República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-6364-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 26 de Agosto de 2020

Referencia: EX-2020-37691975-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2020-37691975-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PL RIVERO Y CIA SA solicita la aprobación de nuevo proyecto de prospecto para la Especialidad Medicinal denominada DIXAFER / HIERRO ELEMENTAL Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE / HIERRO SACARATO 100 mg / 5 ml; aprobada por Certificado Nº 46.360.

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 y Circular Nº 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma PL RIVERO Y CIA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada DIXAFER / HIERRO ELEMENTAL Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION

INYECTABLE / HIERRO SACARATO 100 mg / 5 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-45739167-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 46.360, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-37691975-APN-DGA#ANMAT

DP

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.08.26 12:08:27 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Valeria Teresa Garay
Subadministradora Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.08.26 12:08:31 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

Nombre comercial: Dixafer

Hierro Sacarato

Inyectable intravenoso

Industria Argentina

Venta bajo receta

Cada ampolla contiene:

Hierro (III) como hierro sacarato	100 mg
Agua destilada c.s.p.	5 mL

Osmolaridad: alrededor de 1250 mOsm/L
pH: 10,5 – 11,0

Acción terapéutica: Antianémico

Indicaciones: está indicado para el tratamiento de: anemia por deficit de hierro documentada, en donde la administración oral sea insatisfactoria o impracticable.
Dixafer debe ser administrado luego de confirmar la indicación con los controles adecuados: hematocrito, recuento de glóbulos rojos, hemoglobina, índices de glóbulos rojos, ferritina sérica, etc.

Acción farmacológica: El complejo hierro sacarato cede hierro para una correcta síntesis de hemoglobina.

Farmacocinética: El complejo hierro sacarato es un complejo formado por un centro polinuclear de oxidos de Fe(III) rodeado por un gran número de moléculas de sacarosa con uniones no covalentes. La molécula total es lo suficientemente grande como para evitar su eliminación renal. El complejo es estable bajo condiciones fisiológicas y el Fe(III) está unido en una estructura similar a la de la ferritina. Debido a que la estabilidad del complejo hierro sacarato es menor que el de la transferrina se observa un intercambio competitivo del hierro hacia la transferrina. El hierro es eliminado rápidamente del suero (vida media 6 horas) hacia los sitios de eritropoyesis. Esto significa que el 50% del producto está en la médula en 6 horas. Ya hay eliminación renal del hierro en las primeras 4 horas después de la inyección.
Luego de 24 horas el hierro vuelve a niveles de predosis y, aproximadamente en ese tiempo se ha excretado el 75% de la dosis de sacarosa.

Posología/dosificación
La necesidad total del producto depende de la deficiencia de hierro del paciente. Para el cálculo de la cantidad total de ampollas se debe considerar el peso del enfermo y su concentración de hemoglobina. De este cálculo emergen tablas que guían sobre el total de ampollas a usar en un tratamiento completo de un enfermo dado. Un ejemplo es la que se muestra a continuación:

Peso corporal	Total de ampollas a ser administradas			
	Hb 60 g/L	Hb 75 g/L	Hb 90 g/L	Hb 105 g/L

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 8474
DIRECTOR TECNICO

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

(kg)				
5	1,5	1,5	1,5	1
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
55	17	15	13	11
60	18	16	13,5	11,5
65	19	16,5	14,5	12
70	20	17,5	15	12,5
75	21	18,5	16	13
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17	14
90	24,5	21,5	18	14,5

Hasta 35 kg de peso corporal Hb deseada: 130 g/L
Más de 35 kg de peso corporal Hb deseada: 150 g/L

La cantidad total de ampollas del producto necesarias para un tratamiento se encuentra en el lugar de intersección de la linea horizontal que pasa por el dato de peso del paciente y la vertical que pasa por el de su hemoglobina. La aplicación de una ampolla de 5 mL del producto, equivalente a 100 mg de Fe (III), determina un aumento de la concentración de hemoglobina de, aproximadamente, 2 a 3% y de 2% en embarazadas.
Para la aplicación del producto se aconseja la siguiente rutina:
-determinar la cantidad total de ampollas correspondientes a un tratamiento,
-en el primer día inyectar la cuarta parte de la dosis máxima, constatar la inexistencia de reacciones adversas,
-en el segundo la mitad de dicha dosis y
-en el tercero la dosis máxima completa.
Continuar con una ampolla día por medio o dos ampollas por semana hasta completar el tratamiento.
Realizar determinaciones hematológicas periódicas para el monitoreo de la respuesta terapéutica

Dosis normales:
-niños: 3 mg Fe(III)/Kg/día,
-adultos:100 a 200 mg Fe(III) dos veces por semana en función de la hemoglobina.

Dosis máximas diarias toleradas:
-niños:6 mg Fe(III)/Kg/día,
-adulto:7 mg Fe(III)/Kg/día no debiendo superarse los 500 mg/día dados en infusión.

El producto debe aplicarse **sólo por vía endovenosa.** Puede inyectarse por infusión diluyendo **exclusivamente** en solución de ClNa al 0,9%, una ampolla cada 100 mL de solución salina.
Las velocidades de infusión aconsejadas son:
-100 mL en no menos de 15 minutos,
-200 mL en no menos de 30 minutos,

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 8414
DIRECTOR TECNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

-300 mL en no menos de 90 minutos,
-400 mL en no menos de 2 horas 30 minutos,
-500 mL en no menos de 3 horas 30 minutos.

Puede administrarse en forma endovenosa directa muy lentamente, 1 mL/minuto.

Una vez abierto el producto debe ser administrado inmediatamente.

El producto diluido con solución 0,9% de ClNa se puede usar dentro de las doce horas si se lo almacena entre 4ºC y 25ºC en condiciones de luz de día.

En caso de existencia de sedimento, descartar la ampolla.

Contraindicaciones:
El uso de Dixafer está contraindicado en caso de :
-anemia no causada por deficiencias de hierro (anemias hemolíticas, por ejemplo),
-sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del mismo (hemocromatosis, hemosiderosis),
-hipersensibilidad conocida a los complejos mono o disacaridos del hierro,
-cirrosis hepática descompensada,
-hepatitis infecciosa.
-infección aguda o crónica, porque la administración de hierro endovenoso puede exacerbar una infección bacteriana o vírica.

Advertencias y Precauciones
Debe tenerse en cuenta lo aconsejado sobre dosificación, referente a comenzar con dosis pequeñas, constatando la ausencia de reacciones adversas.
Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (espasmo arterial coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio: ver "Reacciones adversas")
El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas.
También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).
Dixafer únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Dixafer por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente.
Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000.
Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda.

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 8474
DIRECTOR TECNICO

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

Es posible que se produzcan episodios de hipotensión, si se administra la inyección con demasiada rapidez.
Los pacientes que posean una baja capacidad de combinación de hierro y/o déficit de ácido fólico están especialmente en riesgo de presentar reacciones alérgicas o anafilactoides. Con frecuencia se han descrito reacciones alérgicas que incluyen artralgia cuando se excede la dosis recomendada.
Deberá evitarse el derrame paravenoso de Dixafer en el lugar de la inyección ya que puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular, absceso estéril y coloración marrón de la piel.

-No mezclar el producto con ningún otro medicamento.
-Tampoco debe mezclarse con soluciones nutricionales para infusión IV.
-No administrar a pacientes que reciben transfusiones sanguíneas repetidas.
-Uso pediátrico: el uso pediátrico no está recomendado, solo en caso de necesidades clínicas. (Ver "Posología")

Interacciones:
Al igual que con otros preparados parenterales de hierro, no debe administrarse Dixafer conjuntamente con preparados de hierro oral, puesto que se reduce su absorción oral. Debido a ello, únicamente debe iniciarse la terapia de hierro por vía oral como mínimo cinco días después de la última inyección de Dixafer.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
No existen ensayos adecuados y bien controlados de Dixafer en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio antes de su uso durante el embarazo y Dixafer no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (ver "Advertencias y Precauciones).
En caso de producirse una anemia por déficit de hierro durante el primer trimestre de embarazo, a menudo se puede tratar con hierro por vía oral. El tratamiento con Dixafer debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la
madre y el feto.
Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo del embrión o del feto, parto o desarrollo postnatal.
Dixafer sólo deberá utilizarse en mujeres embarazadas en quienes la ingesta oral de hierro sea ineficaz o no puedan tolerarlo, y se considere que el nivel de anemia es suficiente para que la madre o el feto corran riesgo. Por lo tanto, la administración de Dixafer solamente se realizará valorando el posible beneficio/riesgo.

Lactancia
El hierro por vía oral se excreta por la leche materna aunque no se han descrito problemas en lactantes. Se desconoce si el hierro sacarosa se excreta en la leche materna, por lo tanto deberá valorarse la necesidad o no de interrumpir la administración de Dixafer durante la lactancia.

<u>Reacciones adversas</u>:
En los estudios clínicos realizados con Dixafer las reacciones adversas (ADRs) más frecuentes aparecidas en un 0,5 a 1,5% de los pacientes han sido alteraciones transitorias del gusto, hipotensión, fiebre y temblores, reacciones en el punto de inyección y náuseas. En raras ocasiones han ocurrido reacciones anafilactoides leves. En general, las reacciones

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 9474
DIRECTOR TECNICO

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
VERONICA RIVERO SEGURA
APODERADA

anafilactoides son potencialmente las reacciones adversas más graves (ver “Advertencias y precauciones ”).
En los ensayos clínicos se han descrito las siguientes reacciones adversas relacionadas de modo temporal con la administración de Dixafer, con al menos una posible relación causal:

Trastornos del sistema nervioso
Frecuentes: (≥1/100 a < 1/10, al menos 1 de cada 100 pero menos de 1 de cada 10 pacientes): alteraciones transitorias del gusto (en particular sabor metálico).
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a < 1/100, al menos 1 de cada 1.000 pero menos de 1 de cada 100 pacientes): dolor de cabeza; mareo.
Raros: (≥1/10.000 a < 1/1.000, al menos 1 de cada 10.000 pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes): parestesia.

Trastornos cardíacos
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a < 1/100): hipotensión y colapso; taquicardia y palpitaciones.
Frecuencia <<no conocida>>: Síndrome de Kounis

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a < 1/100): broncospasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a < 1/100): náuseas; vómitos; dolor abdominal; diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a < 1/100): prurito; urticaria; erupción cutánea, exantema, eritema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a < 1/100): calambres musculares, mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración
Poco frecuentes: (≥1/1.000 a < 1/100): fiebre, temblores, rubor; dolor y opresión en el pecho. Molestias en el punto de inyección como flebitis superficial, quemazón, inflamación.
Raros: (≥1/10.000 a < 1/1.000): reacciones anafilactoides (raramente incluyen artralgia); edema periférico; fatiga, astenia; malestar.
Además, en informes espontáneos se han descrito las siguientes reacciones adversas:
Casos aislados (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles): disminución de los niveles de consciencia, sensación de aturdimiento, confusión; angioedema; e inflamación de las articulaciones; enfermedades seudogripales cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días.
Deberá evitarse el derrame paravenoso de Dixafer en el lugar de la inyección ya que puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular, absceso estéril y coloración marrón de la piel.

<u>Sobredosificación</u>:
Una dosis aumentada del producto puede causar sobrecarga aguda de hierro. Se debería prestar particular atención en no tratar las anemias no ocasionadas por deficiencias de hierro con hierro sacarato para evitar una sobrecarga del catión. La sobredosis debe tratarse con medidas de apoyo y, cuando así se requiera, con un
quelante del hierro.

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

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 8474
DIRECTOR TECNICO

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: 4962-6666
Hospital A. Posadas: 4654-6648
En caso de sobredosis recordar que es antídoto de las sales de hierro la desferroxamina .

Presentación: 1 estuche que contiene 5 ampollas con 5 mL de solución.

Conservar entre 4 y 20ºC.

Protéjase de la luz. No congelar.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente
Certificado N° 46360

Director Técnico: Dr. Pedro Luis Rivero Segura, Bioquímico y Farmacéutico

Laboratorios
P. L. Rivero y Cía. S.A.
Av. Boyacá 419 - Buenos Aires – C 1406 BHG
Consultas, sugerencias
0800-222-7291
depcient@rivero.com.ar

Fecha de última revisión: 27 de Abril de 2020

P. L. RIVERO y CIA. S.A.
PEDRO LUIS RIVERO SEGURA
BIOQUIMICO Y FARMACEUTICO
MATRICULA 6474
DIRECTOR TECNICO

P. L. RIVERO y CIA. S. A.
VICTORIA RIVERO SEGURA
APODERADA

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2020-45739167-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 17 de Julio de 2020

Referencia: EX-2020-37691975 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.17 09:44:57 -03:00

Soledad Uran
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.07.17 09:44:57 -03:00