FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carboximaltosa férrica Viatris 50 mg/ml dispersión inyectable y para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de dispersión contiene carboximaltosa férrica que corresponde a 50 mg de hierro.

Cada vial de 2 ml contiene carboximaltosa férrica que corresponden a 100 mg de hierro.
Cada vial de 10 ml contiene carboximaltosa férrica que corresponden a 500 mg de hierro.
Cada vial de 20 ml contiene carboximaltosa férrica que corresponden a 1 000 mg de hierro.

Excipiente(s) con efecto conocido
Un ml de dispersión contiene hasta 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio, ver sección 4.4.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Dispersión inyectable y para perfusión.

Solución acuosa de color marrón oscuro, no transparente.
pH entre 5 y 7.
Osmolalidad entre 280 mOsm/kg y 385 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Carboximaltosa férrica Viatris está indicada para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando (ver sección 5.1):

- Los preparados de hierro orales son ineficaces.
- No se pueden utilizar los preparados de hierro orales.
- Existe una necesidad clínica de administrar hierro con rapidez.

El diagnóstico del déficit de hierro debe fundamentarse en pruebas analíticas.

4.2 Posología y 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 Carboximaltosa férrica Viatris.

Carboximaltosa férrica 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 administración del tratamiento por si surgieran efectos adversos (ver sección 4.4).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Posología

La posología de Carboximaltosa férrica Viatris sigue un enfoque gradual: [1] determinación de las necesidades individuales de hierro, [2] cálculo y administración de las dosis de hierro y [3] evaluaciones tras la reposición de hierro. Estos pasos se describen a continuación:

Paso 1: Determinación del hierro necesario
Las necesidades individuales de hierro para su reposición con Carboximaltosa férrica Viatris se determinan según el peso corporal y el nivel de hemoglobina (Hb) del paciente. Consulte la Tabla 1 para determinar las necesidades totales de hierro. Puede que se necesiten 2 dosis para reponer el total de hierro necesario, consulte en el Paso 2 las dosis de hierro individuales máximas.
Se debe confirmar el déficit de hierro con pruebas analíticas, tal y como se establece en la sección 4.1.

Tabla 1: Determinación del hierro total necesario

Hb		**Peso corporal del paciente**		
g/dl	**mmol/l**	**Menos de 35 kg**	**35 kg a < 70 kg**	**70 kg o más**
< 10	< 6,2	30 mg/kg de peso corporal	1 500 mg	2 000 mg
De 10 a < 14	De 6,2 a < 8,7	15 mg/kg de peso corporal	1 000 mg	1 500 mg
≥ 14	≥ 8,7	15 mg/kg de peso corporal	500 mg	500 mg

Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) individual(es) de hierro
Según la necesidad de hierro total determinada, debe administrarse la dosis adecuada de Carboximaltosa férrica Viatris teniendo en cuenta lo siguiente:

Adultos y adolescentes de 14 años o más

Una única administración de Carboximaltosa férrica Viatris no debe superar:
- 15 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante inyección intravenosa) o 20 mg de hierro/kg de peso corporal (para administración mediante perfusión intravenosa)
- 1 000 mg de hierro (20 ml de Carboximaltosa férrica Viatris)

La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Carboximaltosa férrica Viatris es de 1 000 mg de hierro (20 ml de Carboximaltosa férrica Viatris). Si el hierro total necesario es superior, la administración de una dosis adicional debe hacerse al menos 7 días después de la primera dosis.

Niños y adolescentes de 1 a 13 años

Una sola administración de Carboximaltosa férrica Viatris no debe superar:
- 15 mg de hierro/kg de peso corporal
- 750 mg de hierro (15 ml de Carboximaltosa férrica Viatris)

La dosis máxima acumulada recomendada a la semana de Carboximaltosa férrica Viatris es de 750 mg de hierro (15 ml de Carboximaltosa férrica Viatris). Si el hierro total necesario es superior, la administración de una dosis adicional debe hacerse al menos 7 días después de la primera dosis.

Paso 3: Evaluaciones tras la reposición de hierro
El médico debe llevar a cabo una nueva evaluación en función del cuadro clínico particular del paciente. Se debe reevaluar el nivel de Hb una vez transcurridas al menos 4 semanas tras la última administración del tratamiento a fin de permitir que pase suficiente tiempo para la eritrocitopoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente necesite más reposición de hierro, deben volver a calcularse las necesidades de hierro (ver el Paso 1).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Niños menores de 1 año
No se ha investigado la eficacia y la seguridad de Carboximaltosa férrica Viatris en niños menores de 1 año. Por lo tanto no se recomienda el uso de este medicamento en niños de este grupo de edad.

Pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis
En adultos y adolescentes de 14 años o más, no debe superarse una dosis única máxima diaria de 200 mg de hierro en pacientes con nefropatía crónica que dependen de hemodiálisis (ver también la sección 4.4).

No se han investigado la eficacia y la seguridad de Carboximaltosa férrica Viatris en niños de 1 a 13 años con nefropatía crónica que necesitan hemodiálisis. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este medicamento en niños de 1 a 13 años con nefropatía crónica que necesitan hemodiálisis.

Forma de administración

Carboximaltosa férrica Viatris solo se debe administrar por vía intravenosa:
- mediante inyección o
- mediante perfusión o
- durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador.

Carboximaltosa férrica Viatris no debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular.

Inyección intravenosa

Carboximaltosa férrica Viatris puede administrarse mediante una inyección intravenosa con una dispersión sin diluir. En adultos y adolescentes de 14 años o más, la dosis única máxima es de 15 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no debe superar los 1 000 mg de hierro. En niños de 1 a 13 años, la dosis individual máxima es de 15 mg/kg de peso corporal, pero no debe superar los 750 mg de hierro. Las pautas de administración se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2: Pautas de administración para inyección intravenosa de Carboximaltosa férrica Viatris

Volumen de Carboximaltosa férrica Viatris necesario	Dosis de hierro equivalente	Pauta de administración/Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4 a 10 ml	> 200 a 500 mg	100 mg de hierro/min
> 10 a 20 ml	> 500 a 1 000 mg	15 minutos

Perfusión intravenosa

Carboximaltosa férrica Viatris puede administrarse mediante perfusión intravenosa, en cuyo caso debe estar diluida. En adultos y adolescentes de 14 años o más, la dosis única máxima es de 20 mg de hierro/kg de peso corporal, pero no se debería superar los 1 000 mg de hierro. En niños de 1 a 13 años, la dosis individual máxima es de 15 mg/kg de peso corporal, pero no debe superar los 750 mg de hierro.

Para perfusión, Carboximaltosa férrica Viatris solo se puede diluir en una solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % m/V como se muestra en la Tabla 3. Nota: Por motivos de estabilidad, Carboximaltosa férrica Viatris no se debe diluir a concentraciones inferiores a 2 mg de hierro/ml (sin incluir el volumen de la dispersión de carboximaltosa férrica). Para obtener más indicaciones sobre la dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Tabla 3: Pauta de dilución de Carboximaltosa férrica Viatris para perfusión intravenosa

Volumen de Carboximaltosa férrica Viatris necesario	Dosis de hierro equivalente	Cantidad máxima de solución estéril de cloruro de sodio al 0,9 % m/V	Tiempo mínimo de administración
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	No existe tiempo mínimo prescrito
> 4 a 10 ml	> 200 a 500 mg	100 ml	6 minutos
> 10 a 20 ml	> 500 a 1 000 mg	250 ml	15 minutos

4.3 Contraindicaciones

El uso de Carboximaltosa Férrica Viatris está contraindicado en casos de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro.
- Anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ejemplo, otra anemia microcítica.
- Indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reacciones de hipersensibilidad
Las preparaciones de hierro administradas por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, entre las que se incluyen reacciones anafilácticas 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).

Carboximaltosa Férrica Viatris 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 administración del tratamiento 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 agudas, incluida una solución inyectable de adrenalina 1:1 000. Deberá administrarse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticoesteroides, según corresponda.

Osteomalacia hipofosfatémica
Se ha notificado hipofosfatemia sintomática que causa osteomalacia y fracturas que requieren intervención clínica, incluida cirugía, en el uso posterior a la comercialización. Se debe pedir a los pacientes que busquen asesoramiento médico si experimentan un empeoramiento de la fatiga con mialgias o dolor óseo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El fosfato sérico debe vigilarse en los pacientes que reciben múltiples administraciones a dosis más altas o un tratamiento a largo plazo, y en aquellos con factores de riesgo existentes para la hipofosfatemia. En caso de que la hipofosfatemia persista, debe reevaluarse el tratamiento con carboximaltosa férrica.

Insuficiencia hepática o renal
A los pacientes con insuficiencia hepática, solo se les deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los beneficios y los riesgos. Deberá evitarse la administración de hierro parenteral a los pacientes con insuficiencia hepática cuando la sobrecarga de hierro sea un factor desencadenante, en concreto de porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda monitorizar cuidadosamente el estado de hierro a fin de evitar la sobrecarga de hierro.

No se disponen de datos de seguridad relativos a pacientes con insuficiencia renal crónica y dependientes de hemodiálisis que reciben dosis únicas superiores a 200 mg de hierro.

Infección
El hierro parenteral debe utilizarse con cautela en casos de infección aguda o crónica, asma, eczema o alergias atópicas. Se recomienda interrumpir el tratamiento con carboximaltosa férrica en pacientes con bacteriemia en curso. Por tanto, en pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de los beneficios y riesgos, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis.

Extravasación
Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar carboximaltosa férrica. El derrame paravenoso de este medicamento en el lugar de administración podrá producir una irritación de la piel y una posible decoloración marrón de larga duración. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración de Carboximaltosa Férrica Viatris.

Excipientes
Este medicamento contiene 5,5 mg (0,24 mmol) de sodio por ml de dispersión sin diluir, equivalente al 0,3 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La absorción de hierro oral se reduce cuando se administra de forma simultánea con preparaciones parenterales de hierro. Por lo tanto, en caso necesario, no deberá comenzarse la terapia con hierro oral hasta que hayan transcurrido al menos 5 días desde la última administración de Carboximaltosa Férrica Viatris.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo
Existen pocos datos del uso de carboximaltosa férrica en mujeres embarazadas (ver sección 5.1). Los datos en animales indican que el hierro liberado de la carboximaltosa férrica puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto (ver sección 5.3).

Carboximaltosa Férrica Viatris no se debe utilizar durante el primer trimestre del embarazo. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede, en muchos casos, tratarse con hierro oral. El tratamiento con Carboximaltosa Férrica Viatris debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reporte sea 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.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Lactancia
Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro desde la carboximaltosa férrica a la leche materna fue insignificante (≤ 1 %). En función de los datos limitados sobre madres en periodo de lactancia es poco probable que la carboximaltosa férrica represente un riesgo para el niño lactante. Carboximaltosa Férrica Viatris puede utilizarse durante la lactancia materna.

Fertilidad
No existen datos acerca del efecto de la carboximaltosa férrica en la fertilidad humana. En estudios animales, la fertilidad no se vio afectada por el tratamiento con carboximaltosa férrica (ver apartado 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Carboximaltosa Férrica Viatris sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

La Tabla 4 presenta las reacciones farmacológicas adversas (RFA) recogidas durante los ensayos clínicos en los que > 9 000 sujetos (incluyendo > 100 niños y adolescentes entre 1 y 17 años) recibieron carboximaltosa férrica, así como aquellas notificadas a partir de la experiencia posterior a la comercialización (ver las notas al pie de la tabla para más información).

La RFA comunicada con mayor frecuencia fue náuseas (que se produce en el 3,2 % de los sujetos), seguida por reacciones en el lugar de inyección/perfusión, hipofosfatemia, cefalea, rubefacción, mareos e hipertensión. Las reacciones en el lugar de inyección/perfusión se componen de varias RFA que de forma individual son poco frecuentes o raras.
La RFA más grave es la reacción anafiláctica (rara); se han notificado muertes. Ver la sección 4.4 para obtener más detalles.

Tabla 4: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	**Frecuentes (de ≥ 1/100 a < 1/10)**	**Poco frecuentes (de ≥ 1/1 000 a < 1/100)**	**Raras (de ≥ 1/10 000 a < 1/1 000)**	**Frecuencia no conocida[(1)]**
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia		Pérdida de conciencia[(1)]
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad[(2)]	
Trastornos cardiacos		Taquicardia		Síndrome de Kounis[(1)]
Trastornos vasculares	Sofocos, hipertensión	Hipotensión	Flebitis, síncope[(2)], presíncope[(2)]	

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo[2]	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea[3]	Angioedema[2], palidez[2], cambio de color de piel distante al lugar de administración[2]	Edema facial[1]
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, dolor en una extremidad, espasmos musculares		Osteomalacia hipofosfatémica[1]
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección/perfusión[4]	Pirexia, fatiga, dolor torácico, edema periférico, escalofríos, malestar	Enfermedad de tipo gripal (cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días)[2]	
Exploraciones complementarias		Alanina-aminotransferasa elevada, aspartato-aminotransferasa elevada, gamma-glutamiltransferasa elevada, lactatodeshidroge-nasa en sangre elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada		

(1) RFA notificadas exclusivamente en el contexto posterior a la comercialización; se ha estimado como rara.
(2) RFA notificadas en el contexto posterior a la comercialización que también se observaron en el contexto clínico.
(3) Incluye los siguientes términos: exantema (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como poco frecuente) y exantema eritematoso, generalizado, macular, maculopapular, pruriginoso (la frecuencia de todas las RFA se ha considerado como rara).
(4) Incluye, entre otros, los siguientes términos: dolor, hematoma, cambio de color, extravasación, irritación, reacción en el lugar de la inyección/perfusión (la frecuencia de estas RFA individuales se ha considerado como poco frecuente) y parestesia (la frecuencia de esta RFA se ha considerado como rara).

Nota: RFA = reacción farmacológica adversa.

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El perfil de seguridad en niños y adolescentes de 1 a 17 años es comparable al de los adultos. Se administró carboximaltosa férrica a 110 pacientes pediátricos en 7 estudios clínicos. No se notificaron RFA graves. Las RFA no graves notificadas fueron hipofosfatemia (n = 5), urticaria (n = 5), reacciones en el lugar de inyección/perfusión (n = 4), dolor abdominal (n = 2), sofocos (n = 2), cefalea (n = 2), pirexia (n = 2), aumento de las enzimas hepáticas (n = 2) y erupción cutánea (n = 2). Estreñimiento, gastritis, hipertensión, prurito y polidipsia solo se notificaron una vez.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar 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: https://www.notificaram.es.

4.9 Sobredosis

La administración de Carboximaltosa Férrica Viatris en cantidades superiores a la cantidad necesaria para corregir la deficiencia de hierro en el momento de la administración podrá dar lugar a la acumulación de hierro en depósitos que a la larga producirá hemosiderosis. La monitorización de los parámetros de hierro tales como la ferritina sérica y la saturación de transferrina (TSAT) podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro. Si se produce acumulación de hierro, tratar de acuerdo con la práctica médica habitual, es decir, considerar el uso de un quelante de hierro.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Carboximaltosa Férrica Viatris dispersión inyectable y para perfusión es una solución coloidal del complejo de hierro carboximaltosa férrica.

El complejo está diseñado para proporcionar, de un modo controlado, hierro utilizable para las proteínas de transporte y almacenamiento de hierro del cuerpo (transferrina y ferritina, respectivamente).

La utilización por parte de los eritrocitos de ^{59}Fe procedente de la carboximaltosa férrica marcada radioactivamente osciló entre el 91 % y el 99 % en sujetos con deficiencia de hierro (DH) y entre el 61 % y el 84 % en sujetos con anemia renal a los 24 días después de la dosis. El tratamiento con carboximaltosa férrica da lugar a un aumento en el recuento de reticulocitos, en los niveles de ferritina sérica y en los niveles de saturación de la transferrina hasta situarse dentro de los rangos normales.

Eficacia clínica y seguridad

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de la carboximaltosa férrica en diferentes áreas terapéuticas que necesitan hierro intravenoso para corregir la deficiencia de hierro. A continuación se describen con más detalle los principales estudios.

Cardiología

Insuficiencia cardiaca crónica
El estudio CONFIRM-HF fue un estudio doble ciego, aleatorizado, de dos grupos, en el que se comparaba la carboximaltosa férrica (n = 150) con un placebo (n = 151) en sujetos con insuficiencia cardiaca crónica y deficiencia de hierro durante un periodo de tratamiento de 52 semanas. En el día 1 y la semana 6 (fase de corrección), a los sujetos se les administró bien carboximaltosa férrica, de acuerdo con un protocolo de

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

administración simplificado utilizando la hemoglobina y el peso corporal iniciales (ver sección 4.2), o placebo o ninguna dosis. En las semanas 12, 24 y 36 (fase de mantenimiento), los sujetos recibieron carboximaltosa férrica (500 mg de hierro) o placebo si la ferritina sérica era < 100 ng/ml o de 100 a 300 ng/ml con saturación de la transferrina < 20 %. El beneficio del tratamiento con carboximaltosa férrica frente al placebo quedó demostrado con el criterio principal de valoración de la eficacia: el cambio en la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) desde el inicio hasta la semana 24 (33 ± 11 metros, $p = 0,002$). Este efecto se mantuvo durante el estudio hasta la semana 52 (36 ± 11 metros, $p < 0,001$).

El estudio EFFECT-HF fue un estudio abierto (con evaluación de los criterios de valoración enmascarada), aleatorizado, de 2 grupos, en el que se comparó la carboximaltosa férrica (n = 86) con el tratamiento de referencia (n = 86) en sujetos con insuficiencia cardiaca crónica y deficiencia de hierro durante un periodo de tratamiento de 24 semanas. En el día 1 y la semana 6 (fase de corrección), a los sujetos se les administró carboximaltosa férrica de acuerdo con una cuadrícula de administración simplificada utilizando la hemoglobina y el peso corporal iniciales en el momento de la selección (ver sección 4.2) o el tratamiento de referencia. En la semana 12 (fase de mantenimiento), a los sujetos se les administró carboximaltosa férrica (500 mg de hierro) o el tratamiento de referencia si la ferritina sérica era < 100 ng/ml o estaba entre 100 y 300 ng/ml y la saturación de la transferrina era < 20 %. El beneficio del tratamiento con carboximaltosa férrica frente al tratamiento de referencia quedó demostrado con el criterio principal de valoración de la eficacia, el cambio en el VO_2 pico ajustado en función del peso desde el inicio hasta la semana 24 (media de mínimos cuadrados de 1,04 ± 0,44, $p = 0,02$).

<u>*Nefrología*</u>

Enfermedad renal crónica dependiente de hemodiálisis
El estudio VIT-IV-CL-015 fue un estudio abierto, aleatorizado y de grupos paralelos que comparó carboximaltosa férrica (n = 97) con hierro-sacarosa (n = 86) en sujetos con anemia por déficit de hierro que se sometían a hemodiálisis. Los sujetos recibieron carboximaltosa férrica o hierro-sacarosa entre 2 y 3 veces por semana en dosis únicas de 200 mg de hierro directamente en el dializador, hasta que se alcanzó la dosis de hierro acumulada calculada de forma individual (dosis acumulada media de hierro como carboximaltosa férrica: 1 700 mg). La variable principal de eficacia fue el porcentaje de sujetos que alcanzaron un aumento de Hb ≥ 1,0 g/dl a las 4 semanas respecto al nivel basal. Pasado este tiempo, el 44,1 % respondió al tratamiento con carboximaltosa férrica (es decir, aumento de Hb ≥ 1,0 g/dl) en comparación con el 35,3 % para la hierro-sacarosa ($p = 0,2254$).

Enfermedad renal crónica no dependiente de hemodiálisis
El estudio 1VIT04004 fue un estudio abierto, aleatorizado y con control activo, que evaluó la seguridad y la eficacia de la carboximaltosa férrica (n = 147) en comparación con hierro oral (n = 103). Los sujetos del grupo de carboximaltosa férrica recibieron 1 000 mg de hierro en el inicio y 500 mg en los días 14 y 28, si la saturación de transferrina era < 30 % y la ferritina sérica era < 500 ng/ml en la respectiva visita. Los sujetos del grupo de hierro oral recibieron 65 mg de hierro tres veces al día como sulfato ferroso desde el inicio hasta el día 56. Se siguió a los sujetos hasta el día 56. La variable principal de la eficacia fue el porcentaje de sujetos que alcanzaron un aumento en la Hb ≥ 1,0 g/dl en cualquier momento entre el inicio y la finalización del estudio o en el momento de la intervención. Esto se alcanzó por parte del 60,54 % de los sujetos que recibieron carboximaltosa férrica en comparación con el 34,7 % de los sujetos del grupo de hierro oral ($p < 0,001$). El cambio medio de la hemoglobina hasta el día 56/fin del estudio fue de 1,0 g/dl en el grupo de carboximaltosa férrica y de 0,7 g/dl en el grupo de hierro oral ($p = 0,034$, IC del 95 %: 0,0; 0,7).

<u>*Gastroenterología*</u>

Enfermedad inflamatoria intestinal
El estudio VIT-IV-CL-008 fue un estudio aleatorizado y abierto que comparó la eficacia de la carboximaltosa férrica con sulfato ferroso oral en la reducción de la anemia por deficiencia de hierro en sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Los sujetos recibieron carboximaltosa férrica (n = 111) en dosis únicas de hasta 1 000 mg de hierro una vez a la semana hasta que se alcanzó la dosis de hierro calculada de forma individual (mediante la fórmula de Ganzoni) (dosis acumulada media de hierro:

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

1 490 mg), o 100 mg de hierro dos veces al día como sulfato ferroso (n = 49) durante 12 semanas. Los sujetos que recibieron carboximaltosa férrica mostraron un aumento medio en la Hb desde el valor basal hasta la semana 12 de 3,83 g/dl, que fue no inferior a 12 semanas de tratamiento dos veces al día con sulfato ferroso (3,75 g/dl, *p* = 0,8016).

El estudio FER-IBD-07-COR fue un estudio aleatorizado y abierto que comparó la eficacia de la carboximaltosa férrica con hierro-sacarosa en sujetos con EII remitente o leve. A los sujetos que recibieron carboximaltosa férrica se les administró una dosis de acuerdo con una cuadrícula de administración simplificada utilizando la Hb y el peso corporal iniciales (ver sección 4.2) en dosis únicas de hasta 1 000 mg de hierro, mientras que a los sujetos que recibieron hierro-sacarosa, se les administró una dosis de acuerdo con las dosis de hierro calculadas de forma individual utilizando la fórmula de Ganzoni en dosis de 200 mg de hierro hasta que se alcanzó la dosis acumulativa de hierro. Se siguió a los sujetos durante 12 semanas. El 65,8 % de los sujetos que recibieron carboximaltosa férrica (n = 240; media de dosis de hierro acumulada: 1 414 mg) en comparación con el 53,6 % de los que recibieron hierro-sacarosa (n = 235; media de dosis acumulada de 1 207 mg; *p* = 0,004) habían respondido en la semana 12 (definido como aumento de Hb ≥ 2 g/dl). El 83,8 % de los sujetos tratados con carboximaltosa férrica, en comparación con el 75,9 % de los sujetos tratados con hierro-sacarosa, alcanzó un aumento de Hb ≥ 2 g/dl o tuvieron la Hb dentro de los límites normales en la semana 12 (*p* = 0,019).

Salud de la mujer

Posparto
El VIT-IV-CL-009 fue un estudio aleatorizado, abierto y de no inferioridad que comparó la eficacia de la carboximaltosa férrica (n = 227) en comparación con sulfato ferroso (n = 117) en mujeres que sufrían anemia posparto. Las mujeres recibieron carboximaltosa férrica en dosis única de hasta 1 000 mg de hierro hasta que alcanzaron su dosis de hierro acumulada calculada de forma individual (mediante la fórmula de Ganzoni), o 100 mg de hierro como sulfato ferroso oral dos veces al día durante 12 semanas. Se siguió a las mujeres durante 12 semanas. El cambio medio en la Hb desde el valor basal hasta la semana 12 fue de 3,37 g/dl en el grupo de carboximaltosa férrica (n = 179; media de dosis acumulada de hierro: 1 347 mg) en comparación con 3,29 g/dl en el grupo de sulfato ferroso (n = 89), lo que mostró una no inferioridad entre los tratamientos.

Embarazo
Durante el embarazo, no deben utilizarse medicamentos con hierro de administración por vía intravenosa a menos que sea claramente necesario. El tratamiento con carboximaltosa férrica debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reporte sea mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto, ver sección 4.6.

Se dispone de datos limitados de seguridad en mujeres embarazadas del estudio FER-ASAP-2009-01, estudio aleatorizado y abierto, en el que se comparaba carboximaltosa férrica (n = 121) con sulfato ferroso oral (n = 115) en mujeres embarazadas en el segundo y tercer trimestre con anemia ferropénica durante un periodo de tratamiento de 12 semanas. Las mujeres recibieron carboximaltosa férrica en dosis acumuladas de 1 000 mg o 1 500 mg de hierro (dosis media acumulada: 1 029 mg de hierro) según la hemoglobina y el peso corporal iniciales, o 100 mg de hierro por vía oral dos veces al día durante 12 semanas.
La incidencia de las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento fue similar en las mujeres tratadas con carboximaltosa férrica y en las tratadas con hierro oral (11,4 % en el grupo de carboximaltosa férrica; 15,3 % en el grupo de hierro oral). Las reacciones adversas relacionadas con el tratamiento que se comunicaron con más frecuencia fueron náuseas, dolor en la zona superior del abdomen y cefalea. Tanto los índices de Apgar como los parámetros de hierro en recién nacidos fueron similares en los grupos de tratamiento.

Población pediátrica

Se incluyó a adolescentes de 14 años o más en 4 estudios realizados en adultos. Además, se realizaron estudios pediátricos en niños y adolescentes de 1 a 17 años con anemia ferropénica. Las etiologías más

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

comunes de la anemia ferropénica fueron enfermedades gastrointestinales (p. ej., enfermedad inflamatoria intestinal, gastritis por *Helicobacter pylori*, celiaquía) y metrorragia profusa.

En un estudio prospectivo farmacocinético/farmacodinámico de fase II (1VIT13036), se trató a 35 niños con una mediana de edad de 9,8 años (intervalo: 1,5-17,5 años) en 2 cohortes de dosis consecutivas con dosis únicas de carboximaltosa férrica 7,5 mg de hierro/kg de peso corporal (n = 16) o carboximaltosa férrica 15 mg de hierro/kg de peso corporal (n = 19), a una dosis máximo de 750 mg de hierro. La Hb, la ferritina y la TSAT aumentaron de manera dependiente de la dosis. El día 35 después de la inyección, la media (DE) del aumento de Hb fue de 1,9 (1,38) g/dl con carboximaltosa férrica 7,5 mg de hierro/kg y de 2,8 (1,15) g/dl con carboximaltosa férrica 15 mg de hierro/kg. Ver también sección 4.8.

En un estudio prospectivo, abierto y de grupos paralelos de fase III (1VIT17044), se comparó la eficacia y la seguridad de carboximaltosa férrica con el tratamiento con hierro oral. Se trató a 40 niños con una mediana de edad de 14,5 años (intervalo: de 1 a 17 años) con 2 dosis de carboximaltosa férrica 15 mg de hierro/kg de peso corporal administradas con un intervalo de 7 días (dosis única máxima de 750 mg) y a 39 niños con una mediana de edad de 14,0 años (intervalo: de 1 a 17 años) con sulfato ferroso oral durante 28 días. Se observó un aumento similar en la Hb tras el tratamiento con carboximaltosa férrica y con sulfato de hierro oral. El aumento de la Hb desde el inicio hasta el día 35 (media de mínimos cuadrados [IC del 95 %]) fue de 2,22 [1,69; 2,75] g/dl después de la carboximaltosa férrica y de 1,92 [1,43; 2,41] g/dl después del sulfato de hierro oral. En total, en el 87,5 % de los pacientes del grupo de hierro intravenoso se consiguió un aumento de la Hb de >1 g/dl al final del estudio. El aumento de ferritina y de la TSAT, usados como medidas de la reposición de los depósitos de hierro, fue mayor tras el tratamiento con hierro intravenoso en comparación con el tratamiento con sulfato de hierro oral, con un aumento de la ferritina desde el inicio hasta el día 35 (media de mínimos cuadrados [IC del 95 %]) de 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml después de la carboximaltosa férrica y de 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml después del sulfato de hierro oral. El aumento correspondiente de TSAT fue de 24,3 [19,19; 29,41] % y de 8,7 [3,70; 13,63] %, respectivamente. Ver también sección 4.8.

Control de la ferritina tras el tratamiento sustitutivo
Existen pocos datos del estudio VIT-IV-CL-008 que muestren que los niveles de ferritina disminuyen rápidamente entre la 2.ª y la 4.ª semana después de la sustitución y más lentamente a partir de entonces. Los niveles medios de ferritina no se reducen a niveles en que se deba tener en cuenta la posibilidad de efectuar un nuevo tratamiento durante las 12 semanas del seguimiento del ensayo. Por consiguiente, los datos disponibles no indican claramente cuál es el periodo óptimo para realizar un nuevo análisis de la ferritina, aunque evaluar los niveles de ferritina antes de las 4 semanas posteriores al tratamiento sustitutivo parece aventurado. Por tanto, es recomendable que el médico lleve a cabo la nueva evaluación de la ferritina en función del cuadro clínico particular del paciente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución
La tomografía por emisión de positrones (TEP) demostró que el ^{59}Fe y el ^{52}Fe de la carboximaltosa férrica se eliminaban rápidamente de la sangre, pasaban a la médula ósea y se depositaban en el hígado y bazo. Después de la administración de una sola dosis de carboximaltosa férrica de 100 a 1 000 mg de hierro en sujetos con deficiencia de hierro, se obtienen niveles máximos totales de hierro en suero de 37 µg/ml a 333 µg/ml después de 15 minutos y 1,21 horas, respectivamente. El volumen del compartimiento central se corresponde bien con el volumen de plasma (aproximadamente 3 litros).

Eliminación
El hierro inyectado o perfundido se eliminó rápidamente del plasma, la semivida terminal fue de 7 a 12 horas, el tiempo de residencia medio (TRM) de 11 a 18 horas. La eliminación renal del hierro fue insignificante.

Población pediátrica

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Las propiedades farmacocinéticas de la carboximaltosa férrica a una dosis de 15 mg de hierro/kg fueron similares a las observadas en pacientes adultos con déficit de hierro. El hierro sérico aumentó proporcionalmente a la dosis después de una única dosis de 7,5 mg de hierro/kg o 15 mg de hierro/kg. Después de una sola dosis de carboximaltosa férrica de 15 mg de hierro/kg de peso corporal (máximo 750 mg), se determinó una media del valor máximo de hierro sérico total de 310 µg/ml tras 1,12 horas. La semivida terminal fue de 9,8 horas y el volumen de distribución estimado por el análisis farmacocinético de la población fue de 0,42 a 3,14 l. Según las simulaciones basadas en el modelo, los pacientes pediátricos tendían a tener menor exposición sistémica (AUC_{0-72h} más baja) en comparación con los adultos (mediana por grupo de edad: 3 340 µg × h/ml (de 1 a 2 años), 4 110 µg × h/ml (de 3 a 12 años), 4 740 µg × h/ml (de 13 a 17 años), 8 864 µg × h/ml [adultos]).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas y genotoxicidad. Los estudios preclínicos indican que el hierro liberado de carboximaltosa férrica traspasa la placenta y se excreta en la leche materna de forma limitada y controlada. En los estudios de toxicología para la reproducción utilizando conejos con repleción de hierro, se asoció el uso de carboximaltosa férrica con anomalías en el esqueleto del feto de poca importancia. En un estudio de fertilidad en ratas, no hubo efectos en la fertilidad de animales machos o hembras. No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la carboximaltosa férrica. No se han observado indicios de potencial alérgico o inmunotóxico. Un ensayo *in vivo* controlado no demostró reactividad cruzada de carboximaltosa férrica con anticuerpos contra el dextrano. No se observó irritación o intolerancia local después de la administración intravenosa.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

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

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Periodo de validez del producto envasado para la comercialización:
3 años

Periodo de validez una vez abierto el envase:
Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura elimine los riesgos de contaminación microbiológica, el medicamento debe utilizarse inmediatamente.

Periodo de validez después de la dilución con solución de cloruro de sodio al 0,9 % m/V estéril:
Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso del producto diluido durante 72 horas a 25 °C.
Desde un punto de vista microbiológico, este producto debería usarse inmediatamente. De no ser usado inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación previas al uso son responsabilidad del usuario y, por lo general, no deberían superar las 24 horas entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución se realice en condiciones asépticas controladas y validadas.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. No conservar a temperatura superior a 30 °C. No congelar.
Para las condiciones de conservación tras la dilución o tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Carboximaltosa férrica Viatris se presenta en viales (vidrio de tipo I) con un tapón de color gris oscuro (caucho de bromobutilo) y una cápsula de cierre de aluminio que contienen:

- 2 ml de dispersión que contienen 100 mg de hierro. Disponible en tamaños de envase de 1, 2 o 5 viales.
- 10 ml de dispersión que contienen 500 mg de hierro. Disponible en tamaños de envase de 1, 2 o 5 viales.
- 20 ml de dispersión que contienen 1 000 mg de hierro. Disponible en un tamaño de envase de 1 vial.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes del uso, se deben inspeccionar los viales visualmente en busca de sedimentos o defectos. Utilice solo aquellos viales cuya dispersión sea homogénea y carezca de sedimento.

Cada vial de Carboximaltosa férrica Viatris es únicamente para un solo uso. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Carboximaltosa férrica Viatris debe mezclarse únicamente con solución de cloruro de sodio al 0,9 % m/V estéril. No se debe utilizar ninguna otra solución de dilución intravenosa ni agentes terapéuticos, ya que existe el potencial de precipitación y/o interacción. Para las instrucciones de dilución relacionadas con la dosis de hierro equivalente, ver sección 4.2, Tabla 3.

El período de estabilidad química y física en uso del producto diluido indicado en la sección 6.3 se basa en estudios de estabilidad del producto diluido a una concentración final de hierro de 2-5 mg/ml.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart, Dublín 15
DUBLÍN
Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.188

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

Mayo 2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2024

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (https://www.aemps.gob.es/).

MINISTERIO DE
SANIDAD, POLITICA
SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios