

MONOFER®
HIERRO (COMO DERISOMALTOSA FÉRRICA) 100 mg/ml
Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml de la solución contiene:

Hierro (como derisomaltosa férrica)	100 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p ajustar a pH
Ácido clorhídrico	c.s.p ajustar a pH
Agua para inyectables	1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Preparación parenteral de hierro. Código ATC: B03AC

INDICACIONES:

Monofer® está indicado para el tratamiento de deficiencia de hierro en las siguientes condiciones:

- cuando las preparaciones de hierro orales no son efectivas o no pueden ser usadas
- cuando hay necesidad clínica de una rápida reposición de las reservas de hierro

El diagnóstico debe ser basado en ensayos de laboratorio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Farmacodinamia

La solución inyectable de Monofer® es un coloide con hierro unido fuertemente en partículas de hierro-carbohidrato esteroidales.

La formulación de Monofer® contiene un complejo con hierro fuertemente ligado que permite la liberación controlada y lenta del hierro biodisponible a proteínas de unión al hierro con poco riesgo de que el hierro quede libre.

Monofer® es un complejo de carbohidratos de hierro con una matriz compuesta de capas alternas de hidróxido férrico y derisomaltosa de carbohidratos. La derisomaltosa consiste en isomalto-oligosacáridos lineales hidrogenados con un peso molecular promedio de 1000 Da y una distribución de peso molecular estrecha que está casi desprovista de monosacáridos y disacáridos.

La quelación del hierro (III) con carbohidratos confiere a las partículas una estructura similar a la ferritina que brinda protección contra la toxicidad del hierro inorgánico libre (III). La derisomaltosa férrica es diferente de otros complejos de hierro intravenoso como el dextrano de hierro y la carboximaltosa férrica. Los complejos de hierro intravenoso no son clínicamente intercambiables.

El hierro está disponible en forma no iónica soluble en agua en soluciones acuosas con un pH entre 5,0 -7,0.

La evidencia de la respuesta terapéutica puede ser observada dentro de unos pocos días de administración de Monofer® como un aumento en el recuento de reticulocitos. Debido a la lenta liberación de hierro biodisponible, la ferritina alcanza concentraciones pico dentro de los días siguientes a la administración intravenosa de Monofer® y lentamente retoma a los niveles basales a las semanas.

Eficacia clínica

La eficacia de Monofer® se ha estudiado en las diferentes áreas terapéuticas que requieren hierro intravenoso para corregir la falta de hierro. Los estudios principales se describen con más detalle a continuación.

Anemia ferropénica no relacionada con la enfermedad renal crónica

El estudio IDA-01 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 511 pacientes con anemia ferropénica aleatorizados 2:1 para recibir Monofer o hierro sacarosa.

El 90% de los pacientes reclutados fueron mujeres. La dosis acumulada de Monofer® fue de 1000 (Hb ≥ 10 g/dl para pacientes que pesaban <70kg), 1500 (Hb ≥ 10 g/dl, ≥ 70 kg o Hb <10 g/dl, <70 kg) o 2000 mg (Hb<10 kg) administrada como infusión de 1000 mg durante más de 15 minutos o inyección de 500 mg durante 2 minutos. La dosis acumulada de hierro sacarosa se calculó de acuerdo con Ganizoni y se administró como infusiones de 200 mg durante 30 minutos. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con un aumento de Hb ≥ 2 g/dl desde el inicio en cualquier momento entre las semanas 1 y 5. Tanto la no inferioridad como la superioridad a favor de Monofer® se confirmaron como parte del criterio principal de valoración, y se observó un tiempo más corto hasta el aumento de la Hb ≥ 2 g/dl con Monofer®.

La superioridad también se demostró en el subanálisis previamente especificado de pacientes ginecológicas de las cuales el 81 % sufría de menorragia.

El estudio Ferwon IDA-03 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado y multicéntrico realizado en 1512 pacientes con anemia ferropénica aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® administrado como una sola infusión de 1000 mg durante 20 minutos al inicio o hierro sacarosa administrada como inyecciones intravenosas de 200 mg según las especificaciones, repetidas hasta alcanzar una dosis acumulada de 1000 mg. Los criterios principales de valoración fueron eventos de hipersensibilidad graves o intensos que comenzaron durante o después de la primera dosis de tratamiento y el cambio en la hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8. No hubo diferencias significativas en las reacciones de hipersensibilidad graves o intensas entre los pacientes tratados con Monofer y los pacientes tratados con hierro sacarosa. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad graves en 3/989 (0.3 %) pacientes en el grupo de Monofer y en 2/495 (0.4 %) pacientes en el grupo de hierro sacarosa (diferencia de riesgo: 0,1 %; IC del 95 %: -0,91; 0,71). No hubo diferencias significativas en el número de pacientes con eventos cardiovasculares (0,8 % con Monofer® frente a 1,2 % con hierro sacarosa), reacciones adversas al medicamento (12,5 % con Monofer® frente a 12,8 % con hierro sacarosa) o reacciones adversas graves (0,2 % con Monofer® frente a 0,4 % con hierro sacarosa) entre el grupo que recibió Monofer y el que recibió hierro sacarosa. Se demostró la no inferioridad para el cambio en la hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8. La concentración media de hemoglobina aumentó desde el inicio hasta la semana 8 en ambos grupos (de 9,25 a 11,78 g/dl para Monofer® y de 9,17 a 11,71 g/dl para hierro sacarosa). En comparación con la hieirro sacarosa, Monofer condujo a un mayor aumento de la hemoglobina desde el inicio hasta las semanas 1 y 2 (p<0,0001). En un subgrupo de 35 pacientes aleatorizados para recibir Monofer®, se realizó un control exhaustivo del intervalo QT del ECG. Los resultados no demostraron ningún efecto de Monofer sobre las duraciones del intervalo QT.

No se observó ningún efecto clínicamente significativo de Monofer® sobre la frecuencia cardíaca.

Los estudios Phosphate (IDA-04 e IDA-05) fueron estudios de diseño idéntico realizados en paralelo. El estudio IDA-04 incluyó 123 pacientes con anemia ferropénica y el estudio IDA-05 incluyó a 122 pacientes con anemia ferropénica aleatorizados para recibir una sola infusión de 1000 mg de hierro isomaltósido o 2 infusiones de 750 mg de carboximaltosa férrica (CMF) administradas con 1 semana de diferencia. El criterio principal de valoración fue la incidencia de hipofosfatemia [definida como s-fosfato <2 mg/dl] en cualquier momento desde el inicio hasta el día 35 en ambos estudios. Ambos estudios demostraron individualmente una frecuencia significativamente menor de hipofosfatemia con Monofer® en comparación con CMF (7,9 % frente a 75,0 %, p<0,0001, en IDA- 04 y 8,1 % frente a 73,7 %, p<0,0001, en IDA-05). En el análisis de ambos estudios, la incidencia de hipofosfatemia (<2 mg/dl) fue del 74,4 % con CMF frente a 8,0 % con Monofer®, p<0,0001. La hipofosfatemia persistió en el día 35 en el 43,0 % de los pacientes tratados con CMF en comparación con el 0,9 % de los pacientes tratados con Monofer® (p<0,0001). Se produjo hipofosfatemia más pronunciada mg/dl) en el 11,3 % de los pacientes tratados con CMF en comparación con ningún paciente tratado con Monofer® (p<0,0001). En comparación con Monofer®, la CMF aumentó significativamente el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) intacto y la fracción de excreción urinaria de fosfato, y disminuyó significativamente las concentraciones séricas de 1,25-(OH)2 vitamina D y calcio ionizado, lo que fue seguido por aumentos significativos en la hormona paratiroidea que persistieron hasta el final del período de estudio en el día 35. En pacientes tratados con CMF, estos cambios en la red hormonal que controla la homeostasis del fosfato se asociaron con aumentos significativos en la fosfatasa alcalina y la fosfatasa alcalina ósea que persistieron hasta el final del período de estudio en el día 35. Tales cambios no se observaron con Monofer®. En los estudios, la hemoglobina aumentó más por gramo de hierro con Monofer® en comparación con la CMF. Las frecuencias de reacciones de hipersensibilidad graves o intensas fueron del 0,8 % para Monofer y del 1,7 % para la CMF.

Nefrología

Enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis

El estudio CKD-02 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 351 pacientes con falta de hierro y enfermedad renal crónica (ERC) no dependiente de diálisis (NDD), aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® o sulfato de hierro oral administrado como 100 mg de hierro elemental oral dos veces al día (200 mg diarios) durante 8 semanas. Los pacientes del grupo de Monofer® fueron igualmente aleatorizados para recibir infusión de dosis únicas de 1000 mg como máximo durante 15 minutos o inyecciones rápidas de 500 mg durante 2 minutos. Se utilizó una fórmula de Ganizoni modificada para calcular la necesidad de hierro intravenoso. El criterio principal de valoración fue el cambio en las concentraciones de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 4. Monofer® no fue inferior al hierro oral en la semana 4 (p<0,001) y también mantuvo un aumento superior de la hemoglobina en comparación con el hierro oral desde la semana 3 hasta el final del estudio en la semana 8 (p = 0,009 en la semana 3). La respuesta de hemoglobina fue más pronunciada con dosis acumuladas de Monofer® ≥ 1000 mg (p<0,05).

El estudio Ferwon CKD-04 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado y multicéntrico realizado en 1538 pacientes con anemia ferropénica y ERC-NDD aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® administrado como una sola infusión de 1000 mg durante 20 minutos al inicio o hierro sacarosa administrado como inyecciones intravenosas de 200 mg según las especificaciones, de forma repetida hasta alcanzar una dosis acumulada de 1000 mg. Los criterios principales de valoración fueron eventos de hipersensibilidad graves o intensos que comenzaron durante o después de la primera dosis de tratamiento y el cambio en la hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8. No hubo diferencias significativas en las reacciones de hipersensibilidad graves o intensas entre los pacientes tratados con Monofer® y los pacientes tratados con hierro sacarosa. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad graves en 3/1019 (0,3 %) pacientes en el grupo de Monofer® y en 0/506 (0,29 %) pacientes en el grupo de hierro sacarosa (diferencia de riesgo: 0,29 %; IC del 95 %: -0,19; 0,77). Hubo significativamente menos pacientes con eventos adversos cardiovasculares en los grupos de Monofer® en comparación con los pacientes en el grupo de hierro sacarosa (4,1 % frente a 6,9 %, p = 0,025). Hubo una baja frecuencia de reacciones adversas al medicamento (4,7 % frente a 5,3 %) y reacciones adversas graves (0,4 % frente a 0,2 %) en los pacientes del grupo de Monofer® y hierro sacarosa. La concentración media de hemoglobina aumentó desde el inicio hasta la semana 8 en ambos grupos (de 9,66 a 10,92 g/dl para Monofer® y de 9,71 a 10,89 g/dl para hierro sacarosa). El cambio en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8 no fue inferior para Monofer® en comparación con el hierro sacarosa. Además, en comparación con el tratamiento con hierro sacarosa, Monofer® condujo a un aumento más rápido de la hemoglobina desde el inicio hasta las semanas 1, 2 (p<0,0001) y 4 (p = 0,02).

Enfermedad renal crónica dependiente de hemodálisis

El estudio CKD-03 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 351 pacientes en hemodíálisis aleatorizados 2:1 para recibir Monofer o hierro sacarosa. Los pacientes en el grupo de Monofer fueron igualmente aleatorizados para recibir una inyección rápida única

de 500 mg o 500 mg en dosis divididas. Los pacientes en el grupo de hierro sacarosa también fueron tratados con 500 mg en dosis divididas. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con hemoglobina en el rango objetivo 9,5 - 12,5 g/dl a las 6 semanas. Ambos tratamientos mostraron una eficacia similar con más del 82 % de los pacientes con hemoglobina en el rango objetivo (no inferioridad, p = 0,01).

Oncología

Anemia relacionada con el cáncer

El estudio CIA-01 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 350 pacientes con cáncer y anemia aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® o sulfato de hierro oral administrado como 100 mg de hierro elemental oral dos veces al día (200 mg diarios) durante 12 semanas. Los pacientes del grupo de Monofer® fueron aleatorizados para recibir infusión de dosis únicas de 1000 mg como máximo durante 15 minutos o inyecciones rápidas de 500 mg durante 2 minutos. Se utilizó una fórmula de Ganizoni modificada para calcular la necesidad de hierro intravenoso. El criterio principal de valoración fue el cambio en las concentraciones de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 4. Monofer® no fue inferior al hierro oral en la semana 4 (p<0,001). Se observó un inicio más rápido de la respuesta de la hemoglobina con la infusión de Monofer® (prueba de superioridad: p = 0,03 en la semana 1) y se demostró un efecto sostenido sobre la Hb en ambos grupos de tratamiento hasta la semana 24.

Gastroenterología

Enfermedad inflamatoria intestinal

El estudio IBD-01 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 338 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® o sulfato de hierro oral administrado como 100 mg de hierro elemental oral dos veces al día durante 8 semanas (200 mg diarios). Los pacientes en el grupo de Monofer® fueron aleatorizados para recibir una infusión de dosis única de 1000 mg como máximo durante 15 minutos o ineyecciones rápidas de 500 mg durante 2 minutos. Se utilizó una fórmula modificada de Ganizoni para calcular la necesidad de hierro intravenoso con una hemoglobina objetivo de solo 13 g/dl, lo que resultó en una dosis de hierro promedio de 884 mg de hierro elemental en comparación 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 oral elemental en total). El criterio principal de valoración fue el cambio en las concentraciones de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8. Los pacientes tenían actividad de la enfermedad leve a moderada. No fue posible demostrar la no inferioridad en el cambio de Hb hasta la semana 8. La relación dosis-respuesta observada con Monofer® sugiere que la verdadera demanda de hierro intravenoso fue subestimada por la fórmula de Ganizoni modificada. La tasa de respuesta de la hemoglobina (aumento de Hb≥2 g/dl) fue del 93 % para los pacientes que recibieron >1000 mg de Monofer®. El estudio se extendió por 12 meses en una subpoblación de 39 pacientes (IBD- 01-Ext). 34 pacientes requirieron una nueva administración con una dosis media acumulada tras 1 año de 2,2 g. El 74 % de los pacientes que tenían hemoglobina ≥ 12,0 g/dl hasta el final del estudio a los 12 meses.

Salud de las mujeres

El estudio P-Monofer-PREG-01 fue un estudio abierto, comparativo y aleatorizado realizado en un solo centro en embarazadas con falta de hierro. Las mujeres fueron aleatornzadas 1:1 para recibir una sola infusión de 1000 mg de Monofer o hierro oral [1 comprimido diario que contenía 330 mg de fumarato ferroso (equivalente a 100 mg de hierro elemental) y 60 mg de ácido ascórbico (vitamina C)]. El criterio principal de valoración fue la proporción de mujeres que fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en el grupo que recibió Monofer (91 %) que en el grupo que recibió hierro oral (73 %). La diferencia en la proporción fue de 18 puntos porcentuales (IC del 95 %: 0,101; 0,250, p<0,0001) a favor de Monofer.

Posparto

El estudio PP-01 fue un estudio abierto, comparativo y aleatorizado realizado en un solo centro en 200 mujeres sanas con parto único y hemorragia posparto superior a 700 ml, o hemorragia posparto >1000 ml y Hb <6,5 g/dl media >12 horas después del parto. Las mujeres fueron aleatorizadas 1:1 para recibir una sola dosis de 1200 mg de Monofer o atención médica estándar. El criterio principal de valoración fue el cambio general en la fatiga física dentro de las 12 semanas posteriores al parto. La diferencia en el cambio general en el puntaje de fatiga física dentro de las 12 semanas posparto fue de -0,97 (p = 0,006) a favor de Monofer.

Cirugía

Pacientes no anémicos sometidos a cirugía cardíaca

El estudio P-Monofer-CABG-01 fue un estudio doble ciego, comparativo con placebo y aleatorizado realizado en un solo centro con 60 pacientes no anémicos sometidos a cirugía cardíaca (injerto de revascularización coronaria). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 1000 mg de Monofer administrado de forma perioperatoria por infusión o placebo. El criteno principal de valoración fue evaluar el cambio en las concentraciones de hemoglobina desde el inicio hasta las 4 semanas de posoperatorio. Un mes después de la cirugía, la concentración de hemoglobina había aumentado a un promedio de 12,6 g/dl frente a 11,8 g/dl (p=0,012) y un número significativamente mayor de pacientes no estaban anémicos en el grupo tratado con Monofer en comparación con el grupo que recibió placebo (38,5 % frente a 8,0 %; p = 0,019).

Farmacocinética

La formulación de Monofer® contiene hierro en un complejo unido fuertemente que permite una liberación lenta y controlada de hierro biodisponible hacia proteínas que unen hierro con pequeño riesgo de toxicidad por hierro libre.

Luego de la administración en estudios farmacocinéticos de una dosis simple de Monofer® de 100 a 1000 mg de hierro, el hierro inyectado o infundido fue depurado del plasma con un tiempo de vida media de eliminación que varía entre 1 y 4 días. La eliminación renal de hierro es poco significativa.

Luego de la administración intravenosa, el hierro (como derisomaltosa férrica) es rápidamente incorporado por las células en el sistema reticuloendotelial, particularmente en el hígado y bazo de donde se libera el hierro lentamente. La vida media plasmática es 5 horas para el hierro circulante y 20 horas para el hierro total (unido y circulante).

El hierro circulante es removido del plasma por células del sistema retículo endotelial que separa el complejo en sus componentes de hierro e derisomaltosa férrica. El hierro es inmediatamente unido a las entidades de proteína disponibles hasta las formas hemosiderina o ferritina, las formas de almacenamiento fisiológico del hierro, o en menor grado al transportador transferrina. Este hierro, que es blanco de control fisiológico, repone hemoglobina y los depósitos de hierro.

El hierro no es eliminado fácilmente del organismo y su acumulación puede ser tóxica. Debido al tamaño del complejo, Monofer® no se elimina por los riñones. Pequeñas cantidades de hierro son eliminadas en orina y heces.

La derisomaltosa puede ser metabolizada o excretada.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Controle cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Monofer®. Monofer® solo debe administrarse cuando el personal capacitado para evaluar y tratar las reacciones anafilácticas esté disponible de inmediato, en un entorno donde se puedan garantizar instalaciones de reanimación completas. El paciente debe ser observado para detectar efectos adversos durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Monofer®.

Cada administración intravenosa de hierro se asocia con el riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por lo tanto, para minimizar el riesgo, el número de administraciones únicas intravenosas de hierro debe mantenerse al mínimo.

Posología

La posología de Monofer® sigue un enfoque gradual:

- 1) determinación de la necesidad individual de hierro y,
- 2) cálculo y administración de la(s) dosis de hierro.
 - Los pasos se pueden repetir después de
- 3) evaluaciones posteriores a la reposición de hierro.

Paso 1: Determinación de la necesidad individual de hierro

La necesidad de hierro puede ser determinada utilizando la Tabla simplificada (Tabla 1) o la fórmula de Ganizoni a continuación.

La necesidad de hierro se expresa como hierro elemental.

Tabla 1. Tabla simplificada

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Pacientes con peso corporal <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

Fórmula de Ganizoni

Necesidad de hierro = Peso corporal ^(A) x (Hb objetivo ^(B) - Hb real) ^(B) x 2,4 + Hierro para reservas de hierro ^(C)			
[mg de hierro]	[kg]	[g/dl]	[mg de hierro]

- A) Se recomienda usar el peso corporal ideal del paciente en pacientes obesos o el peso previo al embarazo en mujeres embarazadas. Para todos los demás pacientes, se utiliza el peso corporal real. El peso ideal corporal se puede calcular de varias maneras, por ejemplo, calculando el peso en el IMC en 25, es decir el peso corporal ideal = 25 * (altura en m)²
- B) Para convertir Hb [mM] a Hb [g/dl] debe multiplicar Hb [mM] por el factor 1,61145
- C) Para una persona con un peso corporal superior a 35 kg, las reservas de hierro son de 500mg o superior. Las reservas de hierro de 500mg son el límite inferior normal para mujeres pequeñas. Algunas guías sugieren usar 10-15 mg de hierro/kg de peso corporal.
- D) En la fórmula de Ganizoni el nivel de Hb objetivo es 15 g/dl. En casos especiales como embarazo hay que considerar usar un menor nivel de hemoglobina objevo.

Necesidad fija de hierro

Se administra una dosis fija de 1000 mg y el paciente se vuelve a evaluar para determinar si necesita hierro adicional de acuerdo con el "Paso 3: Evaluaciones posteriores a la reposición de hierro".

Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) de hierro individual(es)

Sobre la base de la necesidad de hierro determinada anteriormente, se deben administrar la(s) dosis apropiada(s) de Monofer® teniendo en cuenta lo siguiente:

Una sola infusión de Monofer® no debe exceder los 20 mg de hierro/kg de peso corporal.

Paso 3: Evaluaciones posteriores a la reposición de hierro

La reevaluación debe ser realizada por el médico en función de la condición individual del paciente. El nivel de hemoglobina debe reevaluarse a partir de las 4 semanas posteriores a la administración final de Monofer® para dejar pasar el tiempo adecuado para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente requiera una mayor reposición de hierro, se debe volver a calcular la necesidad de hierro.

Niños y adolescentes

Monofer® no se recomienda para el uso en niños y adolescentes menores a 18 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

Método de administración:

Monofer® debe administrarse por vía intravenosa, ya sea por inyección o por infusión

Inyección en bolo intravenoso

Monofer® puede ser administrado como inyección en bolo intravenoso de 500 mg hasta 3 veces en una semana a una frecuencia de administración de hasta 250 mg hierro/minuto. Puede administrarse sin diluir o ser diluida en un máximo de 20 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% estéril.

Tabla 2: Velocidades de administración de la inyección rápida intravenosa

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

Infusión intravenosa

La necesidad de hierro requerida se puede administrar en una sola infusión de Monofer® de hasta 20 mg de hierro/kg de peso corporal o como infusiones semanales hasta que se ha administrado la necesidad acumulada de hierro.

Si la necesidad de hierro excede los 20 mg de hierro/kg de peso corporal, la dosis debe dividirse en dos administraciones, con un intervalo de al menos una semana. Se recomienda siempre que sea posible dar 20 mg de hierro/kg de peso corporal en la primera administración. Dependiendo del juicio clínico, para la segunda administración se podría esperar las pruebas de laboratorio de seguimiento.

Tabla 3: Velocidades de administración para infusión intravenosa

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

La infusión de Monofer® debe administrarse sin diluir o diluida en cloruro de sodio estéril al 0,9 %. Por razones de estabilidad, Monofer® no debe diluirse en concentraciones 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.

Inyección dentro del dializador

Monofer® puede ser administrado durante la sesión de hemodiálisis directamente dentro de la rama venosa del dializador bajo los mismos procedimientos definidos para la inyección por bolo intravenoso.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, Monofer® o a alguno de los excipientes.
- Anemia no producida por deficiencia de hierro (por ejemplo, anemia hemolítica).
- Sobrecarga de hierro o trastornos en la utilización de hierro (por ejemplo, hemocromatosis, hemosiderosis).

ADVERTENCIAS

La administración parenteral de preparaciones de hierro puede causar reacciones de hipersensibilidad incluyendo serias y potencialmente fatales reacciones anafilácticas y anafilactoides. También han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad después de la administración de dosis previas de complejos de hierro parenteral sin incidentes.

El riesgo está aumentado en pacientes con alergia conocidas incluyendo alergia a medicamentos, pacientes con antecedentes de asma severo, eczema u otra alergia atópica. Hay un mayor riesgo de reacciones alérgicas a complejos de hierro parenteral en pacientes con afecciones inmunes o inflamatorias (por ej. lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoidea). Monofer® debe ser administrado sólo cuando el personal capacitado para evaluar y manejar reacciones anafilácticas esté disponible de inmediato, en un entorno en donde las condiciones para la reanimación completa puedan ser aseguradas. El paciente debe ser observado por efectos adversos al menos 30 minutos después de cada inyección de Monofer®.

Si una reacción de hipersensibilidad, signos o intolerancia ocurre durante la administración, el tratamiento debe ser detenido inmediatamente. Deben estar disponibles las condiciones para realizar reanimación cardio respiratoria y equipos para el manejo de una reacción anafiláctica/anafilactoide, incluyendo una inyección 1:1000 de adrenalina en solución. Si es apropiado debe darse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides.

En pacientes con insuficiencia hepática, el hierro parenteral deberá ser administrado luego de una evaluación riesgo/beneficio cuidadosa. La administración parenteral de hierro deberá ser evitada en pacientes con insuficiencia hepática (alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa > 3 veces el límite superior de la normalidad) cuando el hierro es un factor precipitante, en especial con porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda el monitoreo cuidadoso del estado del hierro para evitar una sobrecarga de hierro.

El hierro parenteral debe ser usado con cuidado en caso de infección crónica o aguda. Monofer® no debe ser usado en pacientes que estén cursando bacteriemia. Los episodios hipotensivos pueden ocurrir si la inyección en bolo intravenoso se administra demasiado rápido.

Se debe tener precaución para evitar la extravasación paravenosa al administrar Monofer®. La extravasación paravenosa en el lugar de la inyección puede producir irritación de la piel y coloración marrón de larga duración en el sitio de inyección. En caso de extravasación paravenosa, se debe suspender la administración de Monofer® de inmediato.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como todas las preparaciones parenterales de hierro, la absorción de hierro oral se reduce cuando se administran concomitantemente.

Se ha reportado que grandes dosis de hierro parenteral (5 ml o más) otorgaron coloración marrón al plasma de una muestra sanguínea extraída 4 horas después de la administración. El hierro parenteral puede causar valores falsamente elevados de bilirrubina sérica y valores falsamente bajos de calcio sérico.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Se reportó que los complejos de hierro son teratogénicos y embriotóxicos en animales preñados no anémicos a dosis únicas altas superiores a 125 mg hierro/kg peso corporal. La máxima dosis recomendada en uso clínica es 20 mg hierro/kg peso corporal. En un estudio de fertilidad de Monofer® realizado en ratas, no se encontraron a las dosis ensayadas efectos sobre la fertilidad en hembras o en el desempeño reproductivo de los machos y en los parámetros espermatogénicos. No hay información del efecto de Monofer® en la fertilidad humana.

Empleo en embarazo

Existe datos limitados sobre el uso de Monofer® en mujeres embarazadas. Se requiere una evaluación de riesgo/beneficio antes de su uso durante el embarazo.

Las decisiones sobre el tratamiento deben basarse en una evaluación positiva de los riesgos y beneficios teniendo en cuenta tanto a la madre como al feto. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la anemia ferropénica no tratada durante el embarazo, así como riesgos para el feto asociados con reacciones de hipersensibilidad materna.

La anemia por deficiencia de hierro que ocurre en el primer trimestre del embarazo en muchos casos puede ser tratado con hierro oral.

Puede ocurrir bradicardia fetal después de la administración de hierro por vía parenteral. Suele ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre.

Empleo en lactancia

Un estudio clínico con Monofer® administrado a mujeres lactantes mostró transferencia de hierro a la leche materna con concentraciones medias de hierro dentro del rango normal en todos los momentos de muestreo. A dosis terapéuticas de Monofer® no se prevén efectos negativos en los neonatos/infantes lactantes.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Monofer® sobre la fertilidad humana. La fertilidad no se vio afectada después del tratamiento con Monofer® en estudios con animales.

Efectos sobre la capacidad de manejar máquinas.

No se realizaron estudios sobre este tema.

REACCIONES ADVERSAS

La tabla 4 presenta las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) reportadas durante el tratamiento con Monofer® en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

Con preparaciones de hierro parenteral pueden ocurrir reacciones anafilactoides severas, agudas, aunque son infrecuentes. Generalmente ocurren dentro de los primeros minutos de la administración y se caracterizan por el inicio repentino de dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular, se han reportado muertes. Otras manifestaciones menos graves de hipersensibilidad son también poco frecuentes e incluyen urticaria, y picazón. En el embarazo, puede ocurrir bradicardia fetal asociada con las preparaciones parenterales de hierro.

Puede producirse una reacción de Fishbane caracterizada por rubor del rostro, dolor agudo de pecho y/o espalda y opresión a veces con disnea asociada al tratamiento intravenoso con hierro (poco frecuente). Esto puede emular los síntomas tempranos de una reacción anafiláctica/anafilactoide. La infusión deberá detenerse y los signos vitales del paciente deberán ser evaluados. Estos síntomas desaparecerán poco después de que la administración de hierro se detenga. No es frecuente que reaparezcan si la readministración se comienza a una velocidad de infusión menor.

También se ha notificado poscomercialización una decoloración distante de la piel luego de la administración de hierro IV.

Tabla 4 - Reacciones adversas observadas durante ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización

Clasificación según sistema/órgano	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)	Rara (≥1/10.000 a <1/1.000)	Desconocida
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas/ anafilactoides	
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, parestesias, disgeusia, mareos, fatiga	Disfonía, convulsiones, temblor, estado mental alterado, visión borrosa, pérdida de conocimiento.	
Trastornos cardíacos			Taquicardia, palpitaciones	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor de pecho, disnea, broncoespasmo		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, constipación, diarrea		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción	Prurito, urticaria, enrojecimiento, sudoración, dermatitis		Decoloración de la piel distante
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipofosfatemia		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares		
Trastornos generales y del sitio de administración		Pirexia, escalofríos/ temblores, infección, reacción flebitica local, hinchazón, dolor, exfoliación de la piel reacciones del sitio de administración*	Malestar general, enfermedad con síntomas gripales**	
Laboratorio		Enzimas hepáticas aumentadas		

* Incluye los siguientes términos preferentes: eritema en el lugar de la inyección, hinchazón, ardor, dolor, hematomas, decoloración, extravasación, irritación, reacción.
** Enfermedad similar a la gripe cuyo inicio puede variar de unas pocas horas a varios días.

Descripción de reacciones adversas selectas:

Las reacciones tardías pueden ocurrir también con preparaciones de hierro parenterales y pueden ser graves. Se caracterizan por artralgia, mialgia, y a veces fiebre. El inicio varía desde algunas horas hasta 4 días luego de la administración. Los síntomas duran generalmente 2 a 4 días y se resuelven espontáneamente o luego del uso de analgésicos simples.

SOBREDOSIFICACIÓN

El hierro (como derisomaltosa férrica) en Monofer® tiene baja toxicidad. La preparación es bien tolerada y tiene un mínimo riesgo de sobredosis accidental.

La sobredosis puede llevar a acumulación de hierro en los sitios de depósito llevando eventualmente a una hemosiderosis. Puede ser útil el monitoreo de los parámetros de hierro como la ferritina sérica para reconocer la acumulación de hierro. También pueden utilizarse medidas de soporte como agentes quelantes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

INCOMPATIBILIDADES

Monofer® no debe ser mezclado con otros medicamentos excepto la solución de cloruro de sodio 0,9% estéril.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1, 5 y 10 ampolla o frasco-ampolla de 1 ml
Envase conteniendo 1, 5 y 10 ampolla o frasco-ampolla de 2 ml
Envase conteniendo 1, 2 y 5 ampolla o frasco-ampolla de 5 ml
Envase conteniendo 1, 2 y 5 ampolla o frasco-ampolla de 10 ml

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 5° C y 30° C en su envase original.

Vida útil luego de la apertura del frasco sin diluir:

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad del usuario.

Vida útil luego de la dilución con solución de cloruro de sodio 0,9% estéril: Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA DISPOSICIÓN Y OTROS MANEJOS

Controlar las ampollas/frascos ampollas visualmente para detectar presencia de sedimento o daño antes del uso. Usar solo si la solución está libre de sedimentos y es homogénea. Monofer® debe usarse en forma única y la solución no utilizada debe ser desechada de acuerdo a las regulaciones locales. Monofer® puede ser mezclada solamente con solución de cloruro de sodio 0,9% estéril. No debe usarse con ninguna otra solución de dilución intravenosa. No se debe agregar ningún otro medicamento. La solución reconstituida para inyección debe ser visualmente controlada previamente al uso. Usar solamente las soluciones sin sedimento.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS
ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

"Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica."

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

CERTIFICADO N° 56.985

ESTE PRODUCTO ESTÁ BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS CUYA FINALIDAD ES GARANTIZAR LA SEGURIDAD Y PROTECCIÓN DE LOS PACIENTES

Elaborado en:
Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH Herderstrasse 2, D-83512.
Wasserburg a. Inn. Alemania

Acondicionado en:
Scanpharm A/S
Topstykke 12, Birkerød, 3460, Dinamarca

Liberación del produto final en:
Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30, Holbaek, Dinamarca

Importado por:
LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial
Pilar, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Pablo Da Pos - Farmacéutico

Fecha de la última revisión: 06/02/2024

MONOFER®
HIERRO (COMO DERISOMALTOSA FÉRRICA) 100 mg/ml
Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada ml de la solución contiene:

Hierro (como derisomaltosa férrica)	100 mg
Hidróxido de sodio	c.s.p ajustar a pH
Ácido clorhídrico	c.s.p ajustar a pH
Agua para inyectables	1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Preparación parenteral de hierro. Código ATC: B03AC

INDICACIONES:

Monofer® está indicado para el tratamiento de deficiencia de hierro en las siguientes condiciones:

- cuando las preparaciones de hierro orales no son efectivas o no pueden ser usadas
- cuando hay necesidad clínica de una rápida reposición de las reservas de hierro

El diagnóstico debe ser basado en ensayos de laboratorio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Farmacodinamia

La solución inyectable de Monofer® es un coloide con hierro unido fuertemente en partículas de hierro-carbohidrato esferoidales.

La formulación de Monofer® contiene un complejo con hierro fuertemente ligado que permite la liberación controlada y lenta del hierro biodisponible a proteínas de unión al hierro con poco riesgo de que el hierro quede libre.

Monofer® es un complejo de carbohidratos de hierro con una matriz compuesta de capas alternas de hidróxido férrico y derisomaltosa de carbohidratos. La derisomaltosa consiste en isomalto-oligosacáridos lineales hidrogenados con un peso molecular promedio de 1000 Da y una distribución de peso molecular estrecha que está casi desprovista de monosacáridos y disacáridos.

La quelación del hierro (III) con carbohidratos confiere a las partículas una estructura similar a la ferritina que brinda protección contra la toxicidad del hierro inorgánico libre (III). La derisomaltosa férrica es diferente de otros complejos de hierro intravenoso como el dextrano de hierro y la carboximaltosa férrica. Los complejos de hierro intravenoso no son clínicamente intercambiables.

El hierro está disponible en forma no iónica soluble en agua en soluciones acuosas con un pH entre 5,0 -7,0.

La evidencia de la respuesta terapéutica puede ser observada dentro de unos pocos días de administración de Monofer® como un aumento en el recuento de reticulocitos. Debido a la lenta liberación de hierro biodisponible, la ferritina alcanza concentraciones pico dentro de los días siguientes a la administración intravenosa de Monofer® y lentamente retorna a los niveles basales a las semanas.

Eficacia clínica

La eficacia de Monofer® se ha estudiado en las diferentes áreas terapéuticas que requieren hierro intravenoso para corregir la falta de hierro. Los estudios principales se describen con más detalle a continuación.

Anemia ferropénica no relacionada con la enfermedad renal crónica

El estudio IDA-01 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 511 pacientes con anemia ferropénica aleatorizados 2:1 para recibir Monofer o hierro sacarosa.

El 90% de los pacientes reclutados fueron mujeres. La dosis acumulada de Monofer® fue de 1000 (Hb $\geq$ 10 g/dl para pacientes que pesaban <70kg), 1500 (Hb $\geq$ 10 g/dl, $\geq$ 70 kg o Hb <10 g/dl, <700 kg) o 2000 mg (Hb<10 kg) administrada como infusión de 1000 mg durante más de 15 minutos o inyección de 500 mg durante 2 minutos. La dosis acumulada de hierro sacarosa se calculó de acuerdo con Ganzoni y se administró como infusiones de 200 mg durante 30 minutos. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con un aumento de Hb $\geq$ 2 g/dl desde el inicio en cualquier momento entre las semanas 1 y 5. Tanto la no inferioridad como la superioridad a favor de Monofer® se confirmaron como parte del criterio principal de valoración, y se observó un tiempo más corto hasta el aumento de la Hb $\geq$ 2 g/dl con Monofer®.

La superioridad también se demostró en el subanálisis previamente especificado de pacientes ginecológicos de las cuales el 81 % sufría de menorragia.

El estudio Ferwon IDA-03 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado y multicéntrico realizado en 1512 pacientes con anemia ferropénica aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® administrado como una sola infusión de 1000 mg durante 20 minutos al inicio o hierro sacarosa administrada como inyecciones intravenosas de 200 mg según las especificaciones, repetidas hasta alcanzar una dosis acumulada de 1000 mg. Los criterios principales de valoración fueron eventos de hipersensibilidad graves o intensos que comenzaron durante o después de la primera dosis de tratamiento y el cambio en la hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8. No hubo diferencias significativas en las reacciones de hipersensibilidad graves o intensas entre los pacientes tratados con Monofer y los pacientes tratados con hierro sacarosa. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad graves en 3/989 (0,3 %) pacientes en el grupo de Monofer y en 2/495 (0,4 %) pacientes en el grupo de hierro sacarosa (diferencia de riesgo:0,1 %, IC del 95 %: 0,91; 0,71). No hubo diferencias significativas en el número de pacientes con eventos cardiovasculares graves o intensos entre los pacientes tratados con Monofer® y los pacientes tratados con hierro sacarosa (0,8 % con Monofer® frente a 1,2 % con hierro sacarosa), reacciones adversas al medicamento (12,5 % con Monofer® frente a 12,8 % con hierro sacarosa) o reacciones adversas graves (0,2 % con Monofer® frente a 0,4 % con hierro sacarosa) entre el grupo que recibió Monofer y el que recibió hierro sacarosa. Se demostró la no inferioridad para el cambio en la hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8. La concentración media de hemoglobina aumentó desde el inicio hasta la semana 8 en ambos grupos (de 9,25 a 11,78 g/dl para Monofer® y de 9,17 a 11,71 g/dl para hierro sacarosa). En comparación con la hierro sacarosa, Monofer condujo a un mayor aumento de la hemoglobina desde el inicio hasta las semanas 1 y 2 (p <0,0001). En un subgrupo de 35 pacientes aleatorizados para recibir Monofer®, se realizó un control exhaustivo del intervalo QT del ECG. Los resultados no demostraron ningún efecto de Monofer sobre las duraciones del intervalo QT.

No se observó ningún efecto clínicamente significativo de Monofer® sobre la frecuencia cardíaca.

Los estudios Phosphate (IDA-04 e IDA-05) fueron estudios de diseño idéntico realizados en paralelo. El estudio IDA-04 incluyó 123 pacientes con anemia ferropénica y el estudio IDA-05 incluyó a 122 pacientes con anemia ferropénica aleatorizados para recibir una sola infusión de 1000 mg de hierro isomaltósido o 2 infusiones de 750 mg de carboximaltosa férrica (CMF) administradas con 1 semana de diferencia. El criterio principal de valoración fue la incidencia de hipofosfatemia [definida como s-fosfato <2 mg/dl] en cualquier momento desde el inicio hasta el día 35 en ambos estudios. Ambos estudios demostraron individualmente una frecuencia significativamente menor de hipofosfatemia con Monofer® en comparación con CMF (7,9 % frente a 75,0 %, p <0,0001, en IDA- 04 y 8,1 % frente a 73,7 %, p <0,0001, en IDA-05). En el análisis de ambos estudios, la incidencia de hipofosfatemia (<2 mg/dl) fue del 74,4 % con CMF frente a 8,0 % con Monofer®, p<0,0001. La hipofosfatemia persistió en el día 35 en el 43,0 % de los pacientes tratados con CMF en comparación con el 0,9 % de los pacientes tratados con Monofer® (p<0,0001). Se produjo hipofosfatemia más pronunciada mg/dl) en el 11,3 % de los pacientes tratados con CMF en comparación con ningún paciente tratado con Monofer® (p <0,0001). En comparación con Monofer®, la CMF aumentó significativamente el factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23) intacto y la fracción de excreción urinaria de fosfato, y disminuyó significativamente las concentraciones séricas de 1,25- (OH)2 vitamina D y calcio ionizado, lo que fue seguido por aumentos significativos en la hormona paratiroidea que persistieron hasta el final del período de estudio en el día 35. En pacientes tratados con CMF, estos cambios en la red hormonal que controla la homeostasis del fosfato se asociaron con aumentos significativos en la fosfatasa alcalina y la fosfatasa alcalina ósea que persistieron hasta el final del período de estudio en el día 35. Tales cambios no se observaron con Monofer®. En los estudios, la hemoglobina aumentó más por gramo de hierro con Monofer® en comparación con la CMF. Las frecuencias de reacciones de hipersensibilidad graves o intensas fueron del 0,8 % para Monofer y del 1,7 % para la CMF.

Nefrología

Enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis

El estudio CKD-02 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 351 pacientes con falta de hierro y enfermedad renal crónica (ERC) no dependiente de diálisis (NDD), aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® o sulfato de hierro oral administrado como 100 mg de hierro elemental oral dos veces al día (200 mg diarios) durante 8 semanas. Los pacientes del grupo de Monofer® fueron igualmente aleatorizados para recibir infusión de dosis únicas de 1000 mg como máximo durante 15 minutos o inyecciones rápidas de 500 mg durante 2 minutos. Se utilizó una fórmula de Ganzoni modificada para calcular la necesidad de hierro intravenoso. El criterio principal de valoración fue el cambio en las concentraciones de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 4. Monofer® no fue inferior al hierro oral en la semana 4 (p <0,001) y también mantuvo un aumento superior de la hemoglobina en comparación con el hierro oral desde la semana 3 hasta el final del estudio en la semana 8 (p = 0,009 en la semana 3). La respuesta de hemoglobina fue más pronunciada con dosis acumuladas de Monofer® $\geq$ 1000 mg (p<0,05).

El estudio Ferwon CKD-04 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado y multicéntrico realizado en 1538 pacientes con anemia ferropénica y ERC-NDD aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® administrado como una sola infusión de 1000 mg durante 20 minutos al inicio o hierro sacarosa administrado como inyecciones intravenosas de 200 mg según las especificaciones, de forma repetida hasta alcanzar una dosis acumulada de 1000 mg. Los criterios principales de valoración fueron eventos de hipersensibilidad graves o intensos que comenzaron durante o después de la primera dosis de tratamiento y el cambio en la hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8. No hubo diferencias significativas en las reacciones de hipersensibilidad graves o intensas entre los pacientes tratados con Monofer® y los pacientes tratados con hierro sacarosa. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad graves en 3/1019 (0,3 %) pacientes en el grupo de Monofer® y en 0/508 (0,29 %) pacientes en el grupo de hierro sacarosa (diferencia de riesgo: 0,29 %, IC del 95 %: -0,19; 0,77). Hubo significativamente menos pacientes con eventos adversos cardiovasculares en los grupos de Monofer® en comparación con los pacientes en el grupo de hierro sacarosa (4,1 % frente a 6,9 %, p = 0,025). Hubo una baja frecuencia de reacciones adversas al medicamento (4,7 % frente a 5,3 %) y reacciones adversas graves (0,4 % frente a 0,2 %) en los pacientes del grupo de Monofer® y hierro sacarosa. La concentración media de hemoglobina aumentó desde el inicio hasta la semana 8 en ambos grupos (de 9,66 a 10,92 g/dl para Monofer® y de 9,71 a 10,89 g/dl para hierro sacarosa). El cambio en la concentración de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8 no fue inferior para Monofer® en comparación con el hierro sacarosa. Además, en comparación con el tratamiento con hierro sacarosa, Monofer® condujo a un aumento más rápido de la hemoglobina desde el inicio hasta las semanas 1, 2 (p <0,0001) y 4 (p = 0,02).

Enfermedad renal crónica dependiente de hemodiálisis

El estudio CKD-03 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 351 pacientes en hemodiálisis aleatorizados 2:1 para recibir Monofer o hierro sacarosa. Los pacientes en el grupo de Monofer fueron igualmente aleatorizados para recibir una inyección rápida única

de 500 mg o 500 mg en dosis divididas. Los pacientes en el grupo de hierro sacarosa también fueron tratados con 500 mg en dosis divididas. El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes con hemoglobina en el rango objetivo 9,5 - 12,5 g/dl a las 6 semanas. Ambos tratamientos mostraron una eficacia similar con más del 82 % de los pacientes con hemoglobina en el rango objetivo (no inferioridad, p = 0,01).

Oncología

Anemia relacionada con el cáncer

El estudio CIA-01 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 350 pacientes con cáncer y anemia aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® o sulfato de hierro oral administrado como 100 mg de hierro elemental oral dos veces al día (200 mg diarios) durante 12 semanas. Los pacientes del grupo de Monofer® fueron aleatorizados para recibir infusión de dosis únicas de 1000 mg como máximo durante 15 minutos o inyecciones rápidas de 500 mg durante 2 minutos. Se utilizó una fórmula de Ganzoni modificada para calcular la necesidad de hierro intravenoso. El criterio principal de valoración fue el cambio en las concentraciones de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 4. Monofer® no fue inferior al hierro oral en la semana 4 (p <0,001). Se observó un inicio más rápido de la respuesta de la hemoglobina con la infusión de Monofer® (prueba de superioridad: p = 0,03 en la semana 1) y se demostró un efecto sostenido sobre la Hb en ambos grupos de tratamiento hasta la semana 24.

Gastroenterología

Enfermedad inflamatoria intestinal

El estudio IBD-01 fue un estudio abierto, comparativo, aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad realizado en 338 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal aleatorizados 2:1 para recibir Monofer® o sulfato de hierro oral administrado como 100 mg de hierro elemental oral dos veces al día durante 8 semanas (200 mg diarios). Los pacientes en el grupo de Monofer® fueron aleatorizados para recibir una infusión de dosis única de 1000 mg como máximo durante 15 minutos o inyecciones rápidas de 500 mg durante 2 minutos. Se utilizó una fórmula modificada de Ganzoni para calcular la necesidad de hierro intravenoso. El criterio principal de valoración fue el cambio en la hemoglobina objetivo de solo 13 g/dl, lo que resultó en una dosis de hierro promedio de 884 mg de hierro elemental en comparación 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 oral elemental en total). El criterio principal de valoración fue el cambio en las concentraciones de hemoglobina desde el inicio hasta la semana 8. Los pacientes tenían actividad de la enfermedad leve a moderada. No fue posible demostrar la no inferioridad en el cambio de Hb hasta la semana 8. La relación dosis-respuesta observada con Monofer® sugiere que la verdadera demanda de hierro intravenoso fue subestimada por la fórmula de Ganzoni modificada. La tasa de respuesta de la hemoglobina (aumento de Hb $\geq$ 2 g/dl) fue del 93 % para los pacientes que recibieron >1000 mg de Monofer®.

El estudio se extendió por 12 meses en una subpoblación de 39 pacientes (IBD- 01-Ext). 34 pacientes requirieron una nueva administración con una dosis media acumulada tras 1 año de 2,2 g. El 74 % de los pacientes que tenían hemoglobina $\geq$ 12,0 g/dl hasta el final del estudio a los 12 meses.

Salud de las mujeres

El estudio P-Monofer-PREG-01 fue un estudio abierto, comparativo y aleatorizado realizado en un solo centro en embarazadas con falta de hierro. Las mujeres fueron aleatorizadas 1:1 para recibir una sola infusión de 1000 mg de Monofer o hierro oral [1 comprimido diario que contenía 330 mg de fumarato ferroso (equivalente a 100 mg de hierro elemental) y 60 mg de ácido ascórbico (vitamina C)]. El criterio principal de valoración fue la proporción de mujeres que fue significativamente mayor desde el punto de vista estadístico en el grupo que recibió Monofer (91 %) que en el grupo que recibió hierro oral (73 %). La diferencia en la proporción fue de 18 puntos porcentuales (IC del 95 %: 0,101; 0,250, p <0,0001) a favor de Monofer.

Posparto

El estudio PP-01 fue un estudio abierto, comparativo y aleatorizado realizado en un solo centro en 200 mujeres sanas con parto único y hemorragia posparto superior a 700 ml, o hemorragia posparto >1000 ml y Hb >6,5 g/dl media >12 horas después del parto. Las mujeres fueron aleatorizadas 1:1 para recibir una sola dosis de 1200 mg de Monofer o atención médica estándar. El criterio principal de valoración fue el cambio general en la fatiga física dentro de las 12 semanas posteriores al parto. La diferencia en el cambio general en el puntaje de fatiga física dentro de las 12 semanas posparto fue de -0,97 (p = 0,006) a favor de Monofer.

Cirugía

Pacientes no anémicos sometidos a cirugía cardíaca

El estudio P-Monofer-CABG-01 fue un estudio doble ciego, comparativo con placebo y aleatorizado realizado en un solo centro con 60 pacientes no anémicos sometidos a cirugía cardíaca (injerto de revascularización coronaria). Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir 1000 mg de Monofer administrado de forma perioperatoria por infusión o placebo. El criterio principal de valoración fue evaluar el cambio en las concentraciones de hemoglobina desde el inicio hasta las 4 semanas de posoperatorio. Un mes después de la cirugía, la concentración de hemoglobina había aumentado a un promedio de 12,6 g/dl frente a 11,8 g/dl (p = 0,012) y un número significativamente mayor de pacientes no estaban anémicos en el grupo tratado con Monofer en comparación con el grupo que recibió placebo (38,5 % frente a 8,0 %; p = 0,019).

Farmacocinética

La formulación de Monofer® contiene hierro en un complejo unido fuertemente que permite una liberación lenta y controlada de hierro biodisponible hacia proteínas que unen hierro con pequeño riesgo de toxicidad por hierro libre.

Luego de la administración en estudios farmacocinéticos de una dosis simple de Monofer® de 100 a 1000 mg de hierro, el hierro inyectado o infundido fue depurado del plasma con un tiempo de vida media de eliminación que varía entre 1 y 4 días. La eliminación renal de hierro es poco significativa.

Luego de la administración intravenosa, el hierro (como derisomaltosa férrica) es rápidamente incorporado por las células en el sistema retículoendotelial, particularmente en el hígado y bazo de donde se libera el hierro lentamente. La vida media plasmática es 5 horas para el hierro circulante y 20 horas para el hierro total (unido y circulante).

El hierro circulante es removido del plasma por células del sistema retículo endotelial que separa el complejo en sus componentes de hierro y derisomaltosa férrica. El hierro es inmediatamente unido a las entidades de proteína disponibles hasta las formas hemisiderina o ferritina, las formas de almacenamiento fisiológico del hierro, o en menor grado al transportador transferrina. Este hierro, que es blanco de control fisiológico, repone hemoglobina y los depósitos de hierro.

El hierro no es eliminado fácilmente del organismo y su acumulación puede ser tóxica. Debido al tamaño del complejo, Monofer® no se elimina por los riñones. Pequeñas cantidades de hierro son eliminadas en orina y heces.

La derisomaltosa puede ser metabolizada o excretada.

POSOLÓGICO/DOISIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Controle cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Monofer®. Monofer® solo debe administrarse cuando el personal capacitado para evaluar y tratar las reacciones anafilácticas esté disponible de inmediato, en un entorno donde se puedan garantizar instalaciones de reanimación completas. El paciente debe ser observado para detectar efectos adversos durante al menos 30 minutos después de cada inyección de Monofer®.

Cada administración intravenosa de hierro se asocia con el riesgo de reacción de hipersensibilidad. Por lo tanto, para minimizar el riesgo, el número de administraciones únicas intravenosas de hierro debe mantenerse al mínimo.

Posología

La posología de Monofer® sigue un enfoque gradual:

- 1) determinación de la necesidad individual de hierro;
- 2) cálculo y administración de la(s) dosis de hierro.
- Los pasos se pueden repetir después de
- 3) evaluaciones posteriores a la reposición de hierro.

Paso 1: Determinación de la necesidad individual de hierro

La necesidad de hierro puede ser determinada utilizando la Tabla simplificada (Tabla 1) o la fórmula de Ganzoni a continuación.

La necesidad de hierro se expresa como hierro elemental.

Tabla 1. Tabla simplificada

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

Fórmula de Ganzoni

Necesidad de hierro = Peso corporal ^(A) x (Hb objetivo ^(B) - Hb real) ^(B) x 2,4 + Hierro para reservas de hierro ^(C)				
[mg de hierro]	[kg]	[g/dl]	[mg de hierro]	

- (A) Se recomienda usar el peso corporal ideal del paciente en pacientes obesos o el peso previo al embarazo en mujeres embarazadas. Para todos los demás pacientes, se utiliza el peso corporal real. El peso ideal corporal se puede calcular de varias maneras, por ejemplo, calculando el peso en el IMC en 25, es decir el peso corporal ideal = 25 * (altura en m)²
- (B) Para convertir Hb [mM] a Hb [g/dl] debe multiplicar Hb [mM] por el factor 1,61145
- (C) Para una persona con un peso corporal superior a 35 kg, las reservas de hierro son de 500mg o superior. Las reservas de hierro de 500mg son el límite inferior normal para mujeres pequeñas. Algunas guías sugieren usar 10-15 mg de hierro/kg de peso corporal.
- (D) En la fórmula de Ganzoni el nivel de Hb objetivo es 15 g/dl. En casos especiales como embarazo hay que considerar usar un menor nivel de hemoglobina objetivo.

Necesidad fija de hierro

Se administra una dosis fija de 1000 mg y el paciente se vuelve a evaluar para determinar si necesita hierro adicional de acuerdo con el "Paso 3: Evaluaciones posteriores a la reposición de hierro".

Paso 2: Cálculo y administración de la(s) dosis máxima(s) de hierro individual(es)

Sobre la base de la necesidad de hierro determinada anteriormente, se deben administrar la(s) dosis apropiada(s) de Monofer® teniendo en cuenta lo siguiente:

Una sola infusión de Monofer® no debe exceder los 20 mg de hierro/kg de peso corporal.

Paso 3: Evaluaciones posteriores a la reposición de hierro

La reevaluación debe ser realizada por el médico en función de la condición individual del paciente. El nivel de hemoglobina debe reevaluarse a partir de las 4 semanas posteriores a la administración final de Monofer® para dejar pasar el tiempo adecuado para la eritropoyesis y la utilización de hierro. En el caso de que el paciente requiera una mayor reposición de hierro, se debe volver a calcular la necesidad de hierro.

Niños y adolescentes

Monofer® no se recomienda para el uso en niños y adolescentes menores a 18 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

Método de administración:

Monofer® debe administrarse por vía intravenosa, ya sea por inyección o por infusión

Inyección en bolo intravenoso

Monofer® puede ser administrado como inyección en bolo intravenoso de 500 mg hasta 3 veces en una semana a una frecuencia de administración de hasta 250 mg hierro/minuto. Puede administrarse sin diluir o ser diluida en un máximo de 20 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% estéril.

Volumen de Monofer®	Dosis de hierro equivalente	Velocidad de administración/Tiempo mínimo de administración	Frecuencia
$\leq$ 5 ml	$\leq$ 500 mg	250 mg de hierro/minuto	1-3 veces a la semana

Infusión intravenosa

La necesidad de hierro requerida se puede administrar en una sola infusión de Monofer® de hasta 20 mg de hierro/kg de peso corporal o como infusiones semanales hasta que se ha administrado la necesidad acumulada de hierro.

Si la necesidad de hierro excede los 20 mg de hierro/kg de peso corporal, la dosis debe dividirse en dos administraciones, con un intervalo de al menos una semana. Se recomienda siempre que sea posible dar 20 mg de hierro/kg de peso corporal en la primera administración. Dependiendo del juicio clínico, para la segunda administración se podría esperar las pruebas de laboratorio de seguimiento.

Tabla 3: Velocidades de administración para infusión intravenosa

Dosis de hierro	Tiempo mínimo de administración
$\leq$ 1000 mg	Más de 15 minutos
>1000 mg	30 minutos o más

La infusión de Monofer® debe administrarse sin diluir o diluida en cloruro de sodio estéril al 0,9 %. Por razones de estabilidad, Monofer® no debe diluirse en concentraciones 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.

Inyección dentro del dializador

Monofer® puede ser administrado durante la sesión de hemodiálisis directamente dentro de la rama venosa del dializador bajo los mismos procedimientos definidos para la inyección por bolo intravenoso.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, Monofer® o a alguno de los excipientes.
- Anemia no producida por deficiencia de hierro (por ejemplo, anemia hemolítica).
- Sobrecarga de hierro o trastornos en la utilización de hierro (por ejemplo, hemocromatosis, hemosiderosis).

ADVERTENCIAS

La administración parenteral de preparaciones de hierro puede causar reacciones de hipersensibilidad incluyendo serias y potencialmente fatales reacciones anafilácticas y anafilactoides. También han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad después de la administración de dosis previas de complejos de hierro parenteral sin incidentes.

El riesgo está aumentado en pacientes con alergia conocidas incluyendo alergia a medicamentos, pacientes con antecedentes de asma severo, eczema u otra alergia atópica. Hay un mayor riesgo de reacciones alérgicas a complejos de hierro parenteral en pacientes con afecciones inmunes o inflamatorias (por ej. lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoidea).

Monofer® debe ser administrado sólo cuando el personal capacitado para evaluar y manejar reacciones anafilácticas esté disponible de inmediato, en un entorno en donde las condiciones para la reanimación completa puedan ser aseguradas. El paciente debe ser observado por efectos adversos al menos 30 minutos después de cada inyección de Monofer®.

Si una reacción de hipersensibilidad, signos o intolerancia ocurre durante la administración, el tratamiento debe ser detenido inmediatamente. Deben estar disponibles las condiciones para realizar reanimación cardio respiratoria y equipos para el manejo de una reacción anafiláctica/anafilactoides, incluyendo una inyección 1:1000 de adrenalina en solución. Si es apropiado debe darse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides.

En pacientes con insuficiencia hepática, el hierro parenteral deberá ser administrado luego de una evaluación riesgo/beneficio cuidadosa. La administración parenteral de hierro deberá ser evitada en pacientes con insuficiencia hepática (alánina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa > 3 veces el límite superior de la normalidad) cuando el hierro es un factor precipitante, en especial con porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda el monitoreo cuidadoso del estado del hierro para evitar una sobrecarga de hierro.

El hierro parenteral debe ser usado con cuidado en caso de infección crónica o aguda. Monofer® no debe ser usado en pacientes que estén cursando bacteriemia. Los episodios hipotensivos pueden ocurrir si la inyección en bolo intravenoso se administra demasiado rápido.

Se debe tener precaución para evitar la extravasación paravenosa al administrar Monofer®. La extravasación paravenosa en el lugar de la inyección puede producir irritación de la piel y coloración marrón de larga duración en el sitio de inyección.

En caso de extravasación paravenosa, se debe suspender la administración de Monofer® de inmediato.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como todas las preparaciones parenterales de hierro, la absorción de hierro oral se reduce cuando se administran concomitantemente.

Se ha reportado que grandes dosis de hierro parenteral (5 ml o más) otorgan coloración marrón al plasma de una muestra sanguínea extraída 4 horas después de la administración. El hierro parenteral puede causar valores falsamente elevados de bilirrubina sérica y valores falsamente bajos de calcio sérico.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Se reportó que los complejos de hierro son teratogénicos y embriotóxicos en animales preñados no anémicos a dosis únicas altas superiores a 125 mg hierro/kg peso corporal. La máxima dosis recomendada en uso clínica es 20 mg hierro/kg peso corporal.

En un estudio de fertilidad de Monofer® realizado en ratas, no se encontraron a las dosis ensayadas efectos sobre la fertilidad en hembras o en el desempeño reproductivo de los machos y en los parámetros espermatogénicos.

No hay información del efecto de Monofer® en la fertilidad humana.

Empleo en embarazo

Existe datos limitados sobre el uso de Monofer® en mujeres embarazadas. Se requiere una evaluación de riesgo/beneficio antes de su uso durante el embarazo.

Las decisiones sobre el tratamiento deben basarse en una evaluación positiva de los riesgos y beneficios teniendo en cuenta tanto a la madre como al feto. Existen riesgos para la madre y el feto asociados con la anemia ferropénica no tratada durante el embarazo, así como riesgos para el feto asociados con reacciones de hipersensibilidad materna.

La anemia por deficiencia de hierro que ocurre en el primer trimestre del embarazo en muchos casos puede ser tratado con hierro oral.

Puede ocurrir bradicardia fetal después de la administración de hierro por vía parenteral. Suele ser transitoria y consecuencia de una reacción de hipersensibilidad en la madre.

Empleo en lactancia

Un estudio clínico con Monofer® administrado a mujeres lactantes mostró transferencia de hierro a la leche materna con concentraciones medias de hierro dentro del rango normal en todos los momentos de muestreo. A dosis terapéuticas de Monofer® no se prevén efectos negativos en los neonatos/infantes lactantes.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Monofer® sobre la fertilidad humana. La fertilidad no se vio afectada después del tratamiento con Monofer® en estudios con animales.