

CHELTIN IV

ANTIANÉMICO PARENTERAL



DESCRIPCIÓN Y FÓRMULA

CHELTIN IV es hierro sacarosa en una solución inyectable vía intravenosa. Cada ampolla de 5 ml contiene: Hierro elemental (como sacarosa) 100 mg (complejo de sacarosa e Hidróxido de Hierro III) c.s.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS

CHELTIN IV contiene hierro sacarosa en estado trivalente bajo la forma de un complejo macromolecular de hidróxido de hierro (III) y sacarosa. Luego de la administración por vía intravenosa la mayor parte del complejo es captado por el hígado, donde el hierro es posteriormente empleado en la síntesis de hemoglobina, mioglobina y enzimas que contienen hierro o almacenado como reserva hepática.

Se sabe que el grado de carencia influye sobre la incorporación de hierro en las protoporfirinas. La incorporación es mayor cuando la concentración en la hemoglobina es baja y disminuye con el retorno a los valores normales. Se ha informado que la respuesta hematológica es más rápida con la administración intravenosa de complejo hierro-sacarosa que con la administración de formas solubles orales.

Como sucede con todos los suplementos de hierro, CHELTIN IV no produce efectos específicos sobre la eritropoyesis ni sobre las anemias no sideropénicas.

MECANISMO DE ACCIÓN

La eritropoyesis normal depende de la concentración de hierro y de la eritropoyetina disponible en el plasma, y ambas disminuyen en la insuficiencia renal. La administración exógena de eritropoyetina incrementa la producción de eritrocitos y la utilización de hierro, contribuyendo a la deficiencia de hierro en los pacientes hemodializados. El hierro intravenoso ha sido usado para tratar la anemia asociada con la hemodiálisis y podría reducir la necesidad de dosis de eritropoyetina en cerca de un 40%. Luego de la administración IV de CHELTIN, el complejo de hierro (III) y sacarosa es dissociado a hierro

y sacarosa por el sistema reticuloendotelial. En síntesis, un intercambio competitivo de hierro toma lugar desde el complejo de hierro sacarosa y los sitios aceptores de hierro de la transferrina. Una respuesta terapéutica al tratamiento con hierro depende de la reserva de hierro del paciente y de su capacidad de usar el hierro. El uso del hierro es influenciado por la causa que genera la deficiencia como también por otras enfermedades que pueden afectar la eritropoyesis normal.

El hierro se encuentra presente en todas las células y cumple funciones vitales. El hierro iónico es componente de una cantidad de proteínas y enzimas necesarias para las reacciones de óxido-reducción, especialmente en las mitocondrias, como por ejemplo los citocromos, catalasas y peroxidasas. También está presente en compuestos necesarios para el transporte y la utilización del oxígeno (hemoglobina y mioglobina). Los citocromos sirven como medio de transporte de electrones dentro de la célula. La hemoglobina es un medio de transporte del oxígeno desde los pulmones a los tejidos y la mioglobina facilita el transporte y uso del oxígeno por los músculos. La deficiencia de hierro no sólo causa anemia y disminución de la entrega de oxígeno, sino que también reduce el metabolismo muscular y la actividad mitocondrial, pudiendo afectar el aprendizaje y la termoregulación. La administración de preparaciones de hierro corrige las anormalidades eritropoyéticas ocasionada por la deficiencia de hierro. El hierro no estimula la eritropoyesis ni corrige los trastornos de la hemoglobina no causados por una deficiencia de hierro.

La administración de hierro también alivia otras manifestaciones de la deficiencia de hierro como la hipersensibilidad de la lengua, la disfagia, la distrofia de la piel y las uñas y las grietas de los ángulos de los labios.

El hierro también desempeña un papel importante en los mecanismos de defensa contra las infecciones.

FARMACOCINÉTICA

Con la administración de 100 mg de hierro por vía intravenosa (equivalente a una ampolla de CHELTIN IV) a voluntarios sanos se ha informado una concentración sérica máxima promedio de 538 $\mu\text{mol/L}$ (30 mg/L) diez minutos después de la administración. El volumen de distribución en el compartimiento central es de alrededor de 3 litros. El volumen de distribución en el estado estable es de alrededor de 8 litros indicando una débil distribución del hierro en el agua del organismo. La vida media terminal del hierro inyectado es del orden de las 6 horas. Cuatro horas después de la administración la transferrina se encuentra saturada en más del 90% y la concentración en la ferritina se duplica a las 24 horas. Se ha informado acumulación de hierro en el hígado, la médula ósea y el bazo.

La eliminación renal de hierro se produce en las primeras horas después de la administración y el clearance total es de alrededor de 20 ml/minuto. Después de 24 horas la concentración plasmática de hierro retorna a los valores previos a la administración y se ha eliminado alrededor del 75% de la sacarosa. Se desconoce el efecto de la insuficiencia renal y hepática sobre las propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas del complejo Hierro-sacarosa de CHELTIN IV.

INDICACIONES

CHELTIN IV está indicado en todos los casos de deficiencias de hierro en los que es necesario una sustitución rápida y segura del mineral, en particular, en casos graves de deficiencia de hierro por pérdida de sangre, antes y después de cirugía, en donantes

autólogos que requieren restablecer en forma rápida las reservas de hierro. En casos de trastornos de la absorción gastrointestinal del hierro, en pacientes que no toleran o no responden a la terapia oral con preparados de hierro. En deficiencias del mineral refractarias al tratamiento y en deficiencia funcional de hierro durante la terapia con Epoetina (HEPTA), además de las siguientes situaciones clínicas: Pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) que no se encuentran en etapa de hemodiálisis, estén o no en tratamiento con eritropoyetina. Pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis o diálisis peritoneal que reciben Epoetina (HEPTA).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes. Anemias no causadas por deficiencias de hierro (por ej. Anemia hemolítica, anemia megaloblástica por carencia de vitamina B12, trastornos de la eritropoyesis, hipoplasia medular). Trastornos en el uso del hierro (anemia sideroblástica, talasemia, anemia por plomo, Porfirio cutánea tardía) o sobrecarga del mismo (por ej. Hemocromatosis, hemosiderosis). Primer trimestre del embarazo.

PRECAUCIONES

Se debe evitar el derrame perivenoso de la solución inyectable. En caso de extravasación proceder de la siguiente manera: si la aguja está aún inserta, enjuagar con una cantidad pequeña de solución isotónica de cloruro de sodio. Para acelerar la eliminación del hierro y prevenir su difusión, se recomienda aplicar un gel o pomada que contenga un heparinoide en el sitio de la inyección.

CHELTIN IV debe administrarse con precaución a pacientes alérgicos, asmáticos, que presentan trastornos hepáticos, artritis reumatoidea, síndrome de Rendu-Osler-Weber, poliartritis crónica en fase aguda, infección renal en fase aguda, hiperparatiroidismo no controlado, cirrosis hepática descompensada o hepatitis epidémica aguda.

Las reacciones adversas pueden agravar las complicaciones en pacientes con enfermedades cardiovasculares.

La administración de preparaciones parenterales de hierro pueden influir desfavorablemente el curso de infecciones en los niños y adultos.

No se puede excluir la formación de sedimentos en las ampollas si éstas no se almacenan en forma adecuada. Por tal motivo, se recomienda respetar las condiciones de almacenamiento y examinar cuidadosamente las ampollas antes de inyectarlas para comprobar el aspecto homogéneo de la solución y descartar la presencia de sedimento.

No utilizar las ampollas que presentan sedimento o cuya fecha de vencimiento haya expirado.

No mezclar el contenido de los frascos ampollas con otros medicamentos. CHELTIN IV sólo puede mezclarse con solución isotónica de cloruro de sodio.

Uso pediátrico: No se dispone de estudios sobre la seguridad y eficacia del complejo hierro sacarosa en menores de 3 años de edad. Por lo tanto, CHELTIN IV no debe ser administrado en este grupo de pacientes.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Como sucede con todos los preparados parenterales de hierro, CHELTIN IV no debe ser administrado concomitantemente con preparados orales de hierro, debido a que se reduce la absorción de estos últimos en el aparato digestivo. La administración de hierro por vía

oral debe iniciarse por lo menos cinco días después de haber finalizado el tratamiento por vía intravenosa.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (como el enalapril) pueden incrementar los efectos sistémicos de las sales de hierro administrados por vía parenteral.

ADVERTENCIAS

La inyección intravenosa rápida puede dar lugar a episodios de hipotensión arterial.

Las preparaciones parenterales de hierro pueden causar reacciones alérgicas. En caso de producirse una reacción anafiláctica las medidas a seguir son las mismas que para cualquier anafilaxia. Los pacientes con asma bronquial, con una baja capacidad de unión del hierro y/o deficiencia de ácido fólico están particularmente expuestos a desarrollar una reacción alérgica.

Embarazo: Hierro sacarosa I.V. está contraindicado en el primer trimestre del embarazo y su administración durante el segundo y el tercer trimestre deberá ser evaluada por el médico en relación con el riesgo-beneficio de su empleo.

Lactancia. Aunque es poco probable que el hierro no metabolizado se elimine en la leche y que exista algún riesgo para el lactante, como la experiencia clínica es limitada, se recomienda evitar su empleo durante la lactancia.

Teratogenicidad:

Los estudios de reproducción en ratones y ratas con sales de hierro no mostraron efectos teratogénicos ni tóxicos.

Carcinogénesis:

No se ha informado mutagénesis con las sales de hierro. Los estudios a largo plazo no mostraron efectos carcinogénicos con las sales de hierro administradas por vía oral.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia son: disgeusia transitoria (gusto metálico), hipotensión, fiebre y escalofríos, reacciones en el sitio de la inyección y náuseas. Raramente se han informado reacciones anafilactoides leves que requieren tratamiento adecuado.

Se han comunicado las siguientes reacciones adversas relacionadas temporalmente con el tratamiento:

Del sistema nervioso: disgeusia transitoria (principalmente gusto metálico), cefaleas, vértigo, parestesias.

Cardiovasculares: hipotensión, taquicardia, palpitaciones.

Respiratorias: broncoespasmo, disnea.

Gastrointestinales: náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea.

Dermatológicas: prurito, urticaria, erupción cutánea, exantema, eritema.

Osteomusculares: espasmos musculares, mialgia.

Otras: fiebre, escalofríos, dolor o sensación de opresión en el tórax, irritación en el sitio de la inyección como flebitis superficial, inflamación o edema, reacciones anafilactoides, edema periférico, fatiga, astenia, malestar.

INTERACCIONES CON DROGAS Y/O ALIMENTOS:

Como sucede con todos los preparados parenterales de hierro, CHELTIN IV no debe ser administrado concomitantemente con preparados orales de hierro, debido a que se reduce la absorción de estos últimos en el aparato digestivo. La administración de hierro por vía oral debe iniciarse por lo menos cinco días después de haber finalizado el tratamiento por vía intravenosa.

Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (como el enalapril) pueden incrementar los efectos sistémicos de las sales de hierro administradas por vía parenteral.

SOBREDOSIS

La sobredosis implica una sobrecarga de hierro que puede manifestarse como hemosiderosis. Puede producirse como consecuencia del uso prolongado no justificado, cuando una anemia refractaria al tratamiento es diagnosticada erróneamente como anemia ferropriva.

Antagonismos y antidotismos: La deferroxamina y el EDTA son antidotos de las sales de hierro. Es probable que la hemodiálisis no resulte efectiva.

POSOLOGIA

La dosis de CHELTIN IV está expresada en mg de hierro elemental. Cada ml contiene 20 mg de hierro elemental. En general, en los pacientes portadores de insuficiencia renal crónica, es necesario realizar una dosis de repleción acumulativa de 1.000 mg de hierro elemental, administrados en varias sesiones consecutivas, para alcanzar una respuesta favorable a la hemoglobina y para lograr rellenar los depósitos (ferritina y hemosiderina). Los pacientes que se encuentran en hemodiálisis pueden requerir tratamiento con hierro parenteral a una dosis menor, para mantener niveles aceptables de hemoglobina. Dosis recomendada en adultos: Pacientes con IRC en hemodiálisis: CHELTIN IV puede ser administrado sin diluir como inyección de 100 mg por vía intravenosa lenta en 2 a 5 minutos o en infusión de 100 mg, diluida en un volumen de hasta 100 ml de suero fisiológico a pasar en 15 minutos, en sesiones de hemodiálisis consecutivas hasta una dosis acumulada de 1.000 mg. Pacientes con IRC que no estén en hemodiálisis: Debe administrarse una dosis acumulativa de CHELTIN IV de 1.000 mg en 2 semanas, como inyecciones de 200 mg sin diluir por vía IV lenta, en 2 a 5 minutos, en 5 dosis en el período de 14 días. Pacientes con IRC en diálisis peritoneal: La dosis acumulada de 1.000 mg de CHELTIN IV debe administrarse en 3 dosis divididas, por infusión intravenosa lenta en un período de 28 días. Se sugiere administrar 2 dosis de 300 mg en infusión lenta de 1 hora y media en 14 días y luego una dosis de 400 mg en 2 horas y media, 14 días después. La dosis debe ser diluida en un volumen máximo de 250 ml de suero fisiológico. Las dosis de mantenimiento deben ser ajustadas en cada caso; para evitar sobredosificación, se sugiere calcular la dosis máxima utilizando la siguiente fórmula: $\text{Número de ampollas necesarias} = ([\text{Peso corporal (kg)} \times (\text{Hb normal} - \text{Hb paciente (g/dl)} \times 2,4] + 500) / 100$. Dosis máxima diaria: niños hasta 5 kg de peso corporal 1,25 ml (1/4 ampolla). Niños de 5-10 kg de peso corporal 2,5 ml (1/2 ampolla). Adultos 10 ml (2 ampollas).

ADMINISTRACIÓN

La administración de CHELTIN IV debe realizarse únicamente por vía intravenosa lenta, o por infusión.

CONDICIONES DE ALAMCENAMIENTO

Conservar Cheltin IV a temperatura no mayor de 30 °C y protegido de la luz, en su envase original. No congelar.

FECHA DE CADUCIDAD

Cheltin IV no debe emplearse después de 36 meses a partir de la fecha de elaboración.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 y 6 ampollas de 100 mg/5 ml.