

## 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 derisomaltosa férrica.

Cada ampolla/vial de 1 ml contiene 100 mg de hierro como derisomaltosa férrica.

Cada ampolla/vial de 2 ml contiene 200 mg de hierro como derisomaltosa férrica.

Cada ampolla/vial de 5 ml contiene 500 mg de hierro como derisomaltosa férrica.

Cada ampolla/vial de 10 ml contiene 1.000 mg de hierro como derisomaltosa férrica.

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

Realice un cuidadoso seguimiento de los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Monoferro. Solo debe administrarse Monoferro cuando haya disponible de manera inmediata personal cualificado para evaluar y controlar reacciones anafilactoides, en un entorno donde se pueda contar con el equipo completo de reanimación. El paciente se debe someter a observación en busca de efectos adversos durante al menos 30 minutos tras cada inyección de Monoferro (ver sección 4.4).

Cada administración IV de hierro está asociada con un riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por tanto, para minimizar el riesgo, el número de administraciones IV individuales de hierro debe mantenerse al mínimo.

## Posología

La posología de Monoferro sigue un enfoque progresivo: [1] determinación de la necesidad de hierro individual y [2] cálculo y administración de la/s dosis de hierro. Los pasos pueden repetirse después de [3] los exámenes de repleción tras la administración de hierro.

### Paso 1: Determinación de la necesidad de hierro:

La necesidad de hierro puede determinarse utilizando bien la Tabla Simplificada (i) o la fórmula de Ganzoni siguiente (ii).

La necesidad de hierro se expresa en mg de hierro elemental.

#### i. Tabla simplificada:

Tabla 1. Tabla Simplificada

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Pacientes con un peso corporal de <50 kg	Pacientes con un peso corporal de 50 kg a <70 kg	Pacientes con un peso corporal de ≥70 kg
≥10	≥6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

#### ii

Fórmula de Ganzoni:

Tabla 2. Fórmula de Ganzoni

$$\text{Necesidad de hierro [mg de hierro]} = \text{Peso corporal}^{(A)} \text{ [kg]} \times (\text{Hb objetivo}^{(D)} \text{ [g/dl]} - \text{Hb real}^{(B)}) \times 2,4 + \text{Hierro para los depósitos}^{(C)} \text{ [mg de hierro]}$$

- (A) Se recomienda utilizar el peso corporal ideal del paciente para pacientes obesos o el peso antes del embarazo para mujeres embarazadas. Para todos los demás pacientes, utilícese el peso corporal real. 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) 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
- (D) 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.

#### iii. Necesidad de hierro fija:

Se administra una dosis fija de 1000 mg y vuelve a evaluarse la necesidad de hierro del paciente conforme al «Paso 3: Exámenes de repleción tras la administración de hierro». Para pacientes con un peso inferior a 50 kg, utilícese la Tabla simplificada o la fórmula de Ganzoni para calcular la necesidad de hierro.

### Paso 2: Cálculo y administración la/s dosis individual/es máxima/s de hierro:

En función de la necesidad de hierro determinada anteriormente, deberá administrarse la/s dosis de Monoferro adecuada/s teniendo en cuenta que:

La dosis total a la semana no debe superar los 20 mg de hierro/kg de peso corporal.  
Una sola perfusión de Monoferro no debe superar los 20 mg de hierro/kg de peso corporal.  
Una sola inyección en bolo de Monoferro no debe superar los 500 mg de hierro.

### *Paso 3: Exámenes de repleción tras la administración de hierro:*

El médico debe efectuar nuevos exámenes, incluidos análisis de sangre, en función de la condición del paciente individual. Para evaluar el efecto del tratamiento con hierro por vía intravenosa, debe volver a examinarse el nivel de Hb a partir de las 4 semanas tras la administración final de Monoferro, a fin de permitir un tiempo adecuado para la eritropoyesis y la utilización del hierro. En caso de que el paciente necesite una mayor repleción de hierro, debe volver a calcularse la necesidad de hierro.

### *Niños y adolescentes:*

No se recomienda el uso de Monoferro en niños y adolescentes menores de 18 años, debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

### Forma de administración:

Monoferro debe administrarse por vía intravenosa, por inyección o por perfusión.  
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 %.

Tabla 3: Índices de administración para la inyección intravenosa en bolo

Volumen de Monoferro	Dosis de hierro equivalente	Índice de administración/Tiempo mínimo de administración	Frecuencia
≤5 ml	≤500 mg	250 mg de hierro/minuto	1-3 veces a la semana

### *Perfusión intravenosa:*

La dosis de hierro requerida puede administrarse en una única perfusión de Monoferro de hasta 20 mg de hierro/kg de peso corporal o en perfusiones semanales hasta administrar la necesidad de hierro acumulada.

Si la necesidad de hierro es superior a 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.

Tabla 4: Índices de administración para la perfusión intravenosa

Dosis de hierro	Tiempo mínimo de administración
≤1000 mg	Más de 15 minutos
>1000 mg	30 minutos o más

La perfusión de Monoferro puede administrarse sin diluir o diluida en cloruro de sodio al 0,9 % estéril. Por motivos de estabilidad, Monoferro no debe diluirse en soluciones inferiores a 1 mg de hierro/ml (sin incluir

el volumen de la solución de derisomaltosa férrica) y nunca diluirse en más de 500 ml. Consulte la sección 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. Se han notificado reacciones de hipersensibilidad que progresaron a síndrome de Kounis (espasmo arterial coronario alérgico agudo que puede provocar un infarto de miocardio; ver sección 4.8).

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.

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.

La bradicardia fetal puede producirse después de la administración de productos con hierro parenteral. Suele ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre. Se debe monitorizar minuciosamente el feto durante la administración intravenosa de productos con hierro parenteral a mujeres embarazadas.

##### 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.

Puede producirse una reacción caracterizada por 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.

Asimismo, se ha registrado cambio de coloración de la piel distante después de la comercialización tras la administración IV de hierro.

#### RAM observadas en los ensayos clínicos y tras la comercialización

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ a $< 1/100$ )	Raras ( $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ )	No conocida
Trastornos del sistema inmunitario		Hipersensibilidad, incluidas reacciones graves	Reacciones anafilácticas/anafilactoides	
Trastornos del sistema nervioso		Cefalea, parestesia, disgeusia, visión borrosa, Pérdida de la consciencia, mareos, fatiga	Disfonía, convulsiones, temblor, estado mental alterado	
Trastornos cardíacos		Taquicardia	Arritmia	Síndrome de Kounis
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor torácico, disnea, broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, estreñimiento, diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido	Erupción cutánea	Prurito, urticaria, rubefacción,	Angioedema	Cambio de coloración de la piel

<b>subcutáneo</b>		sudoración, dermatitis		distante
<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, Exfoliación de la piel	Malestar general, Enfermedades seudogripales**	
<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.

\*\* Enfermedades seudogripales cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días

#### 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 derisomaltosa férrica 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 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 derisomaltosa y pentámeros de isomaltósido con un peso molecular medio de 1000 Da y una distribución del peso molecular estrecha que está casi desprovista de mono y disacáridos.

Denominación DCI: Derisomaltosa férrica (también conocido como hierro (III) isomaltósido 1000).

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,  $p < 0,0001$ ).

El ensayo P-Monofer-IDA-03 fue un ensayo abierto, comparativo, aleatorizado y multicéntrico realizado en 1512 pacientes con anemia ferropénica aleatorizado 2:1 a Monoferro 1000 mg en perfusión durante 20 min (1009 sujetos) o hierro sacarosa administrado en inyecciones intravenosas de 200 mg repetidas hasta alcanzar la dosis acumulada de 1000 mg (503 sujetos). Para el criterio de valoración de eficacia coprimaria, el cambio entre el momento basal y la semana 8 en Hb fue de 2,49 g/dl en el grupo de Monoferro y de 2,49 g/dl en el grupo de hierro sacarosa. La diferencia de tratamiento estimada [IC95%] de isomaltósido de hierro-hierro sacarosa fue de 0,00 g/dl [-0,13;0,13]. Dado que el límite inferior del 95 % de IC para la diferencia de tratamiento estaba por encima de -0,5 g/dl, se concluyó una no inferioridad. Para el criterio de valoración de seguridad coprimaria, el comité de adjudicación adjudicó y confirmó un total de 3 reacciones de hipersensibilidad graves derivadas del tratamiento en 989 sujetos (un 0,3 %) en el grupo de hierro isomaltósido. El IC95% fue [0,06 %; 0,88 %] y como el límite superior era  $<3$  %, se consideró que el objetivo de seguridad primaria se había alcanzado. En el grupo de hierro sacarosa, el comité de adjudicación adjudicó y confirmó 2 reacciones de hipersensibilidad graves al tratamiento en 494 sujetos (un



0,4 %). Se estimó que la diferencia de riesgo entre el hierro isomaltósido y el hierro sacarosa era de -0,10 % [IC95%: -0,91; 0,71].

### 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).

El ensayo P-Monofer-CKD-04 fue un ensayo abierto, comparativo, aleatorizado y multicéntrico realizado en 1538 pacientes con enfermedad renal crónica no diálisis dependientes con anemia ferropénica aleatorizado 2:1 a Monoferro 1000 mg en perfusión durante 20 min (1027 sujetos) o hierro sacarosa administrado en inyecciones intravenosas de 200 mg repetidas hasta alcanzar la dosis acumulada de 1000 mg (511 sujetos). Para el criterio de valoración de eficacia coprimaria, el cambio entre el momento basal y la semana 8 en Hb fue de 1,22 g/dl en el grupo de Monoferro y de 1,14 g/dl en el grupo de hierro sacarosa. La diferencia de tratamiento estimada fue de 0,08 g/dl [IC95%: -0,06; 0,23]. Dado que el límite inferior del 95 % de IC estaba por encima de -0,5 g/dl, se concluyó una no inferioridad. Para el criterio de valoración de seguridad coprimaria, el comité de adjudicación adjudicó y confirmó un total de 3 reacciones de hipersensibilidad graves derivadas del tratamiento en 1019 sujetos (un 0,3%) en el grupo de hierro isomaltósido. El IC95% fue [0,06 %; 0,86 %] y como el límite superior era  $< 3$  %, se consideró que el objetivo de seguridad primaria se había alcanzado. En el grupo de hierro sacarosa, el comité de adjudicación no adjudicó ni confirmó ninguna reacción de hipersensibilidad grave derivada del tratamiento. Se estimó que la diferencia de riesgo entre el hierro isomaltósido y el hierro sacarosa era de 0,29 % [IC95%: -0,19; 0,77].

#### *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 como máximo 1.000 mg administrada en perfusión durante 15 min o inyecciones 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 como máximo 1.000 mg administrada en perfusión IV durante 15 min o inyecciones 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 (aumento de Hb  $\geq 2$  g/dl) 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 y  $\leq 1000$  ml o PPH  $> 1000$  ml y Hb  $> 6,5$  g/dl medido  $> 12$  horas después del 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, derisomaltosa férrica 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 derisomaltosa. 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.

Derisomaltosa 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 espermatogénicos 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%:*  
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**

26.05.2020