

## FICHA TÉCNICA

### ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO



Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Monoferro 100 mg/ml solución inyectable y para perfusión

#### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 100 mg de hierro como hierro (III) isomaltósido 1000.

Cada ampolla/vial de 1 ml contiene 100 mg de hierro como hierro (III) isomaltósido 1000.

Cada ampolla/vial de 2 ml contiene 200 mg de hierro como hierro (III) isomaltósido 1000.

Cada ampolla/vial de 5 ml contiene 500 mg de hierro como hierro (III) isomaltósido 1000.

Cada ampolla/vial de 10 ml contiene 1.000 mg de hierro como hierro (III) isomaltósido 1000.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución marrón oscura, no transparente.

#### 4. DATOS CLÍNICOS

##### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Monoferro está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro en las siguientes condiciones:

- Cuando las preparaciones de hierro oral son ineficaces o no pueden usarse.
- Cuando exista necesidad clínica de suministro rápido de hierro.

El diagnóstico debe estar basado en pruebas de laboratorio .

##### 4.2. Posología y forma de administración

###### Cálculo de la necesidad de hierro acumulada:

###### Reemplazo del hierro en pacientes con deficiencia de hierro:

La dosis de Monoferro se expresa en mg de hierro elemental. La necesidad de hierro y la pauta de administración de Monoferro deben ser establecidas individualmente para cada paciente. El nivel de hemoglobina óptimo que desea alcanzarse y los depósitos de hierro pueden variar entre grupos de pacientes diferentes y entre pacientes. Por favor, consultar las recomendaciones oficiales sobre esto.

La anemia por deficiencia de hierro no aparecerá hasta que esencialmente todos los depósitos de hierro se hayan agotado. El tratamiento con hierro deberá entonces reponer tanto el hierro de la hemoglobina como los depósitos de hierro.

Una vez que se haya corregido la deficiencia de hierro total, los pacientes pueden necesitar la continuación del tratamiento con Monoferro para mantener los niveles deseados de hemoglobina así como unos límites aceptables de otros parámetros relacionados con el hierro.

La necesidad de hierro acumulada se puede calcular mediante la siguiente fórmula de Ganzoni (1) o la tabla representada debajo (2). Se recomienda usar la fórmula de Ganzoni en aquellos pacientes, que probablemente requieran una dosificación ajustada individualmente, como pacientes con anorexia nerviosa, caquexia, obesidad, embarazo o anemia debida a sangrado.

La hemoglobina se expresa como Hb:

1. Fórmula de Ganzoni:

$$\text{Necesidad de hierro} = \text{Peso corporal}^{(A)} \times (\text{Hb objetivo}^{(E)} - \text{Hb real})^{(B)} \times 2,4^{(C)} + \text{Hierro para los depósitos}^{(D)}$$

(mg Fe)
(Kg)
(g/dl)
(mg de hierro)

- (A) Se recomienda utilizar el peso corporal ideal del paciente para pacientes obesos o el peso antes del embarazo para mujeres embarazadas. El peso ideal se puede calcular de muchas formas distintas por ejemplo calculando el peso según el IMC 25, es decir, peso ideal= 25 \* (altura en m)<sup>2</sup>
- (B) Para convertir Hb (mM) en Hb (g/dl) se debe multiplicar Hb (mM) por el factor 1,61145
- (C) Factor 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10.000  
 0,0034: El contenido en hierro de la hemoglobina es 0,34 %  
 0,07: Volumen sanguíneo 70 ml/kg de peso corporal ≈ 7 % del peso corporal  
 10.000: Factor de conversión 1g/dl = 10.000 mg/l
- (D) Para una persona con un peso corporal superior a 35 kg, los depósitos de hierro son de 500 mg o más. Depósitos de hierro de 500 mg son el límite normal más bajo para mujeres pequeñas. Algunas pautas sugieren usar 10-15 mg de hierro/kg de peso
- (E) Por defecto, Hb objetivo es 15 g/dl en la fórmula de Ganzoni. En casos especiales, tales como embarazo, considerar el uso de un objetivo de hemoglobina menor.

2. Tabla simplificada  
Necesidad de hierro

Hb (g/dL)	Pacientes con un peso corporal de 50 kg hasta <70 kg	Pacientes con un peso corporal ≥70 kg
≥10	1.000 mg	1.500 mg
<10	1.500 mg	2.000 mg

El efecto del tratamiento debería controlarse mediante análisis de sangre. Para alcanzar los niveles de Hb deseados puede ser necesario ajustar la dosis de hierro acumulada.

Reposición de hierro por pérdida de sangre:

El tratamiento con hierro en pacientes con pérdida de sangre debe estar dirigido a la reposición de una cantidad de hierro equivalente a la cantidad de hierro presente en la pérdida de sangre.

- Si el nivel de Hb es reducido: Utilizar la fórmula de Ganzoni considerando que no es necesario restaurar el depósito de hierro.

$$\text{Necesidad de hierro} = \text{Peso corporal} \times (\text{Hb objetivo} - \text{Hb real}) \times 2,4$$

(mg Fe)
(kg)
(g/dl)

- Si se desconoce el volumen de la pérdida de sangre: La administración de 200 mg de Monoferro da lugar a un aumento de la hemoglobina que es equivalente a 1 unidad de sangre.

Hierro a reponer [mg de hierro] = número de unidades de sangre perdidas x 200.

### Forma de administración

Supervisar atentamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Monoferro.

Monoferro únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Debe observarse al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Monoferro por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4).

Cada administración iv de hierro está asociada a un riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por tanto, para minimizar el riesgo, el número de administraciones iv individuales de hierro debería mantenerse al mínimo

#### *Niños y adolescentes:*

No está recomendado el uso de Monoferro para niños y adolescentes < 18 años debido a que no se dispone de datos suficientes sobre su seguridad y eficacia en estas edades.

#### *Adultos y personas de edad avanzada:*

Monoferro puede administrarse mediante una inyección intravenosa en bolo, mediante perfusión intravenosa por goteo o directamente en la rama venosa del dializador.

Monoferro no debe administrarse simultáneamente con preparaciones orales de hierro ya que la absorción oral del hierro podría reducirse (consultar la sección 4.5).

#### *Inyección intravenosa en bolo:*

Monoferro puede administrarse mediante una inyección intravenosa en bolo de hasta 500 mg hasta tres veces a la semana, con una velocidad de administración de hasta 250 mg de hierro/minuto. Puede administrarse sin diluir o diluido en hasta un máximo de 20 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9 %.

#### *Perfusión intravenosa por goteo:*

La dosis de hierro acumulada requerida puede administrarse con una única perfusión de Monoferro de hasta 20 mg de hierro/kg de peso corporal o como perfusiones semanales hasta que la dosis de hierro acumulada haya sido administrada.

Si la dosis de hierro acumulada excede los 20 mg de hierro/kg de peso corporal, la dosis debe ser dividida en dos administraciones con un intervalo de tiempo de al menos una semana entre ellas. Se recomienda cuando sea posible administrar 20 mg de hierro/kg de peso en la primera administración. Dependiendo del criterio clínico, la segunda administración podría esperar a las pruebas de seguimiento del laboratorio.

Dosis de hasta 1000 mg deben administrarse durante más de 15 minutos.  
Dosis superiores a 1000 mg deben administrarse durante 30 minutos o más.

Monoferro debe ser añadido en un máximo de 500 ml de solución estéril de cloruro sódico al 0,9 %. Por favor, consultar las secciones 6.3 y 6.6.

#### *Inyección en el dializador:*

Monoferro se puede administrar durante una sesión de hemodiálisis directamente en la rama venosa del dializador según los mismos procedimientos indicados para la administración intravenosa en bolo.

#### 4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, a Monoferro o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro.
- Anemia no ferropénica (por ejemplo, anemia hemolítica).
- Sobrecarga de hierro o alteraciones en la utilización del hierro (por ejemplo, hemocromatosis, hemosiderosis).
- Enfermedad hepática descompensada.

#### 4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides graves y potencialmente mortales. También se han notificado reacciones de hipersensibilidad tras la administración de dosis previas sin incidentes de complejos de hierro parenteral.

El riesgo es mayor en pacientes con alergias conocidas, por ejemplo alergias a medicamentos, así como en pacientes con una historia clínica que presente asma grave, eczemas u otras alergias atópicas. También existe un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a los complejos de hierro parenteral en los pacientes con trastornos inmunitarios o inflamatorios (p.ej. lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide).

Monoferro únicamente se debe administrar cuando exista disponibilidad inmediata de personal capacitado para evaluar y tratar reacciones anafilácticas, en un entorno en el que se pueda garantizar un dispositivo completo de reanimación. Se debe observar al paciente durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Monoferro por si surgiesen efectos adversos. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad o signos de intolerancia durante la administración, el tratamiento se debe interrumpir inmediatamente. Deberá disponerse de un dispositivo para la reanimación cardiorrespiratoria y de equipo para el manejo de las reacciones anafilácticas/anafilactoides agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1.000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda.

En pacientes con disfunción hepática el hierro parenteral debería administrarse únicamente después de evaluar cuidadosamente la relación beneficio/riesgo. Debería evitarse la administración de hierro parenteral a pacientes con disfunción hepática (alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa > 3 veces el límite superior de la normalidad) donde la sobrecarga de hierro es un factor desencadenante, especialmente, en la porfiria cutánea tardía (PCT). Se recomienda determinar cuidadosamente el nivel de hierro, para evitar la sobrecarga de hierro.

El hierro parenteral debe utilizarse con precaución en pacientes con infección crónica o aguda.

No debe administrarse Monoferro a pacientes que presentan bacteriemia

Se pueden producir episodios de hipotensión si la inyección intravenosa se administra demasiado rápidamente.

Se recomienda precaución para evitar la extravasación cuando se administra Monoferro. La extravasación de Monoferro en el lugar de la inyección intravenosa puede producir irritación de la piel y potencialmente puede causar una coloración marrón de larga duración. En caso de producirse extravasación se debe interrumpir inmediatamente la administración de Monoferro.

#### **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Como con todas las preparaciones de hierro parenteral la absorción del hierro oral se reducirá si se administran simultáneamente. No debería comenzarse el tratamiento con hierro oral antes de que pasen 5 días tras la última inyección de Monoferro.

Se ha comunicado que grandes dosis de hierro parenteral (5 ml o más) proporcionan un color marrón al suero de una muestra de sangre extraída cuatro horas después de la administración.

El hierro parenteral puede originar a falsos valores elevados de la bilirrubina sérica y falsos valores reducidos del calcio sérico.

#### **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Embarazo

No existen ensayos adecuados y bien controlados de Monoferro en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio antes de su uso durante el embarazo y Monoferro no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

En caso de producirse una anemia por déficit de hierro durante el primer trimestre de embarazo, a menudo se puede tratar con hierro por vía oral. El tratamiento con Monoferro debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. En casos raros, se ha observado bradicardia fetal en mujeres embarazadas con reacciones de hipersensibilidad (ver sección 4.8).

##### Lactancia

Un estudio clínico demostró que la transferencia de hierro de Monoferro a la leche materna fue muy baja, a dosis terapéuticas. No es de esperar que Monoferro afecte a los recién nacidos/niños alimentados con leche materna.

##### Fertilidad

No se dispone de datos relativos al efecto de Monoferro sobre la fertilidad humana. En los estudios llevados a cabo en animales, la fertilidad no se vio afectada tras el tratamiento con Monoferro (ver sección 5.3).

#### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

La tabla presenta las reacciones adversas a medicamentos (RAM) comunicadas durante el tratamiento con Monoferro en los ensayos clínicos y tras la comercialización.

Pueden producirse reacciones agudas y graves de hipersensibilidad con los preparados de hierro parenterales. Dichas reacciones por lo general ocurren durante los primeros minutos de la administración y generalmente se caracterizan por el inicio repentino de dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular; se han notificado casos de muerte. También pueden producirse otras manifestaciones menos graves de

hipersensibilidad inmediata, como urticaria y prurito. Durante el embarazo puede producirse bradicardia fetal asociada a la administración de preparados de hierro parenteral.

El tratamiento con hierro IV puede producir (frecuencia poco común) rubor facial, dolor agudo en el tórax y/o la espalda y sensación de opresión, a veces acompañada de disnea. Este cuadro puede imitar los primeros síntomas de una reacción anafiláctica/anafilactoide. Debe detenerse la perfusión y evaluar las constantes vitales del paciente. Estos síntomas desaparecen rápidamente tras interrumpir la administración de hierro y no suelen reaparecer si se reinicia la administración a una velocidad de perfusión menor.

RAM observadas en los ensayos clínicos y tras la comercialización

<b>Clasificación por órganos y sistemas</b>	<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes (<math>\geq 1/1000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Raras (<math>\geq 1/10000</math> a <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
<b>Trastornos del sistema inmunitario</b>		Hipersensibilidad, incluidas reacciones graves	Reacciones anafilácticas/anafilactoides
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		Cefalea, parestesia, disgeusia, visión borrosa, Pérdida de la consciencia, mareos, fatiga	Disfonía, convulsiones, temblor, estado mental alterado
<b>Trastornos cardíacos</b>		Taquicardia	Arritmia
<b>Trastornos vasculares</b>		Hipotensión, hipertensión	
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Dolor torácico, disnea, broncoespasmo	
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea	
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		Prurito, urticaria, exantema, rubefacción, sudoración, dermatitis	Angioedema
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Hipofosfatemia	
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares	
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Reacciones en el lugar de la inyección*	Fiebre, escalofríos, infección, reacción flebítica local	Malestar general, síntomas gripales
<b>Exploraciones complementarias</b>		Aumento de las enzimas hepáticas	

\* Incluye los siguientes términos preferentes: eritema, tumefacción, quemazón, dolor, equimosis, pigmentación, extravasación, irritación y reacción en el lugar de la inyección.

Descripción de determinadas reacciones adversas

Con los preparados de hierro parenteral pueden producirse también reacciones adversas retardadas, que podrían ser graves. Se caracterizan por artralgia, mialgia y, en algunos casos, fiebre. Su aparición se produce desde algunas horas hasta cuatro días después de la administración. Los síntomas suelen durar de dos a cuatro días y desaparecen de forma espontánea o con la toma de analgésicos simples.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

El hierro(III) isomaltósido 1000 de Monoferro tiene una toxicidad baja. La preparación se tolera bien y el riesgo de sobredosis accidental es mínimo.

La sobredosis puede causar una sobrecarga de hierro en los lugares de depósito que puede manifestarse como hemosiderosis. El control de los parámetros de hierro, tales como la ferritina sérica, puede ayudar a reconocer la acumulación del hierro. Pueden usarse medidas de soporte como agentes quelantes del hierro.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Preparado parenteral de hierro, código ATC: B03AC

Monoferro solución para inyección es un coloide con hierro fuertemente ligado en partículas esféricas de hierro-carbohidrato.

La formulación de Monoferro contiene hierro en forma de un complejo que permite una liberación lenta y controlada de hierro biodisponible hacia las proteínas de unión al hierro, con bajo riesgo de hierro libre. Cada partícula consiste en una matriz de átomos de hierro (III) y pentámeros de isomaltósido. El quelato de hierro (III) con el carbohidrato confiere a las partículas una estructura que las hace parecer a la ferritina, lo que sugiere protección frente a la toxicidad del hierro (III) inorgánico no ligado.

El hierro está disponible en una forma no iónica soluble en agua, en una solución acuosa de pH entre 5,0 y 7,0.

Puede observarse evidencia de respuesta terapéutica a los pocos días de la administración de Monoferro, como un incremento del recuento de reticulocitos. Debido a la liberación lenta de hierro biodisponible, la ferritina sérica alcanza el punto máximo unos días después de la dosis intravenosa de Monoferro y vuelve a los valores basales al cabo de algunas semanas.

#### Eficacia clínica

La eficacia de Monoferro se ha estudiado en distintos ámbitos terapéuticos en los que es necesaria la administración de hierro IV para corregir la carencia de hierro. A continuación se describen los principales ensayos clínicos.

Anemia ferropénica no relacionada con insuficiencia renal crónica

El P-Monofer-IDA-01 fue un ensayo abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad, en el que participaron 511 pacientes con anemia ferropénica, aleatorizados en una proporción de 2:1 a Monoferro o a hierro sacarosa. El 90 % de los pacientes incluidos fueron mujeres. La posología de Monoferro se ajustó a la tabla simplificada descrita en la sección 4.2 anterior, y la de hierro sacarosa se calculó según la fórmula de Ganzoni y se administró como perfusiones de 200 mg. La variable primaria de valoración fue la proporción de pacientes con un aumento de la Hb  $\geq 2$  g/dl respecto a los niveles basales en cualquier momento entre las semanas 1 y 5. Una mayor proporción de pacientes tratados con Monoferro, en comparación con hierro sacarosa, alcanzaron el criterio principal de valoración (68,5 % frente a 51,6 %, respectivamente). (FAS,  $p < 0,0001$ ).

## Nefrología

### Insuficiencia renal crónica no dependiente de diálisis

El P-Monofer-CKD-02 fue un ensayo abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad, en el que participaron 351 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) no dependiente de diálisis (NDD) y deficiencia de hierro, aleatorizados en una proporción de 2:1 a Monoferro o a sulfato de hierro oral en un régimen posológico de 100 mg de hierro elemental oral dos veces al día (200 mg diarios) durante 8 semanas. Los pacientes del grupo de Monoferro se aleatorizaron a una dosis única de 1.000 mg en perfusión IV o una inyección en bolo de 500 mg. Monoferro demostró la no inferioridad vs hierro oral en la semana 4 ( $p < 0,001$ ) y mantuvo un mayor aumento de la Hb, comparado con el hierro oral, a partir de la semana 3 hasta el final del estudio en la semana 8 ( $p = 0,009$  en la semana 3).

### Insuficiencia renal crónica dependiente de hemodiálisis

El P-Monofer-CKD-03 fue un ensayo abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad, en el que participaron 351 pacientes con IRC en hemodiálisis, aleatorizados en una proporción de 2:1 a Monoferro o a hierro sacarosa. Los pacientes se aleatorizaron a Monoferro recibieron una dosis IV única de 500 mg o 500 mg en dosis divididas o bien a 500 mg de hierro sacarosa en dosis divididas. Ambos tratamientos demostraron una eficacia similar, con más del 82 % de los pacientes que alcanzaron el nivel deseado de Hb (no inferioridad,  $p = 0,01$ ).

## Oncología

### Anemia debida al cáncer

El P-Monofer-CIA-01 fue un ensayo abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad, en el que participaron 350 pacientes con cáncer y anemia aleatorizados en una proporción de 2:1 a Monoferro o a sulfato de hierro oral administrado a razón de 100 mg de hierro elemental oral dos veces al día (200 mg diarios) durante 12 semanas. Los pacientes del grupo de Monoferro se aleatorizaron a una dosis IV única de 1.000 mg administrada en perfusión durante 15 min o una inyección en bolo de 500 mg durante 2 min. La variable primaria de evaluación fue el cambio en las concentraciones de Hb entre el momento basal y la semana 4. Monoferro demostró la no inferioridad vs el hierro oral en la semana 4 ( $p < 0,001$ ) y un inicio más rápido de respuesta de Hb con la perfusión IV de Monoferro.

## Gastroenterología

### Enfermedad inflamatoria intestinal

El P-Monofer-IBD-01 fue un ensayo abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico, de no inferioridad, en el que participaron 338 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) aleatorizados en una proporción de 2:1 a Monoferro o a sulfato de hierro oral administrado a razón de 100 mg de hierro elemental oral dos veces al día (200 mg diarios) durante 8 semanas. Los pacientes del grupo de Monoferro se aleatorizaron a una dosis única de 1.000 mg administrada en perfusión IV durante 15 min o una inyección en bolo de 500 mg durante 2 min. Se utilizó una fórmula de Ganzoni modificada para calcular el hierro IV necesario con un objetivo de hemoglobina de solo 13 g/dl, dando como resultado una dosis media



de hierro de 884 mg de hierro elemental, comparado con el hierro oral administrado como 200 mg de sulfato de hierro oral una vez al día durante 8 semanas (11.200 mg de hierro elemental oral en total). La variable primaria de valoración fue el cambio en las concentraciones de Hb entre el momento basal y la semana 8. Los pacientes presentaban enfermedad con actividad leve o moderada. No se pudo demostrar la no inferioridad respecto al cambio en la Hb en la semana 8. La relación dosis-respuesta observada con Monoferro indica que la demanda real de hierro IV se subestimó al usar la fórmula de Ganzoni modificada. La tasa de respuesta de Hb fue del 93 % para los pacientes que recibieron > 1.000 mg de Monoferro.

## Salud femenina

### Posparto

El P-Monofer-PP-01 fue un ensayo abierto, comparativo, aleatorizado, unicéntrico, de no inferioridad, en el que participaron 200 mujeres sanas con hemorragia posparto que excedía los 700 ml en las 48 horas posteriores al parto. Las mujeres se aleatorizaron en una proporción de 1:1 a una dosis única IV de 1.200 mg de Monoferro o el tratamiento médico de referencia. La variable primaria de valoración fue el cambio global en la fatiga física en las 12 semanas posteriores al parto. La diferencia en el cambio global de la puntuación de fatiga física en las 12 semanas posteriores al parto fue de - 0,97 (p = 0,006) a favor de Monoferro.

## 5.2. Propiedades farmacocinéticas

La formulación Monoferro contiene hierro en un complejo fuertemente unido, que permite una liberación lenta y controlada de hierro biodisponible hacia las proteínas de unión al hierro, con un riesgo bajo de toxicidad por hierro libre. Tras la administración de una dosis única de Monoferro con 100 a 1.000 mg de hierro en los estudios de farmacocinética, la semivida de eliminación plasmática del hierro inyectado o perfundido osciló entre 1 y 4 días. La eliminación renal del hierro fue despreciable.

Después de la perfusión IV, hierro isomaltósido 1.000 es captado rápidamente por las células del sistema retículo endotelial (RES), especialmente en el hígado y el bazo, desde donde se libera lentamente el hierro.

El hierro circulante es eliminado del plasma por las células del sistema retículo endotelial que escinden el complejo en sus componentes hierro e isomaltósido 1000. El hierro se une inmediatamente a las proteínas disponibles para formar hemosiderina o ferritina, las formas de almacenamiento fisiológicas del hierro, o, en menor cantidad, se une a la molécula de transporte transferrina. Este hierro, que está sometido a control fisiológico, repone la hemoglobina y los depósitos de hierro agotados.

El hierro no se elimina fácilmente del cuerpo y su acumulación puede ser tóxica. Debido al tamaño del complejo, Monoferro no se elimina por vía renal. Pequeñas cantidades de hierro se eliminan en la orina y heces.

Isomaltósido 1000 bien se metaboliza o se excreta.

## 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Se ha notificado que los complejos de hierro son teratogénicos y embriocidas en animales no anémicos gestantes a dosis únicas altas, superiores a 125 mg/kg de peso corporal. La dosis más alta recomendada para uso clínico es de 20 mg/kg de peso corporal.

En un estudio de fertilidad con Monoferro en ratas no se observaron efectos sobre la fertilidad femenina, la capacidad reproductiva masculina ni los parámetros espermatozoides a ninguno de los niveles posológicos.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables  
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)  
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

### 6.2. Incompatibilidades

El medicamento Monoferro no debe mezclarse con otros medicamentos que no sean los incluidos en la sección 6.6.

### 6.3. Periodo de validez

*Periodo de validez de las ampollas acondicionadas para su distribución*  
3 años

*Periodo de validez de los viales acondicionados para su distribución*  
3 años

*Periodo de validez tras la primera apertura del envase (no diluido):*

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura descarte el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe utilizar inmediatamente después de abrir el envase.

Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario

*Periodo de validez después de la dilución con solución estéril de cloruro sódico al 0,9%:*

Se ha demostrado la estabilidad física y química en uso durante 48 horas a 30°C en diluciones de hasta 1:250 con solución estéril de cloruro sódico al 0,9%.

Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debería utilizar inmediatamente.

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere ninguna condición de conservación especial.

Ver las condiciones de conservación de las soluciones reconstituidas y diluidas en el apartado 6.3.

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Ampollas de vidrio tipo 1. Envase unitario o monodosis.

Formatos conteniendo:

5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 2 x 10 ml y 5 x 10 ml.

Viales de vidrio tipo 1 con tapón de caucho clorobutilo y cápsula de aluminio. Envase unitario o monodosis

Formatos conteniendo:

1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 2 x 10 ml y 5 x 10 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

## **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Los viales deben inspeccionarse visualmente para detectar sedimentos o daños antes del uso. Utilizar únicamente las soluciones homogéneas que no contengan sedimentos.

Monoferro es solamente para uso único y cualquier cantidad de solución no utilizada debe desecharse de acuerdo con la normativa local.

Monoferro debe mezclarse únicamente con solución estéril de cloruro sódico al 0,9%. No deben utilizarse otras soluciones de dilución intravenosa. No deben añadirse otros agentes terapéuticos. Las instrucciones para una correcta dilución pueden consultarse en la sección 4.2.

La solución reconstituida para inyección debe ser inspeccionada visualmente antes del uso. Utilizar únicamente soluciones transparentes, sin partículas.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Pharmacosmos A/S  
Roervangsvej 30  
DK-4300 Holbaek  
Dinamarca

### **Representante Local**

Ferrer Internacional, S.A.  
Gran Via Carlos III, 94 (Barcelona)  
08028 - España

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

72381

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización 16/03/2012.

Fecha de la última renovación 26 de noviembre de 2014.

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Mayo 2017