

## **MONOGRAPHIE DU PRODUIT**

**PrINFUFER**

**Injection de fer dextran USP**

**50 mg de fer élémentaire/mL**

**Hématinique - Supplément de fer**

Sandoz Canada Inc.  
145, Jules-Léger  
Boucherville, QC, Canada  
J4B 7K8

Date de révision : 20 décembre 2012

N° de contrôle : 158889

**Pr Infufer**  
**(Injection de fer dextran USP)**  
**50 mg de fer élémentaire/mL**

## **CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE**

Hémathinétique - Supplément de fer

### **Mises en garde et précautions**

- Des réactions d'hypersensibilité graves, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes mettant la vie en danger et fatales ont été signalées chez des patients recevant des produits à base de fer par voie intraveineuse, y compris Infufer (voir MISES EN GARDE et EFFETS INDÉSIRABLES ci-dessous).
- Infufer doit être administré uniquement lorsque le personnel et les traitements pour les réactions anaphylactiques et les autres réactions d'hypersensibilité sont immédiatement disponibles (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION ci-dessous).

## **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

Après injection intramusculaire, le fer dextran est absorbé depuis le site d'injection dans les capillaires et le système lymphatique. Le fer dextran en circulation est dissocié par le système réticulo-endothélial. Le fer ferrique est transporté par la transferrine et incorporé dans l'hémoglobine et les sites de stockage. Seules des traces de fer dextran non métabolisé sont excrétées dans l'urine, la bile ou les matières fécales. Le médicament est éliminé de manière négligeable par hémodialyse. La majeure partie de l'injection intramusculaire de fer dextran est absorbée dans les 72 heures, le reste étant absorbé au cours d'une période de trois à quatre semaines.

La demi-vie de fer dextran administré par voie intraveineuse [<sup>59</sup>Fe] à des sujets présentant un déficit ferrique a varié de 5 à plus de 20 heures; ces valeurs ne représentent, toutefois, pas la perte de fer de l'organisme, et on doit éviter l'accumulation de fer jusqu'à des niveaux éventuellement toxiques.

Le statut ferrique suite à l'administration d'Infufer (injection de fer dextran USP) par perfusion intraveineuse a été évalué chez huit patients d'hémodialyse chronique (3 femmes, 5 hommes; âge moyen 54 ± 9,9 ans) ne recevant pas de traitement parentéral de fer ou d'érythropoïétine humaine recombinante au cours des 8 semaines précédentes. Infufer a été administré à des doses de 100 mg diluées en 100 mL de NaCl 0,9 % durant la dernière heure de sessions successives de dialyse (habituellement 2 à 3 sessions par semaine) jusqu'à ce que la dose totale soit atteinte (dose totale

moyenne de  $950 \pm 220$  mg). Une dose d'essai initiale de 25 mg a été administrée au cours d'une période de 5 minutes, le patient a été observé pendant 15 minutes à la recherche d'anaphylaxie, et la dose restante de 75 mg a été administrée au cours d'une période d'une heure. Infufer a augmenté le statut ferrique chez ces patients d'hémodialyse chronique. Les valeurs de saturation de ferritine et de transferrine plasmatiques ont augmenté sensiblement au premier point d'évaluation. Les valeurs de ferritine plasmatique sont demeurées élevées pendant au moins 4 semaines après l'administration complète, tandis que les valeurs de saturation de transferrine sont demeurées élevées seulement durant la période d'administration d'Infufer. L'hémoglobine (Hb) et l'hématocrite avaient tendance à augmenter, avec des concentrations 4 semaines après l'administration complète sensiblement plus élevées qu'au moment de l'administration de la demi-dose d'Infufer. L'accroissement supérieur de Hb a été observé chez les patients avec une ferritine de référence de  $<100$  mcg/L par rapport à des valeurs de ferritine de  $>100$  mcg/L. Par conséquent, la présence d'une saturation de transferrine de  $<20$  % aussi bien que de ferritine plasmatique de  $<100$  mcg/L peut permettre de mieux identifier les patients d'hémodialyse qui répondront souvent au fer parentéral avec un accroissement de Hb.

Le statut ferrique suite à l'administration d'Infufer par perfusion intraveineuse a été évalué chez 14 patients d'hémodialyse traités par r-HuEPO (érythropoïétine humaine recombinante) qui ont complété l'étude (3 femmes, 11 hommes; âge moyen  $59 \pm 5,2$  ans; dose moyenne de r-HuEPO par semaine  $11.429 \pm 2.142$  unités) n'ayant reçu aucun traitement parentéral de fer au cours des 12 mois précédents. Infufer a été administré à des doses de 100 mg diluées dans 100 mL de NaCl 0,9 % durant la dernière demi-heure d'hémodialyse. Les doses ont été administrées une fois par semaine pendant dix semaines consécutives, pour une dose totale de 1000 mg. Une dose d'essai initiale de 25 mg a été administrée et le patient observé pendant une heure à la recherche d'anaphylaxie. Infufer a eu des répercussions significatives sur les concentrations de ferritine, ce qui atteste des réserves de fer du patient. Des hausses significatives de saturation de fer et de transferrine sériques ont été observées, avec un pic à 8 semaines suivant le début du traitement à base de fer dextran. Ces changements ne se sont pas traduits par un accroissement des niveaux d'hémoglobine. Chez les patients prenant concurremment r-HuEPO, vingt pour cent (20 %) de ceux inscrits (5/25) ont subi une réaction indésirable au fer dextran. Une hypertension a été observée chez 2 patients (un 3 heures après la dose d'essai, l'autre durant la seconde dose lors de la deuxième semaine). En outre, un patient a eu une réponse anaphylactique à la dose d'essai. Enfin, chez les 5 patients qui ont fait l'expérience de réactions indésirables, les effets suivants ont été observés : étourdissements, maux de tête, évanouissement, inconscience, détresse, palpitations, accroissement de la fréquence cardiaque et du flux sanguin, hypotension, douleur thoracique, bouffées congestives, cyanose, diarrhée, crampes dans les membres, essoufflement, urticaire et démangeaisons.

## **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

Infufer (injection de fer dextran USP) est indiqué pour le traitement de patients présentant un déficit ferrique documenté chez qui l'administration orale est insatisfaisante ou impossible. Il peut être administré par injection intramusculaire ou par perfusion intraveineuse.

**La perfusion intraveineuse doit être limitée au traitement hospitalier de patients chez qui la voie intramusculaire ou d'autres formes de traitement ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles.**

## **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité au produit. Toutes les anémies non associées à un déficit ferrique.

Infufer ne doit pas être utilisé durant la phase aiguë d'une maladie rénale infectieuse, ne doit pas être administré par voie intraveineuse aux patients présentant des antécédents d'asthme, et il ne doit pas être administré concurremment avec des préparations orales de fer.

## **MISES EN GARDE**

**L'ADMINISTRATION PARENTÉRALE DE COMPLEXES DE FER ET DE GLUCIDES A PROVOQUÉ DES RÉACTIONS DE TYPE ANAPHYLACTIQUE. ON A SIGNALÉ DES DÉCÈS EN ASSOCIATION AVEC UNE TELLE ADMINISTRATION. INFUFER NE DOIT DONC ÊTRE UTILISÉ QUE POUR LES PATIENTS CHEZ QUI LES INDICATIONS ONT ÉTÉ ÉTABLIES CLAIREMENT ET LES ANALYSES DE LABORATOIRE CONFIRMENT UN ÉTAT DE DÉFICIT FERRIQUE NE RÉPONDANT PAS À UN TRAITEMENT ORAL DE FER. CESSER IMMÉDIATEMENT LA PRISE D'INFUFER EN CAS DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ OU DE SIGNES D'INTOLÉRANCE. SURVEILLER LES PATIENTS POUR DES SIGNES ET DES SYMPTÔMES D'HYPERSENSIBILITÉ PENDANT ET APRÈS L'ADMINISTRATION D'INFUFER PENDANT AU MOINS 30 MINUTES À 1 HEURE (VOIR POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). ADMINISTRER INFUFER SEULEMENT LORSQUE LE PERSONNEL ET L'ÉQUIPEMENT DE RÉANIMATION SONT IMMÉDIATEMENT DISPONIBLES POUR LE TRAITEMENT DES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ GRAVES.**

**De fortes doses intraveineuses, telles que celles utilisées avec des perfusions de dose totale, ont été associées à une incidence accrue d'effets indésirables. Les effets indésirables sont souvent retardés (1 à 2 jours) et ils comprennent un ou plusieurs des symptômes suivants : arthralgie, maux de dos, frissons, étourdissements, fièvre modérée à forte, maux de tête, malaise, myalgie, nausée et vomissement. Le début survient habituellement 24 à 48 heures après l'administration, et les symptômes disparaissent généralement en 3 à 4 jours. Des symptômes similaires signalés suite à l'administration intramusculaire se résorbent habituellement en 3 à 7 jours. L'estimation du risque/bienfait doit prendre en compte le potentiel d'une réaction retardée.**

L'injection de fer dextran doit être utilisée avec une prudence extrême chez les patients présentant une atteinte grave de la fonction hépatique.

L'injection de fer dextran ne doit pas être utilisée durant la phase aiguë d'une maladie rénale infectieuse.

Les réactions indésirables subies suite à l'administration d'une injection de fer dextran peuvent exacerber les complications cardiovasculaires de patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire préexistante.

Les études animales ont démontré un risque de carcinogenèse associé à l'injection intramusculaire de complexes de fer-glucides. Des sarcomes ont été provoqués lorsque de fortes doses ont été administrées aux rongeurs, ou lorsque de faibles doses ont été injectées à répétition dans le même site chez les rongeurs et les lapins.

La longue période latente entre l'injection d'un cancérigène éventuel et le développement d'une tumeur ne permet pas de mesurer avec exactitude le risque chez l'homme. On a, toutefois, signalé dans la littérature plusieurs cas de tumeurs au site d'injection chez des humains ayant précédemment reçu des injections intramusculaires de fer dextran.

## **PRÉCAUTIONS**

Tous les patients doivent recevoir une dose-test avant de recevoir leur première dose thérapeutique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Un traitement injustifié par fer parentéral causera un stockage excessif de fer et une éventuelle hémosidérose exogène qui en résulterait. Cette surcharge de fer est particulièrement susceptible de se produire chez les patients avec hémoglobinopathies et autres anémies réfractaires qui pourraient être diagnostiquées par erreur comme des anémies ferriprives.

L'injection de fer dextran doit être utilisée soigneusement chez les personnes présentant des antécédents d'allergies significatives et/ou d'asthme.

Des réactions anaphylactiques et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été signalées après l'administration de doses-test sans incident ainsi que de doses thérapeutiques de fer dextran pour injection. L'administration de doses-test subséquentes doit par conséquent être envisagée au cours du traitement. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

De l'épinéphrine doit être immédiatement disponible en cas de réactions d'hypersensibilité aiguës. La dose habituelle d'épinéphrine est de 0,5 mL d'une solution 1/1000, par injection sous-cutanée ou intramusculaire. Remarque : Les patients prenant des bêta-bloquants peuvent ne pas répondre adéquatement à l'épinéphrine, et ils peuvent avoir besoin d'isoprénaline ou de bêta-agonistes similaires.

Les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde peuvent présenter une exacerbation aiguë de douleur articulaire et d'enflure suite à l'administration d'une injection de fer dextran.

En Nouvelle-Zélande, on a fait rapport de cas associant l'utilisation de fer dextran intramusculaire chez les nouveau-nés à une incidence accrue de septicémie à Gram négatif, principalement en raison de *E. coli*.

**Informations destinées aux patients :** Les patients doivent être avisés des réactions indésirables éventuelles associées à l'utilisation d'injection de fer dextran (voir RÉACTIONS INDÉSIRABLES.)

**Interactions médicamenteuse/analyses de laboratoire :** On a signalé que de fortes doses de fer dextran (5 mL ou plus) donnaient une coloration brune au sérum tiré d'un échantillon sanguin prélevé 4 heures après l'administration. L'injection de fer dextran peut causer des valeurs faussement élevées de bilirubine sérique et des valeurs faussement réduites de calcium sérique.

Les déterminations de fer sérique par essais colorimétriques peuvent ne pas être significatives pendant une période de trois semaines suivant l'administration de fer dextran.

La ferritine sérique atteint un sommet sept à neuf jours après une dose intraveineuse et elle retourne lentement à la valeur de référence après environ trois semaines.

L'examen de la moelle osseuse pour la détermination des réserves ferriques peut ne pas être significatif pendant des périodes prolongées suite au traitement par injection de fer dextran parce que du fer dextran résiduel peut demeurer dans les cellules réticulo-endothéliales.

On a signalé que des scintigraphies osseuses faisant appel au <sup>99m</sup>Tc-diphosphonate montrent une zone dense, sous forme de croissant, d'activité dans les fesses, suivant le contour de la crête iliaque, 1 à 6 jours après des injections intramusculaires de fer dextran.

On a signalé que des scintigraphies osseuses pratiquées à l'aide d'agents ostéotropes marqués au <sup>99m</sup>Tc, en présence de fortes concentrations de ferritine sérique ou suite à des perfusions de fer dextran, montrent une réduction de la capture osseuse, une activité rénale marquée, et une accumulation accrue dans les pools sanguins et les tissus mous.

**Utilisation durant la grossesse :** Le fer dextran s'est avéré être tératogène et embryocide chez les souris, rats, lapins, chiens et singes non anémiques lorsqu'administré à des doses qui sont environ le triple de la dose humaine maximale. Aucun effet indésirable uniforme n'a été observé sur le fœtus de souris, rates, lapines, chiennes, et guenons à des doses de 50 mg de fer/kg ou moins. Une toxicité fœtale et maternelle a été signalée chez des guenons à une dose intraveineuse totale de 90 mg de fer/kg au cours d'une période de 14 jours. Des effets similaires ont été observés chez les souris et les rates après l'administration d'une dose individuelle de 125 mg de fer/kg. Des anomalies du fœtus de rates et de chiennes ont été observées à des doses de 250 mg de fer/kg et plus. Les animaux utilisés pour ces tests ne présentaient aucun déficit ferrique. Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. **L'injection de fer dextran doit être utilisée chez les femmes enceintes seulement si le bienfait éventuel justifie le risque éventuel pour le fœtus.**

**Transfert placentaire :** Différentes études animales ont démontré un transfert placentaire de complexe de fer dextran, et des études portant sur des femmes enceintes ont montré des résultats inconcluants.

Il semble qu'une certaine partie du fer atteint le fœtus, mais la forme sous laquelle il traverse le placenta n'est pas claire.

**Utilisation chez les mères qui allaitent :** On doit faire preuve de prudence dans l'administration d'Infufer à une femme qui allaite. Des traces de fer dextran non métabolisé sont excrétées dans le lait maternel.

**Utilisation pédiatrique : Non recommandé pour usage chez les nourrissons âgés de moins de 4 mois** (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

## **RÉACTIONS INDÉSIRABLES**

**Graves/fatales :** Des réactions anaphylactiques à l'injection de fer dextran, y compris une anaphylaxie fatale, ont été signalées. Ces réactions, qui surviennent le plus souvent au cours des quelques premières minutes de l'administration, se caractérisent généralement par le début soudain de difficulté respiratoire et/ou le collapsus cardiovasculaire.

On a estimé à un pourcentage variant entre 0,1 et 0,6 % l'incidence de ces réactions d'hypersensibilité aiguës. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, ayant trait à la disponibilité immédiate d'épinéphrine.) On doit arrêter **immédiatement** l'administration en présence de signes d'une réaction anaphylactoïde.

**FAIBLES/MODÉRÉES :** Des réactions retardées peuvent survenir (voir **AVERTISSEMENTS**). Dans un programme de surveillance de 1260 patients traités par perfusion de dose totale d'injection de fer dextran, le taux global de réaction était de 29,8 %, avec 14,3 % de réactions immédiates survenant le jour de la perfusion et 17,7 % de réactions retardées survenant les jours ultérieurs; 2,1 % des patients ont fait l'expérience de réactions à la fois immédiates et retardées. (Des réactions graves ont été observées chez 5,3 % des patients.)

**Cardiovasculaires :** Douleur thoracique, oppression thoracique, choc, hypotension, hypertension, tachycardie, bouffées congestives, arythmies. (Des bouffées congestives et une hypotension peuvent survenir sous l'effet d'une administration intraveineuse trop rapide.)

**Dermatologiques :** Urticaire, prurit, purpura, éruption cutanée.

**Gastrointestinales :** Douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée.

**Hématologiques/lymphatiques :** Leucocytose/lymphadénopathie.

**Système musculosquelettique/tissus mous :** Arthralgie, arthrite (peut représenter une réactivation chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde quiescente, voir **PRÉCAUTIONS**), myalgie; maux de tête; abcès stérile, atrophie/fibrose (site d'injection intramusculaire); peau brune et/ou décoloration des tissus sous-jacents (taches), sensibilité ou douleur aux sites d'injection intramusculaire ou à proximité; cellulite; enflure; inflammation; phlébite locale au site d'injection intraveineuse ou à proximité.

**Neurologiques :** Convulsions, crises, syncope, maux de tête, faiblesse, absence de réponse, paresthésie, épisodes fébriles, frissons, étourdissements, désorientation, engourdissement.

**Respiratoires :** Arrêt respiratoire, dyspnée, bronchospasme.

**Urologiques :** Hématurie.

**Réactions retardées :** Arthralgie, maux de dos, frissons, étourdissements, fièvre, maux de tête, malaise, myalgie, nausée, vomissement (voir MISES EN GARDE).

**Diverses :** Épisodes fébriles, sueurs, frissons, malaise, goût altéré.

#### **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345;
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
  - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
  - par la poste au: Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet).

*REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

## **SURDOSAGE**

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il est improbable qu'un surdosage par injection de fer dextran provoque des réactions indésirables aiguës. Les doses excessives au-delà des exigences du rétablissement de l'hémoglobine et du regarnissage des réserves de fer peuvent provoquer une hémosidérose. La surveillance périodique

des concentrations de ferritine sérique peut aider à reconnaître une accumulation indésirable de fer dans des conditions médicales concurrentes telles que l'insuffisance rénale chronique, la maladie de Hodgkin et la polyarthrite rhumatoïde.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**On doit cesser le fer oral avant l'administration d'Infufer (injection de fer dextran USP).**

### **Posologie**

La posologie est calculée spécifiquement pour chaque patient selon le poids corporel, l'âge, le sexe et le degré d'anémie, à l'aide d'un tableau posologique ou d'une formule adéquate. Infufer est préférablement administré par voie intramusculaire, sauf s'il existe des raisons valables pour l'administration intraveineuse. La perfusion intraveineuse d'Infufer doit se faire uniquement en milieu hospitalier.

**Déterminations de la posologie chez les patients souffrant d'anémie ferriprive :** La détermination hématologique périodique de l'hémoglobine et de l'hématocrite doit être utilisée comme guide pour la surveillance de la réponse hématologique. Étant donné que le stockage de fer peut être en retard derrière l'apparence d'une morphologie sanguine normale, d'autres tests, tels que le fer sérique, la capacité totale de fixation du fer, la ferritine sérique et le pourcentage de saturation de transferrine, peuvent être nécessaires pour détecter et surveiller le déficit ferrique du patient.

Le compte réticulocytaire devrait augmenter quelques jours suivant l'administration de fer dextran.

Les concentrations de ferritine sérique peuvent ne pas être en corrélation avec les réserves corporelles de fer chez les patients sur dialyse rénale chronique qui reçoivent également le complexe de fer dextran.

Bien qu'il y ait des variations significatives dans la constitution corporelle et la distribution pondérale entre les hommes et les femmes, le tableau et la formule ci-joints permettent d'estimer commodément le fer total requis. Ce besoin en fer total fait état de la quantité de fer nécessaire au rétablissement de la concentration d'hémoglobine à des niveaux normaux ou près de la normale plus une allocation supplémentaire pour regarnir adéquatement les réserves de fer chez la plupart des personnes présentant des niveaux modérément ou grandement réduits d'hémoglobine. Il ne faut pas oublier que l'anémie ferriprive ne se manifestera pas tant qu'essentiellement toutes les réserves en fer n'auront pas été épuisées. Le traitement doit donc viser non seulement à rétablir l'hémoglobine mais aussi à regarnir les réserves en fer.

**Les facteurs contribuant à la formule sont les suivants :**

$$\frac{\text{mg de fer sanguin}}{\text{lb de poids corporel}} = \frac{\text{mL de sang}}{\text{lb de poids corporel}} \times \frac{\text{g d'hémoglobine}}{\text{mL de sang}} \times \frac{\text{mg de fer}}{\text{g d'hémoglobine}}$$

- a) Volume sanguin ..... 65 mL/kg de poids corporel
- b) Hémoglobine normale (hommes et femmes)
  - plus de 15 kg (33 lb) ..... 14,8 g/100 mL
  - 15 kg (33 lb) ou moins ..... 12 g/100 mL
- c) Teneur en fer de l'hémoglobine ..... 0,34 %
- d) Déficit d'hémoglobine
- e) Poids

Sur la base des facteurs ci-dessus, les personnes ayant des niveaux normaux d'hémoglobine auront environ 33 mg de fer sanguin par kilogramme de poids corporel (15 mg/lb).

**Remarque :** La formule et le tableau joints s'appliquent aux déterminations posologiques uniquement chez les patients souffrant d'anémie ferriprive; ils ne doivent pas être utilisés pour la détermination posologique chez les patients nécessitant un remplacement de fer à la suite d'une perte de sang.

**Tableau 1 : Besoin total en Infufer pour le rétablissement de l'hémoglobine et le remplacement des réserves de fer**

Patient Poids corporel maigre		Besoin en millilitres d'Infufer sur la base d'une hémoglobine observée de :							
kg	lb	3 g/dL	4 g/dL	5 g/dL	6 g/dL	7 g/dL	8 g/dL	9 g/dL	10 g/dL
5	11	3	3	3	3	2	2	2	2
10	22	7	6	6	5	5	4	4	3
15	33	10	9	9	8	7	7	6	5
20	44	16	15	14	13	12	11	10	9
25	55	20	18	17	16	15	14	13	12
30	66	23	22	21	19	18	17	15	14
35	77	27	26	24	23	21	20	18	17
40	88	31	29	28	26	24	22	21	19
45	99	35	33	31	29	27	25	23	21
50	110	39	37	35	32	30	28	26	24
55	121	43	41	38	36	33	31	28	26
60	132	47	44	42	39	36	34	31	28
65	143	51	48	45	42	39	36	34	31
70	154	55	52	49	45	42	39	36	33
75	165	59	55	52	49	45	42	39	35
80	176	63	59	55	52	48	45	41	38
85	187	66	63	59	55	51	48	44	40
90	198	70	66	62	58	54	50	46	42
95	209	74	70	66	62	57	53	49	45
100	220	78	74	69	65	60	56	52	47
105	231	82	77	73	68	63	59	54	50
110	242	86	81	76	71	67	62	57	52

<b>Patient Poids corporel maigre</b>		<b>Besoin en millilitres d'Infufer sur la base d'une hémoglobine observée de :</b>							
kg	lb	3 g/dL	4 g/dL	5 g/dL	6 g/dL	7 g/dL	8 g/dL	9 g/dL	10 g/dL
115	253	90	85	80	75	70	64	59	54
120	264	94	88	83	78	73	67	62	57

\* Les valeurs du tableau ont été calculées sur la base d'une hémoglobine adulte normale de 14,8 g/dL pour des poids corporels de plus de 15 kg (33 lb) et d'une hémoglobine de 12 g/dL pour des poids corporels inférieurs ou égaux à 15 kg (33 lb).

La quantité totale d'Infufer en mL requise pour traiter l'anémie et regarnir les réserves de fer peut être établie approximativement comme suit :

**Pour les adultes et les enfants de plus de 15 kg (33 lb) :** Voir Tableau 1.

On peut également calculer la dose totale comme suit :

Dose (mL) = 0,0442 (Hb désirée – Hb observée) x PCM + (0,26 x PCM)

Sur la base de : Hb désirée = Hb cible en g/dL.

Hb observée = niveau actuel d'hémoglobine du patient en g/dL.

PCM = poids corporel maigre en kg. On doit utiliser le poids corporel maigre (ou le poids corporel réel s'il est inférieur au poids corporel maigre) du patient pour déterminer la posologie.

Pour convertir le poids du patient de livres à kg :

poids du patient en livres/2,2 = poids en kg.

Pour les hommes : PCM = 50 kg + 2,3 kg pour chaque pouce de taille du patient de plus de 5 pieds.

Pour les femmes : PCM = 45,5 kg + 2,3 kg pour chaque pouce de taille du patient de plus de 5 pieds.

**Enfants 5 à 15 kg (11 à 33 lb) :** Voir Tableau 1.

Infufer ne doit normalement pas être donné dans les quatre premiers mois de la vie. (Voir PRÉCAUTIONS, Utilisation pédiatrique.)

La dose totale peut également être calculée comme suit :

Dose (mL) = 0,0442 (Hb désirée – Hb observée) x P + (0,26 x P)

Sur la base de : Hb désirée = Hb cible en g/dL. (L'Hb normale pour des enfants de 15 kg ou moins est de 12 g/dL.)

Hb observée = niveau actuel d'hémoglobine du patient en g/dL.

P = poids en kg

Pour convertir le poids du patient de livres à kg :

poids du patient en livres/2,2 = poids en kg.

**Remplacement de fer pour perte sanguine :** Certaines personnes subissent des pertes de sang sur une base intermittente ou répétitive. Ces pertes de sang peuvent survenir périodiquement chez les patients avec diathèses hémorragiques (télangiectasie familiale, hémophilie, saignement gastrointestinal) et sur une base répétitive par suite de procédures telles que l'hémodialyse rénale.

La thérapie ferrique chez ces patients doit viser le remplacement de la quantité équivalente de fer

représentée dans le sang perdu. **Le tableau et la formule présentés sous anémie ferriprive NE S'APPLIQUENT PAS aux valeurs de simple remplacement ferrique.**

Les estimations quantitatives de la perte de sang périodique d'une personne et l'hématocrite durant l'épisode de saignement fournissent une méthode commode pour calculer la dose de fer nécessaire.

La formule indiquée ci-après repose sur l'approximation que 1 mL de globules rouges normocytaires, normochromes contiennent 1 mg de fer élémentaire :

Fer de remplacement (en mg) = Perte de sang (en mL) x hématocrite

Exemple : Perte de sang de 500 mL avec 20 % d'hématocrite

Fer de remplacement =  $500 \times 0,20 = 100$  mg

Dose d'Infufer =  $\frac{100 \text{ mg}}{50 \text{ mg/mL}} = 2$  mL

### Administration

La quantité totale d'Infufer (injection de fer dextran USP) requise pour le traitement de l'anémie ferriprive ou le remplacement de fer pour perte sanguine est déterminée depuis le tableau ou la formule appropriée (voir POSOLOGIE).

Des réactions anaphylactiques et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été signalées après l'administration de doses-test sans incident ainsi que de doses thérapeutiques de fer dextran pour injection. L'administration de doses-tests subséquentes doit par conséquent être envisagée au cours du traitement (voir PRÉCAUTIONS).

### Injection intramusculaire

**Avant de recevoir leur première dose thérapeutique, tous les patients doivent recevoir une dose d'essai intramusculaire de 0,5 mL progressivement.** La dose d'essai doit être administrée dans le même site d'essai recommandé et par la même technique que ce qui est décrit dans le dernier paragraphe de cette section. Bien que les réactions anaphylactiques suite à l'administration de fer dextran soient habituellement évidentes en quelques minutes ou plus tôt, il est recommandé de laisser passer au moins une heure ou plus avant de donner le reste de la dose thérapeutique initiale.

Si aucune réaction indésirable n'est observée, Infufer peut être administré selon le schéma suivant jusqu'à ce que la quantité totale calculée requise ait été atteinte. La dose de chaque jour ne doit habituellement pas dépasser 0,5 mL (25 mg de fer) pour les nourrissons de moins de 5 kg (11 lb); 1,0 mL (50 mg de fer) pour les enfants de moins de 10 kg (22 lb); et 2,0 mL (100 mg de fer) pour les autres patients. Il est recommandé que la **série d'injections soit administrée de façon graduelle en commençant par une dose d'essai de 0,5 mL (25 mg de fer élémentaire)**, 1,0 mL, puis 2,0 mL, tandis que le patient est sous surveillance étroite afin que les réactions indésirables soient détectées. Ces injections doivent être administrées progressivement. Surveiller le patient pour l'apparition de signes et de symptômes d'hypersensibilité pendant au moins 30 minutes et jusqu'à ce que son état soit cliniquement stable après l'injection. Si le patient est modérément

actif, des injections peuvent être données chaque jour en alternance dans chaque fesse. Chez les patients inactifs ou confinés au lit, la fréquence des injections doit être réduite à une ou deux par semaine.

**L'injection intramusculaire profonde** dans le quadrant supérieur externe de la fesse, en utilisant la technique d'injection en Z (avec déplacement de la peau latéralement avant l'injection) assure l'absorption et aidera à éviter de tacher la peau. Une aiguille de 5 cm est recommandée pour l'adulte de taille moyenne.

**La voie intramusculaire d'administration doit être utilisée sauf s'il existe des motifs valables pour l'administration intraveineuse.**

### **Perfusion intraveineuse**

**Avant de recevoir leur première dose thérapeutique, tous les patients doivent recevoir une dose d'essai de 0,5 mL (équivalent à 25 mg de fer élémentaire) par perfusion intraveineuse administrée lentement au cours d'au moins 5 minutes à un taux ne dépassant pas 5 gouttes par minute.** Si la dose d'essai est bien tolérée, le taux de perfusion peut être augmenté progressivement à 45 jusqu'à 60 gouttes par minute (3 à 4 mL par minute).

Les réactions anaphylactoïdes sont habituellement évidentes en quelques minutes. **Si à quelque moment que ce soit durant l'administration intraveineuse, des signes d'une intolérance ou d'une réaction d'hypersensibilité sont détectés, l'administration doit être arrêtée immédiatement.** Du matériel de réanimation doit être disponible, et les réactions doivent être traitées à l'aide de 0,5 mL d'épinéphrine aqueuse 1/1000 donnée par voie sous-cutanée avec des mesures générales de soutien, suivie d'antihistaminiques et/ou de corticostéroïdes oraux ou parentéraux. (Voir PRÉCAUTIONS.)

**Infufer peut être administré en grands volumes *par* la technique de perfusion de dose totale, pour le traitement hospitalier de patients pour qui la voie intramusculaire ou d'autres formes de traitement ne conviennent pas ou ne sont pas disponibles.**

La voie intraveineuse ne doit pas être utilisée pour des patients présentant des antécédents d'asthme. Si la voie intraveineuse est jugée nécessaire pour les patients présentant des antécédents d'allergie, une couverture efficace en antihistaminiques doit être donnée avant l'administration de fer dextran.

**Technique de perfusion de dose totale :** La quantité totale d'Infufer calculé requis est ajoutée aseptiquement immédiatement avant usage au volume requis, habituellement 500 mL de NaCl 0,9 % stérile ou solution de Dextrose 5 %. L'utilisation de la solution de Dextrose 5 % a été associée à une incidence accrue de douleur locale et de phlébite.

**Une dose d'essai de 25 mg de fer élémentaire doit être administrée lentement au cours de 5**

minutes à un taux de perfusion ne dépassant pas 5 gouttes par minute. Si aucune réaction d'hypersensibilité ne survient suite à une période d'observation d'au moins 1 heure, le reste de la dose peut être perfusé au cours d'une à trois heures ou au cours d'une période aussi longue que six à huit heures à un taux de perfusion de 3 à 4 mL par minute. La veine doit alors être rincée avec environ 10 mL de solution saline. Les patients doivent être sous surveillance étroite pendant la perfusion et pendant au moins 1 heure après la fin de celle-ci.

**La voie intramusculaire d'administration doit être utilisée sauf s'il existe des motifs valables pour l'administration intraveineuse.**

**Préparation de solutions de perfusion :** Pour la perfusion IV avec dilution, Infufer peut être dilué dans du NaCl 0,9 % ou Dextrose 5 %. Les préparations diluées sont chimiquement stables pendant 24 heures à température ambiante.

Les solutions d'Infufer dans une solution de Dextrose 5 % ne doivent pas être autoclavées car ceci pourrait causer une précipitation. On ne doit pas ajouter d'autres agents aux perfusions de fer dextran, de même qu'on ne doit pas ajouter Infufer au sang pour transfusion.

Il a été signalé que le fer dextran est incompatible avec l'oxytétracycline et le sodium de sulfadiazine dans la perfusion intraveineuse.

**Tableau 2 : Préparation de solutions de perfusion**

	Quantité d'Infufer	Quantité de diluant*
<b>Perfusion de la dose totale</b>	Dose calculée totale	500 mL
<b>Perfusion après hémodialyse</b>	2 mL (100 mg de fer)	100 mL

\* Le diluant peut être une solution stérile de NaCl 0,9 % ou de Dextrose 5 %. Il convient de remarquer que la solution de Dextrose 5 % a été associée à une incidence accrue de douleur locale et de phlébite.

**Remarque :** Ne pas mélanger Infufer avec d'autres médicaments ni ajouter aux solutions de nutrition parentérale pour perfusion intraveineuse.

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement afin de déceler la présence de particules et de décoloration avant l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

### **Perfusion suite à une procédure d'hémodialyse**

**On peut administrer aux patients d'hémodialyse chronique qui développent une anémie le produit Infufer à des doses de 100 mg diluées dans 100 mL de NaCl 0,9 % durant la dernière heure de sessions successives de dialyse jusqu'à ce que la dose totale soit atteinte. Une dose d'essai de 25 mg de fer élémentaire doit être administrée lentement au cours de 5 minutes, et le patient doit être surveillé de près pour les réactions indésirables au cours d'une période d'une heure avant de continuer avec la perfusion initiale et après la perfusion, comme décrit précédemment.**

## INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

**Nom propre :** Fer dextran

**Nom chimique :** Complexe de fer dextran.

**Formule moléculaire :**  $\text{FeOOH} [(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_{n(1 \rightarrow 6)}]_n$

**Formule structurale :** Le complexe de fer dextran a un poids moléculaire élevé d'environ 200 000 avec des chaînes de dextran fixées par unités d'acide métaglycosaminique irradiant depuis le noyau de fer.

**Propriétés physicochimiques :** La poudre de fer dextran 5 % à un point de fusion de 190 à 200°C, et est entièrement miscible avec l'eau ou une injection de chlorure de sodium 0,9 %, de manière à former un liquide brun foncé, légèrement visqueux. L'injection de fer dextran USP est isotonique et a un pH de 5,2 à 6,5.

## COMPOSITION

Infufer (injection de fer dextran USP) contient 50 mg/mL de fer élémentaire en tant que complexe de fer dextran, et du chlorure de sodium 0,9 % dans de l'eau pour injection. On peut employer de l'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

## ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température variant entre 15 et 25°C. Ne pas exposer au gel.

### Stabilité des préparations de perfusion

Pour la perfusion IV avec dilution, Infufer peut être dilué dans une solution de NaCl 0,9 % ou de Dextrose 5 %. Les préparations diluées sont chimiquement stables pendant 24 heures à température ambiante. Jeter la partie inutilisée.

Les solutions d'Infufer dans une solution de Dextrose 5 % ne doivent pas être autoclavées car ceci pourrait causer une précipitation. On ne doit pas ajouter d'autres agents aux perfusions de fer dextran, de même qu'on ne doit pas ajouter Infufer au sang pour transfusion.

Comme pour tous les produits parentéraux, les mélanges intraveineux doivent être inspectés visuellement pour clarté, matières particulaires, précipitation, décoloration et fuites avant

l'administration chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

## **DISPONIBILITÉ DE FORMES POSOLOGIQUES**

Infufer (injection de fer dextran USP), 50 mg de fer/mL, est offert en fioles en verre clair à usage unique, sans agents de conservation, de 2 mL, en boîtes de 10; et fioles de 5 mL, en boîtes de 5.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacodynamique**

Le fer absorbé par injection de fer dextran est utilisé dans la production d'hémoglobine, ainsi que les unités hème non hémoglobine ou myoglobine. Le fer ne stimule pas l'érythropoïèse de même qu'il ne corrige pas les troubles d'hémoglobine découlant de causes autres qu'un déficit ferrique.

Le fer dextran ne se précipite pas dans le sérum ou dans une solution de fibrinogène. Le temps de coagulation chez les lapins n'était pas significativement élevé après des doses intraveineuses de 50 mg/kg (10 fois la dose thérapeutique).

Les cochonnets, qui souffrent d'une anémie hypochrome d'origine naturelle durant les premières semaines de vie, ont répondu rapidement à des injections intramusculaires de fer dextran; dans les 14 jours, il y avait une utilisation de 93,5 % du fer injecté.

On a observé, chez les rats traités par fer dextran, une perte d'hème cytochrome P-450, et un triplement correspondant de l'activité 5-aminolævulinate synthétase. De fortes doses de fer peuvent potentialiser l'induction de 5-aminolævulinate synthétase sous l'effet des médicaments. Le traitement à court terme à l'aide de fer dextran augmente l'activité de l'hème oxygénate, qui peut être responsable de l'accroissement signalé du remplacement de l'hème.

Dans un modèle arthritique adjuvant d'inflammation chez les rats, le fer dextran a sensiblement augmenté l'inflammation articulaire, par rapport au véhicule ou NaCl 0,9 %. Ceci peut être dû à un dommage oxydatif favorisé par le fer.

Le fer dextran intrapéritonéal a augmenté l'infection intranasale chez les souris nourrissons. L'hypoferrémie durant la fièvre et l'inflammation, qui peut être un mécanisme de défense pour rendre le fer moins disponible aux bactéries, est neutralisée par la disponibilité accrue du fer tiré du fer dextran.

### **Pharmacocinétique**

Après l'injection intramusculaire, le fer dextran est absorbé depuis le site d'injection dans les capillaires et le système lymphatique. Le fer dextran en circulation est retiré du plasma par les cellules du système réticulo-endothélial. Ces cellules fractionnent le complexe en ses composants de fer et dextran. Le fer se fixe alors à la protéine de manière à former l'hémosidérine, la ferritine et la transferrine. Ces formes sont sujettes au contrôle physiologique qui permet la synthèse de

l'hémoglobine et la restauration des réserves de fer épuisées.

Les taux et l'exhaustivité de l'absorption de fer depuis le site de l'injection intramusculaire ont été étudiés chez cinq sujets normaux et six patients souffrant d'anémie ferriprive. Une injection de 5 mL de fer dextran marqué a été faite dans le quadrant supérieur et extérieur de la fesse ou dans la partie latérale de la cuisse. Le taux de clairance moyen ne différait pas beaucoup entre les sujets normaux et les patients, ou au sein du groupe de patients anémiques; par conséquent, l'absorption de fer semblait ne pas être liée à la présence ou à l'absence de déficit ferrique ou au niveau d'hémoglobine. La majeure partie de l'absorption de fer se faisait dans les 72 heures de l'injection.

Chez les trois patients anémiques ayant reçu six injections intramusculaires de 5 mL de fer dextran, l'augmentation des niveaux de fer sérique a commencé dans les quelques heures suivant la première injection et s'est poursuivie d'une façon marquée jusqu'au sixième à neuvième jour, lorsque les niveaux maximaux ont été atteints. Les niveaux normaux n'ont pas été atteints jusqu'à plus de deux semaines après la dernière injection.

Huit sujets normaux et neuf patients avec déficit ferrique ont reçu entre 12 et 25 mg de fer (0,3 et 0,5 mL) de fer dextran marqué dilué avec 5 mL de NaCl 0,9 % par injection intraveineuse lente. L'activité <sup>59</sup>Fe dans le plasma a diminué rapidement et avait complètement disparu au troisième jour après l'injection. Le taux de clairance fractionnaire ne différait pas sensiblement entre les sujets normaux et les patients avec déficit ferrique. Le taux de clairance fractionnaire moyen global chez tous les sujets était de 0,1194 ( $\pm 0,0239$ ) hre<sup>-1</sup>, ce qui correspond à un temps de demi-clairance de 5,9 hres. Le fer dextran est décomposé très rapidement dans le système réticulo-endothélial et le fer est libéré dans un pool qui échange librement avec la transferrine plasmatique. Le taux de libération de fer de ce pool est indépendant de la présence ou de l'absence de réserves de fer et de la concentration initiale en fer plasmatique.

Chez les guenons rhésus enceintes traitées par fer dextran, on observe que la plus grande partie du fer est stocké dans le foie maternel et plus tard dans les globules rouges en circulation de la mère. Seule une petite partie, 4,5 %, a été transférée à travers le placenta.

## TOXICOLOGIE

**Toxicité aiguë :** La DL<sub>50</sub> de fer dextran intraveineux chez les souris était de 1013 mg de Fe/kg. Il n'était pas possible d'atteindre une dose intramusculaire létale chez les souris, car la dose pratique maximale était de 450 mg de kg. Les lapins ont survécu à des doses de 690 mg de Fe/kg IM.

**Toxicité chronique :** Dans des tests de toxicité chronique, les souris, les rats et les cochons d'Inde ayant reçu des doses totales allant jusqu'à 30 fois la dose clinique équivalente n'ont montré aucun effet indésirable.

**Toxicité à long terme :** Les rats traités au fer dextran par injection intramusculaire à une dose totale de 100 mg de Fe/kg en doses divisées au cours d'une période de 12 semaines n'ont présenté

aucune anomalie liée au médicament. Les rats recevant 1000 mg de Fe/kg au cours d'une période de 12 semaines ont présenté des foies et des rates hypertrophiés. Les lapins recevant une dose totale de 1060 mg de Fe/kg IV avaient un foie, une rate et des reins hypertrophiés, un mésentère taché brun et un excès de liquide pleural. Chez les lapins recevant des doses IM similaires, l'hypertrophie hépatique était moins manifeste tandis que la rate et les reins étaient de poids réduit. Les poumons n'étaient pas hémorragiques et comportaient un léger dépôt de fer dans les tissus avoisinants.

**Cancérogénicité :** Des injections répétées de fer dextran ont causé un nombre significatif de tumeurs locales chez les rats de Wistar, mais non chez quatre souches de souris. Après une injection individuelle de fer dextran, l'incidence totale de tumeurs était de 44,5 % chez les souris femelles, par rapport à 21,7 % au sein du groupe témoin. On n'a observé chez les mâles aucune différence significative dans le développement de tumeurs. Les premières tumeurs étaient de type lymphoréticulaire, tandis que les tumeurs non lymphoréticulaires ne sont pas devenues plus fréquentes avant la 80<sup>e</sup> semaine. Aucune différence statistique n'a été relevée entre les posologies, ce qui indique qu'il n'y a peut-être aucune dose seuil « sûre » de fer dextran. Étant donné que les néoplasmes lymphoréticulaires murins peuvent être d'origine virale, le fer peut agir comme facteur co-cancérigène en diminuant la résistance immunologique à un virus oncogène.

L'injection sous-cutanée de très fortes doses de fer dextran s'est avérée produire des sarcomes chez les souris, rats, lapins et éventuellement les hamsters, mais non chez les cochons d'Inde. Les études suggèrent que la période de latence entre l'administration de fer dextran IM et l'apparence d'une tumeur au site d'injection peut représenter le quart au tiers de la durée de vie de l'espèce. Un sarcome au site d'injection a rarement été signalé chez les patients environ 4 à 14 ans après l'administration IM de fer dextran ou autres complexes de fer et de glucides; cependant, aucune relation de cause à effet n'a été établie.

**Reproduction et tératologie :** Le fer dextran s'est avéré tératogène et embryocide chez les souris, les rats, les chiens et les singes après des doses individuelles de 90 mg/kg (environ trois fois la dose humaine maximale).

Des doses individuelles de 10 et de 5 mL de fer dextran/kg IV ont causé des taux élevés de résorption chez les rats. Dans des groupes au sein desquels survivaient un nombre suffisant de fœtus, on pouvait observer une incidence substantielle de difformités congénitales. Un effet tératogène était observé à la dose de 2,5 mL/kg, et la résorption continuait à augmenter même à la faible dose de 1 mL/kg.

Lorsqu'on a administré à des lapins 200 mg de Fe/kg IV (3,3 fois la dose thérapeutique maximale chez l'homme), le jour 21 de la gestation, presque deux fois plus de petits sont morts dans le groupe traité par rapport au groupe témoin. La teneur ferrique du foie et des reins a augmenté chez les petits du groupe traité. Dans une autre étude, des lapins ayant reçu des doses totales allant de 250 à 500 mg/kg IV ont accouché de petits mort-nés à toutes les doses.

Dans des études menées sur des chiens et des singes, des doses de fer dextran d'environ le triple de la dose humaine maximale se sont avérées tératogènes et embryocides. Une toxicité fœtale et

maternelle a été signalée chez les singes à une dose IV totale équivalant à 90 mg/kg de fer donnée au cours d'une période de 14 jours. Chez les chiens et les rats, des anomalies fœtales ont été observées à des doses équivalant à 250 mg/kg ou plus de fer. On ne connaît pas l'effet du fer dextran sur le fœtus humain. De petites quantités de fer traversent le placenta. Seules des traces de fer dextran non métabolisé sont réparties dans le lait.

**Antigénicité** : Le fer dextran n'était pas antigénique chez le cochon d'Inde ou le lapin.

## RÉFÉRENCES

1. Barry DMJ, Reeve AW. Increased incidence of gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 1977;60:908-12.
2. Benito RP, Guerrero TC. Response to a single intravenous dose *versus* multiple intramuscular administration of iron-dextran complex: a comparative study. *Curr Ther Res* 1973;15:373-82.
3. Bonnar J. Anæmia in obstetrics: an evaluation of treatment by iron-dextran infusion. *Br Med J* 1965;2:1030-33.
4. Cappell DF, Hutchison HE, Conway H. A new carbohydrate-iron hæmatinic for intramuscular use. *Br Med J* 1954;2:1255-9.
5. Cope E, Gillhespy RO, Richardson RW. Treatment of iron-deficiency anæmia: comparison of methods. *Br Med J* 1956;2:638-40.
6. Dabbagh AJ, Blake DR, Morris CJ. Effect of iron complexes on adjuvant arthritis in rats. *Ann Rheum Dis* 1992;51:516-21.
7. De Matteis F, Sparks RG. Iron-dependent loss of liver cytochrome P-450 hæme *in vivo* and *in vitro*. *FEBS Letters* 1973;29:141-144.
8. Dudrick SJ, O'Donnell JJ, Raleigh DP, *et al.* Rapid restoration of red blood cell mass in severely anemic surgical patients who refuse transfusion. *Arch Surg* 1985;120:721-7.
9. Eschbach JW, Cook JD, Scribner BH, Finch CA. Iron balance in hemodialysis patients. *Ann Intern Med* 1977;87:710-3.
10. Grimes AJ, Hutt MSR. Metabolism of <sup>59</sup>Fe-dextran complex in human subjects. *Br Med J* 1957;2:1074-7.
11. Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980;243:1726-31.
12. IMFERON®. FDA Pharmacological Evaluation Reports of Supplemental NDA. Rockville, MD: FOI Services Inc., Document No. 54801.
13. INFED® (Iron Dextran Injection). FDA approval documents. Rockville, MD: FOI Services Inc., Document No. 128647.
14. Kanakakorn K, Cavill I, Jacobs A. The metabolism of intravenously administered iron-dextran. *Br J Hæmatol* 1973;25:637-43.

15. Karlefors T, Norden A. Studies on iron-dextran complex. Act Med Scand 1958; Suppl 342:1-54.
16. Kazi RA, Diwan SK, Jain AP, *et al.* Delayed fatal reaction to parenteral iron therapy. J Assoc Physicians India 1991;39:723.
17. Kumpf VJ, Holland EG. Parenteral iron dextran therapy. DICP 1990;24:162-6.
18. Langvad E. Iron-dextran induction of distant tumours in mice. Int J Cancer 1968;3:415-23.
19. MacKinnon AE, Bancewicz J. Sarcoma after injection of intramuscular iron. Br Med J 1973;2:277-9.
20. MacKinnon FG, Gorringer AR, Funnell SGP, Robinson A. Intranasal infection of infant mice with *Neisseria meningitidis*. Microb Pathog 1992;12:415-20.
21. Martin LE, Bates CM, Beresford CR, *et al.* The pharmacology of an iron-dextran intramuscular hæmatinic. Br J Pharmacol 1955;10:375-82.
22. Mays T, Mays T. Intravenous iron-dextran therapy in the treatment of anemia occurring in surgical, gynecologic and obstetric patients. Surg Gynecol Obstet 1976;143:381-4.
23. Nelson RL, Yoo SJ, Tanure JC, *et al.* The effect of iron on experimental colorectal carcinogenesis. Anticancer Res 1989;9:1477-82.
24. Reed MD, Bertino JS, Halpin TC. Use of intravenous iron dextran injection in children receiving total parenteral nutrition. Am J Dis Child 1981;135:829-31.
25. Roe FJC, Carter RL. Iron-dextran carcinogenesis in rats: influence of dose on the number and types of neoplasm induced. Int J Cancer 1967;2:370-80.
26. Scott JM. Intramuscular iron therapy in anæmia of pregnancy: a two-year survey. Br Med J 1956;2:635-8.
27. Stein ML, Gunston KD, May RM. Iron dextran in the treatment of iron-deficiency anemia of pregnancy. S Afr Med J 1991;79:195-6.
28. Weinbren K, Salm R, Greenberg G. Intramuscular injections of iron compounds and oncogenesis in man. Br Med J 1978;1:683-5.
29. Wallerstein RO. Intravenous iron-dextran complex. Blood 1968;32:690-5.
30. Will G. The absorption, distribution and utilization of intramuscularly administered iron-dextran: a radio-isotope study. Br J Hæmatol 1968;14:395-406.

31. Woodman J, Shaw RJ, Shipman AJ, Edwards AM. A surveillance programme on a long-established product: Imferon (Iron Dextran BP). *Pharmaceut Med* 1987;1:289-96.
32. Wright WB. Iron deficiency anemia of the elderly treated by total dose infusion. *Geront Clin* 1967;9:107-15.