

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT



Fer-dextran injectable, USP  
(50 mg de fer élémentaire/mL)  
Fioles à dose unique de 1 mL ou de 2 mL

### CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Hématinique - Supplément de fer

Fabriqué par :

Luitpold Pharmaceuticals, Inc.  
One Luitpold Drive, PO Box 9001  
Shirley, New York 11967

Date de révision :  
2 janvier 2013

Distribué par :

Bellco Health Care Inc.  
2900 Argentia Road, Unit 10  
Mississauga, Ontario  
Canada L5N 7X9

**Numéro de contrôle: 159452**

## NOM DU MÉDICAMENT

DEXIRON<sup>®</sup>

Fer-dextran injectable, USP  
(50 mg de fer élémentaire/mL)  
Fioles à dose unique de 1 mL ou de 2 mL

## CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Héminique - Supplément de fer

### Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions d'hypersensibilité graves, dont l'anaphylaxie et des réactions anaphylactoïdes qui mettent la vie en danger ou qui sont mortelles ont été signalées chez des patients recevant par voie intraveineuse des produits contenant du fer, y compris DEXIRON (voir MISES EN GARDE et RÉACTIONS INDÉSIRABLES ci-dessous).
- DEXIRON ne devrait être administré que lorsque le personnel et les traitements nécessaires à la prise en charge de l'anaphylaxie et des autres réactions d'hypersensibilité sont rapidement accessibles (voir MISES EN GARDE, PRÉCAUTIONS et RÉACTIONS INDÉSIRABLES ci-dessous).

## MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

DexIron<sup>®</sup> (fer-dextran injectable, USP) passe dans les capillaires et le système lymphatique à partir des points d'injection intramusculaire. Le fer-dextran circulant est retiré du plasma par les cellules du système réticulo-endothélial, qui divisent le complexe en composés de fer et de dextran. Le fer se fixe immédiatement aux fractions protéiques disponibles pour former l'hémosidérine ou la ferritine, les formes physiologiques du fer, et, dans une moindre mesure, la transferrine. Ce fer, qui fait l'objet d'un contrôle physiologique, restaure l'hémoglobine et reconstitue les réserves en fer.

Le dextran, un polysaccharide, est métabolisé ou excrété. Après l'administration de fer-dextran, des quantités négligeables de fer sont éliminées par les voies urinaires ou alimentaires.

La plus grande partie du fer-dextran est absorbée dans les 72 heures qui suivent l'injection intramusculaire. Presque tout le reste du fer-dextran est absorbé au cours des 3 ou 4 semaines suivantes.

Des études, sur l'administration intraveineuse de DexIron à des sujets qui avaient une carence en fer et une insuffisance rénale terminale en concomitance avec d'autres problèmes cliniques, ont révélé que les demi-vies plasmatiques variaient de 9,4 heures à 87,4 heures, selon les personnes. La demi-vie moyenne était de 58,9 heures. Ces études ont permis de mesurer le fer sérique total, de même que le fer fixé à la transferrine, grâce à des méthodes non radio-isotopiques. Il faut savoir que ces valeurs de demi-vie ne représentent pas la clairance corporelle du fer. Le fer n'est pas éliminé facilement de l'organisme, et son accumulation peut être toxique.

Dans une étude auprès de 20 patients en dialyse rénale, on a évalué la disponibilité du fer en vue de l'érythropoïèse et de la reconstitution des réserves en fer, après l'administration de DexIron. En l'espace de 10 jours, on a administré l'équivalent d'une dose complète de 500 mg par voie intraveineuse, divisée en cinq doses de 100 mg. (Le schéma posologique changeait selon la situation clinique de chaque patient.) L'hémoglobine a augmenté d'une moyenne en prétraitement de 10,3 g/dL à 11,4 g/dL, deux semaines après la série d'injections. Le taux de ferritine sérique et la saturation de la transferrine ont atteint leur maximum en une semaine, respectivement à raison de 620 ng/mL et de 32 %. La capacité totale de fixation du fer est demeurée à l'intérieur des paramètres physiologiques (245 à 400 µg/dL) pendant la période d'observation de 30 jours, ce qui confirme que le fer-dextran ne libère pas d'ions libres de fer. Le pourcentage moyen d'utilisation du fer à partir de DexIron a été calculé à  $47 \pm 20$  %.

## **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE**

DexIron est indiqué pour traiter les patients chez qui l'on a confirmé une carence en fer et pour qui l'administration de fer par voie orale pose des inconvénients ou lorsqu'elle est impossible. (Voir MISES EN GARDE, POSOLOGIE et ADMINISTRATION.)

## **CONTRE-INDICATIONS**

Hypersensibilité au médicament. Toutes les anémies qui ne sont aucunement liées à une carence en fer.

## **MISES EN GARDE**

**L'UTILISATION PARENTÉRALE DE COMPLEXES DU FER ET DE GLUCIDES A ENTRAÎNÉ DES RÉACTIONS DE TYPE**

**ANAPHYLACTIQUE. DES DÉCÈS SERAIENT LIÉS À L'ADMINISTRATION DE CES SUBSTANCES. AINSI, IL NE FAUT UTILISER DEXIRON QUE CHEZ LES PATIENTS POUR LESQUELS ON A CLAIREMENT ÉTABLI LES INDICATIONS ET DONT LES TESTS DE LABORATOIRE CONFIRMENT UNE CARENCE EN FER QUI NE PEUT ÊTRE TRAITÉE AU MOYEN DE FER EN ADMINISTRATION PAR VOIE ORALE. EN CAS DE RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ OU DE SIGNES D'INTOLÉRANCE, CESSER IMMÉDIATEMENT L'UTILISATION DE DEXIRON. IL CONVIENT DE SURVEILLER LES PATIENTS POUR DÉCELER LES SIGNES ET LES SYMPTÔMES D'HYPERSENSIBILITÉ PENDANT ET APRÈS L'ADMINISTRATION DE DEXIRON DURANT AU MOINS 30 À 60 MINUTES (VOIR POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). IL NE FAUT ADMINISTRER LE MÉDICAMENT QUE LORSQUE LE PERSONNEL ET LES MESURES DE RÉANIMATION CARDIOPULMONAIRE NÉCESSAIRES POUR LA PRISE EN CHARGE DES GRAVES RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉ SONT RAPIDEMENT ACCESSIBLES.**

L'injection intramusculaire de complexes de fer et de glucides peut comporter un risque de carcinogénèse. Dans des conditions expérimentales, le fer-dextran a produit des sarcomes lorsque de fortes doses ont été administrées à des rongeurs ou lorsque des doses amoindries ont été injectées à répétition, au même point, à des rongeurs et à des lapins.

Il est impossible de mesurer le risque avec précision chez l'être humain étant donné la longue période de latence entre l'injection d'un carcinogène potentiel et l'apparition d'une tumeur. Dans quelques comptes rendus, on a toutefois décrit des tumeurs au point d'injection, chez des sujets humains qui avaient précédemment reçu des injections intramusculaires de fer-dextran.

Des doses intraveineuses importantes, comme celles qu'on administre dans les perfusions de la dose complète, sont liées à une incidence accrue d'effets défavorables. Ces derniers constituent souvent des réactions tardives (1 à 2 jours), caractérisées par au moins un des symptômes suivants : arthralgie, dorsolombalgie, frissons, étourdissements, fièvre d'intensité moyenne à élevée, céphalée, malaises, myalgie, nausées et vomissements. Les symptômes apparaissent habituellement de 24 à 48 heures après l'administration et, en général, ils disparaissent en 3 ou 4 jours. Après une injection intramusculaire, on a également signalé ces symptômes qui, en général, disparaissent en 3 à 7 jours. L'étiologie de ces réactions est inconnue. Il faut tenir compte de l'éventualité d'une réaction tardive en évaluant les risques et les avantages d'un traitement. La méthode d'administration par perfusion de la dose complète est maintenant déconseillée.

La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 2 mL de fer-dextran injectable non dilué.

Il faut utiliser DexIron avec une extrême prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave.

Il ne faut pas utiliser DexIron pendant la phase aiguë d'une maladie infectieuse du rein.

Les réactions défavorables subies après l'administration de fer-dextran injectable peuvent exacerber les complications cardiovasculaires chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire préexistante.

## PRÉCAUTIONS

Un traitement injustifié au moyen de fer administré par voie parentérale occasionnera un stockage excessif de fer, qui risque de provoquer une hémosidérose iatrogène. Cette surcharge en fer est particulièrement probable chez les patients atteints d'hémoglobinoses et d'autres anémies réfractaires qu'on pourrait confondre avec des anémies ferriprives en posant un diagnostic erroné.

Il faut utiliser DexIron avec prudence chez les personnes qui ont d'importants antécédents d'allergie et/ou d'asthme.

Avant de recevoir leur première dose thérapeutique de DexIron, tous les patients doivent recevoir une dose d'essai de 0,5 mL. (Voir POSOLOGIE et ADMINISTRATION.) Étant donné que l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été signalées après l'administration sans incident de doses d'essai ainsi que de doses thérapeutiques de fer-dextran injectable, il convient d'envisager l'administration d'autres doses d'essai au cours du traitement. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Il faut avoir de l'épinéphrine à portée de main en cas de réactions d'hypersensibilité aiguë. Chez l'adulte, la dose habituelle d'épinéphrine est de 0,5 mL d'une solution de 1:1000, en injection sous-cutanée ou intramusculaire. **Remarque :** les patients qui utilisent des bêtabloquants réagiront peut-être de façon inadéquate à l'épinéphrine. L'isoprotérénol ou des substances bêta-agonistes semblables seront peut-être nécessaires chez ces patients.

Après l'administration de fer-dextran injectable, les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde pourraient subir une exacerbation aiguë des douleurs et de l'enflure articulaires.

Des comptes rendus en provenance de divers pays (en particulier de la Nouvelle-Zélande), mais à l'exclusion des États-Unis, laissent croire que l'administration intramusculaire de fer-dextran à des nouveau-nés est liée à une incidence accrue de septicémies à germes Gram négatif, principalement attribuables à *E. coli*.

**Interactions du médicament avec les analyses de laboratoire :** D'importantes doses de fer-dextran injectable (5 mL ou plus) donneraient une teinte brune au sérum lorsque des échantillons de sang sont prélevés 4 heures après l'administration. Des valeurs faussement élevées de bilirubine sérique et des valeurs faussement basses de calcium sérique pourraient être attribuables au fer-dextran injectable. Les mesures du fer sérique (surtout par les analyses colorimétriques) ne seront peut-être pas concluantes au cours des 3 semaines qui suivent l'administration du fer-dextran injectable. La ferritine sérique atteint son maximum 7 à 9 jours après l'administration d'une dose par voie intraveineuse, et elle revient lentement à la valeur de départ après environ 3 semaines. L'examen de la moelle osseuse pour mesurer les réserves en fer risque d'être non concluant pour de longues périodes après le traitement au fer-dextran injectable parce que des résidus de fer-dextran peuvent demeurer dans les cellules réticulo-endothéliales. Des scintigraphies osseuses au  $^{99m}\text{Tc}$ -diphosphonate révéleraient une zone d'activité dense et en forme de croissant dans les fesses, suivant le contour de la crête iliaque, 1 à 6 jours après des injections intramusculaires de fer-dextran. En présence de taux sériques élevés ou après des perfusions de fer-dextran, des scintigraphies osseuses au moyen d'agents ostéotropes, marqués au  $^{99m}\text{Tc}$ , auraient révélé une réduction de la fixation osseuse, une activité rénale importante et un accroissement de l'activité du pool sanguin et de l'accumulation dans les tissus mous.

**Carcinogénèse, mutagenèse, infertilité : voir MISES EN GARDE.**

**Utilisation pendant la grossesse :** Chez la souris, le rat, le lapin, le chien et le singe non anémiques, le fer-dextran s'est révélé tératogène et embryocide lorsqu'on l'a administré à des doses environ 3 fois supérieures à la dose maximale chez l'être humain. Aucun effet défavorable n'a été observé régulièrement chez le fœtus de la souris, du rat, du lapin, du chien et du singe, à des doses de 50 mg de fer/kg ou moins. Chez le singe, on a signalé une toxicité fœtale et une toxicité maternelle à une dose intraveineuse complète de 90 mg de fer/kg, administrée en 14 jours. Chez la souris et le rat, on a observé des effets semblables après l'administration d'une dose unique de 125 mg de fer/kg. Chez le rat et le chien, on a observé des anomalies fœtales à des doses de 250 mg de fer/kg et plus. Les animaux utilisés dans ces tests ne présentaient aucune carence en fer. La femme enceinte n'a fait l'objet d'aucune étude appropriée et bien contrôlée. **Chez la femme enceinte, il ne faut utiliser le fer-dextran injectable que si les avantages éventuels l'emportent sur le risque couru par le fœtus.**

**Passage placentaire :** Diverses études animales et des études chez la femme enceinte sont peu concluantes au sujet du passage placentaire du fer-dextran. Il semble qu'une partie du fer atteigne le fœtus, mais on ne sait pas exactement sous quelle forme le produit traverse le placenta.

**Utilisation au cours de l'allaitement :** La prudence est de mise lorsqu'on administre du fer-dextran injectable à une femme qui allaite. Des traces de fer-dextran non métabolisé sont excrétées dans le lait maternel.

**Utilisation chez l'enfant :** L'utilisation chez le nouveau-né de moins de 4 mois est à déconseiller (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

### RÉACTIONS INDÉSIRABLES

**Graves/mortelles :** Après l'utilisation de fer-dextran injectable, on a signalé des réactions anaphylactiques; ces réactions sont parfois mortelles. Les réactions anaphylactiques, qui surviennent le plus souvent au cours des toutes premières minutes après l'administration, sont généralement caractérisées par l'apparition subite d'une gêne respiratoire et (ou) d'un collapsus cardiovasculaire. Des réactions anaphylactiques mortelles ayant été signalées suivant l'administration de fer-dextran injectable, il ne faut administrer le médicament que si on dispose à portée de main d'un nécessaire pour la réanimation cardiopulmonaire et le traitement du choc anaphylactique ou anaphylactoïde. (Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.)

**Cardiovasculaires :** douleurs thoraciques, serrement de poitrine, choc, hypotension, hypertension, tachycardie, bouffées vasomotrices, arythmies. (Les bouffées vasomotrices et l'hypotension peuvent être causées par la trop grande rapidité de l'injection intraveineuse.)

**Dermatologiques :** urticaire, prurit, purpura, rash.

**Gastro-intestinales :** douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée.

**Hématologiques/lymphatiques :** leucocytose, lymphadénopathie.

**Musculosquelettiques/tissus mous :** arthralgie, myalgie, dorsolombalgie, arthrite (il peut s'agir d'une reprise évolutive chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde à l'état latent - voir PRÉCAUTIONS); abcès stérile, atrophie/fibrose, peau brune ou changement de la couleur ou coloration des tissus sous-jacents, endolorissement ou douleurs aux points d'injection intramusculaire ou à proximité de ceux-ci; cellulite, enflure, inflammation, phlébite locale aux points d'injection intraveineuse ou à proximité de ceux-ci.

**Neurologiques** : convulsions, crises épileptiques, syncope, céphalée, faiblesse, insensibilité, paresthésie, poussées de fièvre, frissons, étourdissements, désorientation, engourdissement.

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

**Urinaire** : hématurie.

**Réactions tardives** : arthralgie, dorsolombalgie, frissons, étourdissements, fièvre, céphalée, malaise, myalgie, nausées, vomissements (voir MISES EN GARDE).

**Divers** : accès de fièvre, transpiration, tremblements, frissons, malaise, modification du goût.

L'administration de fer-dextran injectable pourrait provoquer de la fièvre et l'exacerbation des douleurs et de l'enflure articulaires chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, de spondylarthrite ankylosante et de lupus érythémateux disséminé. (Voir PRÉCAUTIONS.)

#### DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES 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 au [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
  - § Par téléphone, sans frais, au 1 866 234-2345
  - § En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
    - par télécopieur, sans frais, au 1 866 678-6789, ou
    - par la poste au : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701D  
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

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.



**SURDOSAGE** : Il est improbable que le surdosage au fer-dextran soit lié à une manifestation grave. Les doses excessives de fer-dextran, au-delà des besoins pour la restauration de l'hémoglobine et la reconstitution des réserves en fer, peuvent se solder par l'hémosidérose. Le contrôle périodique des taux de ferritine sérique permettra de déceler l'accumulation graduelle et nocive de fer. Ce phénomène peut se produire lorsqu'il y a altération de l'absorption du fer par le système réticulo-endothélial, notamment dans l'insuffisance rénale chronique, la maladie de Hodgkin et la polyarthrite rhumatoïde.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

**L'administration de fer par voie orale doit cesser avant de commencer l'administration de DexIron.**

### **POSOLOGIE :**

*I. Anémie ferriprive* : La mesure périodique de l'hémoglobine et de l'hématocrite constitue une technique simple et précise afin de contrôler la réponse hématologique, et elle devrait orienter le traitement. Notons que le stockage du fer s'effectue après l'apparition des caractères morphologiques normaux du sang. La capacité totale de fixation du fer, la saturation de la transferrine et la ferritine sérique sont d'autres tests importants afin de déceler et de surveiller un état de carence en fer. En général, on considère la ferritine sérique comme le marqueur le plus fiable des réserves en fer de l'organisme; c.-à-d. que de faibles taux de ferritine sérique sont en corrélation étroite avec de faibles réserves en fer dans la moelle osseuse, sauf chez les patients en dialyse rénale qui reçoivent du fer-dextran. Le fer sérique est l'indicateur le moins sensible de la réponse au fer-dextran injectable.

Après l'administration de fer-dextran injectable, on peut constater une réponse au traitement en l'espace de quelques jours, au fil de l'accroissement du nombre de réticulocytes.

Bien que la distribution de la taille et du poids corporel présente des variations importantes entre les hommes et les femmes, le tableau et la formule ci-joints représentent un moyen pratique d'estimer les besoins en fer total. Ces derniers reflètent la quantité de fer nécessaire pour ramener la concentration d'hémoglobine à des taux normaux ou près de la normale, plus une quantité supplémentaire, en vue d'une reconstitution appropriée des réserves en fer chez la plupart des personnes qui présentent des taux d'hémoglobine moyennement ou sérieusement réduits. Il faut se rappeler que l'anémie ferriprive n'apparaîtra pas avant l'épuisement de toutes les réserves en fer. Ainsi, le traitement devrait viser, non seulement à restaurer l'hémoglobine, mais aussi à reconstituer les réserves en fer.

Les facteurs qui composent 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) Contenu en fer de l'hémoglobine ..... 0,34 %
- d) Déficit en hémoglobine
- e) Poids

En fonction des facteurs précédents, les personnes dont les taux d'hémoglobine sont normaux auront approximativement 33 mg de fer sanguin par kilogramme de poids corporel (15 mg/lb).

**Remarque :** La formule et le tableau qui l'accompagne servent uniquement à déterminer la posologie des patients atteints d'anémie ferriprive; il ne faut pas s'en servir pour déterminer la posologie des patients qui ont besoin d'une recharge en fer, à la suite de pertes sanguines.

**BESOINS EN DEXIRON<sup>MC</sup> TOTAL POUR RESTAURER L'HÉMOGLOBINE  
ET RECONSTITUER LES RÉSERVES EN FER\***

Poids corporel maigre du patient		Besoins en millilitres de DexIron <sup>MC</sup> selon 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
115	253	90	85	80	75	70	64	59	54
120	264	94	88	83	78	73	67	62	57

\*Les valeurs du tableau sont calculées selon une hémoglobine normale chez l'adulte de 14,8 g/dL, pour un poids corporel dépassant 15 kg (33 lb), et une hémoglobine de 12,0 g/dL, pour un poids corporel inférieur ou égal à 15 kg (33 lb).

La quantité totale de DexIron en mL nécessaire, afin de traiter l'anémie et de reconstituer les réserves en fer, peut être calculée approximativement comme suit :

*Chez les adultes et les enfants de plus de 15 kg (33 lb) : Voir le tableau posologique. Par ailleurs, on peut calculer la dose complète comme suit :*

$$\text{Dose (mL)} = 0,0442 (\text{Hb souhaitée} - \text{Hb observée}) \times \text{PCM} + (0,26 \times \text{PCM}),$$

où Hb souhaitée = le taux d'hémoglobine cible en g/dL.

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

PCM = poids corporel maigre en kg. Il faut utiliser le poids corporel maigre du patient (ou le poids corporel véritable s'il est inférieur au poids corporel maigre) pour déterminer la dose.

Pour convertir le poids du patient des livres aux kilogrammes :

$$\frac{\text{poids du patient en livres}}{2,2} = \text{poids en kg}$$

Chez les hommes : PCM = 50 kg + 2,3 kg pour chaque pouce mesuré au-dessus de 5 pieds.

Chez les femmes : PCM = 45,5 kg + 2,3 kg pour chaque pouce mesuré au-dessus de 5 pieds.

*Enfants de 5 à 15 kg (11 à 33 livres) :* Normalement, il ne faut pas administrer DexIron au cours des quatre premiers mois de l'existence (voir PRÉCAUTIONS). Voir le tableau posologique. Par ailleurs, on peut calculer la dose complète comme suit :

$$\text{Dose (mL)} = 0,0442 (\text{Hb souhaitée} - \text{Hb observée}) \times \text{P} + (0,26 \times \text{P}),$$

où Hb souhaitée = le taux d'hémoglobine cible en g/dL. (Le taux d'hémoglobine normal chez les enfants qui pèsent 15 kg ou moins est de 12 g/dL.)

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

P = le poids en kg.

Pour convertir le poids du patient des livres aux kilogrammes :

$$\frac{\text{poids du patient en livres}}{2,2} = \text{poids en kg}$$

**II. Recharge en fer à la suite de pertes sanguines :** Certaines personnes subissent des pertes sanguines de façon intermittente ou à répétition. Ces pertes sanguines peuvent survenir périodiquement, chez les patients atteints de diathèse hémorragique (télangiectasies familiales, hémophilie, hémorragies gastro-intestinales), et à répétition, après des interventions, comme la dialyse rénale.

Chez ces patients, le traitement au fer devrait viser à restaurer une quantité de fer équivalente à celle qui est perdue dans le sang. Le tableau et la formule décrite au

point I. *Anémie ferriprive* ne doivent pas servir au calcul de simples valeurs de recharge en fer.

Au cours de l'hémorragie, des estimations quantitatives des pertes de sang périodiques et de l'hématocrite de la personne constituent une méthode pratique pour calculer la dose de fer nécessaire.

La formule ci-dessous est fondée sur une approximation, selon laquelle 1 mL de globules rouges normocytaires et normochromes contient 1 mg de fer élémentaire :

Recharge en fer (mg) = perte sanguine (en mL) x hématocrite

Exemple :      Perte sanguine de 500 mL et hématocrite de 20 %  
Recharge en fer = 500 x 0,20 = 100 mg  
Dose de DexIron =  $\frac{100 \text{ mg}}{50 \text{ mg/mL}}$  = 2 mL

#### **ADMINISTRATION :**

La quantité totale de DexIron nécessaire pour traiter l'anémie ferriprive ou pour une recharge en fer à la suite de pertes sanguines est déterminée grâce au tableau ou à la formule appropriée (voir POSOLOGIE).

**1. Injection intraveineuse** - AVANT DE RECEVOIR LEUR PREMIÈRE DOSE THÉRAPEUTIQUE DE DEXIRON, TOUS LES PATIENTS DOIVENT RECEVOIR UNE DOSE D'ESSAI DE 0,5 mL PAR VOIE INTRAVEINEUSE. (VOIR PRÉCAUTIONS.) LA DOSE D'ESSAI DOIT ÊTRE ADMINISTRÉE À UN RYTHME GRADUEL, PENDANT AU MOINS 5 MINUTES.

Bien que les réactions anaphylactiques notoires, survenant après l'administration de fer-dextran injectable, se manifestent habituellement en quelques minutes tout au plus, on recommande d'attendre au moins une heure avant d'administrer le reste de la première dose thérapeutique.

Étant donné que l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été signalées après l'administration sans incident de doses d'essai ainsi que de doses thérapeutiques de fer-dextran injectable, il convient d'envisager l'administration d'autres doses d'essai au cours du traitement. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Des doses individuelles de 2 mL ou moins peuvent être administrées quotidiennement, à concurrence de la quantité nécessaire selon les calculs. DexIron est administré, sans dilution, **à un rythme graduel et lent**, qui ne doit pas dépasser 50 mg (1 mL) à la minute. Il convient de surveiller les patients pour

déceler les signes et les symptômes d'hypersensibilité pendant et après l'administration de DexIron sur une période d'au moins 30 minutes et jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable après l'injection.

**2. Injection intramusculaire** - AVANT DE RECEVOIR LEUR PREMIÈRE DOSE THÉRAPEUTIQUE DE DEXIRON, TOUS LES PATIENTS DOIVENT RECEVOIR UNE DOSE D'ESSAI À UN RYTHME GRADUEL DE 0,5 mL PAR VOIE INTRAMUSCULAIRE. (Voir PRÉCAUTIONS.) La dose d'essai doit être administrée au même point d'injection recommandé et selon la même technique décrite au dernier paragraphe de cette section.

Bien que les réactions anaphylactiques notoires, survenant après l'administration de fer-dextran injectable, se manifestent habituellement en quelques minutes tout au plus, on recommande d'attendre au moins une heure avant d'administrer le reste de la première dose thérapeutique.

Étant donné que l'anaphylaxie et d'autres réactions d'hypersensibilité ont été signalées après l'administration sans incident de doses d'essai ainsi que de doses thérapeutiques de fer-dextran injectable, il convient d'envisager l'administration d'autres doses d'essai au cours du traitement. (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.)

Si l'on n'observe aucune réaction défavorable, DexIron peut être administré selon le schéma suivant, jusqu'à ce qu'on atteigne la quantité totale calculée et nécessaire. D'ordinaire, chaque dose quotidienne ne devrait pas dépasser 0,5 mL (25 mg de fer) chez les nouveau-nés de moins de 5 kg (11 lb); 1,0 mL (50 mg de fer) chez les enfants de moins de 10 kg (22 lb); et 2,0 mL (100 mg de fer) chez les autres patients. Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'hypersensibilité pendant et après l'administration de DexIron sur une période d'au moins 30 minutes et jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable après l'injection.

DexIron ne doit être injecté que dans la masse musculaire du quadrant supéro-externe d'une fesse - jamais dans un bras ou d'autres zones exposées - et il faut l'injecter profondément au moyen d'une aiguille de 5 cm (2 ou 3 pouces), de calibre 19 ou 20. Pour un patient obèse, une aiguille plus longue est habituellement nécessaire, et pour les enfants et les adultes fragiles, une aiguille plus courte et mince suffira. Si le patient est debout, il doit faire porter son poids sur la jambe à l'opposé du point d'injection. Si le patient est couché, il doit être en position latérale et le point d'injection est situé dans la zone supérieure. Pour éviter une injection ou des fuites dans le tissu sous-cutané, on recommande une technique en «Z» (déplacement latéral de la peau avant l'injection).

Il faut emprunter la voie d'administration intramusculaire, à moins que des motifs valables justifient l'administration intraveineuse.

**REMARQUE :** Ne pas mélanger DexIron à d'autres médicaments ou l'ajouter à des solutions d'alimentation parentérale, en vue d'une perfusion intraveineuse. Dans la mesure où la solution et le contenant le permettent, il faut examiner les médicaments pour usage parentéral avant leur administration pour repérer la présence de particules ou tout changement de couleur.

## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance médicamenteuse

Dénomination (commune) générique : fer-dextran  
Nom générique : fer-dextran  
Formule développée :  $[\text{Fe}_p\text{O}_r(\text{OH})_s]_L \bullet \{[\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]_m\}_a$

Où

L = degré de polymérisation de  $\text{Fe}_p\text{O}_r(\text{OH})_s$  (oxyhydroxyde ferrique). Pour le fer-dextran, le nombre d'atomes de fer est d'environ 900.

m = degré de polymérisation de l'unité anhydroglucose,  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5$ . Pour le fer-dextran, cette valeur est d'environ 30.

a = coefficient stœchiométrique de l'analyse du fer et du ligand. Pour le dextran, cette valeur est d'environ 15.

Poids moléculaire : Environ 400 000 daltons  
Forme physique : Poudre  
Solubilité : Soluble dans l'eau. Insoluble dans les solvants organiques.  
pK<sub>a</sub> : Sans objet  
pH (solution aqueuse) : 4,5 à 6,5  
Coefficient de partage : Sans objet  
Point de fusion : Sans objet, car la substance se décompose  
Description : Le fer-dextran est une poudre brune amorphe et inodore, composée d'un noyau de  $\beta\text{-FeO}(\text{OH})$  (oxyhydroxyde bêta-ferrique) lié au dextran de faible poids moléculaire. Le noyau de fer se compose d'un fer ferrique entouré de six atomes d'oxygène présents sous forme de  $\text{OH}^-$ ,  $\text{O}^{2-}$  et  $\text{H}_2\text{O}$ . Au cours de la polymérisation qui se produit lors de la fabrication, le noyau se développe sous la forme d'une chaîne, formant éventuellement un noyau polynucléaire ellipsoïde.

Composition : DexIron<sup>®</sup> (fer-dextran injectable, USP) est un complexe liquide, stérile, légèrement visqueux et brun foncé d'oxyhydroxyde ferrique et de dextran de faible poids moléculaire.

Chaque mL contient :

Fer élémentaire sous forme de fer-dextran ..... 50 mg

Eau pour préparations injectables, q.s. .... 1 mL



Du chlorure de sodium, USP peut être ajouté pour ajuster la tonicité. De l'hydroxyde de sodium, NF (solution à 4 % v/v) et/ou de l'acide chlorhydrique, NF (solution à 10 % v/v) peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

### **Stabilité et recommandations pour la conservation**

DexIron doit être conservé à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Craint la chaleur excessive. Ne pas congeler. Garder hors de la portée des enfants.

## **PRÉSENTATION ET FORMES POSOLOGIQUES**

DexIron<sup>®</sup> (fer-dextran injectable, USP), renfermant 50 mg de fer élémentaire par mL, pour injection intramusculaire ou intraveineuse, est présenté en fioles à dose unique de 1 ou 2 mL, conditionnées en boîtes de 10. Conserver à température ambiante contrôlée entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F). Craint la chaleur excessive. Ne pas congeler. Garder hors de la portée des enfants.

## **PHARMACOLOGIE**

### **Pharmacodynamie**

Le fer-dextran injectable fournit à la personne carencée en fer une source utilisable de fer pour l'érythropoïèse et la recharge des réserves de fer de l'organisme. Le fer-dextran ne stimule pas l'érythropoïèse, ni ne corrige l'anémie qui n'est pas attribuable à une carence en fer. Après l'injection intraveineuse ou intramusculaire, le fer-dextran circulant est retiré progressivement du plasma par les cellules du système réticulo-endothélial, qui scindent le complexe en composés de fer et de dextran. Ce phénomène se produit principalement au niveau du foie et de la rate. Le dextran, polyglucose servant à stabiliser le complexe, n'a aucune importance biologique et est métabolisé puis excrété. Le fer se fixe immédiatement aux fractions protéiques disponibles pour former l'hémosidérine ou la ferritine, les formes physiologiques du fer, et, dans une moindre mesure, la transferrine. Sous ces formes physiologiques, le fer est disponible pour la synthèse de l'hémoglobine, la synthèse d'autres composés contenant du fer et des enzymes, et la reconstitution des réserves de fer. La proportion de ferritine par rapport à l'hémosidérine, les deux composés de stockage du fer, dépend de la teneur en fer totale de l'organisme. La ferritine, principale forme de stockage du fer, prédomine lorsque le taux de fer corporel total est faible. L'hémosidérine, composé de stockage de longue durée, prédomine lorsque le taux de fer corporel total est élevé.

Le fer est difficile à éliminer de l'organisme. Le fer qui est libéré du renouvellement des globules rouges sénescents est recyclé et réutilisé. Les pertes urinaires et fécales de fer sont minimales. De même, après l'administration de fer-

dextran, des quantités négligeables de fer sont éliminées par les voies urinaires ou alimentaires. L'équilibre du fer présent dans l'organisme est régulé par le taux d'absorption du fer alimentaire au niveau de l'intestin grêle supérieur. L'administration parentérale de fer-dextran contourne ce mécanisme de contrôle physiologique puisque la suppression de l'absorption intestinale ne peut compenser la quantité de fer administrée par voie parentérale. Il en résulte que l'usage peu judicieux de fer-dextran peut entraîner une accumulation toxique de fer dans l'organisme ou une surcharge en fer. Par conséquent, le fer-dextran injectable ne doit être administré que pour traiter les patients chez qui l'on a confirmé une carence en fer et pour qui le traitement de remplacement du fer par voie orale n'est pas efficace (non-observance, colite ulcéreuse, maladie de Crohn, malabsorption, intolérance gastrique, sévère carence en fer, insuffisance rénale terminale, etc.).

La réponse au fer-dextran injectable est rapide, des réticulocytes se manifestant dans le sang périphérique dès le quatrième jour après le traitement. La réponse maximale survient généralement dans les 2 à 3 semaines, puis la vitesse de l'érythropoïèse diminue graduellement. Si l'hémoglobine du patient ne parvient pas à augmenter d'environ 1 g/dL dans les 2 semaines, il convient de reconsidérer le diagnostic d'anémie ferriprive.

## **Pharmacocinétique**

### *Absorption*

Après l'administration par voie intramusculaire, le fer-dextran est absorbé à partir du point d'injection principalement par le biais du système lymphatique. L'absorption a lieu en deux étapes. Environ 60 % de la dose de fer-dextran injectée est absorbée dans les 72 heures suivant l'administration. Quarante-vingt dix pour cent de la dose est absorbée dans la deuxième phase plus lente qui dure environ 1 à 3 semaines. Le reste, soit 10 % de la dose, est progressivement absorbée sur une période de plusieurs mois ou plus.

Il existe une faible corrélation entre le degré de l'anémie et le taux d'absorption du fer. Cependant, la variation individuelle de l'absorption à partir des points d'injection intramusculaire peut être reliée au niveau d'exercice ou d'activité.

### *Distribution, utilisation et clairance*

Détectable dans le plasma dans les 3 à 4 heures après son administration par injection intramusculaire, le fer-dextran atteint sa concentration maximale en 24 à 48 heures.

Après l'injection intraveineuse de 2 mL de DexIron (100 mg de fer) chez des patients sous dialyse rénale, une concentration sérique maximale de l'ordre de  $3400 \pm 1200$  µg/dL de fer-dextran a été observée après  $3,4 \pm 1,8$  heures. La demi-vie moyenne du fer-dextran sérique, qui a été de 58,9 heures, a varié de 9,4 à 87,4 heures chez les 20 patients. Cette étude ne comportait pas l'administration de

DexIron radiomarqué. La concentration de fer-dextran dans le sérum a été calculée comme étant la différence entre le fer sérique total et le fer lié à la transferrine. Ainsi, il convient d'éviter toute comparaison directe avec les résultats obtenus dans les études utilisant le fer-dextran radiomarqué au  $^{59}\text{Fe}$ . Il est à noter que les demi-vies du fer-dextran reflètent l'absorption du complexe par le système réticulo-endothélial (SRE). Les cellules du SRE scindent le complexe fer-dextran en fer et en dextran. Alors que le dextran est éliminé subséquentement, le fer se fixe immédiatement pour former la transferrine, l'hémosidérine ou la ferritine, et n'est pas éliminé de l'organisme.

Dans une étude auprès de 20 patients en dialyse rénale, on a évalué la disponibilité du fer en vue de l'érythropoïèse et de la reconstitution des réserves en fer, après l'administration de DexIron. En l'espace de 10 jours, on a administré l'équivalent d'une dose complète de 500 mg par voie intraveineuse, répartie en cinq doses de 100 mg. (Le schéma posologique changeait selon la situation clinique de chaque patient.) L'hémoglobine a augmenté d'une moyenne en prétraitement de 10,3 g/dL à 11,4 g/dL, deux semaines après la série d'injections. Le taux de la ferritine sérique et la saturation de la transferrine ont atteint leur maximum en une semaine, respectivement à raison de 620 ng/mL et de 32 %. La capacité totale de fixation du fer est demeurée à l'intérieur des paramètres physiologiques (245 à 400 µg/dL) pendant la période d'observation de 30 jours, ce qui confirme que le fer-dextran ne libère pas d'ions libres de fer. Le pourcentage moyen d'utilisation du fer à partir de DexIron a été calculé à  $47 \pm 20$  %.

## TOXICOLOGIE

### **Toxicité aiguë**

La toxicité du fer-dextran injectable est très faible; la  $DL_{50}$  par voie intraveineuse n'est pas inférieure à 500 mg/kg chez la souris. D'autres voies d'administration peuvent être associées à une  $DL_{50}$  supérieure à 1000 mg/kg. La faible toxicité du fer-dextran est attribuable à la stabilité du complexe fer-dextran. Le complexe fer-dextran ne contient pas d'ions de fer, lesquels sont responsables des signes bien caractérisés de l'intoxication par le fer qui se manifestent après une surdose orale d'un sel ferreux.

### **Toxicité subaiguë et chronique**

La toxicité à longue échéance du fer-dextran a été étudiée chez plusieurs espèces après l'administration d'une injection par voie intramusculaire ou intraveineuse, ainsi qu'en fonction d'un vaste éventail de doses.

Les rats traités avec du fer-dextran par injection intramusculaire à raison d'une dose totale de 100 mg de fer/kg administrée en doses fractionnées sur une période de 12 semaines n'ont présenté aucune anomalie liée au médicament. À dix fois cette dose, soit 1000 mg de fer/kg, les rats traités ont présenté une hypertrophie du foie et de la rate comparativement aux animaux témoins. Dans une étude de 12

semaines, des lapins ayant reçu par voie intramusculaire du fer-dextran équivalant à une dose totale de 1060 mg de fer/kg ont présenté des dépôts considérables de fer, comme en a fait foi l'observation des coupes histologiques de fibres musculaires prélevées au point d'injection. Aucun effet toxique ni anomalie pathologique significatifs ont été observés lorsque le fer-dextran a été administré à des lapins par voie intraveineuse à raison de doses équivalentes à 5 mg de fer/kg par semaine pendant 10 semaines. De graves lésions rénales ont été observées lorsque l'expérience a été répétée à raison d'une dose de 50 mg de fer/kg. Des souris, des rats ainsi que des cobayes ayant reçu des doses allant jusqu'à 30 fois la dose clinique, dans le cadre d'un suivi sur une période de plus d'un an, n'ont présenté aucun effet néfaste.

Des doses massives de fer-dextran ont été associées au développement de sarcomes aux points d'injection intramusculaire chez certaines espèces animales (rongeurs, lapins, mais pas les chiens et les cobayes). Les doses plus faibles n'ont été liées à aucun phénomène de carcinogenèse, à moins que les injections intramusculaires ne soient administrées à plusieurs reprises au même site. Rien n'indique que l'injection intramusculaire de fer-dextran comporte un risque sérieux de néoplasie chez l'être humain. Dans les quelques cas documentés de sarcomes aux points d'injection intramusculaire du fer-dextran chez l'être humain, aucun lien de causalité n'a été établi en fonction de chacun des patients.

La manifestation la plus fréquente de l'administration excessive de fer-dextran chez l'être humain est la surcharge en fer ou l'hémosidérose. Ce phénomène est davantage susceptible de se produire dans les cas où l'anémie ferriprive est mal diagnostiquée, ainsi que chez les patients recevant de nombreuses transfusions sanguines en plus d'un traitement par fer-dextran. Même si l'hémosidérose physiologique n'a pas été liée à une atteinte tissulaire, une surcharge extrême en fer peut conduire à des anomalies cardiaques, hépatiques et endocriniennes, ainsi qu'à des déficits de l'immunité à médiation cellulaire.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Ali M, Fayemi AO, Frascino J, Rigolosi R, Braun EV, Singer R. Failure of serum ferritin levels to predict bone-marrow iron content after intravenous iron-dextran therapy. *Lancet* 1982; March 20:652-655.

Auerbach M, Witt D, Toler W, Fierstein M, Lerner RG, Ballard H. Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran. *J. Lab Clin Med* 1988; 111:566-570.

Becroft DMO, Dix MR, Farmer K. Intramuscular iron-dextran and susceptibility of neonates to bacterial infections. *Arch Dis Child* 1977; 52:778-781.

Beliles RP, Palmer AK. The effect of massive transplacental iron loading. *Toxicology* 1975; 5:147-158.

Bergmann M, Grutzmacher P, Heuser J, Kaltwasswer JP. Iron metabolism under rEPO therapy in patients on maintenance hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1990; 13(2):109-112.

Bingham D, Khalaf MM, Walters G, Whicher JT. Increased transfer of iron to the fetus after total dose infusion of iron dextran during pregnancy. *J Clin Pathol* 1983; 36:907-909.

Cook JD. Iron-deficiency anaemia. In: *Balliere's Clinical Haematology*. 1994; 7(4):787-803.

Cox JSG, Kennedy GR, King J, Marshall PR, Rutherford D. Structure of an iron-dextran complex. *J. Pharm Pharmacol* 1972;24:513-517.

Djaldetti M, Notti I, Fishman P, Bessler H. Transfer of iron-dextran across the placenta. *Acta Haematol* 1975; 53:292-299.

Fielding J. Does sarcoma occur in man after intramuscular iron? *Scan J Haematol* 1977; suppl 32:100-104.

Finch CA, Huebers H. Perspectives in iron metabolism. *N Engl J Med* 1982; 306:1520-1528.

Freed N. Intravenous iron replacement: Indications and safety. *J Am Osteopath Assoc* 1982; 82:79-82.

Goldberg L. Pharmacology of parenteral iron preparations. In: Woolenstein; RO, Mettier SR, eds. *Iron in Clinical Medicine*. Berkeley, CA:UCLA Press; 1958:74-91.

Haddow A, Røe FJC, Mitchley BCV. Induction of sarcomata in rabbits by intramuscular injection of iron-dextran ("Imferon"). *Br Med J* 1964; 1:1593-1594.

Hamstra RD, Block MH, Schocket AL. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980; 243:1726-1731.

Hillman RS. Drugs effective in iron deficiency and other hypochromic anemias. In: Gilman AG, Goodman LS, Gilman A, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 8<sup>th</sup> ed. New York: MacMillan Publ Co.; 1990; pp 1282-1292.

Imferon® Package Insert: 1992, Fison Corporation, Rochester NY. In: *Physicians' Desk Reference*. 46th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company Inc.; 1992; 976-978.

Jacobs P, Dommissie J. The plasma ferritin level as a reliable index of body iron stores following intravenous iron dextran. *J Med* 1982; 13:309-321.

Kanakakorn K, Cavill I, Jacobs A. The metabolism of intravenously administered iron-dextran. *Br J Haematol* 1973; 25:637-643.

McEvory GK, ed. AHFS: Drug Information 92. Bethesda, American Society of Hospital Pharmacists, Inc.; 1992; pp 766-768.

Mehta BC, Lotliker KS, Patel JC. Haemoglobin rise in response to iron therapy in cases of iron deficiency anemia: Relation to initial haemodialysis level. *Indian J Med Res* 1973; 61:1818-1823.

Murray JA, Slater DN, Parsons MA, Fox M, Smith S, Platts MM. Splenic siderosis and parenteral iron dextran in maintenance haemoglobin patients. *J Clin Pathol* 1984; 37:59-64.

Van Wyck DB. Iron management during recombinant human erythropoietin therapy. *Am J Kidney Dis* 1989; 14(supp 1):9-13.

Van Wyck DB. Iron dextran in chronic renal failure. *Semin Dialysis* 1991; 4:112-114.

Van Wyck DB et al. A comparison of iron mobilization and pharmacokinetic parameters of injectable iron dextran products (DexIron™ and InFed®) in patients on chronic hemodialysis. 1995. Unpublished. Report on file at Luitpold Pharmaceuticals, Inc., Shirley, New York.

Weinbren K, Salm R, Greenberg G. Intramuscular injections of iron compounds and oncogenesis in man. *Br Med J* 1978; 1:683-685.

West WO. Specific indications for parenteral iron therapy-experience with one hundred patients using intravenous iron dextran. *J KY Med Assoc* 1974; 72:604-608.

Will G, Groden BM. The treatment of iron deficiency anemia by iron-dextran infusion: A radio-isotope study. *Br J Haematol* 1968; 14:61-71.