CARBOXIMALTOSA DE HIERRO (Ferinject®)
Tratamiento de la deficiencia de hierro

(Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Galdakao)
Fecha 16/09/2009

1.- IDENTIFICACIÓN DEL FÁRMACO Y AUTORES DEL INFORME

Fármaco: Carboximaltosa de hierro, eisencarboximaltosa, polimaltosa ferrica, VIT-45
Indicación clínica solicitada: en lugar del hierro sacarosa (Feriv)® cuando la administración en dosis única suponga una ventaja sobre la administración en dosis diaria, por cuestión de tiempo, infraestructura o comodidad del paciente.
Autores / Revisores: Oihana Mora
Tipo de informe: Original
Declaración Conflicto de Intereses de los autores: Ninguno

2.- SOLICITUD Y DATOS DEL PROCESO DE EVALUACIÓN

Facultativo que efectuó la solicitud: Eduardo Garcia Pascual
Servicio: Anestesiología-Reanimación
Justificación de la solicitud: disminución de carga de trabajo del personal sanitario, disminución de tiempo y uso de infraestructuras y comodidad para el paciente.
Fecha recepción de la solicitud: 6/05/2009
Petición a título: Consensuada y con el visto bueno del Jefe de Servicio

3.- AREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENTO

Nombre genérico: carboximaltosa de hierro
Nombre comercial: Ferinject®
Laboratorio: Vifor France S.A
Grupo terapéutico. Preparado parenteral de hierro trivalente **Código ATC**: B03A C01
Vía de administración: Intravenoso
Tipo de dispensación: Uso hospitalario
Vía de registro: Reconocimiento mutuo

Presentaciones y precio

Forma farmacéutica y dosis	Envase de x unidades	Código	Coste por unidad PVL con IVA
Ferinject® 50 mg/mL (500 mg) Solución inyectable y para perfusión	5 viales de 10 mL	660904	500 €
Ferinject® 50 mg/mL (100 mg) Solución inyectable y para perfusión	5 viales de 2 mL	660903	125€

4.- AREA DE ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

4.1 Mecanismo de acción.

Feringect® solución inyectable/para perfusión contiene hierro en estado férrico estable como un complejo con un polímero de hidratos de carbono diseñado para liberar hierro utilizable a las proteínas de transporte y almacenamiento de hierro en el organismo (ferritina y transferrina). Los estudios clínicos demostraron que la respuesta hematológica y el llenado de los depósitos de hierro fueron más rápidos después de la administración intravenosa de Ferinject® que con los comparadores de administración oral.

Utilizando la tomografía de emisión de positrones (TEP) se demostró que los glóbulos rojos utilizaron entre un 61% y un 99% del ^{59}Fe y del ^{52}Fe procedentes de Ferinject®.
Los pacientes con deficiencia de hierro mostraron una utilización del hierro radiomarcado del 91% al 99% después de 24 días, y los pacientes con anemia renal mostraron una utilización del hierro radiomarcado del 61% al 84% después de 24 días.

Un mililitro de Ferinject® sin diluir contiene menos de 75μg de aluminio. Esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento de los pacientes que se someten a diálisis.

4.2 Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación

AEMyPS: para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnostico debe basarse en pruebas de laboratorio.

4.3 Posología, forma de preparación y administración.

Debe calcularse individualmente la dosis acumulativa adecuada de Ferinject® para cada paciente y no debe superarse. Para pacientes con sobrepeso, deberá asumirse una relación normal de peso corporal/volumen de sangre al determinar la necesidad de hierro. La dosis se expresara en mg de hierro elemental.
La dosis acumulativa necesaria para la restauración de Hb y reposición de los depósitos de hierro se calcula mediante la formula de Ganzoni:

Deficiencia de hierro acumulativo:

peso corporal (kg) X (Hb* objetivo – Hb real) (g/dL) X 2,4*** + deposito de hierro (mg)****

*Hb objetivo para un peso corporal inferior a 35 kg= 13 g/dL (8,1 mmol/L)
Hb objetivo para un peso corporal igual y mayor a 35 kg = 15 g/dL (9,3 mmol/L)

**Para convertir Hb (mM) a Hb (g/dL): multiplicar Hb (mM) por el factor 1,61145

***Factor 2,4=0,0034 X 0,07 X 10000
0,0034: contenido de hierro de la hemoglobina ≅ 0,34%
0,07: volumen de sangre ≅ 7% del peso corporal
10000: factor de conversión 1g/dL= 10000 mg/L

****Hierro almacenado para un peso corporal inferior a 35 kg=15 mg/kg de peso corporal
Hierro almacenado para un peso corporal igual y mayor a 35 kg= 500mg

Paciente < 66 kg:dosis acumulativa se redondea a la baja al múltiplo de 100 mg más próximo.
Paciente > 66 kg:dosis acumulativa se redondea a la alta al múltiplo de 100 mg más próximo.

Es posible que los pacientes sigan necesitando terapia con Ferinject® a dosis más bajas para mantener los niveles ideales de hemoglobina y otros valores de laboratorio de los parámetros de depósitos de hierro dentro de los limites aceptables.

Dosis única máxima tolerada: la dosis acumulativa adecuada debe calcularse individualmente para cada paciente y no debe superarse.

Inyección rápida intravenosa: podrá administrarse en inyección intravenosa hasta la dosis máxima de 4 mL (200 mg de hierro) al día, pero no más de 3 veces a la semana.

Perfusión intravenosa mediante venoclisis: se podrá administrar hasta una dosis máxima de 20 mL (1000 mg) pero sin superar 0,3 mL de Ferinject® (15 mg de hierro) por kg de peso corporal o dosis acumulativa calculada. No administrar 20 mL (1000 mg de hierro) en forma de perfusión más de una vez a la semana.
FORMA DE ADMINISTRACIÓN:
Debe administrarse únicamente por vía intravenosa: mediante inyección rápida, durante una sesión de hemodiálisis sin diluir directamente en el brazo venoso del dializador o mediante perfusión en un sistema de venoclisis. Únicamente debe diluirse con solución de cloruro sódico al 0,9% estéril (como se indica en la tabla), y por motivos de estabilidad, no se permiten diluciones a concentraciones menores de 2 mg de hierro/mL.

Programa de dilución para perfusión intravenosa mediante venoclisis:			
FERINJECT	HIERRO	Cantidad máxima de solución de cloruro de sodio al 0,9% estéril	Tiempo de administración mínimo
2 a < 4 mL	100 a < 200 mg	50 mL	-
4 a < 10 mL	200 a < 500 mg	100 mL	6 minutos
10 a 20 mL	500 a 1000 mg	250 mL	15 minutos

4.4 Farmacocinética.
Utilizando la tomografía de emisión de positrones (TEP) se demostró que el ^{59}Fe y del ^{52}Fe de Ferinject® se eliminaba rápidamente de la sangre, pasaban a la medula ósea y se depositaban en el hígado y bazo.
Después de la administración de una sola dosis de 100 a 1000 mg de hierro en pacientes con deficiencia de hierro, se obtienen niveles máximos de hierro de 37 μg/mL a 333μg/mL después de 15 minutos y 1,21 horas respectivamente. El volumen del compartimento central se corresponde bien con el volumen de plasma (aproximadamente 3 L).
El hierro inyectado o perfundido se eliminó rápidamente de plasma, la semivida terminal fue de 7 a 12 horas, el tiempo de residencia medio (TRM) de 11 a 18 horas. La eliminación renal de hierro fue insignificante.

4.5 Características comparadas con otros medicamentos con la misma indicación disponibles en el Hospital.

Características comparadas con otros medicamentos similares			
Nombre	**FERINJECT®**	**FERIV®**	**COSMOFER®**
Presentación	100 mg/ 2 mL 5 viales 500 mg / 10 mL 5 viales	100 mg / 5 mL 5 ampollas	100 mg / 2 mL 5 ampollas
Posología	Calculo de las necesidades del paciente según Ganzoni		
Características diferenciales	Dosis total única máxima: 1000 mg o 15 mg/kg	Dosis total única máxima: 200 mg	Dosis total única máxima: 20 mg / kg (*)
	Administración dosis de prueba: No	Administración dosis de prueba: Si (25 mg en 15 min)	Administración dosis de prueba: Si (25 mg 15 min)
	Tiempo de perfusión: 200 mg en bolo 1000 mg en 15 min	Tiempo de perfusión: 100 mg en 15 min 200 mg en 30 min	Tiempo de perfusión: Perfusión intravenosa: 100-200 mg en 30 min Inyección intravenosa: 10 mg / min (100-200 mg) Perfusión total de la dosis: 4-6 h (20mg / kg)

(*) La perfusión total de la dosis se ha asociado con una mayor incidencia de reacciones adversas, en particular reacciones retardadas similares a las de hipersensibilidad.

5.- EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.

*5.*1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Hay cinco estudios pivotales en los que se basó la aprobación del producto. En cuatro estudios el comparador utilizado fue el hierro oral (sulfato de hierro), hubo un solo estudio en el que se comparo con otro hierro intravenoso (hierro sacarosa); dos estudios se realizaron en pacientes con fracaso renal crónico, dos en hemorragias post-parto y un ensayo en enfermedad inflamatoria digestiva.

5.2.a Resultados de los ensayos clínicos

Quinibi W, et al. A randomized controlled trial comparing iv ferric carboxymaltose (FCM) to oral iron in anemic patients with non-dialysis dependent CKD. The American Society of Nephrology (ASN) Renal Week. San Francisco, 2007.

Breve descripción: se compara la seguridad y eficacia de carboximaltosa de hierro a dosis altas y sulfato de hierro en pacientes con insuficiencia renal crónica no dependientes de diálisis y con anemia por deficiencia de hierro.
Nº de pacientes: 250 pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica.
Diseño: Ensayo clínico fase III, con distribución aleatoria, abierto, paralelo, controlado con hierro oral.
Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Grupo activo (n=147): hierro carboximaltosa 1000 mg iv en 15 min (con 2 dosis adicionales de 500 mg si precisa).
- Grupo control (n=103): Sulfato ferroso 325 mg vo tres veces al día durante 56 días.

Criterios de inclusión: Pacientes con anemia por deficiencia de hierro (Hb<11 g/dl, saturación de transferrina (Tfs)<25%, ferritina<300ng/mL) que presentan insuficiencia renal crónica en predialisis (filtrado glomerular (FGR)<45ml/min/1,73m^2) con dosis estable de agentes estimuladores de eritropoyesis (AEE) durante las 8 semanas previas al estudio, si lo precisa.
La aleatorización se estratifico según el uso de AEE, grado de fracaso renal agudo y niveles de Hb.
Criterios de exclusión: Antecedentes de abandono del tratamiento con hierro oral debido a intolerancia gastrointestinal o uso de hierro iv en las 12 semanas previas al estudio.
Pérdidas: 3 perdidas en el grupo tratamiento y 2 en el grupo control
Tipo de análisis: Comparar el porcentaje de pacientes que alcanzan un incremento de HB>1,0 g/dl, durante el desarrollo del estudio.

Resultados

Variable evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (nº 144)***	***Trat control N (nº 101)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNT (IC 95%)****
Resultados principales:					
Incremento de Hb>1 g/dL	*87(60,4%)*	*35 (34,7%)*	*25.8%(13.5% a 38.0%)*	*<0.001*	*4 (3-8)*
Resultados secundarios de interés					
Incremento de Hb>1g/dL el dia 42	*78(54%)*	*29(29%)*	*25.5% (13.5% a 37.5%)*	*<0.001*	*2 (2-2)*
Incremento de ferritina>160 ng/mL	*87 (60%)*	*0 (0%)*		*<0.001*	
Valor medio de incremento de Hb:					
Dia42	*1 g/dL*	*0,5 g/dL*		*<0.005*	
Dia 56	*1g/dL*	*0.7 g/dL*		*<0.034*	

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (147)***	***Trat control N (103)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNH o NND (IC 95%)****
Incidencia de RA *Ninguna de las reacciones asociada al fármaco fue calificada como grave según los investigadores*	*4 (2.8%)*	*27 (26,2%)*	*-24% (-33%- -14.9%)*	*<0.0001*	*5 (4-7)*
-Alteraciones gastrointestinales *-Alteraciones generales y locales en el sitio de administración* *-Alteraciones cutaneas y subcutaneas*	*1 (0,7%)* *1 (0.7%)* *2 (1.4%)*	*27 (26.2%)* *0 (0%)* *0 (0%)*	*-25,5% (- 34.1% a -16.9 x%)*		*4 (3-6)*

Conclusiones

En pacientes en predialisis el tratamiento con carboximaltosa de hierro 1000 mg iv es más eficaz que el tratamiento con hierro oral.
El número de reacciones adversas fue mayor en el grupo de tratamiento de hierro oral, sobre todo las alteraciones gastrointestinales.

Roland M Schaefer, Nikolay N Khasabov, Nycolay G Todorov, Pieter Evenepoel. Intravenous Ferric Carboxymaltose or iron Sucrose to treta iron deficiency anaemia in haemodialysis patients.

Breve descripción se compara la eficacia y seguridad de carboximaltosa de hierro respecto al hierro sucrosa en pacientes hemodializados que presentan anemia.
Nº de pacientes: 237 pacientes
Diseño: Estudio en fase III randomizado, abierto, controlado con hierro iv.
Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Grupo activo (n=119): carboximaltosa de hierro 200 mg en bolo, 2 ó 3 veces a la semana según el calculo de la dosis acumulada.
- Grupo control (n=118): 200 mg de hierro sucrosa en inyecciones mínimo de 10 minutos, 2 ó 3 veces a la semana según el calculo de la dosis acumulada.

Criterios de inclusión: Pacientes en hemodiálisis, 18-80 años, anemia por deficiencia de hierro secundaria a fracaso renal crónico (Hb<11,5 g/dL, Tfs<20%, ferritinina serica <200mcg/mL) y con dosis de AEE estable en las ultimas 8 semanas.
Los pacientes se estratificaron según los niveles de Hb: <10 g/dL, o >10 g/dL y <11,5 g/dL.
Criterios de exclusión: se excluirán aquellos pacientes que durante el estudio precisen aumento de dosis de AEE.
Pérdidas: No se especifican
Tipo de análisis: Analisis por protocolo (183 pacientes)

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (97)***	***Trat control N (86)****	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal *Hb>1g/dL en la semana 4*	*45 (46.4%)*	*32 (37.2%)*	*9.2 % (-5.1-23.4%)*	*NS*	
Resultados de eficacia por subgrupos *-Hb<10 g/dL* *-Hb>10<11.5 g/dL*	 *50 %* *38 %*	 *46 %* *21 %*	 *4 % (-9.8-17.8%)* *17 % (4.6-29.4%)*	*NS*	

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (nº 119)***	***Trat control N (nº 118)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNH o NND (IC 95%)***
Resultado principal de seguridad *% de pacientes que han sufrido alguna reacción adversa al fármaco*	*5% (6)*	*10,2% (12)*	*-5,1% (-11,9% a 1,6%)*	*NS*	

Conclusiones

El hierro carboximaltosa por vía intravenosa se puede considerar tan eficaz y seguro como el hierro sacarosa por vía intravenosa.

Kulnigg S, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (fernject®) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol, 2007; 102: 1-11

Breve descripción Comparación de carboximaltosa de hierro intravenoso y sulfato de hierro oral en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que presentan anemia.
Nº de pacientes: 200 pacientes
Diseño: Ensayo clínico en fase III, con distribución aleatoria (2:1), abierto, paralelo, controlado con tratamiento activo.
Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Tratamiento grupo activo (137): hierro carboximaltosa 1000 mg iv en 15 min hasta dosis necesaria.
- Tratamiento grupo control (63): hierro oral 100 mg dos veces al día durante 12 semanas.

Criterios de inclusión: Paciente entre 18-80 años, con enfermedad inflamatoria intestinal con anemia por deficiencia de hierro (Hb<11 g/dL y Tfs<20% o ferritina serica <100 mcg/L)
Criterios de exclusión: Deficiencia de vitamina B12 o folato no tratado, otros tipos de anemia, tratamiento con eritropoyetina en las 8 semanas previas al tratamiento, tratamiento con hierro o transfusión de sangre en los 30 días previos.
Pérdidas: 23 pacientes abandonaron el estudio, 12 (8.8%) en el grupo Ferinject® y 11 (17.5%) en el grupo de hierro oral (p=0.094). Ningún abandono fue causado por la falta de eficacia.
Tipo de análisis: se comparo la eficacia (no-inferioridad) del tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro: incremento de Hb desde la inclusión a la semana 12 del estudio.
Se realiza un análisis por intención de tratar.

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (nº137)***	***Trat control N (nº63)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal					
Incremento mediano de Hb en la semana 12	*3,7 g/dL*	*2,8 g/dL*		*NS*	
% de pacientes con incremento de Hb>2 g/dL en la semana 12	*76,5%*	*68,3%*	*8,2% (-4,1% a 20,5%)*	*NS*	
Resultados secundarios de interés					
% de pacientes que obtienen niveles de ferritina de 100-800mcg/L en la semana 12	*26,5%*	*3,3%*	*23,2% (13.9% a 32,5%)*	*<0,001*	*5 (4a 8)*
Incremento media de ferritina sérica en la semana 12	*43,5mcg/L*	*28,5 mcg/L*			

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (nº= 137)***	***Trat control N (nº= 63)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNH o NND (IC 95%)***
Resultado principal de seguridad					
% de pacientes con RA	*28,5% (39)*	*22,2% (14)*	*6,2% (-6.5 % a 19,0%)*	*Ns*	
% de pacientes con RA graves	*6,6% (9)*	*0% (0)*	*6,6%(2,4% a 10,7%)*		*16 (10 a 42)*
% de pacientes con RA y discontinuacion de tratamiento	*1,5% (2)*	*7,9%(5)*	*-6,5%(-13,4% a 0,5%)*	*Ns*	
% de pacientes con abandono prematuro del estudio	*2,2% (3)*	*3,2% (2)*	*-1% (-6,0% a 4,0%)*	*Ns*	
Muertes	*0,7% (1)*	*0%(0)*	*0,7%(-0,7% a 2,2%)*	*ns*	
RA mas comunes (>2%)					
Dolor abdominal	*2,9% (4)*	*3,2% (2)*	*-0,3%(-5,4% a 4,9%)*	*ns*	
Nauseas	*2,2% (3)*	*4,8% (3)*	*-2,6% (-8,4% a 3,2%)*	*ns*	
Cefalea	*2,9% (4)*	*1,6%(1)*	*1,3% (-2,8% a 5,5%)*	*ns*	
Diarrea	*0,7%(1)*	*6,3%(4)*	*-5,6%(-11,8% a 0,6%)*	*ns*	

Conclusiones

El tratamiento con Ferinjet® es tan eficaz y seguro como el sulfato de hierro. La unica muerte del estudio se produjo en el grupo de tratamiento con Ferinject®, aunque el tratamiento no se considero la causa de la muerte. Hubo mas abandonos en el grupo control.

Breymann C et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the tretment of postpartum iron deficiency anemy. Int J Gynaecol Obstet. 2008; 101: 67-73.

Breve descripción Comparación de carboximaltosa de hierro iv y sulfato de hierro oral en pacientes con anemia post-parto, se observa el incremento de Hb desde la inclusión a la semana 12 de estudio.
Nº de pacientes: 344 pacientes
Diseño: Ensayo clínico fase III, mullticéntrico, con distribución aleatoria (2:1), abierto, paralelo, controlado con hierro oral.
Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
-Tratamiento grupo activo (227): hierro carboximaltosa 1000 mg iv en 15 min, hasta dosis necesaria
-Tratamiento grupo control (117): hierro oral 100 mg dos veces al dia durante 12 semanas.
Criterios de inclusión: Mujeres con anemia postparto (Hb<10.5 g/dL)
Criterios de exclusión: Otras causas de anemia.
Pérdidas: 29 pacientes en el grupo de carboximaltosa de hierro y 15 en el grupo de hierro oral (3 vs 1 por acontecimientos adversos, 13 vs 2 por retirada de consentimiento, 7 vs 3 por perdidas de seguimiento, 6 vs 4 por no adherencia al tratamiento, respectivamente).
Tipo de análisis: Eficacia por protocolo. Seguridad NNT

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (nº 179)***	***Trat control N (nº 89)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNT (IC 95%)***
Resultado principal					
Media del incremento de Hb en la semana 12	*3,3 g/dL*	*3,3 g/dl*		*ns*	
Resultados secundarios					
Niveles medios de Hb en la semana 12	*13 g/dL*	*12,9 g/dL*		*ns*	
Porcentaje de pacientes con incremento de Hb (12-16 g/dL)					
Semana 2	*95 (53.1%)*	*42 (47,2%)*	*5,9% (-6,8% a 18,6%)*	*ns*	
Semana 4	*140 (78,2%)*	*63 (70,8%)*	*7,4% (-3,8 a 12,4%)*	*ns*	
Semana12	*152 (84,9%)*	*73 (82%)*	*2,9% (-6,7 a 12,4%)*	*ns*	
Niveles medianos de ferritina en la semana 12	*161,2 mcg/L*	*43,3 mcg/L*		*<0,0001*	
Respondedores (ferritina 50-800mcg/L)					
Semana 2	*127 (70,9%)*	*12 (13,5%)*	*57,5% (47,7% a 67,2%)*	*<0,0001*	*2 (2 a 3)*
Semana 4	*150 (83,8%)*	*15 (16,9%)*	*66,9% (57,5% a 76,4%)*	*<0,0001*	*2 (2 a 2)*
Semana 12	*139 (77,7%)*	*29 (32,6%)*	*45,1% (33,6% a 56,6%)*	*<0,0001*	*2 (2 a 3)*
Niveles medios de Tfs en la semana 4	*40,1%*	*27,9%*		*<0,0001*	
Porcentaje de respondedores (tfs 20-50%)					
Semana 2	*125 (69,8%)*	*32 (36%)*	*33,9% (21,9% a 45,9%)*	*<0,0001*	*3 (3 a 5)*
Semana 4	*130 (72,6%)*	*45 (50,6%)*	*22,1% (9,8% a 34,3%)*	*<0,0002*	*5(3 a11)*
Semana 12	*139 (77,7%)*	*59 (66,3%)*	*11,4% (-0.2% a 22,9%)*	*ns*	

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (nº =227)***	***Trat control N (nº =117)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNH o NND (IC 95%)***
Resultado principal de seguridad					
RA en la madre:				*ns*	
% de pacientes con RA	*26%(59)*	*22,22% (26)*	*3,8% (-5,7% a 13,2%)*	*ns*	
Nasofaringitas	*3,1% (7)*	*1,7% (2)*	*1,4% (-1,9% a 4,6%)*	*ns*	
Estreñimiento	*0,4% (1)*	*6,8% (8)*	*-6,4% (-11.1% a -1,7%)*		*-16 (-59 a -10)*
Cefalea	*2,6% (6)*	*1,7% (2)*	*0,9% (-2,2% a 4,1%)*	*ns*	
Aumento alanino transferasa	*2,2% (5)*	*2,6% (3)*	*-0,4%(-3,8% a 3,1%)*	*ns*	
En el lugar de inyeccion	*2,2% (5)*	*0% (0)*	*2.2% (0,3% a 4,1%)*		*46 (25 a 384)*
Aumento proteina C-reactiva	*1,8% (4)*	*0% (0)*	*1,8%(0,1% a 93,5%)*		*57 (29 a 1001)*
Hemorragia uterina	*1,3% (3)*	*0,9% (1)*	*0,5% (-1,8% a 2,7%)*	*ns*	
Alteración de la función hepatica	*3,5% (8)*	*2,6% (3)*	*1% (-2,8% a 4,7%)*	*ns*	
	Trat estudiado N (nº =229)	***Trat control N (nº =117)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNH o NND (IC 95%)***
RA en el lactante:					
% de lactantes con RA	*10,5% (24)*	*12% (14)*	*-1,5%(-8,6 a 5,6%)*	*Ns*	
Estreñimiento	*1,3% (3)*	*3,4% (4)*	*-2,1%(-5,7% a 1,5%)*	*Ns*	
Eritema	*2,2% (5)*	*0% (0)*	*2,2%(0,3% a 4,1%)*		*46 (25 a 334)*

Diarrea	*1,3% (3)*	*0% (0)*	*1,3%(-0,2% a 2,8%)*	*Ns*	
Nasofaringeas	*0,9% (2)*	*0,9% (1)*	*0%(-2% a 2,1%)*	*Ns*	
Dolor abdominal	*0,4% (1)*	*1,7% (2)*	*-1,3%(-3,8% a 1,2%)*	*Ns*	
Infección respiratoria alta	*0,4% (1)*	*1,7% (2)*	*-1,3%(-3,8% a 1,2%)*	*ns*	

Conclusiones

Ferinjet® ha demostrado ser una opción efectiva y segura para el tratamiento de la anemia postparto, con las ventajas de un menor tiempo de tratamiento, mejor cumplimiento, rápida normalización de los depósitos de hierro fisiológicos y menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales.

Van Wyck DB, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia. A randomized trial. Obstet Gynecol, 2007; 110:267-78.

Breve descripción: Se comparo la eficacia (no inferioridad) evaluando el porcentaje de mujeres que alcanzaron un incremento de Hb mayor de 2 g/dL durante el estudio en pacientes que presentan anemia postparto.
Nº de pacientes: 361 pacientes
Diseño: Ensayo clínico en fase III, con distribución aleatoria, abierto, paralelo, multicéntrico.
Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control:
- Tratamiento grupo activo (174): hierro carboximaltosa 1000 mg iv en 15 min, hasta dosis necesaria
- Tratamiento grupo control (178): hierro oral 325 mg tres veces al día durante 6 semanas.

Criterios de inclusión: Mujeres con anemia postparto (hb<10g/dL, Tfs<50% y ferritina <500mcg/L)
Criterios de exclusión: Intolerancia al hierro oral, causas de anemia diferente al postparto, deficiencia de vitamina B12 y folato no tratado, pacientes que han recibido AAE en los tres mese previos, en tratamiento con inmunosupresores, asma en tratamiento, hepatitis, VIH, alteraciones hematológicas.
Pérdidas: 8 en el grupo de carboximaltosa de hierro y 1 en el grupo de hierro oral, todos ellos antes de recibir ninguna dosis. Se incluyen en el estudio todos aquellos pacientes que recibieron alguna dosis (352 pacientes)
Tipo de análisis:

Resultados eficacia

Variable evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (174)***	***Trat control N (178)***	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNH o NND (IC 95%)***
Resultado principal *Porcentaje de pacientes con incremento de Hb>2g/dL en la semana 6*	*96,4%*	*94,1%*	*2,35% (-3.6% a 8.2%)*	*NS*	
Resultados secundarios de interés *Mediana de tiempo en alcanzar la respuesta (aumento Hb>2g/dL)*	*7 días*	*14 días*		*<0,001*	
% de pacientes que alcanzan Hb>12 g/dL	*90,5%*	*68,6%*	*21,9% (11,1% a 32,7%)*	*<0.001*	

Resultados de seguridad

Variable de seguridad evaluada en el estudio	***Trat estudiado N (174)****	***Trat control N (178)****	***RAR (IC 95%)*** Diferencia Riesgo Absoluto *	***P***	***NNH o NND (IC 95%)***
Resultado principal de seguridad					
Alteraciones gastrointestinales	*6,3%(11)*	*24,2%(43)*	*-17,8%(-25,1% a -10,6%)*	*<0,001*	*-6 (-10 a -4)*
Estreñimiento	*3,4%(6)*	*11,2%(20)*	*-7,85(-13,2 a -2,4%)*	*0,007*	*-13(-42 a -8)*
Diarrea	*0%(0)*	*3,9%(7)*	*-3,9%(-6,8% a -1,1%)*	*0,015*	*-26 (-91 a -15)*
Nauseas	*1,1%(2)*	*7,3%(13)*	*-6,2%(-10,3% a -2%)*	*0,006*	*-17 8-50 a -16)*
Plurito, rash	*5,2%(9)*	*2,2%(4)*	*2,9%(-1 a 6,9%)*	*Ns*	
Elevación transaminasas	*0,6%(1)*	*2,8%(5)*	*-2,2%(-4,9% a 0,4%)*	*Ns*	
Cefalea	*5,7%(10)*	*2,8%(5)*	*2,9%(-1,3% a 7,2%)*	*ns*	

Conclusiones

Dosis altas de carboximaltosa de hierro iv es más efectivo en el tratamiento de la anemia en las mujeres postparto. Comparando con la administración de sulfato de hierro oral el Ferinject® es mejor tolerado, provoca una respuesta mas rápida en el aumento de Hb y en la corrección de la anemia.

6. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD.

6.1. Descripción de los efectos adversos más significativos (por su frecuencia o gravedad)

La reacción adversa comunicada con más frecuencia es dolor de cabeza que ocurre en el 3,3% de los pacientes.

Muy frecuente (>1/10)
Frecuente (>1/1000, <1/10)
Raras (>1/10.000, <1/1.000)
Muy raras (<1/10.000), incluyendo casos aislados

REACCIONES ADVERSAS		FRECUENCIA
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza Mareos	Frecuente
	Parestesia	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipotensión Sofocos	Poco frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Nauseas Dolor abdominal Estreñimiento Diarrea	Frecuentes
	Disgeusia Vómitos Dispepsia Flatulencia	Poco frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Frecuentes
	Prurito Urticaria	Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueleticos y del tejido conjuntivo	Mialgia Dolor de espalda Artralgia	Poco frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección	Frecuentes
	Pirexia Fatiga Dolor de pecho Rigidez	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Disminución transitoria de fosfatos en sangre Aumento alanita-aminotransferasa	Frecuentes
	Aumento aspartato-aminotransferasa	Poco frecuentes

SOBREDOSIS
La administración de Ferinject® 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 ferritina sérica y la saturación de transferían podrá ayudarle a reconocer la acumulación de hierro.

6.2. Seguridad. Ensayos Clínicos comparativos.

Ver el apartado 5.b.2

6.3. Precauciones de empleo en casos especiales

Precauciones:

Los preparados de hierro que se administran por vía parenteral pueden producir reacciones de hipersensibilidad, por lo tanto deberá disponerse de equipos o equipamiento para reanimación cardiopulmonar.

Insuficiencia hepática: solo se deberá administrar hierro parenteral después de valorar cuidadosamente los riesgos y beneficios. 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.

Infección aguda o crónica, asma, eccema o alergias atópicas: en estos casos el hierro parenteral debe usarse con cautela. Se recomienda parar la administración de Ferinject® en pacientes con bacteriemia en curso. En pacientes con infección crónica, debe realizarse una evaluación de riesgos y beneficios, teniendo en cuenta la inhibición de la eritropoyesis.

Deberá tenerse cuidado para evitar el derrame paravenoso al administrar Ferinject®. El derrame paravenoso de Ferinject® en el lugar de administración podrá producir una decoloración marrón e irritación de la piel. En caso de derrame paravenoso, debe pararse inmediatamente la administración.

Pediatria: no se ha estudiado el uso de Ferinject® en niños.

Embarazo y lactancia: No se disponen datos en mujeres embarazadas, es necesario realizar una evaluación beneficio riesgo antes de usarlo. Los datos en animales indican que el hierro liberado de ferinject® puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto. Los estudios clínicos mostraron que el traspaso de hierro de Ferinject® a la leche materna fue insignificativo (<1%). En función de los datos limitados sobre madres en periodos de lactancia es poco probable que Ferinject® represente un riesgo para el niño lactante.

Un mililitro de Ferinject® sin diluir contiene hasta 0,24 mmol (5,5 mg) de sodio. Esto ha de tenerse en cuenta en los pacientes que sigan una dieta hiposodica.

Un mililitro de Ferinject® sin diluir contiene menos de 75 mcg de aluminio. Esto debe tenerse en cuenta en el tratamiento de los pacientes que se sometan a diálisis.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a Ferinject® o a alguno de los excipientes.
- Anemia no atribuida a una deficiencia de hierro, por ej.: otra anemia microcítica.
- Indicios de sobrecarga de hierro o problemas en la utilización del hierro.
- Primer trimestre de embarazo.

Interacciones:

Al igual que con todos los preparados de hierro parenteral, la absorción de hierro oral disminuye si la administración es concomitante.

7. AREA ECONÓMICA

7.1-Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo. Coste incremental. Comparación con la terapia de referencia o alternativa a dosis usuales.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s				
	medicamento			
	CARBOXIMALTOSA DE HIERRO Ferinject®		**HIERRO III, HIDROXIDO SACAROSA** Feriv®	**HIERRO (III) DEXTRANO** Cosmofer®
	100 mg / 2 mL 5 viales	**500 mg /10 ml 5 viales**	**100 mg / 5 mL 5 viales**	**100 mg / 2 mL 5 viales**
Precio unitario (PVL+IVA) * (caja de 5 viales)	125 €	500€	8,48 €	53,48 €
Precio por vial de 100 mg	25 €	20 €	1,70 €	10,70 €
Posología	1.000 mg / día		200 mg / día x 5	1.000 mg / día
Coste día	200 €		3,4 €	107 €
Coste tratamiento completo o tratamiento/año	200 €		17 €	107 €
Costes asociados a ** Coste estancia hospital de día	915.23€		915.23€ x 5	915.23€
Coste global * Por paciente cuando se administra en hospital de día**	1115,23 €		4593,15 €	1022.23 €
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia Si se administra en el hospital de día**	Feriv®: -3477,92 €			
	Cosmofer®: +93 €			
Coste incremental (diferencial) ** respecto a la terapia de referencia Si se administra en planta**	Feriv®: +183€			
	Cosmofer®: +93€			

La dosis a administrar dependerá de cada paciente, hay que individualizar en función de la analítica, en este caso el cálculo se ha realizado con una dosis de 1.000 mg. Por otro lado el coste asociado que hemos tenido en cuenta es el coste de la estancia en hospital de día.
Si la dosis total necesaria fuera 200 mg o inferior, los datos favorecerían el uso de sacarosa de hierro ya que 200 mg es la dosis máxima que se puede administrar de una sola vez. Lo mismo ocurriría si el paciente se encuentra ingresado, ya que no existiría un coste asociado adicional.

7.2. Estimación del número de pacientes/año candidatos al tratamiento en el hospital, coste estimado anual y unidades de eficacia anuales.

El hierro parenteral consumido durante el año 2008 ha sido el siguiente:

- Venofer®: 8.095 viales
- Cosmofer®: 254 viales

El 17,7% de las administraciones de Venofer® se realizaron en la UCA (1438 viales), si sustituyéramos estos por el nuevo hierro parenteral, el coste de farmacia aumentaría de 2448€ a 28800€ aproximadamente (26352€) pero disminuiria considerablemente el coste incremental que supone la administración de hierro parenteral en la UCA.

8.- AREA DE CONCLUSIONES.

8.1 Resumen de los aspectos más significativos y propuesta.

No se ha demostrado que el Ferinject® sea mas eficaz ni más segura que las presentaciones de hierro parenteral disponible en la farmacia (Feriv® y Cosmofer®), pero si que presentan ventajas en la forma de administración.

Ventajas del Ferinject® respecto al Cosmofer®:

- No es necesario la administración de dosis de prueba
- Tiempo de infusión: Ferinject® 15 minutos, Cosmofer® 4-6 horas.
- La perfusión total de la dosis de Cosmofer® se ha asociado con una mayor incidencia de reacciones adversas, en particular reacciones retardadas similares a las de hipersensibilidad.

Esto significa que se disminuiría el tiempo de administración de forma considerable.

Ventajas de Ferinject® respecto al Venofer®:

- No es necesario la administración de dosis de prueba.
- Tiempo de infusión: Ferinject® 15 minutos, Venofer® 15-30 minutos.
- Dosis total única máxima: Ferinject® 1000 mg (15 mg/kg), Venofer® 200 mg

Esto significa que disminuiría el número de días necesarios para la administración de la dosis de hierro parenteral, es decir el paciente tendría que venir durante menos días al hospital.

La propuesta de los autores del informe es que sea clasificado como:

D.- SE INCLUYE EN LA GFT *con* recomendaciones específicas.

La administración de Ferinject® estaría justificada cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- Necesidad de administrar hierro parenteral
- Dosis acumulativa calculada según la formula de Ganzoni mayor de 200 mg.
- Pacientes que no precisen ingreso salvo la necesaria para la administración del hierro o estando ingresados que la fecha de alta prevista sea anterior a la posible administración de Feriv® a dosis de 200 mg diarios.

8.2 Lugar en terapéutica. Condiciones de uso en el hospital. Aplicación de los datos y conclusiones al hospital.

Lugar en terapéutica: administración de hierro parenteral en pacientes que no precisen ingreso, o fecha de alta prevista temprana.
Indicaciones para las que se aprueba. Condiciones de uso: Descripción

8.4 Especificar si la inclusión del fármaco va acompañada con la propuesta de retirada de algún otro fármaco.

No.

8.5 Especificar si se produce algún cambio en el PIT (Programa de Intercambio Terapéutico).

No.

9.- BIBLIOGRAFÍA.

Ficha técnica de Ferinject®. https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm

Ficha técnica de Venofer®. https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm

Ficha técnica de Cosmofer®. https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm

MHRA, Public Assessment report. Ferinject 50 mg Iron/mL solution for injection/infusión. DCP nº: UK/H/0894/001/DC

Quinibi W, et al. A randomized controlled trial comparing iv ferric carboxymaltose (FCM) to oral iron in anemic patients with non-dialysis dependent CKD. The American Society of Nephrology (ASN) Renal Week. San Francisco, 2007.

Roland M Schaefer, Nikolay N Khasabov, Nycolay G Todorov, Pieter Evenepoel. Intravenous Ferric Carboxymaltose or iron Sucrose to treta iron deficiency anaemia in haemodialysis patients.

Kulnigg S, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (fernject®) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol, 2007; 102: 1-11

Breymann C et al. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the tretment of postpartum iron deficiency anemy. Int J Gynaecol Obstet. 2008; 101: 67-73.

Van Wyck DB, et al. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia. A randomized trial. Obstet Gynecol, 2007; 110:267-78.

EVALUACIÓN: Conclusiones finales
Nota: cumplimentar después de finalizar el informe de evaluación

Fecha de evaluación por la CFyT: xx/xx/xx **Fecha de notificación: xx/xx/xx**

"Decisión adoptada por la CFyT" :

En caso de condiciones de uso o restricciones, indicar:
Pulse aquí para instrucciones

ANEXO
APARTADO 1 del informe modelo completo

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES DE LOS AUTORES/REVISORES DE LA EVALUACIÓN

Texto provisional pendiente de revisión

Los autores/revisores de este informe, Oihana Mora declaran:

-No tener ningún contrato con las compañías farmacéuticas que tienen registrado el medicamento que se evalúa, ni tampoco con los laboratorios que compiten comercialmente con el mismo.

-No beneficiarse de ninguna beca o ayuda por parte de dichas compañías.

-No tener ninguna otra relación personal, comercial o profesional que pueda influir en la valoración objetiva y científica del medicamento

Nombre, fecha y firma:
Oihana Mora
12/08/09

-Hacer constar en caso de no cumplir alguno de estos requisitos anteriores
-Hacer constar si se participa como investigador en un ensayo clínico cuyo promotor es el laboratorio cuyo medicamento que se evalúa.