

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZEMCIFER SUSPENSIÓN ORAL 30 mg/5 mL****ZEMCIFER SUSPENSION****ASCORBATO FERROSO****Composición**

Cada 5 ml de suspensión contiene:

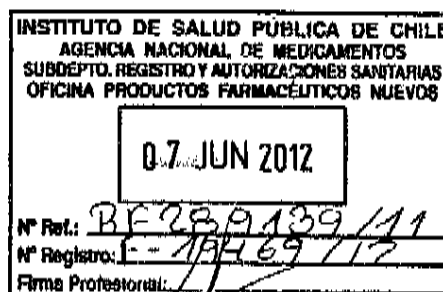
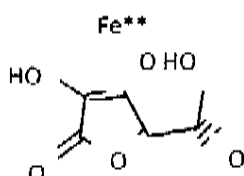
Ascorbato Ferroso 250 mg

(Equivalente a 30 mg de hierro elemental)

Excipientes: Propilenglicol, Metilparabeno, Propilparabeno, Cloruro de Sodio, Dióxido de Silicio Coloidal, Manitol, Sabor chocolate, Sabor frutas mixtas, Caramelo, Citrato de sodio, Hidróxido de sodio, Sucralosa, Agua purificada, Sorbitol solución, c.s.

a. Descripción del Ingrediente Activo:-**Nombre químico:** S (-)-2-[(2-Animoetoxi)-metil]-4-(2-clorofenil)-1,4-dihidro-6-metil-3,5-piridinacarboxílico ácido-3-etil-5-metil éster-besilato hemipentahidrato.**Fórmula Molecular** $C_{12}H_{14}FeO_{12}$ **Peso Molecular**

406.08

Estructura Química**b. Indicaciones****Anemia con deficiencia de hierro, en mayores de 6 años****c. Clasificación Terapéutica : Antianemico****d. Acción farmacológica -**

El hierro es absorbido en forma ferrosa más fácilmente que en forma férrica. Sólo una pequeña cantidad de hierro es absorbido con hierro férrico. El hierro ferroso es absorbido tres veces más que el hierro férrico. Una vez que el hierro ferroso de una dieta o administrado como sales ferrosas, entrar al ambiente alcalino del intestino delgado, es oxidado en hierro férrico. Esta oxidación plantea una consecuencia doble, una absorción reducida de hierro y la liberación de radicales libres durante el proceso de oxidación llevando a efectos adversos en el tracto gastrointestinal. La mayor porción de hierro en una dieta vegetariana está disponible en la forma de hierro no hemínico en forma férrica. Además, este hierro férrico está ligado de manera insoluble a proteínas, fitatos,

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZEMCIFER SUSPENSIÓN ORAL 30 mg/5 mL

oxalatos, fosfatos y carbonatos. Los fitatos, oxalatos y fosfatos, los cuales son una parte integral de los alimentos vegetarianos como pan y cereales, también oxidan el hierro ferroso hacia una forma férrica volviendo incluso mayormente no absorbible. Ha sido demostrado que el ácido ascórbico inhibe el efecto de los fitatos, fosfatos y oxalatos en la absorción de hierro.¹

Ha sido demostrado que el ácido ascórbico inhibe la conversión de hierro ferroso a hierro férrico; esto lleva a un aumento en la absorción de hierro. La fracción de ascorbato de la molécula mantiene el hierro en un estado ferroso, el cual es fácilmente reabsorbible, y esto apoya la incorporación de hierro en ferritina y hemínico. El ácido ascórbico también facilita la absorción de hierro mediante la formación de complejos solubles de hierro-ascorbato y mediante la inhibición de formación de complejos indisolubles de hierro. La inhibición de conversión de hierro ferroso en hierro férrico reduce la cantidad de radicales libres generados, por lo tanto, minimizando los efectos adversos GI. El propio ácido ascórbico es un antioxidante que puede atrapar los radicales libres generados. Por lo tanto, cualquier radical libre que sea generado, será eliminado por el antioxidante de ácido ascórbico. Más aún, el ácido ascórbico moviliza hierro desde el núcleo de la ferritina a los sitios de eritropoyesis, y al mismo tiempo inhibe la conversión de ferritina a hemosiderina, la cual no puede ser utilizada. De este modo, el ácido ascórbico mejora la utilización de hierro y previene una sobrecarga de hierro. La administración de hierro junto con las comidas no afectó la absorción desde el ascorbato-Fe (II). El ácido fólico también es requerido para la eritropoyesis.¹

El folato tiene un rol importante en la embriogénesis normal, particularmente en lo que involucra su apoyo a la división normal de células. Un estatus adecuado de folato ha sido unido con la reducción de riesgos de anomalía en el desarrollo temprano de embriogénesis y específicamente con el riesgo de malformaciones del cerebro embrionario y/o la médula espinal, referida de manera colectiva como defectos neurales.²

El ácido fólico es reducido a tetrahidrofolato, el cual es una coenzima para varios procesos metabólicos incluyendo la síntesis de nucleótidos de purinas y pirimidinas, y por consiguiente es muy importante en la síntesis del DNA. Incluso es más, se ha sugerido durante un largo tiempo que la deficiencia de ácido fólico sea la causa de defectos en el tubo neural en los infantes recién nacidos.³

El embarazo, sin embargo, genera una demanda de folato y puede reducir las reservas, aunque esto no está reflejado en los bajos niveles sanguíneos en las primeras etapas del embarazo. El requerimiento promedio de ingesta de folato se encuentra en el rango de 145 - 565 µg/día.³

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZEMCIFER SUSPENSIÓN ORAL 30 mg/5 mL****e. Farmacocinética:**

El hierro es absorbido por el borde en cepillos de las células epiteliales de las vellosidades del intestino, particularmente en el duodeno y en el yeyuno superior. Existe un mecanismo de retroalimentación que aumenta la absorción de hierro en personas que tienen deficiencia de hierro. En contraste, en las personas con una sobredosis de hierro, la absorción de hierro se pierde. El estado físico del hierro que entra el duodeno influye grandemente su absorción. En un pH fisiológico, el hierro ferroso es rápidamente oxidado a la forma férrica insoluble. El ácido gástrico disminuye el pH en el duodeno proximal, aumentando la solubilidad y absorción del hierro férrico.¹

El ascorbato y citrato aumentan la absorción de hierro en parte al actuar como quelatos débiles que ayudan a solubilizar el metal en el duodeno. El hierro es inmediatamente transferido desde estos compuestos hacia el revestimiento mucoso de las células.²

La biodisponibilidad del hierro en la forma de ascorbato ferroso fue evaluada en ratas. Los estudios fueron llevados a cabo en los animales intactos bajo condiciones basales y también cuando los requerimientos para este metal eran, ya sea, aumentados o disminuidos por almacenamientos de manipulación o actividad eritropoyética. El rango de transferencia desde el lumen hacia la sangre portal alcanzó un máximo con la sal a 30 minutos. Desde la sal, aparece el hierro rápidamente en la ferritina del duodeno pero no en la ferritina ileal, mientras que la transferrina mucosa aumenta bajo condiciones de absorción simulada, sugiriendo que esta proteína puede actuar como medio de transporte para este metal.³

El mecanismo a través del cual el hierro entra a las células mucosas que cubren el tracto gastrointestinal superior es desconocido. Se cree que la mayoría de las células en el resto del cuerpo adquieren hierro desde el plasma transferrino (un quelato hierro-proteico), vía receptores específicos de transferrina y endocitosis mediada por un receptor.¹

El folato en la forma de poliglutamil es hidrolizado para liberar folato a través de una conjugasa (r-L-glutamil carboxipeptidasa) presente en el epitelio del intestino delgado. El folato libre es absorbido activamente desde el intestino delgado superior.⁴ La absorción del ácido fólico es más eficiente en el duodeno proximal. Las enzimas en el epitelio intestinal son r-L- glutamil carboxipeptidasas. Hay dos actividades distintivas de conjugasa folato en los humanos, una en el borde en cepillo y la otra, que es lisosómica y está dentro de la célula. La absorción intestinal del poliglutamato es muy eficiente.⁵

En alguna etapa durante la absorción del folato libre, el folato libre parece ser reducido y metilado en metil-THF.⁴ El folato monoglutamil es absorbido principalmente por un sistema mediado por portadores, aunque puede haber un elemento de absorción pasiva. La absorción de folato puede ocurrir por mecanismos saturables y no saturables. Estudios de membrana vesicular han mostrado que el pH afecta tanto a los componentes

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZEMCIFER SUSPENSIÓN ORAL 30 mg/5 mL**

saturables como no saturables, probablemente por un intercambio de anión (iones de folato / hidroxilo). Un medioambiente ligeramente ácido en el lumen intestinal facilita la absorción. Una disposición intracelular subsecuente del folato absorbido incluye reducción, metilación y formilación. Esto puede influenciar el rango de liberación del ácido fólico absorbido.⁵ El ácido fólico es almacenado principalmente en el hígado, el cual contiene normalmente 5 – 15 mg/kg. Pequeñas cantidades son excretadas en heces y orina, pero se presume que cantidades adicionales son metabolizadas y algo se pierde en la descamación de células de la superficie del cuerpo.⁴

f. Mecanismo de acción:-

El hierro es absorbido en forma ferrosa más fácilmente que en forma férrica. Una vez que el hierro ferroso de una dieta o administrado como sales ferrosas, entran al medioambiente alcalino del intestino delgado, es oxidado en hierro férrico. Esta oxidación posee dos consecuencias, reduce la absorción de hierro y la liberación de radicales libres durante el proceso de oxidación que lleva a efectos adversos en el tracto gastrointestinal. La mayor porción de hierro en una dieta vegetariana está disponible en forma de hierro no hemínico en forma de férrica. Además, este hierro férrico está vinculado de forma insoluble con proteínas, fitatos, oxalatos, fosfatos y carbonatos. Fitatos, oxalatos y fosfatos, que son una parte integral de alimentos vegetarianos como pan y cereales, también oxidan el hierro ferroso en forma férrica volviéndolo aún menos absorbible. Se ha mostrado que el ácido ascórbico inhibe el efecto de fitatos, fosfatos y oxalatos en la absorción de hierro.¹

Se ha mostrado que el ácido ascórbico inhibe la conversión de hierro ferroso en férrico, esto lleva a un aumento en la absorción de hierro. La fracción de ascorbato de la molécula mantiene el hierro en un estado ferroso, el cual es fácilmente reabsorbible y esto soporta la incorporación de hierro en ferritina y hemo. El ácido ascórbico también facilita la absorción de hierro a través de la formación de complejos solubles de hierro-ascorbato y a través de la inhibición de la formación de complejos de hierro insolubles. La inhibición de conversión de hierro ferroso a férrico reduce la cantidad de radicales libres generados, minimizando por lo tanto los efectos adversos del GI. El ácido ascórbico en sí mismo es un antioxidante que puede atrapar los radicales libres generados. Por lo tanto, cualquier radical libre que sea generado, serán eliminados por el ácido ascórbico antioxidante. Más aún, el ácido ascórbico moviliza hierro desde el núcleo de la ferritina hacia los lugares de eritropoyesis y al mismo tiempo inhibe la conversión de ferritina en hemoderina, lo que no puede ser utilizado. De este modo el ácido ascórbico mejora la utilización de hierro y previene la sobrecarga de hierro. La administración de hierro junto con las comidas no afectó la absorción desde el Fe(II) – ascorbato.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZEMCIFER SUSPENSIÓN ORAL 30 mg/5 mL****g. Contra indicaciones:-**

Hipersensibilidad al hierro o a cualquiera de los componentes de la fórmula; hemocromatosis, hemosiderosis y anemias hemolíticas; pacientes recibiendo repetidamente transfusiones de sangre. Las preparaciones orales de hierro están contra indicadas cuando se usan de manera concomitante con terapia parental de hierro.

h. Precauciones y advertencias:-

Las preparaciones orales de hierro pueden agravar la existencia de úlcera péptica, enteritis regional y colitis ulcerosa. Cuando se dan antiácidos de manera concomitante se puede disminuir la absorción de hierro. Los compuestos ferrosos reducen la absorción de tetraciclinas, ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, sales de zinc y Penicilamina. Además puede reducir la absorción de entacapona y levodopa. La absorción de compuestos ferrosos puede ser reducida por el trisilicato de magnesio, zinc y tetraciclinas. Los compuestos ferrosos pueden reducir el efecto hipotensor de la metildopa. Las preparaciones de hierro deben ser mantenidas fuera del alcance de los niños. Envenenamiento agudo por hierro ocurre raramente en adultos, sin embargo se puede suceder si los niños tragan este medicamento. Antes de empezar el tratamiento, es importante excluir cualquier causa subyacente de anemia.

i. Interacción.-**Interacción de la Droga:**

Los compuestos de hierro tomados de manera oral pueden perjudicar la absorción de antibióticos con tetraciclina. Los antiácidos dados concomitantemente con compuesto de hierro pueden disminuir la absorción de hierro.

Se puede esperar que las pastillas de ascorbato ferroso reduzcan la absorción de preparaciones orales de hierro administradas concomitantemente.

Las siguientes Interacciones de la droga y/o problemas relacionados han sido seleccionadas sobre la base de su potencial significado clínico.

Nota: Combinaciones que contengan cualquiera de las siguientes, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con este suplemento de hierro.

1. Ácido acetohidroxámico (hierro, y posiblemente otros metales pesados, cuando se toman oralmente, son quelatados por el ácido acetohidroxámico; esto puede resultar en una absorción intestinal reducida de tanto el ácido acetohidroxámico y suplementos orales de hierro.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZEMCIFER SUSPENSIÓN ORAL 30 mg/5 mL

2. Alcohol (el uso simultaneo con hierro férrico por un periodo prolongado puede resultar en toxicidad debido a que la absorción y almacenamiento hepático del hierro son aumentados, especialmente si el uso del alcohol es alto).
3. Antiácidos o suplementos de calcio (carbonato o fosfato de calcio) o Café, o Huevos, o Alimentos, o medicamentos que contengan bicarbonatos, carbonatos, oxalatos, o fosfatos, o Leche, o Productos Lácteos, o Té que contengan ácido tánico, o Pan de Granos Enteros, o Cereales (que contengan ácido fítico) y fibras alimenticias (utilizadas simultáneamente con hierro puede disminuir la absorción de hierro debido a la formación de complejos menos solubles o insolubles; los suplementos de hierro no deben tomarse dentro de 1 hora antes o 2 horas después de la ingestión de cualquier de los mencionados anteriormente).
4. Cimetidina (la disminución en el ácido gástrico causado por la cimetidina puede disminuir la absorción de hierro no hemínico; el uso simultaneo con suplementos de hierro no es recomendado; los suplementos de hierro deben ser tomados al menos 2 horas antes o después la cimetidina).
5. Deferoxamina, y posiblemente otros agentes quelantes (quelantes de hierro y deferoxamina es usada en el tratamiento de sobredosis de hierro y otras condiciones de sobrecarga de hierro; el hierro puede ser necesario en pacientes que reciben otros agentes quelantes; sin embargo, debería ser dado al menos 2 horas después del agente quelante).
6. Dimercaprol (la administración simultanea de hierro medicinal con dimercaprol resulta en la formación de un complejo tóxico; si hay presencia de la deficiencia de hierro, su tratamiento debe ser postergado hasta que la terapia con dimercaprol haya sido discontinuado por al menos 24 horas; anemia severa por deficiencia de hierro que ocurra durante la terapia con dimercaprol debe ser manejada con transfusiones sanguíneas).
7. Etidronato (el uso simultaneo puede prevenir la absorción de etidronato oral; los pacientes deben ser advertidos sobre evitar usar suplementos de hierro dentro de las 2 horas que se ha usado etidronato).
8. Fluoroquinolonas (el hierro puede reducir la absorción de fluoroquinolonas por quelación, resultando en bajas concentraciones de fluoroquinolonas en suero y orina; fluoroquinolonas deben ser tomadas al menos 2 horas antes o 2 horas después de los suplementos de hierro).
9. Pancreatina o Pancrelipasa (el uso simultaneo de estos medicamentos con suplementos de hierro pueden disminuir la absorción de hierro).
10. Penicilamina o Trientina (el uso simultaneo con suplementos de hierro pueden disminuir los efectos terapéuticos de estos medicamentos; si es necesario, se puede administrar hierro en transcurros cortos, pero un periodo de 2 horas debe pasar entre la administración de Penicilamina o Trientina y hierro).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZEMCIFER SUSPENSIÓN ORAL 30 mg/5 mL**

11. Tetraciclinas, oral (el uso simultáneo con hierro reduce la capacidad de absorción y efectos terapéuticos resultantes de tetraciclinas orales, los pacientes deben ser advertidos sobre tomar suplementos de hierro 2 horas después de tetraciclina).
12. Suplementos de zinc, oral (se ha encontrado que grandes dosis de suplementos de hierro inhiben la absorción intestinal de zinc; esto puede ser un problema en individuos que estén tomando preparaciones comerciales de multivitamínicos y minerales o leche de infantes que tienen una alta proporción de hierro y zinc; sin embargo, la mayoría de las firmas en Estados Unidos han reformulado sus productos; los suplementos de zinc deben ser tomados al menos 2 horas después de los suplementos de hierro).

j. Administración y dosis -

Adultos: 5-10 ml a tomar 2-3 veces al día según el requerimiento del paciente y como sea indicado por el médico.

Niños (desde 6 años a 10 años): 3 a 6 miligramos de hierro elemental/kilo de peso/24 horas, dividido en \pm 2 a 3 tomas o según lo indique el médico

k. Presentación:-

~~150~~ X ml de suspensión son contenidos en una botella de Politereftalato de Etileno (PET) de color Ámbar, sellado con una tapa pilfer proof con etiqueta impresa, en estuche de cartulina impresa con ins

erto y dosificador.

l. Tratamiento de sobredosis:-

Envenenamiento por hierro es raro en los adultos pero puede resultar un envenenamiento severo agudo en niños por la ingestión de dosis que excedan 1gr. Los niveles de suero de hierro por sobre los 500 mcg/dl pueden ser tomados como evidencia presumible de envenenamiento; envenenamiento severo es usualmente asociado con niveles muy por sobre los 1000 mcg/dl. Los síntomas pueden ocurrir a los 30 minutos o pueden retrasarse varias horas. Los principales son aquellos de irritación gastrointestinal y necrosis con vómitos, diarrea, deposiciones negras, hematemesis, pulso rápido y débil, letargo, baja presión sanguínea, coma y señales de colapso circulatorio periférico. Puede haber un período de transición de aparente recuperación luego de 4 a 6 horas, seguido por una segunda crisis caracterizada por cianosis, edema pulmonar, colapso circulatorio, convulsiones, y después puede ocurrir un coma seguido por la muerte en 12 a 48 horas.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref.: RF289139/11

Reg. ISP N° F-19469/12

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZEMCIFER SUSPENSIÓN ORAL 30 mg/5 mL

~~Se debe dar inmediatamente leche o suero al vomito. Se debe alimentar con huevos y leche (para formar complejos de hierro-proteínas) hasta que sea posible~~

Se debe llevar al paciente a un centro asistencial para realizar un lavado gástrico con una solución al 1% de bicarbonato sódico (para convertir el hierro a una forma menos soluble). El lavado gástrico no debe ser realizado luego de la primera hora de la ingestión de hierro debido al peligro de perforación a causa de la necrosis gástrica. Si un agente de hierro-quelante tal como deferoxamina mesilato está disponible, éste debe ser utilizado. No se debe usar BAL (dlmercaprol) ya que puede formar un complejo tóxico. Puede ser necesario tomar medidas para combatir estados de shock, pérdida de sangre y fallas respiratorias.

Referencias:

1. Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, Kipps TJ & Seligsohn U. Williams Hematology, 6th edn., McGraw-Hill Medical Pub. 2001. Pg. 297-300.
2. Conrad ME & Umbreit JN. A concise review: Iron absorption - the mucin-mobilferrin-Integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. Am J Hematol. 1993 Jan; 42(1):67-73.
3. Johnson G & Jacobs P. Bioavailability and the mechanisms of intestinal absorption of iron from ferrous ascorbato and ferric polymaltose in experimental animals. Exp. Hematol. 1990 Nov; 18(10):1064-9.
4. R. Passmore & MA Eastwood. Human Nutrition & Dietetics. 8th edn; 1986 pg. 162.
5. Martin Eastwood. Principles of Human Nutrition, 1st edn, 1997, pg. 218,219.
6. The Vitamins - Fundamental Aspects in Nutrition and Health; 2nd Edn; Edt. Combs GF Jr. Pub. Academic Press; 1988. Pg. 394 - 395.
7. Eastwood M. Principles of Human Nutrition; 1st edn, 1997, pg. 220.
8. www.drugs.com - Suplementos de hierro

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**