

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

FERIV 20 mg/ml solución inyectable o concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un mililitro de solución contiene 20 mg de hierro (III), como hierro sacarosa [complejo de sacarosa e hidróxido de hierro (III)]

Cada ampolla de 5 ml contiene 100 mg de hierro (III), como hierro sacarosa [complejo de sacarosa e hidróxido de hierro (III)].

Excipientes: hidróxido de sodio en c.s.p. ajuste de pH
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o concentrado para solución para perfusión.

FERIV es una solución acuosa translúcida de color marrón oscura.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

FERIV está indicado para el tratamiento del déficit de hierro en las siguientes indicaciones:

- Intolerancia demostrada a las preparaciones de hierro por vía oral.
- En los casos en que exista necesidad clínica de suministro rápido de hierro a los depósitos de hierro.
- En enfermedad inflamatoria intestinal activa, cuando los preparados de hierro por vía oral sean ineficaces o mal tolerados.
- Falta demostrada de cumplimiento de la terapia oral de hierro por parte del paciente.

El diagnóstico del déficit de hierro debe establecerse en base a pruebas de laboratorio adecuadas (ej.: ferritina sérica, hierro plasmático, saturación de transferrina y células rojas hipocrómicas).

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 FERIV.

FERIV 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 FERIV por si surgieran efectos adversos (consulte la sección 4.4).

Adultos y Personas Ancianas: La dosis total acumulada de FERIV, equivalente al déficit total de hierro (mg), queda determinada por la concentración de hemoglobina y por el peso del paciente. Para cada paciente debe calcularse la dosis y la pauta de dosificación de FERIV basándose en el cálculo de su déficit total de hierro.

$$\text{Déficit total de hierro [mg]} = \text{peso corporal [kg]} \times (\text{Hb objetivo - Hb real}) [\text{g/l}] \times 0,24^* + \text{depósito de hierro [mg]}$$

Hasta 35 kg de peso corporal: Hb objetivo = 130 g/l respecto al depósito de hierro = 15 mg/kg peso corporal.

Por encima de 35 kg de peso corporal: Hb objetivo = 150 g/l respecto al depósito de hierro = 500 mg.

* Factor 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (Contenido de hierro de la hemoglobina \cong 0,34%;
Volumen de sangre \cong 7% del peso corporal; Factor
1000 = conversión de g a mg)

La determinación de la cantidad total de FERIV requerida se establecerá mediante el cálculo anterior o de acuerdo con la siguiente tabla (basada en una Hb objetivo de 130 g/l para un peso corporal \leq 35 kg y 150 g/l para un peso corporal $>$ 35 kg):

Peso Corporal [kg]	Número total de ampollas de FERIV a administrar:			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10	9
40	13,5	12	11	9,5
45	15	13	11,5	10
50	16	14	12	10,5
55	17	15	13	11
60	18	16	13,5	11,5
65	19	16,5	14,5	12
70	20	17,5	15	12,5
75	21	18,5	16	13
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17	14
90	24,5	21,5	18	14,5

Para convertir Hb (mM) a Hb (g/l) multiplicar la primera por 16,1145.

Dosis: La dosis total de FERIV debe administrarse en dosis única de 100 mg de hierro (una ampolla de FERIV) como máximo tres veces por semana. Sin embargo, cuando las circunstancias clínicas exijan un suministro rápido de hierro a los depósitos del organismo, podrá aumentarse la pauta de dosificación a 200 mg de hierro como máximo tres veces por semana.

Niños: El uso de FERIV en niños no ha sido adecuadamente estudiado, y, por tanto, no se recomienda su uso.

Método de administración: FERIV se administrará únicamente por vía intravenosa, bien mediante inyección intravenosa lenta o bien mediante perfusión intravenosa por goteo. Sin embargo, la vía de administración preferida es la perfusión intravenosa por goteo ya que, de este modo puede reducirse el riesgo de que se produzcan episodios de hipotensión y extravasación venosa.

FERIV es una solución fuertemente alcalina y, por lo tanto, no debe administrarse jamás por vía subcutánea o intramuscular.

Perfusión intravenosa por goteo: FERIV deberá diluirse únicamente en una solución de cloruro de sodio al 0,9% (solución salina normal). Deberá diluirse una ampolla de 5 ml (100 mg de hierro) de FERIV en un máximo de 100 ml de solución salina al 0,9%. Por motivos de estabilidad no se permiten diluciones de concentraciones más bajas de FERIV.

La dilución debe efectuarse inmediatamente antes de la perfusión y la solución deberá administrarse de la siguiente manera:

- 100 mg de hierro (5 ml de FERIV) en 15 minutos como mínimo
- 200 mg de hierro (10 ml de FERIV) en 30 minutos como mínimo

Inyección intravenosa: La administración de FERIV mediante inyección intravenosa lenta podrá llevarse a cabo a un ritmo de 1 ml de solución no diluida por minuto (es decir, 5 minutos por ampolla), sin exceder 2 ampollas de FERIV (200 mg de hierro) por inyección.

Después de una inyección intravenosa, deberá extenderse y elevarse el brazo del paciente y aplicar presión en el punto de la inyección durante un mínimo de 5 minutos, para reducir el riesgo de que se produzca una extravasación.

Inyección en un dializador: FERIV puede administrarse durante la mitad de una sesión de hemodiálisis, directamente en la línea venosa del dializador, siguiendo los procedimientos indicados para su administración intravenosa.

4.3. Contraindicaciones

La administración de FERIV está contraindicada en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo, a FERIV o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipersensibilidad grave conocida a otros productos parenterales que contengan hierro.
- anemias no atribuibles a déficit de hierro,
- sobrecarga o alteraciones en la utilización de hierro,
- historia de cirrosis o hepatitis o elevación de las transaminasas séricas tres veces por encima de los valores normales,
- infección aguda o crónica, porque la administración de hierro endovenoso puede exacerbar una infección bacteriana o vírica.

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).

FERIV 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 FERIV 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.

Es posible que se produzcan episodios de hipotensión, si se administra la inyección con demasiada rapidez. Los pacientes que posean una baja capacidad de combinación de hierro y/o déficit de ácido fólico están especialmente en riesgo de presentar reacciones alérgicas o anafilactoides. Con frecuencia se han descrito reacciones alérgicas que incluyen artralgia cuando se excede la dosis recomendada.

Deberá evitarse el derrame paravenoso de FERIV en el lugar de la inyección ya que puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular, absceso estéril y coloración marrón de la piel.

Ostomalacia 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. 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.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por ampolla, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Al igual que con otros preparados parenterales de hierro, no debe administrarse FERIV conjuntamente con preparados de hierro oral, puesto que se reduce su absorción oral. Debido a ello, únicamente debe iniciarse la terapia de hierro por vía oral como mínimo cinco días después de la última inyección de FERIV.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen ensayos adecuados y bien controlados de FERIV en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del riesgo/beneficio antes de su uso durante el embarazo y FERIV no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario (ver sección 4.4).

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 FERIV 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.

Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo del embrión o del feto, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3).

FERIV sólo deberá utilizarse en mujeres embarazadas en quienes la ingesta oral de hierro sea ineficaz o no puedan tolerarlo, y se considere que el nivel de anemia es suficiente para que la madre o el feto corran riesgo. Por lo tanto, la administración de FERIV solamente se realizará valorando el posible beneficio/riesgo.

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

El hierro por vía oral se excreta por la leche materna aunque no se han descrito problemas en lactantes. Se desconoce si el hierro sacarosa se excreta en la leche materna, por lo tanto deberá valorarse la necesidad o no de interrumpir la administración de FERIV durante la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es improbable que FERIV influya sobre la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

En los estudios clínicos realizados con FERIV las reacciones adversas (ADRs) más frecuentes aparecidas en un 0,5 a 1,5% de los pacientes han sido alteraciones transitorias del gusto, hipotensión, fiebre y temblores, reacciones en el punto de inyección y náuseas. En raras ocasiones han ocurrido reacciones anafilactoides leves. En general, las reacciones anafilactoides son potencialmente las reacciones adversas más graves (ver sección 4.4. “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

En los ensayos clínicos se han descrito las siguientes reacciones adversas relacionadas de modo temporal con la administración de FERIV, con al menos una posible relación causal:

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$, al menos 1 de cada 100 pero menos de 1 de cada 10 pacientes): alteraciones transitorias del gusto (en particular sabor metálico).

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, al menos 1 de cada 1.000 pero menos de 1 de cada 100 pacientes): dolor de cabeza; mareo.

Raros: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, al menos 1 de cada 10.000 pero menos de 1 de cada 1.000 pacientes): parestesia.

Trastornos cardiacos

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): hipotensión y colapso; taquicardia y palpitaciones.

Frecuencia <<no conocida>>: Síndrome de Kounis

Trastornos vasculares

Desconocida: tromboflebitis superficial en el lugar de la inyección

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): broncospasmo, disnea.

Trastornos gastrointestinales

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): náuseas; vómitos; dolor abdominal; diarrea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): prurito; urticaria; erupción cutánea, exantema, eritema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): calambres musculares, mialgia.

Frecuencia <<no conocida>>: Osteomalacia hipofosfatémica

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Poco frecuentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$): fiebre, temblores, rubor; dolor y opresión en el pecho. Molestias en el punto de inyección como flebitis superficial, quemazón, inflamación.

Raros: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$): reacciones anafilactoides (raramente incluyen artralgia); edema periférico; fatiga, astenia; malestar.

Además, en informes espontáneos se han descrito las siguientes reacciones adversas:

Casos aislados (frecuencia no conocida, no puede estimarse a partir de los datos disponibles): disminución de los niveles de consciencia, sensación de aturdimiento, confusión; angioedema; e inflamación de las articulaciones; enfermedades seudogripales cuya aparición puede variar de algunas horas a varios días.

Deberá evitarse el derrame paravenoso de FERIV en el lugar de la inyección ya que puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular, absceso estéril y coloración marrón de la piel.

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 nacional de notificación, Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

La sobredosis puede producir sobrecarga aguda de hierro, que puede manifestarse en forma de hemosiderosis. La sobredosis debe tratarse con medidas de apoyo y, cuando así se requiera, con un quelante del hierro.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Hierro trivalente, preparados parenterales, Hierro sacarado, óxido de, código ATC: B03AC.

Se llevó a cabo la evaluación de la ferrocinética de FERIV marcado con ^{59}Fe y ^{52}Fe en 5 pacientes con anemia y con insuficiencia renal crónica. El aclaramiento plasmático del ^{52}Fe estuvo en un rango de 60 a 100 minutos. El ^{52}Fe se distribuyó por el hígado, bazo y medula ósea. A las dos semanas de su administración, la utilización eritrocitaria máxima del ^{59}Fe fue del 62% al 97%.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tras la inyección intravenosa en voluntarios sanos de una dosis única de FERIV que contenía 100 mg de Fe(III), los niveles máximos de hierro (media 538 $\mu\text{mol/l}$) se obtuvieron 10 minutos después de la inyección.

El volumen de distribución del compartimento central correspondió con el volumen plasmático (3 litros, aproximadamente).

El hierro inyectado se eliminó rápidamente del plasma, siendo la semivida biológica terminal aproximadamente de 6 horas. El volumen de distribución en el estado estacionario fue de unos 8 litros, lo cual indica una baja distribución del hierro en los fluidos corporales. Dada la menor estabilidad del hierro sacarosa, respecto a la transferrina, se observó un intercambio competitivo de hierro hacia la transferrina, resultando un transporte de hierro de unos 31 mg Fe(III)/24 horas.

La eliminación renal del hierro, que se produce durante las primeras 4 horas después de la inyección, corresponde a menos del 5% del aclaramiento corporal total. Después de 24 horas, los niveles de hierro en el plasma se vieron reducidos al nivel del hierro pre-dosis, habiéndose excretado, aproximadamente, el 75% de la dosis de sacarosa.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos disponibles no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Estudios de teratología en ratas a dosis intravenosas de hasta 13 mg de hierro/kg/día (aproximadamente 0,5 veces la dosis humana máxima recomendada en base al área superficial corporal) y en conejos a dosis intravenosas de hasta 13 mg de hierro/kg/día (aproximadamente 1 vez la dosis humana máxima recomendada en base al área superficial corporal) no revelaron evidencia de disminución de la fertilidad o de daño para el feto.

El complejo hierro dextrano (químicamente próximo al complejo hierro sacarosa) ha demostrado ser teratogénico y embriotóxico en animales gestantes no anémicos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Agua para preparaciones inyectables e hidróxido de sodio.

6.2. Incompatibilidades

FERIV deberá mezclarse únicamente con una solución de cloruro de sodio al 0,9%. No deben utilizarse otras soluciones de dilución intravenosa y otros agentes terapéuticos debido a la posibilidad de precipitación y/o interacción. Se desconoce la compatibilidad del producto con recipientes que no sean vidrio, polietileno o cloruro de polivinilo.

6.3. Período de validez

Período de validez de la especialidad:

2 años.

Período de validez tras la primera apertura del envase:

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente.

Período de validez tras diluir el producto en una solución de cloruro de sodio al 0,9%:

La estabilidad química y física de la solución una vez diluida es de 12 horas a temperatura ambiente (15 – 25°C). Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, el período de validez y las condiciones de almacenamiento de la solución hasta su uso no deberá superar las 3 horas a temperatura ambiente a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en el embalaje original. No conservar a temperatura superior a 25°C.

Para las condiciones de conservación del medicamento diluido, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Contiene cinco ampollas de vidrio tipo I de 5 ml.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Antes de su uso, debe realizarse la inspección visual de las ampollas, por si hubiera sedimentos o se hubiera producido algún daño. Solamente deben utilizarse aquellas ampollas que carezcan de sedimentos y contengan una solución homogénea.

La solución diluida debe tener un aspecto marrón y transparente.

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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Altan Pharmaceuticals, S.A.
Cólquide, 6 Portal 2, 1º-Ofic.F
28230 Las Rozas (Madrid)
España
Teléfono: 917104007

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

66.705

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

Abril 2005

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020