de Uso	02/02/2026	VP i) Identificação do medicamento 1. Para que este medicamento é indicado? 3. Quando não devo usar este medicamento? 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP VPS	CT 5 FA VD TRANS X 5 ML
01/2026	0039788/26-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP VPS	CT 5 FA VD TRANS X 5 ML

							6. Como devo usar este medicamento? VPS 5. Advertências e precauções 8. Posologia e modo de usar		
10/2025	1328620/25-5	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP Adequação da descrição do insumo farmacêutico ativo. I) Identificação do medicamento; VPS Adequação da descrição do insumo farmacêutico ativo. I) Identificação do medicamento;	VP VPS	CT 5 FA VD TRANS X 5 ML
19/12/2024	1736902/24-5	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	21/06/2024	0846077/24-9	1657 - ESPECÍFICO - Alteração nos cuidados de conservação	25/11/2024	VP I) Identificação do medicamento; 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? III) Dizeres legais VPS I) Identificação do medicamento; 7. Cuidados de armazenamento do medicamento 9. Reações adversas	VP VPS	CT 5 FA VD TRANS X 5 ML

							III) Dizeres legais		
07/05/2024	0602188/24-5	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	VP III) DIZERES LEGAIS VPS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III) DIZERES LEGAIS	VP VPS	CT 5 FA VD TRANS X 5 ML CT 10 FA VD TRANS X 5 ML
17/05/2022	2732857/22-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Adequação da descrição do insumo farmacêutico ativo. DIZERES LEGAIS	VP VPS	CT 5 FA VD TRANS X 5 ML CT 10 FA VD TRANS X 5 ML
25/05/2021	2020260/21-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	15/04/2021	1461208/21-9	10248 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	17/05/2021	III) DIZERES LEGAIS	VP VPS	CT 5 FA VD TRANS X 5 ML CT 10 FA VD TRANS X 5 ML
03/03/2021	0840609/21-0	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2020	2121330/20-5	1877- ESPECÍFICO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	03/11/2020	III) DIZERES LEGAIS	VP VPS	CT 5 FA VD TRANS X 5 ML CT 10 FA VD TRANS X 5 ML
07/10/2020	3445824/20-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2020	3445824/20-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/10/2020	DIZERES LEGAIS 1. IDENTIFICAÇÃO 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 1. IDENTIFICAÇÃO 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL

09/09/2019	2134098/19-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019	2134098/19-6	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	09/09/2019	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
08/08/2018	0783911/18-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2018	0783911/18-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	08/08/2018	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
05/01/2017	0023036/17-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2017	0023036/17-7	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	05/01/2017	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
26/04/2016	1626237/16-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2016	1626237/16-9	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	26/04/2016	DIZERES LEGAIS	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
28/01/2016	1210291/16-1	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/11/2015	0963606/15-4	10248 - ESPECÍFICO - Inclusão de local de fabricação do medicamento de liberação convencional com prazo de análise	11/01/2016	Dizeres Legais (local de fabricação e razão social da empresa responsável pela comercialização)	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
27/05/2015	0465723/15-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/15	0465723/15-3	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/05/2015	5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
23/01/2015	0062331/15-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/15	0062331/15-8	10454 - ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	23/01/2015	Advertências e Precauções Dizeres Legais	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL

01/07/2014	0515970/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2014	0515970/14-9	10461 – ESPECÍFICO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	01/07/2014	Versão inicial	VP VPS	Solução injetável 20 mg/mL
------------	--------------	--	------------	--------------	--	------------	----------------	-----------	-------------------------------