



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N° 2661

BUENOS AIRES, 27 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005588-10-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada INTRAFER / HIERRO DEXTRAN, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE I.M. – I.V., aprobada por Certificado N° 52.272.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 125 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

DISPOSICIÓN N° 2661

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada INTRAFER / HIERRO DEXTRAN, aprobada por Certificado N° 52.272 y Disposición N° 3655/05, propiedad de la firma ASTRAZENECA S.A., cuyos textos constan de fojas 52 a 62, 63 a 73 y 74 a 84.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 3655/05 los prospectos autorizados por las fojas 52 a 62, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.272 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº 2661

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-005588-10-7

DISPOSICION Nº

2661

js

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2661** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.272 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ASTRAZENECA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: INTRAFER / HIERRO DEXTRAN, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE I.M. – I.V.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 3655/05.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-07869-05-7.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 3655/05.-	Prospectos de fs. 52 a 62, 63 a 73 y 74 a 84, corresponde desglosar de fs. 52 a 62.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"*

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma  
ASTRAZENECA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 52.272 en la Ciudad de  
Buenos Aires, a los días **27 MAY 2010**, del mes de ..... de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-005588-10-7

DISPOSICIÓN N° **2661**

js

DR. CARLOS CHIALE  
INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

**PROYECTO DE PROSPECTO****INTRAFER®****HIERRO DEXTRAN**

Solución inyectable I.M. -I.V.

Venta bajo receta

Industria Argentina

**FORMULA CUALI - CUANTITATIVA**

Cada ampolla de 2 ml contiene:

Hidróxido férrico (III) dextran

(Equivalente a 100 mg de hierro (III)).....625 mg

Hidróxido de sodio o Acido clorhídrico.....csp ajuste de pH

Agua para inyectables.....csp 2 ml

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antianémico

Código ATC: B03A C06

**INDICACIONES**

Intrafer® se indica para el tratamiento de pacientes con deficiencia de hierro documentada en quienes la administración oral es insatisfactoria o imposible.

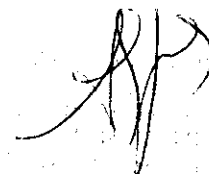
**CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS**

Después de la inyección intramuscular, el hierro dextran se absorbe en el lugar de inyección hacia los capilares y el sistema linfático. El hierro dextran circulante es eliminado del plasma por las células del sistema reticuloendotelial, que dividen el complejo en sus componentes hierro y dextran. El hierro se une inmediatamente a las fracciones proteicas disponibles para formar hemosiderina o ferritina, las formas fisiológicas del hierro o, en menor medida, transferrina. Este hierro, que está sujeto al control fisiológico, repone los depósitos agotados de hierro y hemoglobina.

El dextrán, una poliglucosa, se metaboliza o se excreta. Cantidades mínimas de hierro se pierden por vía urinaria o por el tracto alimentario después de la administración de hierro dextran.

La porción principal de las inyecciones de hierro dextran se absorbe en 72 horas; la mayor parte del hierro restante se absorbe en las 3 o 4 semanas siguientes.

Diversos estudios que incluyeron la administración de hierro dextran con <sup>59</sup>Fe por vía intravenosa a sujetos con deficiencia de hierro, algunos de los cuales presentaban enfermedades concomitantes, produjeron valores de vida media que variaron entre 5 horas y más de 20 horas. El valor de las 5 horas se determinó para el hierro dextran con <sup>59</sup>Fe en un estudio que utilizó métodos de laboratorio para separar el hierro dextran con <sup>59</sup>Fe circulante del <sup>59</sup>Fe unido a transferrina. El valor de 20 horas refleja una vida media



determinada por la medición del  $^{59}\text{Fe}$  total, tanto circulante como unido. Es importante comprender que estos valores de vida media no representan la depuración del hierro del organismo. El hierro no se elimina fácilmente y su acumulación puede ser tóxica.

Estudios *in vitro* demostraron que la remoción de hierro dextran por diálisis es mínima. Se investigaron seis membranas de diálisis diferentes (polisulfona, cuprofano, acetato de celulosa, triacetato de celulosa, polimetilmetacrilato y poliacrilonitrilo), incluidas las consideradas de alta eficiencia y flujo elevado.

### **POLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Debe discontinuarse el hierro oral antes de administrar **INTRAFER®**.

**I. Anemia por deficiencia de hierro:** Las determinaciones hematológicas periódicas (hemoglobina y hematocrito) es una técnica simple y exacta para el control de la respuesta hematológica y debe utilizarse como guía para el tratamiento. Se debe tener en cuenta que la normalización de los depósitos de hierro puede ser más lenta que la aparición de una morfología sanguínea normal. El hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) y el porcentaje de saturación de la transferrina son otras pruebas importantes para detectar y controlar el estado de deficiencia de hierro.

Después de la administración de complejo de hierro dextran se pueden observar evidencias de la respuesta terapéutica en pocos días como incremento del recuento de reticulocitos.

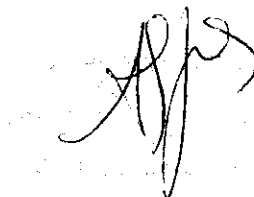
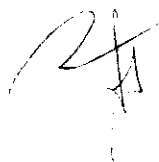
Aunque la ferritina sérica generalmente es una buena guía de los depósitos corporales de hierro, la correlación con éstos puede no ser válida en pacientes que se encuentran en diálisis renal crónica que además reciben complejos de hierro dextran.

Aunque existen variaciones significativas en la complexión física y la distribución del peso entre hombres y mujeres, la tabla y las fórmulas que se presentan a continuación son un medio conveniente para calcular el hierro total requerido. Este requerimiento de hierro refleja la cantidad de hierro necesario para restaurar la concentración de hemoglobina a niveles normales o casi normales más una cantidad adicional para brindar una reposición adecuada de los depósitos de hierro en la mayoría de los individuos con disminuciones moderadas o severas de la hemoglobina. Se debe recordar que la anemia por deficiencia de hierro no se manifestará hasta que esencialmente todos los depósitos de hierro se hayan agotado. Por lo tanto, el tratamiento no sólo debe estar dirigido a la reposición de la hemoglobina sino también a los depósitos de hierro.

A continuación se presentan los factores que contribuyen a la fórmula.

$$\frac{\text{mg hierro sanguíneo}}{\text{kg peso corporal}} = \frac{\text{ml de sangre}}{\text{kg peso corporal}} \times \frac{\text{g hemoglobina}}{\text{ml sangre}} \times \frac{\text{mg hierro}}{\text{g hemoglobina}}$$

a) Volumen sanguíneo es de 65 ml/kg de peso corporal



2661

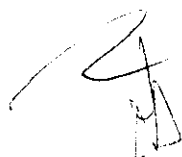
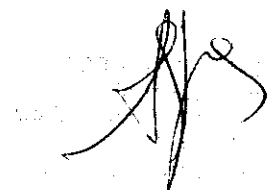
- b) La Hemoglobina normal (hombres y mujeres)  
 Más de 15 kg.....14,8 g/dl  
 15 kg o menos..... 12,0 g/dl
- c) La hemoglobina contiene 0,34% de hierro
- d) Déficit de hemoglobina
- e) Peso

Sobre la base de los factores mencionados, los individuos con niveles normales de hemoglobina tendrán aproximadamente 33 mg de hierro sanguíneo por kilogramo de peso corporal.

**Nota:** la tabla y las fórmulas acompañantes son aplicables para determinaciones de la dosificación únicamente en pacientes con anemia por deficiencia de hierro; no deben utilizarse para determinaciones de dosis en pacientes que requieren reposición de hierro por pérdida de sangre.

**REQUERIMIENTO TOTAL DE INTRAFER® PARA RESTAURACIÓN DE LA HEMOGLOBINA Y REPOSICIÓN DE LOS DEPÓSITOS DE HIERRO\***

PESO CORPORAL MAGRO DEL PACIENTE	Requerimientos de <b>INTRAFER®</b> en mililitros sobre la base de una hemoglobina observada de							
	3 (g/dl)	4 (g/dl)	5 (g/dl)	6 (g/dl)	7 (g/dl)	8 (g/dl)	9 (g/dl)	10 (g/dl)
Kg								
5	3	3	3	3	2	2	2	2
10	7	6	6	5	5	4	4	3
15	10	9	9	8	7	7	6	5
20	16	15	14	13	12	11	10	9
25	20	18	17	16	15	14	13	12
30	23	22	21	19	18	17	15	14
35	27	26	24	23	21	20	18	17
40	31	29	28	26	24	22	21	19
45	35	33	31	29	27	25	23	21
50	39	37	35	32	30	28	26	24
55	43	41	38	36	33	31	28	26
60	47	44	42	39	36	34	31	28
65	51	48	45	42	39	36	34	31
70	55	52	49	45	42	39	36	33
75	59	55	52	49	45	42	39	35
80	63	59	55	52	48	45	41	38
85	66	63	59	55	51	48	44	40
90	70	66	62	58	54	50	46	42
95	74	70	66	62	57	53	49	45
100	78	74	69	65	60	56	52	47
105	82	77	73	68	63	59	54	50
110	86	81	76	71	67	62	57	52
115	90	85	80	75	70	64	59	54
120	94	88	83	78	73	67	62	57



\*Los valores de la tabla se calcularon sobre la base de una hemoglobina en un adulto normal de 14,8 g/dl para pesos mayores de 15 kg y una hemoglobina de 12,0 g/dl para pesos menores o iguales a 15 kg.

La cantidad total de **INTRAFER®** en ml requerida para el tratamiento de la anemia y la reposición de los depósitos de hierro se puede calcular en forma aproximada del siguiente modo:

**Adultos y niños de más de 15 kg:** Véase la Tabla de Dosificación.

Alternativamente la dosis total puede calcularse como:

$$\text{Dosis (ml)} = 0,0442 (\text{Hb Deseada} - \text{Hb Observada}) \times \text{PCM} + (0,26 \times \text{PCM})$$

Sobre la base de: Hb deseada = Hb objetivo en g/dl

PCM = Peso corporal magro en kg. Se debe utilizar el peso corporal magro de un paciente (o peso corporal real si fuera menor que el peso corporal magro) para determinar la dosificación.

Para hombres: PCM = 50 kg + 0,90 kg por cada centímetro de altura del paciente que supere los 152,4 centímetros.

Para mujeres: PCM = 45,5 kg + 0,90 por cada centímetro de altura de la paciente que supere los 152,4 centímetros.

**Niños de 5 – 15 kg:** Véase la Tabla de Dosificación.

**INTRAFER®** normalmente no debe administrarse en los primeros cuatro meses de vida. (Ver Advertencias y Precauciones: Uso pediátrico)

Alternativamente la dosis total puede calcularse como:

$$\text{Dosis (ml)} = 0,0442 (\text{Hb Deseada} - \text{Hb Observada}) \times \text{Peso (kg)} + (0,26 \times \text{Peso})$$

Sobre la base de: Hb Deseada = Hb objetivo en g/dl. (La Hb normal para niños de 15 kg o menos es 12 g/dl)

**II. Reposición de hierro por pérdida de sangre:** Algunos individuos experimentan pérdidas de sangre de forma intermitente o repetitiva. Tales pérdidas de sangre pueden producirse periódicamente en pacientes con diátesis hemorrágicas (telangiectasia familiar; hemofilia; sangrado gastrointestinal) y en forma repetitiva por procedimientos tales como hemodiálisis renal.

El tratamiento con hierro en estos pacientes debe estar dirigido a la reposición de cantidades equivalentes de hierro representadas por la pérdida de sangre. La tabla y la fórmula que se describe en **I. Anemia por deficiencia de hierro no** son aplicables a los valores para reposición simple del hierro.

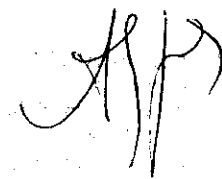
Las estimaciones de la pérdida periódica de sangre del individuo y del hematocrito durante el episodio de sangrado constituyen un método conveniente para el cálculo de la dosis de hierro requerida.

La fórmula que se presenta a continuación se basa en la aproximación que establece que 1 ml de eritrocitos normocíticos, normocrómicos contiene 1 mg de hierro elemental:

$$\text{Reposición de hierro (en mg)} = \text{Pérdida de sangre (en ml)} \times \text{hematocrito}$$

Ejemplo: Pérdida de sangre de 500 ml con hematocrito de 20%

$$\text{Reposición de hierro} = 500 \times 0,20 = 100 \text{ mg}$$



2 2 0 11

Dosis de **INTRAFER®** =  $\frac{100 \text{ mg}}{50} = 2 \text{ ml}$

**Administración:** La cantidad total de **INTRAFER®** requerida para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro o de la reposición de hierro por pérdida de sangre se determina a partir de la tabla o de la fórmula apropiada (Véase Posología y Modo de Administración).

**1. Inyección intravenosa** – ANTES DE LA PRIMERA DOSIS TERAPÉUTICA DE **INTRAFER®** POR VÍA INTRAVENOSA SE DEBE ADMINISTRAR UNA DOSIS DE PRUEBA INTRAVENOSA DE 0,5 ML. SE DEBE ADMINISTRAR LA DOSIS DE PRUEBA GRADUALMENTE, EN POR LO MENOS 30 SEGUNDOS. Aunque las reacciones anafilácticas que se producen después de la administración de **INTRAFER®** generalmente son evidentes en pocos minutos, se recomienda dejar transcurrir un lapso de una hora o más antes de administrar el resto de la dosis terapéutica inicial.

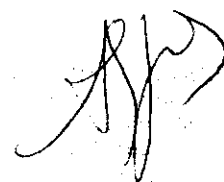
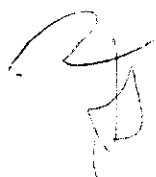
Pueden administrarse dosis de 2 mL o menores diariamente hasta que la cantidad total calculada requerida haya sido alcanzada. Intrafer® se debe administrar sin diluir, a una velocidad lenta gradual, sin exceder los 50 mg (1 ml) por minuto.

**2. Inyección intramuscular** - ANTES DE LA PRIMERA DOSIS TERAPÉUTICA DE **INTRAFER®** POR VÍA INTRAMUSCULAR SE DEBE ADMINISTRAR UNA DOSIS DE PRUEBA INTRAMUSCULAR DE 0,5 ML (Véase el RECUADRO DE ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES). La dosis de prueba debe administrarse en la nalga con la misma técnica que se describe en el último párrafo de esta sección. Aunque las reacciones anafilácticas que se producen después de la administración de **INTRAFER®** generalmente son evidentes en pocos minutos, se recomienda dejar transcurrir un lapso de una hora o más antes de administrar el resto de la dosis terapéutica inicial.

Si no se observan reacciones adversas, **INTRAFER®** puede administrarse de acuerdo con el siguiente esquema hasta alcanzar la cantidad total calculada. Las dosis diarias habitualmente no deben exceder los 0,5 ml (25 mg de hierro) en lactantes de menos de 5 kg; 1,0 ml (50 mg de hierro) para niños de menos de 10 kg y 2,0 ml (100 mg de hierro) para otros pacientes.

**INTRAFER®** sólo debe administrarse en la masa muscular del cuadrante superoexterno de la nalga – nunca en el brazo u otras áreas expuestas – e inyectarse profundamente con una aguja de 0.7mm y de no menos de 4cm ni más de 8cm de longitud. Si el paciente se encuentra de pie, debe apoyar el peso corporal en la pierna opuesta al sitio de inyección o, si se encuentra recostado, debe colocarse en decúbito lateral con el sitio de inyección hacia arriba. Para evitar la inyección o la filtración en el tejido subcutáneo se recomienda una técnica de trayecto en Z (desplazamiento lateral de la piel antes de la inyección).

**NOTA:** No se debe mezclar **INTRAFER®** con otros medicamentos ni agregarlo a soluciones de nutrición parenteral para infusión intravenosa.



Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para identificar partículas y alteraciones de la coloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al producto. Todas las anemias no asociadas a la deficiencia de hierro

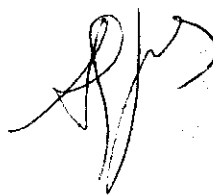
### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

**Riesgo de reacciones de tipo anafiláctico:** Se han producido reacciones de tipo anafiláctico después de la administración parenteral de hierro dextran. Siempre se debe disponer de inmediato de equipo de reanimación y personal entrenado en la detección y tratamiento de reacciones de tipo anafiláctico durante la administración de **INTRAFER®**. Antes de la primera administración terapéutica se debe administrar una dosis de prueba de **INTRAFER®** de 0,5 ml (véase POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Aunque las reacciones generalmente son evidentes en pocos minutos, se debe observar a los pacientes durante por lo menos una hora antes de administrar una dosis terapéutica. Durante todas las administraciones de **INTRAFER®** se debe observar la aparición de signos y síntomas de reacciones de tipo anafiláctico en todos los pacientes. También se han producido reacciones fatales después de la dosis de prueba de hierro dextran en situaciones en las que tal dosis había sido tolerada. Sólo se debe utilizar **INTRAFER®** en pacientes en quienes las investigaciones clínicas y de laboratorio han establecido un estado de deficiencia de hierro que no se puede solucionar con la administración de hierro por vía oral.

No se conocen completamente los factores que afectan el riesgo de reacciones de tipo anafiláctico por hierro dextran, pero datos clínicos limitados sugieren que el riesgo podría ser mayor en pacientes con antecedentes de alergia medicamentosa o de alergia a múltiples fármacos. Además, el uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina podría aumentar el riesgo de reacciones contra un producto con hierro dextran. Se desconoce la magnitud del riesgo de reacciones de tipo anafiláctico después de la exposición a cualquier producto específico de hierro dextran y puede variar entre los diferentes productos.

Los productos de hierro dextran difieren en sus características químicas y podrían tener efectos clínicos diferentes. Los productos de hierro dextran no son clínicamente intercambiables.

**Reacciones tardías:** Grandes dosis intravenosas, como las utilizadas con infusiones de dosis totales (IDT), se han asociado con una mayor incidencia de efectos adversos. Éstos frecuentemente son reacciones tardías (1-2 días) tipificadas por uno o más de los siguientes síntomas: artralgias, dolor de espalda, escalofríos, mareos, fiebre moderada a alta, cefalea, malestar, mialgias, náuseas y vómitos. Generalmente se inician 24-48 horas después de la administración y los síntomas por lo general ceden en 3-4 días.



Se desconoce la etiología de estas reacciones. Se debe considerar la posibilidad de una reacción tardía al calcular el riesgo/beneficio del tratamiento.

La dosis diaria máxima no debe ser mayor de 2 ml de hierro dextran no diluido.

**Riesgo en pacientes con afecciones subyacentes: INTRAFER®** se debe utilizar con extremo cuidado en pacientes con disfunción hepática seria. No se debe utilizar durante la fase aguda de enfermedades renales infecciosas.

Las reacciones adversas experimentadas después de la administración de **INTRAFER®** pueden exacerbar complicaciones cardiovasculares en pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente.

**Carcinogénesis:** La inyección intramuscular de complejos de hierro-carbohidratos podría conllevar un riesgo de carcinogénesis. En condiciones experimentales se observó que tales complejos producen sarcoma cuando se inyectan repetidamente dosis elevadas o pequeñas en el mismo sitio en ratas, ratones y conejos y posiblemente también en hámsteres.

El prolongado período latente entre la inyección de un carcinógeno potencial y la aparición de un tumor impide medir con exactitud el riesgo en seres humanos. No obstante, se han publicado varios informes que describen tumores en el lugar de inyección en seres humanos que previamente habían recibido inyecciones intramusculares de complejos de hierro-carbohidratos.

**PRECAUCIONES: Generales:** El tratamiento innecesario con hierro parenteral producirá almacenamiento excesivo de hierro, con el riesgo consiguiente de hemosiderosis exógena. Esta sobrecarga de hierro es particularmente probable en pacientes con hemoglobinopatías y otras anemias refractarias que se hubiesen diagnosticado erróneamente como anemias por deficiencia de hierro.

**INTRAFER®** se debe utilizar con precaución en individuos con antecedentes de alergias significativas y/o asma.

Se informaron anafilaxia y otras reacciones de hipersensibilidad después de dosis de prueba administradas sin complicaciones, así como después de dosis terapéuticas de hierro dextran. Por lo tanto, se debe administrar una dosis de prueba antes de la primera dosis terapéutica de **INTRAFER®** (véase el recuadro de Advertencia y Precauciones Especiales y Posología y Modo de Administración: Administración.)

SE DEBE DISPONER DE INMEDIATO DE EPINEFRINA EN CASO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD AGUDAS. (DOSIS HABITUAL EN ADULTOS: 0,5 ML DE UNA SOLUCIÓN 1:1000, POR INYECCIÓN SUBCUTÁNEA O INTRAMUSCULAR.)

Nota: Los pacientes que utilicen betabloqueantes podrían no responder de manera adecuada a la epinefrina. En estos casos podrían requerirse isoproterenol o agonistas beta similares.



Los pacientes con artritis reumatoidea pueden experimentar una exacerbación aguda del dolor y la tumefacción articulares después de la administración de **INTRAFER®**.

Los informes publicados de países diferentes a Estados Unidos (en particular Nueva Zelanda) han sugerido que el uso de hierro dextran por vía intramuscular en recién nacidos se ha asociado con mayor incidencia de sepsis por gramnegativos, en particular por *E. coli*.

**Información para pacientes:** Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de reacciones adversas asociadas con el uso de **INTRAFER®**.

### **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**

Se informó que grandes dosis de hierro dextran (5 ml o más) otorgó un color pardo al suero de una muestra de sangre extraída 4 horas después de la administración.

El medicamento puede causar elevaciones falsas de los valores séricos de bilirrubina y disminución falsa del calcio sérico.

Las determinaciones del hierro sérico (especialmente mediante métodos colorimétricos) pueden no ser válidas por 3 semanas después de la administración de hierro dextran.

Se produce un pico de la ferritina sérica aproximadamente 7 a 9 días después de una dosis intravenosa de **INTRAFER®** y retorna lentamente a niveles basales al cabo de unas 3 semanas.

El examen de la médula ósea para evaluar los depósitos de hierro puede no ser significativo por períodos prolongados después del tratamiento con hierro dextran porque una cantidad residual del producto puede permanecer en las células reticuloendoteliales.

Se informó que los centellogramas óseos con 99m Tc-difosfonato muestran una región de actividad semilunar en nalgas, que sigue el contorno de la cresta ilíaca, 1 a 6 días después de las inyecciones intramusculares de hierro dextran.

Se informó que centellogramas óseos con agentes rastreadores de hueso marcados con 99m Tc, en presencia de niveles séricos elevados de ferritina o después de infusiones con hierro dextran, revelan disminución de la captación ósea, acentuada actividad renal y acumulación excesiva en el flujo vascular y partes blandas.

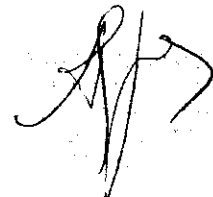
### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

Ver Advertencias Y Precauciones Especiales

#### **Embarazo**

*Categoría C:* Se demostró que el hierro dextran es teratogénico y embriocida en ratones, ratas, conejos, perros y monos cuando se administra en dosis aproximadamente 3 veces mayores que la dosis máxima en seres humanos.

No se observaron efectos fetales adversos constantes en ratones, ratas, conejos, perros y monos en dosis de 50 mg de hierro/kg o menos. Se



informó toxicidad fetal y materna en monos en una dosis intravenosa total de 90 mg de hierro/kg durante un período de 14 días. Se observaron efectos similares en ratones y ratas que recibieron una dosis única de 125 mg de hierro/kg. Se observaron anomalías fetales en ratas y perros en dosis de 250 mg de hierro/kg y mayores. Los animales utilizados en estas pruebas no tenían deficiencia de hierro. No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. **INTRAFER®** debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

#### **Transferencia placentaria**

Diversos estudios en animales y mujeres embarazadas revelaron resultados inconcluyentes con respecto a la transferencia placentaria de hierro dextran como hierro dextran. Aparentemente parte del hierro alcanzaría al feto pero se desconoce la forma en la cual atraviesa la placenta.

#### **Lactancia**

Se debe proceder con precaución cuando se administra **INTRAFER®** a mujeres que amamantan. Trazas de hierro dextran no metabolizado se excretan en la leche humana.

#### **Uso pediátrico**

No se recomienda su utilización en lactantes menores de 4 meses (Ver Posología y Modo de Administración).

#### **Efecto sobre la capacidad de conducir un vehículo y operar maquinaria**

Sin observaciones. No se han realizado estudios sobre la administración del producto y su influencia sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

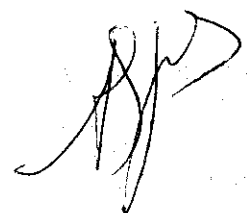
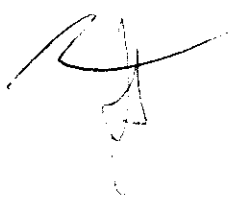
### **REACCIONES ADVERSAS**

**Severas/Fatales:** Se informaron reacciones anafilácticas con el uso de inyecciones de hierro dextran, en ocasiones, fatales. Estas reacciones, que con mayor frecuencia se producen en los primeros minutos consecutivos a la administración, en general se han caracterizado por comienzo súbito de dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular. Debido a que se han informado reacciones anafilácticas fatales después de la administración de inyecciones de hierro dextran, el medicamento sólo debe administrarse cuando se disponga fácilmente de técnicas de reanimación y tratamiento de anafilaxia y choque anafiláctico. (Ver el Recuadro de Advertencias y Precauciones Especiales: Generales, relacionadas con la disponibilidad inmediata de epinefrina.)

**Cardiovasculares:** dolor torácico, opresión en el pecho, shock, paro cardíaco, hipotensión, hipertensión, taquicardia, bradicardia, rubor, arritmias. (Pueden producirse rubor e hipotensión por la administración excesivamente rápida de inyecciones intravenosas).

**Dermatológicas:** Urticaria, prurito, púrpura, erupción, cianosis.

**Gastrointestinales:** Dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea.



**Hematológicas/linfáticas:** Leucocitosis, linfadenopatía.

**Musculoesqueléticas/partes blandas:** Artralgias, artritis (podrían representar una reactivación en pacientes con artritis reumatoidea inactiva – Ver Advertencias y Precauciones Especiales), mialgias; dolor de espalda; abscesos estériles, atrofia/fibrosis (en el sitio de inyección intramuscular); coloración parda de la piel y/o el tejido subyacente (tinción), dolor espontáneo o a la palpación en los sitios de inyecciones intramusculares; celulitis; tumefacción; inflamación; flebitis local en el sitio de inyección intravenosa o en su proximidad.

**Neurológicas:** Convulsiones, síncope, cefaleas, debilidad, falta de respuesta, parestesias, episodios febriles, escalofríos, mareos, desorientación, entumecimiento, pérdida de conciencia.

**Respiratorias:** Paro respiratorio, disnea, broncoespasmo, sibilancias.

**Urológicas:** Hematuria.

**Reacciones tardías:** Artralgias, dolor de espalda, escalofríos, mareos, fiebre, malestar, mialgias, náuseas, vómitos (Ver Advertencias y Precauciones Especiales).

**Varias:** Episodios febriles, sudoración, temblor, escalofríos, malestar, alteración del sentido del gusto.

### **INCOMPATIBILIDADES**

Intrafer® deberá diluirse en una solución de cloruro sódico al 0,9% o de glucosa al 5%. No deberían utilizarse otras soluciones de dilución intravenosa o productos medicinales.

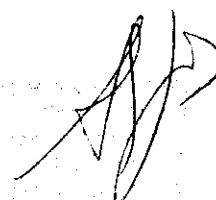
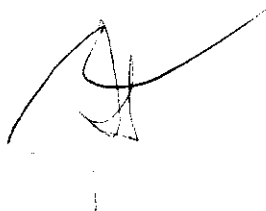
### **SOBREDOSIS**

Es improbable que la sobredosis de hierro dextran se asocie con manifestaciones agudas. Las dosis de hierro dextran que excedan los requerimientos para la restauración y reposición de los depósitos de hierro pueden conducir al desarrollo de hemosiderosis. El control periódico de los niveles séricos de ferritina puede ser útil para reconocer una acumulación progresiva perjudicial de hierro como resultado de la alteración de la captación de hierro del sistema reticuloendotelial en afecciones concomitantes como insuficiencia renal crónica, enfermedad de Hodgkin y artritis reumatoidea. La DL<sub>50</sub> de hierro dextran es no inferior a 500 mg/kg en el ratón.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

*Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;*

*Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 u otros Centros de Intoxicaciones.*



**PRESENTACIÓN**

Envase: ampolla de vidrio tipo I.

Público: 5 y 10 ampollas de 2 ml c/u.

Hospitalario: 25,50 y 100 ampollas de 2 ml c/u.

**ADVERTENCIAS DE USO**

Desde el punto de vista microbiológico, el producto deberá utilizarse inmediatamente después de la apertura del envase.

Después de la dilución, la estabilidad química y física es de 24 horas a 25°C

**MODO DE CONSERVACION**

Conservar por debajo de 25°C.

**MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 52.272

Elaborado en ASTRAZENECA S.A.

Argerich 536, Haedo, B1706EQL, Buenos Aires

Tel 0800-333-1247

Director Técnico: Dr. Germán D. Pezzenati, Farmacéutico

Fecha de última revisión: Abril 2010 (FDA 07/2009)

Disposición ANMAT N°

