

**FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**  
**CHELTIN® IV Solución Inyectable 100 mg / 5 mL**  
**Hierro (sacarato)**  
**Solución Inyectable Intravenosa**

|                                          |                |
|------------------------------------------|----------------|
| INSTITUTO DE SALUD PUBLICA               |                |
| DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL            |                |
| SUBDEPTO. REGISTRO                       |                |
| UNIDAD PRODUCTOS FARMACEUTICOS SIMILARES |                |
| 17 DIC 2007                              |                |
| Nº Ref                                   | 680507         |
| Registra                                 | 7-16630/07     |
| Firma Profesional:                       | <i>[Firma]</i> |

**CHELTIN® IV Hierro 100 mg / 5 mL Solución Inyectable Intravenosa**

**FÓRMULA:**

Cada 5 ml contiene: Hierro elemental (como sacarosa) 100 mg;  
Excipientes: sacarosa; hidróxido de sodio 1N c.s.p. pH 10,5 - 11,0; agua destilada estéril.

**PRESENTACIÓN:** Envase conteniendo X Ampollas incoloras o Frasco-ampollas incoloras.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** Antianémico, Suplemento de hierro.

**INDICACIONES:**

**CHELTIN® IV** *Está indicado para el tratamiento de todos los casos de deficiencia 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 eritropoyetina.* ~~está indicado en el tratamiento de las deficiencias severas de hierro, en aquellos casos en que las preparaciones orales no pueden proporcionar el suplemento suficiente (trastornos de la absorción o intolerancia al tratamiento con hierro por vía oral), o resultan ineficaces o no se pueden emplear (enfermedades inflamatorias gastrointestinales que pueden agravarse con las sales de hierro por ej.: colitis ulcerosa).~~

**CHELTIN® IV** sólo debe administrarse cuando la deficiencia severa de hierro haya sido confirmada mediante los exámenes de laboratorio adecuados: Dossaje de ferritina, hemoglobina, hematocrito, recuento de hematíes e índices calculados como volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media. Se recomienda no emplearlo en niños menores de 3 años.

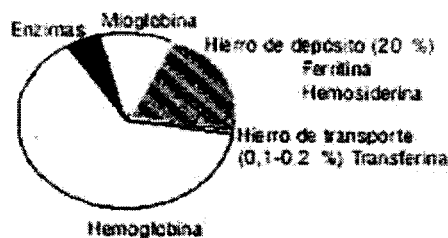
**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

## ASPECTO RELEVANTES DE LA FARMACOLOGÍA DEL HIERRO

El hierro es un elemento esencial para la vida, puesto que participa prácticamente en todos los procesos de oxidación-reducción. Lo podemos hallar formando parte esencial de las enzimas del ciclo de Krebs, en la respiración celular y como transportador de electrones en los citocromos. Está presente en numerosas enzimas involucradas en el mantenimiento de la integridad celular, tales como las catalasas, peroxidasas y oxigenasas. Su elevado potencial redox, junto a su facilidad para promover la formación de compuestos tóxicos altamente reactivos, determina que el metabolismo de hierro sea controlado por un potente sistema regulador.

Puede considerarse que el hierro en el organismo se encuentra formando parte de 2 compartimientos: uno funcional, formado por los numerosos compuestos, entre los que se incluyen la hemoglobina, la mioglobina, la transferrina y las enzimas que requieren hierro como cofactor o como grupo prostético, ya sea en forma iónica o como grupo hemo, y el compartimiento de depósito, constituido por la ferritina y la hemosiderina, que constituyen las reservas corporales de este metal.

El contenido total de hierro de un individuo normal es aproximadamente de 3,5 a 4 g en la mujer y de 4 a 5 g en el hombre. En individuos con un estado nutricional óptimo alrededor del 65% se encuentra formando parte de la hemoglobina, el 15% está contenido en las enzimas y la mioglobina, el 20% como hierro de depósito y solo entre el 0,1 y 0,2 % se encuentra unido con la transferrina como hierro circulante



Hierro activo 80 %  
Hemoglobina 65 %  
Mioglobina 10 %

Enzimas 5 %  
Catalasas  
Peroxidasas  
Citocromos

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### **Fig .1 Distribución del hierro en el organismo**

La circulación del hierro entre estos 2 compartimientos se produce a través de un ciclo prácticamente cerrado y muy eficiente. Del total del hierro que se moviliza diariamente, sólo se pierde una pequeña proporción a través de las heces, la orina y el sudor. La reposición de esta pequeña cantidad se realiza a través de la ingesta, a pesar de que la proporción de hierro que se absorbe de los alimentos es muy baja, entre 1 y 2 mg (aproximadamente el 10% de la ingesta total). En un adulto normal, la hemoglobina contiene aproximadamente 2 g de hierro (3,4 mg / g de hemoglobina), que luego de los 120 días de vida media de los eritrocitos, son cedidos a los fagocitos del sistema retículo endotelial (SER) a razón de 24 mg/día, de los cuales, 1 mg en los hombres y 2 mg en las mujeres son excretados diariamente. El SER recibe también un remanente de hierro que proviene de la eritropoyesis ineficaz (aproximadamente 2 mg). De los 25 mg contenidos en el SER, 2 mg se encuentran en equilibrio con el compartimiento de depósito y 23 mg son transportados totalmente por la transferrina hasta la médula ósea para la síntesis de hemoglobina. Para cerrar este ciclo, la médula requiere diariamente 25 mg, de los cuales 23 mg provienen del SER y de 1 a 2 mg de la absorción intestinal. Aproximadamente 7 mg se mantienen en equilibrio entre la circulación y los depósitos.

La principal diferencia entre el metabolismo del niño y del adulto está dada por la dependencia que tienen los primeros del hierro proveniente de los alimentos. En los adultos, aproximadamente el 95% del hierro necesario para la síntesis de la hemoglobina proviene de la recirculación del hierro de los hematíes destruidos. En contraste, un niño entre los 4 y 12 meses de edad, utiliza el 30% del hierro contenido en los alimentos con este fin, y la tasa de reutilización a esta edad es menos significativa.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### **Absorción:**

En un individuo normal, las necesidades diarias de hierro son muy bajas en comparación con el hierro circulante, por lo que sólo se absorbe una pequeña proporción del total ingerido. Esta proporción varía de acuerdo con la cantidad y el tipo de hierro presente en los alimentos, el estado de los depósitos corporales del mineral, las necesidades, la actividad eritropoyética y una serie de factores lumenales e intralumenales que interfieren o facilitan la absorción.

La absorción depende en primer lugar del tipo de compuesto de hierro presente en la dieta, en dependencia del cual van a existir 2 formas diferentes de absorción: la hierro hemo y la del hierro inorgánico.

### **Absorción de hierro Inorgánico:**

El hierro inorgánico por acción del ácido clorhídrico del estómago pasa a su forma reducida, hierro ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ), que es la forma química soluble capaz de atravesar la membrana de la mucosa intestinal.

Algunas sustancias como el ácido ascórbico, ciertos aminoácidos y azúcares pueden formar quelatos de hierro de bajo peso molecular que facilitan la absorción intestinal de este.

Aunque el hierro puede absorberse a lo largo de todo el intestino, su absorción es más eficiente en el duodeno y la parte alta del yeyuno. La membrana de la mucosa intestinal tiene la facilidad de atrapar el hierro y permitir su paso al interior de la célula, debido a la existencia de un receptor específico en la membrana del borde en cepillo. La apotransferrina del citoplasma contribuye a aumentar la velocidad y eficiencia de la absorción de hierro.

En el interior del citoplasma, la ceruplasmina (entoxina I) oxida el hierro ferroso a férrico para que sea captado por la apotransferrina que se transforma en transferrina. El hierro que excede la capacidad de transporte intracelular es depositado como ferritina, de la cual una parte puede ser posteriormente liberada a la circulación.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

### **Absorción de Hierro Hemo:**

Este tipo de hierro atraviesa la membrana celular como una metaloporfirina intacta, una vez que las proteasas endoluminales o de la membrana del enterocito hidrolizan la globina. Los productos de esta degradación son importantes para el mantenimiento del hemo en estado soluble, con lo cual garantizan su disponibilidad para la absorción. En el citosol la hemoxigenasa libera el hierro de la estructura tetrapirrólica y pasa a la sangre como hierro inorgánico, aunque una pequeña parte del hemo será transferido directamente a la sangre portal.

Aunque el hierro hémico representa una pequeña proporción del hierro total de la dieta, su absorción es mucho mayor (20 – 30%) y está menos afectada por los componentes de ésta. No obstante, al igual que la absorción del hierro inorgánico, la absorción del hemo es favorecida por la presencia de carne en la dieta, posiblemente por la contribución de ciertos aminoácidos y péptidos liberados de la digestión a mantener solubles, y por lo tanto, disponibles para la absorción, ambas formas de hierro dietético. Sin embargo, el ácido ascórbico tiene poco efecto sobre la absorción del hemo, producto de la menor disponibilidad de enlaces de coordinación de este tipo de hierro. Por su parte el calcio disminuye la absorción de ambos tipos de hierro por interferir en la transferencia del metal a partir de la célula mucosa, no así en su entrada a esta.

### **FACTORES QUE AFECTAN LA ABSORCIÓN DE HIERRO**

El enterocito desempeña un papel central en la regulación de la absorción de hierro, debido a que los niveles intra-celulares adquiridos durante su formación determina la cantidad del mineral que entra a la célula. El hierro del enterocito ingresa a la circulación de acuerdo con las necesidades, y el resto permanece en su interior hasta su decaimiento. De este modo, las células mucosas protegen al organismo contra la sobrecarga de hierro proveniente de los alimentos, al almacenar el exceso del mineral

como ferritina, que es posteriormente excretada durante el recambio celular normal.

La absorción de hierro puede ser ajustada dentro de ciertos límites para cubrir los requerimientos de este metal. De este modo, condiciones como la deficiencia de hierro, la anemia, la hipoxia, conllevan un aumento en la absorción y capacidad de transporte, aunque es bueno destacar que el incremento en la absorción de hierro hemo es de menor proporción, debido posiblemente a que la superficie absorptiva de la célula intestinal no reconoce al hemo como hierro, por lo que el incremento de su absorción se deberá solamente a la pérdida de la saturación de los receptores dentro de la célula y en las membranas basolaterales.

La absorción del hierro puede ser también afectada por una serie de factores intraluminales como la quilia gástrica, el tiempo de tránsito acelerado y los síndromes de malabsorción. Además de estos factores, existen sustancias que pueden favorecer o inhibir la absorción. Así por ejemplo, el hierro hemo proveniente de las carnes y los pescados es más fácil de absorber que el hierro inorgánico de los vegetales, los que en muchos casos, contienen concentraciones más elevadas del metal. Sin embargo, la adición de pequeñas porciones de carnes o pescados puede aumentar la absorción del hierro presente en los vegetales, fundamentalmente por su contenido de aminoácidos. Existen además otras sustancias que favorecen la absorción de hierro, como son los agentes reductores, especialmente el ácido ascórbico.

Entre los inhibidores de la absorción de hierro tenemos la ingesta crónica de alcalinos, fosfatos, fitatos y taninos. La absorción disminuye proporcionalmente con el volumen de té o café consumidos, así se ha determinado que en presencia de té la absorción de este mineral disminuye hasta el 60% mientras que en la de café la absorción se reduce hasta el 40%.

Por su parte los fitatos (hexafosfatos de inositol) que se localizan en la fibra de arroz, el trigo y el maíz, y la lignina de las paredes

de las células vegetales, constituyen potentes inhibidores de la absorción de hierro, debido a la formación de quelatos insolubles. En este sentido, se ha calculado que de 5 a 10 mg de fitatos pueden reducir la absorción del hierro no hemo a la mitad, lo que puede ser evitado por el consumo de pequeñas cantidades de carne y vitamina C que impiden la formación de estos quelatos, lo que provoca un aumento de la absorción aún en presencia de los inhibidores de ésta. El contenido de sustancias favorecedoras e inhibidoras de la absorción va a determinar la biodisponibilidad del hierro presente en la dieta.

El conocimiento de los mecanismos que regulan la absorción de hierro permite determinar el valor nutricional de los alimentos y la forma de mejorar su biodisponibilidad, pero también permite seleccionar apropiadamente los compuestos de hierro mejores y más seguros que respeten el papel regulador de la mucosa intestinal.

### **TRANSPORTE**

El hierro es transportado por la transferrina, que es una glicoproteína de aproximadamente 80 kda de peso molecular, sintetizada en el hígado, que posee 2 dominios homólogos de unión para el hierro férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Esta proteína toma el hierro liberado por los macrófagos producto de la destrucción de los glóbulos rojos o el procedente de la mucosa intestinal, se ocupa de transportarlo y hacerlo disponible a todos los tejidos que lo requieren.

Se le denomina apotransferrina a la proteína que no contiene hierro, transferrina monoférrica cuando contiene un átomo de hierro y diférrica cuando contiene 2 átomos. Cuando todos los sitios de transporte están ocupados se habla de transferrina saturada y se corresponde con alrededor de 1,41  $\mu\text{g}/\text{mg}$  de transferrina. En condiciones fisiológicas, la concentración de transferrina excede la capacidad de unión necesaria, por lo que

alrededor de dos tercios de los sitios de unión están desocupados. En el caso de que toda la transferrina esté saturada, el hierro que se absorbe no es fijado y se deposita en el hígado.

La vida media normal de la molécula de transferrina es de 8 a 10 días, aunque el hierro que transporta tiene un ciclo más rápido, con un recambio de 60 a 90 minutos como promedio.

Del total de hierro transportado por la transferrina, entre el 70 y 90% es captado por las células eritropoyéticas y el resto es captado por los tejidos para la síntesis de citocromos, mioglobina, peroxidasa y otras enzimas y proteínas que lo requieren como cofactor.

### **CAPTACIÓN CELULAR:**

Todos los tejidos y células poseen un receptor específico para la transferrina, a través de cuya expresión en la superficie celular, regulan la captación del hierro de acuerdo con sus necesidades. La concentración de estos receptores es máxima en los eritroblastos (80% del total de los receptores del cuerpo), donde el hierro es captado por las mitocondrias para ser incluido en las moléculas de protoporfirina durante la síntesis del grupo hemo. A medida que se produce la maduración del glóbulo rojo, la cantidad de receptores va disminuyendo, debido a que las necesidades de hierro para la síntesis de la hemoglobina son cada vez menores.

El receptor de la transferrina es una glicoproteína constituida por 2 sub-unidades, cada una de 90Kda de peso molecular, unidas por un puente disulfuro. Cada sub-unidad posee un sitio de unión para la transferrina. Estos receptores se encuentran anclados en la membrana a través de un dominio transmembrana, que actúa como péptido señal interno, y poseen además un dominio citosólico de aproximadamente 5 kDa. Se ha observado la presencia de moléculas de receptor soluble. No obstante su incapacidad de unir transferrina, se ha encontrado una relación directa entre la concentración de receptor circulante y el grado de



eritropoyesis, así en la deficiencia de hierro hay un aumento de la concentración de receptores solubles.

El receptor de transferrina desempeña un papel fundamental en el suministro de hierro a la célula, puesto que la afinidad del receptor por el complejo hierro-transferrina al pH ligeramente alcalino de la sangre, depende de la carga de hierro de proteína. La afinidad máxima se alcanza cuando la transferrina está en su forma diférrica.

El complejo hierro-transferrina-receptor es internado en la célula a través de un proceso de endocitosis. El cambio del pH ligeramente alcalino al pH ácido del endosoma provoca un cambio en la estabilidad del complejo que ocasiona la disociación espontánea de los átomos de hierro, por su parte, la transferrina se mantiene unida al receptor hasta que un nuevo cambio de pH, en sentido contrario, al nivel de la membrana, provoca la ruptura del complejo y la consiguiente liberación de la transferrina que queda nuevamente disponible para la captación y transporte del hierro circulante.

La liberación dentro de la célula del hierro unida a la transferrina es secuencial. La primera molécula es liberada por el pH ácido del citosol, mientras la segunda requiere ATP para su liberación.

### **DEPÓSITOS:**

El exceso de hierro se deposita intracelularmente como ferritina y hemosiderina, fundamentalmente en el SER del bazo, el hígado y la médula ósea. Cada molécula de ferritina puede contener hasta 4500 átomos de hierro, aunque normalmente tiene alrededor de 2500, almacenados como cristales de hidróxido fosfato férrico $[(\text{FeOOH})_8 \cdot \text{FeO} \cdot \text{PO}_3\text{H}_2]$ .

La molécula de apoferritina es un heteropolímero de 24 subunidades de 2 tipos diferentes: L y H, con un peso molecular de 20 kDa cada una, formadas por 4 cadenas helicoidales. Las variaciones en el contenido de subunidades que componen la molécula determinan la existencia de diferentes isoformas, las

que se dividen en 2 grandes grupos: isoferritinas ácidas(ricas en cadenas H) localizadas en el corazón, los glóbulos rojos, los linfocitos y los monolitos, y las isoferritinas básicas(ricas en cadenas L) predominantes en el hígado, el bazo, la placenta y los granulocitos.

Las subunidades se organizan entre sí de manera tal que forman una estructura esférica que rodea a los cristales de hierro. Esta cubierta proteica posee en su entramado 6 poros de carácter hidrófilo y tamaño suficiente para permitir el paso de monosacáridos, flavinmononucleótidos, ácido ascórbico o desferroxamina. Se plantea que estos poros tienen una función catalizadora para la síntesis de los cristales de hierro y su incorporación al interior de la molécula de ferritina.

La función fundamental de la feritina es garantizar el depósito intracelular de hierro para su posterior utilización en la síntesis de las proteínas y enzimas. Este proceso implica la unión del hierro dentro de los canales de la cubierta proteica, seguido por la entrada y formación de un núcleo de hierro en el centro de la molécula. Una vez formado un pequeño núcleo del hierro sobre su superficie, puede ocurrir la oxidación de los restantes átomos del metal a medida que se incorporan.

Se han observado diferencias entre la velocidad de captación de hierro por las diferentes isoferritinas; así las isoferritinas ricas en cadenas H tienen una mayor velocidad de captación y se ha demostrado que ésta es precisamente la función de este tipo de sub- unidad. No obstante, las cadenas H y L cooperan en la captación del hierro, las sub-unidades H promueven la oxidación del hierro y las L, la formación del núcleo. Tanto el depósito de hierro como su liberación a la circulación son muy rápidos, e interviene en este último proceso el flavinmononucleótido. El hierro es liberado en forma ferrosa y convertido en férrico por la ceruloplasmina plasmática, para que sea captado por la transferrina que lo transporta y distribuye al resto del organismo.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

La hemosiderina está químicamente emparentada con la ferritina, de la que se diferencia por su insolubilidad en agua. Aunque ambas proteínas son inmunológicamente idénticas, la hemosiderina contiene un por ciento mayor de hierro(30%) y en la microscopia se observa como agregados de moléculas de ferritina con una conformación diferente de los cristales de hierro.

El volumen de las reservas de hierro es muy variable, pero generalmente se considera que un hombre adulto normal tiene entre 500 y 1500 mg y una mujer entre 300 y 1000 mg, aunque estos valores dependen grandemente del estado nutricional del individuo.

### **REGULACIÓN DE LA CAPTACIÓN Y ALMACENAMIENTO DE HIERRO**

La vía fundamental de captación celular de hierro es la unión y subsecuente internalización de la transferrina cargada con hierro por su receptor. La cantidad de hierro que penetra a la célula por esta vía está relacionada con el número de receptores de transferrina presentes en la superficie celular. Una vez dentro, el hierro es utilizado para sus múltiples funciones o almacenado en forma de ferritina o hemosiderina. Por lo tanto, cuando las necesidades de hierro de la célula aumentan, se produce un incremento en la síntesis de receptores de transferrina y, en el caso contrario, cuando hay un exceso de hierro, ocurre un aumento de la ferritina. Esto se logra mediante un estricto sistema de control al nivel postranscripcional.

Tanto la expresión del receptor de transferrina como de la ferritina son reguladas en función de la disponibilidad y demanda de hierro para asegurar la homeostasis celular. En esta regulación está implicada una proteína citosólica de aproximadamente 98 KDa de peso molecular, altamente conservada a lo largo de la evolución, conocida como factor regulador de hierro (IRF) o proteína de unión al elemento de respuesta al hierro(IRE-BP).

Esta proteína posee un centro 4Fe-4S que le permite cambiar entre 2 actividades diferentes en dependencia del nivel de hierro celular; así cuando los niveles de hierro son bajos, el centro se disocia y la apoproteína se une a una estructura tallo-lazo específica en el RNA mensajero(mRNA) del receptor de transferrina y de la ferritina, conocida como elemento de respuesta al hierro(IRE).

Esta misma proteína se convierte en una aconitasa citosólica con un centrop 4Fe-4S en células cargadas de hierro.

Existe un IRE localizado cerca del extremo 5'terminal, de la región 5'no traducida de los mRNA de las cadenas L y H de la ferritina. La unión del IRF a este IRE inhibe la traducción del mRNA de la ferritina por interferencia en el orden de unión de los factores de iniciación de la traducción.

Por su parte, la región 3'no traducida del mRNA del receptor de transferrina contiene 5 IREs, en este caso, la unión del IRF protege los mRNA de la degradación, con lo cual estimula la expresión del receptor.

Cuando los niveles intracelulares de hierro están elevados, el IRF se disocia de los IREs, con lo que aumenta la traducción del mRNA de la ferritina y se acelera la degradación del mRNA de los receptores de transferrina. Así la interacción del IRF/IRE regula la expresión de estas proteínas en direcciones opuestas por 2 mecanismos diferentes, con lo cual se logra mantener el equilibrio entre la captación y almacenamiento intracelular del hierro . Mecanismos similares están implicados en la regulación de otras proteínas que participan en el metabolismo del hierro.

### **EXCRECIÓN:**

La capacidad de excreción de hierro del organismo es muy limitada. Las pérdidas diarias de hierro son de 0,9 – 1,5 mg/día(0,013 mg/kg/día) en los hombres adultos. De éstos, 0,35 mg se pierden en la materia fecal, 0,10 mg a través de la mucosa intestinal(ferritina), 0,20 mg en la bilis, 0,08 mg por vía urinaria y 0,20 mg por descamación cutánea.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

Las mujeres en edad fértil expuestas a una depleción adicional de hierro a través de las pérdidas menstruales que incrementan los niveles de excreción diarios a 1,6 mg/día como mínimo.

Los cambios en los depósitos de hierro del organismo provocan variaciones limitadas en la excreción de hierro, que van desde 0,5 mg/día en la deficiencia de hierro a 1,5 mg/día en individuos con sobrecarga de hierro. Aunque hay pocos estudios en lactantes y niños, se plantea que en éstos las pérdidas gastrointestinales pueden ser mayores que en los adultos.

Algunos investigadores plantean que las pérdidas promedio son de aproximadamente 2 mg/día en los lactantes y de 5 mg/día en los niños de 6 a 11 años de edad. Otras causas importantes de pérdidas son las donaciones de sangre y la infestación por parásitos.

### **NECESIDADES DE HIERRO EN LOS PRINCIPALES GRUPOS DE RIESGO**

Los requerimientos de hierro en cada etapa de la vida determinados por los cambios fisiológicos a que se enfrenta el organismo durante su desarrollo.

Al nacer, el niño sustituye el suministro seguro de hierro aportado por la placenta por otro mucho más variable y con frecuencia insuficiente, proveniente de los alimentos. Durante el primer año de la vida el niño crece rápidamente, como resultado de lo cual al cumplir el año, debe haber triplicado su peso y duplicado su hierro corporal. En este período se estima que las necesidades de hierro son de 0,7 a 1,0 mg/kg/día (15 mg/día).

Durante esta etapa de la vida pueden distinguirse 3 periodos característicos, en dependencia del estado nutricional en hierro. El primer período comprende las primeras 6 a 8 semanas, durante las cuales se produce una declinación progresiva de los niveles de hemoglobina, de 170 g/L al nacer a 110 g/L, como consecuencia de la disminución de la eritropoyesis producto del aumento del tenor de oxígeno en la vida extrauterina. El hierro liberado producto de la destrucción de los eritrocitos es suficiente para

cubrir las necesidades durante este tiempo y el que no se utiliza se almacena para satisfacer las demandas de las siguientes etapas de desarrollo. Durante estas semanas, la cantidad de hierro absorbido a partir de los alimentos no es significativa.

El segundo período se caracteriza por el inicio de la eritropoyesis, a expensas fundamentalmente del hierro almacenado como producto de la destrucción de los hematíes en la etapa anterior, que se traduce en un incremento de los niveles de hemoglobina.

El tercer período comienza alrededor del cuarto mes y se caracteriza por un incremento progresivo de la dependencia del hierro alimentario para garantizar una eritropoyesis eficiente. Esto hace que sea necesario asegurarle al lactante una dieta rica en hierro, que garantice un suministro adecuado de este metal para cubrir sus requerimientos.

En el caso de los niños prematuros y bajo peso al nacer, la susceptibilidad de desarrollar una deficiencia de hierro es mucho mayor, ya que sus reservas corporales son menores unidos a un crecimiento postnatal más acelerado. Esto hace que las reservas se agoten más tempranamente, por lo que se hace necesario el suministro de hierro exógeno antes de los cuatro meses de vida.

Durante la infancia, las necesidades de hierro para el crecimiento son menores, alrededor de 10 mg/día, pero continúan siendo elevadas en términos de ingesta relativa, cuando se comparan con las del adulto, por lo que no desaparece el riesgo de desarrollar una deficiencia de hierro. En este período es importante evitar los malos hábitos dietéticos que limitan la ingesta de hierro o alteran su biodisponibilidad.

En la adolescencia se produce nuevamente un incremento de las demandas de hierro, como consecuencia del crecimiento acelerado. Durante el desarrollo pubertad una adolescente aumenta unos 10 kg de peso, que debe acompañarse de un incremento de unos 300 mg de su hierro corporal para lograr mantener constante su hemoglobina, que en este período aumenta a razón de 50 – 100 g/L/año. En consecuencia, un adolescente

varón requiere alrededor de 350 mg de hierro por año durante el pico de crecimiento de la pubertad.

Las necesidades de hierro en las mujeres son más altas, pues aunque su velocidad de crecimiento es menor, se adicionan las pérdidas menstruales. El aumento de unos 9 kg de peso de una adolescente durante la pubertad, representa la necesidad de un aporte de unos 280 mg de hierro para el mantenimiento de la concentración de hemoglobina. Un sangramiento menstrual promedio de unos 30 ml de sangre implica la pérdida de unos 75 mg de hierro. En consecuencia, una adolescente en pleno pico de crecimiento requiere alrededor de 455 mg de hierro por año.

En las mujeres en edad fértil los requerimientos son similares a los de la adolescencia fundamentalmente debido a las pérdidas menstruales. Estos requerimientos pueden verse aumentados por el uso de dispositivos intrauterinos, que provocan aumentos imperceptibles de las pérdidas, unido en ocasiones a una dieta inadecuada, los embarazos y la lactancia pueden agravar la situación.

## **2.- DATOS FARMACOLÓGICOS**

**2.1. CONCENTRACIÓN:** Hierro sacarosa 100 mg/ 5 ml

### **2.2 EFECTOS FARMACOLÓGICOS:**

Hierro sacarosa I.V. contiene 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 contiene 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 y no puede ser aumentada aunque se administren dosis elevadas de hierro, superiores a la capacidad

máxima de transporte de las proteínas especializadas. 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, Hierro sacarosa I.V. no produce efectos específicos sobre la eritropoyesis ni sobre las anemias no sideropénicas.

### **2.3 MECANISMO DE ACCIÓN**

El hierro se encuentra presente en todas las células y cumple funciones vitales. El hierro iónico es un componente de una cantidad de enzimas necesarias para la transferencia de energía (por ej. La fotocromo oxidasa, la xantino oxidasa, la succinil dehidrogenasa) y 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 uso y el almacenamiento del oxígeno de los músculos. La deficiencia de hierro interfiere estas funciones vitales y puede provocar morbilidad y mortalidad.

La administración de preparaciones de hierro corrige las anomalías 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.

### 3. INFORMACIÓN CLÍNICA

#### 3.1. INDICACIONES PARA LAS CUALES SE SOLICITA LA INCLUSIÓN-ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hierro sacarosa *está indicado para el tratamiento de todos los casos de deficiencia 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 eritropoyetina*

~~I.V. está indicado en el tratamiento parenteral de las deficiencias severas de hierro, en aquellos casos en que las preparaciones orales no pueden proporcionar el suplemento suficiente (trastornos de la absorción o intolerancia al tratamiento con hierro por vía oral), o resultan ineficaces o no se pueden emplear. En enfermedades inflamatorias gastrointestinales que pueden agravarse con las sales de hierro por ej.: colitis ulcerosa).~~

Hierro sacarosa I.V. sólo debe administrarse cuando la deficiencia severa de hierro haya sido confirmada mediante los exámenes de laboratorio adecuados: dosaje de ferritina, hemoglobina, hematocrito, recuento de hematíes e índices calculados como volumen corpuscular medio y hemoglobina corpuscular media.

Se recomienda no emplearlo en niños menores de 3 años.



### 3.2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

#### Cálculo de la dosis total

La dosis total necesaria de hierro sacarosa I.V. debe ajustarse al déficit total de hierro de cada paciente.

La misma debe ser calculada de la siguiente manera:

**Déficit total de hierro** = peso corporal [kg] x 0,24\* X (hemoglobina objetivo – Hemoglobina actual) [g/l] + reservas de hierro [mg].

Para un peso corporal menor o igual a 35 kg: hemoglobina objetivo: 130 g/l y reservas en hierro 15 mg /kg

Para un peso corporal mayor de 35 Kg: Hemoglobina objetivo : 150 g/l, reservas en hierro 500 mg.

**Factor 0,24** = 0,0034 x 0,07 x 1000 (tenor de hierro de la hemoglobina ≥ 0,34%, volumen sanguíneo ≥ 7% del peso corporal; factor 1000 = conversión de gramos en miligramos).

**Cantidad de frasco ampollas de hierro sacarosa I.V. necesarias** = Déficit total de hierro (mg) / 100 mg

Se puede determinar la cantidad total de ampollas requeridas para un tratamiento completo utilizando la tabla siguiente:

| Peso del paciente | Cantidad de frasco ampollas |             |             |             |
|-------------------|-----------------------------|-------------|-------------|-------------|
|                   | Hemoglobina                 | Hemoglobina | Hemoglobina | Hemoglobina |
| kg                | 60 g/l                      | 75 g/l      | 90 g/l      | 105 g/l     |
| 10                | 3                           | 3           | 2,5         | 2           |
| 15                | 5                           | 4,5         | 3,5         | 3           |
| 20                | 6,5                         | 5,5         | 5           | 4           |
| 25                | 8                           | 7           | 6           | 5,5         |
| 30                | 9,5                         | 8,5         | 7,5         | 6,5         |
| 35                | 12,5                        | 11,5        | 10          | 9           |
| 40                | 13,5                        | 12          | 11          | 9,5         |
| 45                | 15                          | 13          | 11,5        | 10          |
| 50                | 16                          | 14          | 12          | 10,5        |

**FOLLETO PARA EL PROFESIONAL**  
**CHELTIN® IV Solución Inyectable 100 mg / 5 mL**  
**Hierro (sacarato)**  
**Solución Inyectable Intravenosa**

19

|           |      |      |      |      |
|-----------|------|------|------|------|
| <b>55</b> | 17   | 15   | 13   | 11   |
| <b>60</b> | 18   | 16   | 13,5 | 11,5 |
| <b>65</b> | 19   | 16,5 | 14,5 | 12   |
| <b>70</b> | 20   | 17,5 | 15   | 12,5 |
| <b>75</b> | 21   | 18,5 | 16   | 13   |
| <b>80</b> | 22,5 | 19,5 | 16,5 | 13,5 |
| <b>85</b> | 23,5 | 20,5 | 17   | 14   |
| <b>90</b> | 24,5 | 21,5 | 18   | 14,5 |

Si la cantidad de frasco ampollas necesarias excede la dosis diaria máxima permitida, las ampollas deben administrarse en forma fraccionada en varios días.

**Dosis usual:**

**Adultos y ancianos:** 1 ó 2 frasco ampollas(100 a 200 mg de hierro) una tres veces por semana, de acuerdo con la hemoglobinemia.

Niños mayores de 3 años: no exceder los 0,15 ml(3 mg de hierro) por Kg de peso, administrados de una a tres veces por semana, de acuerdo con la hemoglobinemia.

**Dosis única máxima:**

**Adultos y ancianos:**

**En infusión:** En casos necesarios se han empleado dosis de hasta 500 mg de hierro. La dosis única máxima es de 7 mg de hierro por kg de peso corporal una vez por semana, sin sobrepasar los 500 mg de hierro(ver forma de administración)

En inyección intravenosa: 2 ampollas(200 mg de hierro) inyectados en forma lenta, durante un período de por lo menos 10 minutos.

Con dosis elevadas se puede observar un aumento de la frecuencia de reacciones adversas(especialmente disminución de la presión arterial), por tal motivo se recomienda respetar rigurosamente los tiempos de administración recomendados(ver forma de Administración).

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

*La dosis total de tratamiento no debe ser mayor que la dosis total calculada.*

**Forma de administración:**

Hierro sacarosa I.V. debe administrarse exclusivamente por vía intravenosa preferentemente en infusión. También se puede administrar en inyección intravenosa lenta o en inyección en el equipo de diálisis.

**No utilizar la vía intramuscular**

Es conveniente contar con medios para el tratamiento de reacciones anafilácticas.

Al administrarlo por primera vez a un paciente que nunca recibió hierro por vía intravenosa, inyectar una dosis de prueba para evaluar la tolerancia, empleando 174 ó ½ frasco ampolla en los adultos y la mitad de la dosis (0,075 ml/kg ó 1,5 mg de hierro/kg) en los niños. Si después de 154 minutos no se producen reacciones adversas es posible administrar el resto de la dosis.

**Infusión:**

El contenido de cada ampolla de hierro sacarosa I.V.( 5 ml = 100 mg de hierro) debe diluirse en 100 ml de solución isotónica de cloruro de sodio en el momento previo a la administración (1 ampolla en 100 ml, 2 ampollas en 200 ml, etc..)

***La solución debe ser infundida de la siguiente manera :*** 1 frasco ampolla(100 mg de hierro) en un periodo de por lo menos 15 minutos; 2 frasco ampollas(200 mg de hierro) en por lo menos 30 minutos; 3 frasco ampollas (300 mg de hierro) en un período no menor de 1 hora 30 minutos; 4 frasco ampollas(400 mg de hierro) en un período de 2 horas 30 minutos y 5 frasco ampollas(500 mg de hierro) en un período 3 horas 30 minutos.

**Inyección intravenosa.**

Hierro sacarosa I.V. puede administrarse en inyección intravenosa lenta a una velocidad máxima de 1 ml/minuto(5 minutos por frasco ampolla), no administrando más de 2 frasco ampollas por inyección(200 mg de hierro). Después de la administración, el brazo del paciente debe permanecer extendido. Tomar las precauciones necesarias para evitar la administración fuera de la vena.

**Inyección en equipo de diálisis:**

Hierro sacarosa I.V. puede administrarse directamente en el circuito venosa del equipo de diálisis en las mismas condiciones que una inyección intravenosa.

**Instrucciones especiales:**

Conservar los frasco ampolla a temperatura entre 4 a 25°C y al abrigo de la luz en sus envase original. No congelar.

Controlar los frasco ampollas para descartar la presencia de sedimento. No utilizar los frasco ampollas cuyo contenido no presente aspecto homogéneo o contenga sedimento.

No utilizar después del vencimiento.

Una vez abiertas, los frasco ampollas deben ser utilizadas inmediatamente.

No mezclar con otros medicamentos. Hierro sacarosa I.V. sólo se puede mezclar con solución isotónica de cloruro de sodio. No usar otras soluciones para preparar la infusión.

La infusión preparada en solución isotónica de cloruro de sodio debe emplearse dentro de las 12 horas de la preparación.

**3.2.1.FARMACOCINÉTICA**

Con la administración de 100 mg de hierro por vía intravenosa(equivalente a un frasco ampolla de hierro sacarosa I.V.) 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.

### **3.3. 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.

### **3.4. PRECAUCIONES**

Se debe evitar el derrame perivenoso de la solución inyectable. En caso de extravasación proceder de la siguiente manera: si la aguja esta 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.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL.**

Hierro sacarosa I.V. debe administrarse con precaución a pacientes alérgicos, asmáticos, que presentan trastornos hepáticos, artritis reumatoidea, síndrome de Rendí-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 puede influir desfavorablemente el curso de infecciones en los niños y adultos.

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

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

No mezclar el contenido de los frascos ampollas con otros medicamentos. Hierro sacarosa I.V. 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, Hierro sacarosa I.V. no debe ser administrado en este grupo de pacientes.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS:**

Como sucede con todos los preparados parenterales de hierro, Hierro sacarosa I.V. 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 hipertensión 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.

#### **3.4.1. Embarazo:**

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.

#### **3.4.2. Lactancia:**

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.

#### **3.4.3. Teratogenicidad:**

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

#### **3.4.4. 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.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**



### 3.5 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 anafiláctoides 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, ~~tutoradas~~, 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.

### 3.6. INTERACCIONES CON DROGAS Y/O ALIMENTOS:

Como sucede con todos los preparados parenterales de hierro, hierro sacarosa I.V. 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.

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL

### 3.7. 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

### **3.7.5. ANTÍDOTOS ESPECÍFICOS:**

Deferroxamina.

## **4.- ASPECTOS TERAPÉUTICOS. VENTAJAS DE LA DROGA PROPUESTA CON RESPECTO A LAS EXISTENTES.**

El hierro sacarosa contiene hierro férrico, trivalente y no constituye una sal, sino un complejo en el cual el hierro se encuentra rodeado por capas de matosa en unión covalente.

Esta estructura molecular aísla el hierro del contenido gastrointestinal, lo protege de la acción de los alimentos y otras sustancias y explica sus ventajas farmacocinéticas.

La liberación del hierro recién se produce a partir del duodeno, por acción de la amilasa pancreática sobre la sacarosa.

La absorción tiene lugar en el intestino, por un sistema de transporte activo, autolimitado y saturable. En caso de sobredosis el exceso de hierro no es absorbido. En contraste, el hierro de los compuestos ferrosos es absorbido por difusión pasiva y puede acceder a la circulación en cantidades nocivas una vez traspasada la barrera intestinal.

Se ha postulado que, en comparación con el sulfato ferroso, las células epiteliales del intestino se comportan con el hierro sacarosa de manera más estrechamente similar a como lo hacen con el hierro de la dieta.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

La absorción del hierro a partir del hierro sacarosa y del sulfato ferroso es cuantitativamente similar, en condiciones basales, en un amplio rango de dosis.

La biodisponibilidad también fue comparable cuando la demanda de hierro aumentó por depleción férrica o estimulación eritroidea, o disminuyó por aumento de los depósitos de hierro o inhibición de la eritropoyesis.

A diferencia de las sales ferrosas y férricas, la absorción del hierro sacarosa no disminuye por la ingesta simultánea de alimentos.

En ENERGA VIT se ha puesto dedicación especial a la obtención de un preparado con características organolépticas sobresalientes, lográndose de esta manera un producto eficaz y mejor tolerado, con características farmacocinéticas ventajosas y sabor agradable.

#### **4.1.1. FORMAS DE ADMINISTRACIÓN:**

Hierro sacarosa inyección intravenosa, se presenta 1 frasco ampolla de 100 mg/5 ml.

#### **4.1.2. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y FECHA DE CADUCIDAD:**

##### **4.1.2.1. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura ***a no más de 30 °C*** ~~entre 4 a 25°C~~ y al abrigo de la luz en su envase original. No congelar.

##### **4.1.2.2. FECHA DE CADUCIDAD:**

**Hierro sacarato inyección intravenosa:** 36 meses a partir de la fecha de elaboración.

#### **4.1.3. CONDICIÓN DE VENTA:** Venta bajo receta médica

FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL