



INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA

Proceso:	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
Solicitante:	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

I. Datos de la solicitud

Medicamento solicitado:	Carboximaltosa de Hierro
Indicación específica:	Tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse.
Institución que lo solicita:	Instituto Materno Perinatal
Número de casos anuales:	3453

II. Datos del medicamento

Denominación Común Internacional:	Carboximaltosa de Hierro
Formulación propuesta para inclusión	Carboximaltosa de Hierro 50mg/mL Inyectable 10mL
Verificación de Registro Sanitario¹:	01 Registro Sanitario Vigente
Alternativas en el PNUME²:	Hierro (como sacarato) 20mg Fe/mL Iny 5mL Hierro (como sulfato) 15mg Fe /5mL Líquido oral Hierro (como sulfato) 60mg Fe Tableta

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
 - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR) The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
 - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas).
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport, Uppsala Monitoring.

III. Información que soporte la relevancia para la salud pública

Indicación/condición clínica

Anemia ferropénica, la OMS define la anemia como hemoglobina <130 g/L (13 g/dl) en los hombres mayores de 15 años de edad, <120 g/L (12 g/dl) en las mujeres no embarazadas mayores de edad de 15 años, y <110 g/L (11 g/dl) en mujeres embarazadas. La

¹ SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso octubre 2015.

² Resolución Ministerial N° 399-2015-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2015. Fecha de acceso octubre 2015.

deficiencia de hierro es la falta de hierro en el cuerpo como consecuencia de la ingesta inadecuada de hierro, aumento de la pérdida de hierro, o requerimientos de hierro excesivos de los cuales la anemia por deficiencia de hierro (IDA) es el resultado en etapa terminal³.

Clasificación etiológica⁴

Hay 4 categorías principales en las causas de la deficiencia de hierro que daba a la IDA:

1. Disminución de la ingesta de hierro debido a una dieta inadecuada o absorción deteriorada
2. El aumento de la pérdida de hierro debido a la hemorragia gastrointestinal, la menorragia, la donación de sangre, hemoglobinuria, sangrado autoinducido, hemosiderosis pulmonar idiopática, el síndrome de Goodpasture, telangiectasia hemorrágica hereditaria, angiodisplasia, trastornos de la hemostasia, insuficiencia renal crónica y hemodiálisis, o anemia del corredor.
3. Necesidades de hierro aumentado a causa de la infancia, el embarazo, la lactancia
4. Causa desconocida.

Epidemiología⁵

Se estima que el 3% de los hombres y el 8% de las mujeres en el Reino Unido tienen anemia por deficiencia de hierro (IDA). La prevalencia de la IDA varía enormemente en todo el mundo. En los EE.UU., los datos NHANES III muestran que $\leq 2\%$ de los hombres mayores de 20 años o mayores y mujeres de 50 años o más tienen deficiencia de hierro. La deficiencia de hierro es más común en las mujeres pre menopáusicas, debido a la pérdida de sangre de la menstruación. Datos NHANES III muestran que 11% de las mujeres no embarazadas de entre 16 y 49 años tenían deficiencia de hierro y que el 3% y el 5% también tenían la IDA. Entre las mujeres embarazadas de bajos ingresos en los EE.UU., la prevalencia de anemia en los primeros, segundos y terceros trimestres fue del 9%, 14% y 37%, respectivamente. La IDA se ha observado en hasta el 80% de las mujeres embarazadas mexicanas que viven en los EE.UU. y en $> 35\%$ de los niños menores de 2 años que viven en Argentina. Los lactantes y los adolescentes tienen un mayor riesgo como consecuencia de la alta demanda relacionada con brotes de crecimiento. La deficiencia de hierro en la infancia está estrechamente ligada a la dieta. Entre el 20% y el 40% de los lactantes alimentados con fórmula única no fortificada con hierro o leche de vaca entera y 15% a 25% de los lactantes alimentados con leche materna están en riesgo de deficiencia de hierro por los 9 años hasta los 12 meses. La incidencia y prevalencia parecen estar disminuyendo a medida que la fortificación con hierro de diversos productos alimenticios ha sido instituida por los gobiernos.

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations⁶. Menciona:

- Lugar en la Terapia: Carboximaltosa de Hierro
 - 1) Carboximaltosa de hierro inyectable está indicado para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en pacientes adultos que presentan intolerancia al hierro oral, tienen respuesta insatisfactoria de hierro por vía oral, o tienen enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis.
 - 2) En el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en el embarazo, carboximaltosa de hierro IV no era inferior al hierro oral basado en proporciones

³ BestPractice. Iron Deficiency Anaemia.

Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/94/treatment/details.html>

⁴ BestPractice. Iron Deficiency Anaemia.

Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/94/treatment/details.html>

⁵ BestPractice. Iron Deficiency Anaemia.

Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/94/treatment/details.html>

⁶ Micromedex. Carboximaltosa de Hierro. Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en

http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidenceexpert/ND_PR/evidenceexpert/CS/205058/ND_AppProduct/evidenceexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C62FE7/ND_PG/evidenceexpert/ND_B/evidenceexpert/ND_P/evidenceexpert/PFActionId/evidenceexpert.GoToDashboard?docId=930749&contentSetId=100&title=Ferric+Carboxymaltose&servicesTitle=Ferric+Carboxymaltose&brandName=Ferinject#

similares de pacientes que lograron un aumento de la hemoglobina, de acuerdo a un estudio abierto, de fase 3, aleatorizado, de control activo de 337 mujeres en el posparto.

IV. Tratamiento

UpToDate⁷. Tratamiento de los adultos con anemia por deficiencia de hierro

Recomendaciones:

Las indicaciones para el tratamiento: Mientras que algunos pacientes con anemia por deficiencia de hierro serán asintomáticos, la mayoría tienen síntomas. En cualquier caso, todos deben recibir tratamiento.

Es importante destacar que la causa de la deficiencia de hierro se debe buscar en todos los pacientes, ya que la deficiencia de hierro puede ser secundaria a una condición tratable (por ejemplo, tumores malignos del colon) y / o puede hacer que el paciente es responsable de la recurrencia del estado deficiente en hierro.

- El tratamiento inicial

- Debido a la facilidad del tratamiento, se recomienda que los pacientes con anemia por deficiencia de hierro sin complicaciones tratarlos con hierro por vía oral en lugar de una formulación intravenosa (IV) de hierro (Grado 1B).

Una dosis diaria apropiada para el tratamiento de la deficiencia de hierro en los adultos está en el intervalo de 150 a 200 mg / día de hierro elemental. Si bien no hay suficiente información para seleccionar una preparación de hierro por vía oral sobre otro, uno 325 mg comprimidos de sulfato ferroso (contenido de hierro de 65 mg) tomadas tres veces por día contiene esta cantidad de hierro.

- Para los pacientes que tienen antecedentes de intolerancia a la terapia con hierro oral, la evidencia publicada apoya un papel importante y anterior para hierro intravenoso. Preparaciones de hierro intramusculares no deben ser utilizadas para este propósito.

- Preparaciones de hierro dextrano de peso molecular alto se asocian con una mayor incidencia de considerablemente eventos adversos que son las preparaciones de bajo peso molecular, y no deben ser empleados. De lo contrario, no hay pruebas suficientes para la superioridad de una preparación de hierro parenteral sobre otro (es decir, la sacarosa hierro, complejo de gluconato férrico, hierro dextrano bajo peso molecular, ferumoxytol) (tabla 4).

Intravenous iron preparations

Drug	Trade name	Maximum approved dose (mg elemental iron)	Total-dose infusion possible	Premedication	Test dose	Elemental iron concentration (mg/mL)	Preservative
Iron dextran (high molecular weight)*	Dexferrum	100	Yes	TDI only	Required	50	None
Iron dextran (low molecular weight)	INFeD	100	Yes	TDI only	Required	50	None
Ferric gluconate	Ferrlecit	125	No	No	Recommended if drug allergies present	12.5	Benzyl alcohol
Iron sucrose	Venofer	200 to 300	No	No	Recommended if drug allergies present	20	None
Ferumoxytol	Feraheme	510	No	No	No	30	None
Iron isomaltoside †	Monofer (not available in US)	20 mg/kg	Yes	No	No	100	None
Ferric carboxymaltose †	Ferinject	20 mg/kg (maximum 1000 mg)	No	No	No	50	None

* The use of high molecular weight iron dextran preparations, rather than low molecular weight iron dextran preparations, is not recommended, due to a higher incidence of adverse reactions.

† Available in certain European countries. Common European trade name shown.

⁷ UpToDate. Stanley L. S. and Michael A. Treatment of the adult with iron deficiency anemia.

Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-the-adult-with-iron-deficiency-anemia?source=search_result&search=Ferric+Carboxymaltose&selectedTitle=4-10

- Los médicos que contemplan el uso de preparados de hierro por vía intravenosa debe ser plenamente familiarizados con los requisitos para una dosis de prueba, las tasas de infusión, las dosis máximas permitidas, y la necesidad, en su caso, para la premedicación. El uso de antihistamínicos para la premedicación o el tratamiento de efectos secundarios de infusiones se deben evitar.

La elección de la duración del tratamiento con hierro depende de si el objetivo del tratamiento es restaurar los niveles de hemoglobina a la normalidad o para restaurar tanto los niveles de hemoglobina y las reservas de hierro a la normalidad.

BestPractice⁸. Indica:
Anemia por deficiencia de Hierro:

Acute		
Patient group	Treatment line	Treatment <small>mostrar todos</small>
all patients	1st	<p>oral iron replacement</p> <p>→ Oral iron supplementation is an easy way to replace iron. Evidence B To replete iron stores, treat for 3 to 6 months past correction of haemoglobin.</p> <p>→ Absorption of non-haem iron in plants and dairy requires acid for digestion. Absorption is enhanced by ascorbate and meat and inhibited by calcium, fibre, tea, coffee, and wine. [14] Ascorbic acid supplementation should be considered when response to oral iron is poor. [1]</p> <p>→ Up to 10% of patients may have GI intolerance. This may be helped by switching to a formulation with lower elemental iron per pill, taking a liquid formulation, or taking pills with food (although this will decrease absorption).</p> <p>→ Salts used include ferrous sulfate, ferrous gluconate, and ferrous fumarate.</p> <p>Primary options</p> <p>ferrous sulphate: 2-3 mg/kg/day orally given in 2-4 divided doses Más +</p> <p>OR</p> <p>ferrous gluconate: 2-3 mg/kg/day orally given in 2-4 divided doses Más +</p> <p>OR</p> <p>ferrous fumarate: 2-3 mg/kg/day orally given in 2-4 divided doses Más +</p>
	adjunct	

⁸ BestPractice. Iron Deficiency Anaemia.

Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en <http://bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/94/treatment/details.html>

2nd

▼ **parenteral iron replacement**

- If patients cannot tolerate oral iron, or have such a rapid iron loss that oral iron cannot keep up with the losses, iron can be given parenterally. [Evidence B](#) In addition, intravenous iron has shown superior efficacy to oral iron in the treatment of iron deficiency anaemia related to malignancy and inflammatory bowel disease. [\[65\]](#) [\[66\]](#) [\[67\]](#)
- About 1% of patients may have an anaphylactic reaction to iron dextran, so a test dose is mandatory.
- There are two forms of iron dextran: high-molecular-weight iron dextran and low-molecular-weight iron dextran. High-molecular-weight-iron dextran is associated with a much higher rate of anaphylaxis and should not be used in place of low-molecular-weight iron dextran. [\[85\]](#) One trial showed that treatment with a dose of methylprednisolone 125 mg IV both before and after total dose infusion of iron dextran decreased the risk of arthralgias and myalgias dramatically. [\[86\]](#)
- Anaphylactic reactions to ferric gluconate are about one third as frequent as with iron dextran and no deaths have been reported. [\[87\]](#)
- Iron sucrose appears to have a similar adverse effect profile to iron dextran. [\[88\]](#)
- Ferumoxylol can be used for the treatment of iron deficiency anaemia in adults with chronic kidney disease. [\[89\]](#) Give dose >1 hour after haemodialysis when BP has stabilised.
- Ferumoxylol and iron sucrose show similar efficacy and safety in adults with iron deficiency and in IDA patients with chronic kidney disease. [\[75\]](#) [\[76\]](#)
- Ferric carboxymaltose is safe and superior to oral iron in IDA patients with inadequate response to oral iron. [\[77\]](#)

Primary options

iron dextran: dose depends on patient's haemoglobin values and weight, consult specialist or product literature for guidance on dose

OR

sodium ferric gluconate complex: 125 mg intravenously once weekly for 8 weeks, maximum cumulative dose 1000 mg

OR

iron sucrose: 200 mg/dose intravenously given over 2-5 minutes on 5 different occasions within a 14-day period, maximum cumulative dose 1000 mg

[Más](#) ⊕

OR

ferumoxylol: 510 mg intravenously as a single dose, followed by 510 mg as a single dose 3-8 days later

OR

ferric carboxymaltose: adults ≥50 kg: 750 mg intravenously as a single dose initially and repeat after at least 7 days; adults <50 kg: 15 mg/kg intravenously as a single dose initially and repeat after at least 7 days; maximum cumulative dose 1500 mg per course

[Más](#) ⊕

- symptomatic at rest with dyspnea, chest pain, or presyncope

plus ◉

› **red cell transfusion**

Dynamed⁹. Carboximaltosa de Hierro:

Dosis expresa en términos de mg de hierro elemental. Carboximaltosa Férrico inyección contiene el equivalente de 50 mg de hierro elemental por mL.

Adultos:

- Deficiencia de Hierro; anemia no susceptible de Terapia Oral de Hierro: IV:
 - *Pacientes ≥ 50 kg: 2 dosis de 750 mg separadas por al menos 7 días, para una dosis total acumulada de 1,5 g de hierro por cada ciclo de tratamiento.
 - *Pacientes <50 kg: 2 dosis de 15 mg / kg (no superior a 750 mg por dosis) separados por al menos 7 días, para una dosis total acumulada no superior a 1,5 g de hierro por cada ciclo de tratamiento.
 Se puede repetir el tratamiento si la anemia ferropénica vuelve a ocurrir.
- Deficiencia de Hierro; anemia en pacientes con enfermedad renal crónica no dependiente de diálisis: IV:
 - *Pacientes ≥ 50 kg: 2 dosis de 750 mg separadas por al menos 7 días, para una dosis total acumulada de 1,5 g de hierro por cada ciclo de tratamiento.
 - *Pacientes <50 kg: 2 dosis de 15 mg / kg (no superior a 750 mg por dosis) separados por al menos 7 días, para una dosis total acumulada no superior a 1,5 g de hierro por cada ciclo de tratamiento.
 Se puede repetir el tratamiento si la anemia ferropénica vuelve a ocurrir.

Christian Breyman et al. Recomendaciones de expertos para el diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro durante el embarazo y el posparto en la región Asia-Pacífico.¹⁰

Table 3 European and North American guidelines for the treatment of IDA during pregnancy [5, 11, 20].

Swiss Society of Obstetrics and Gynaecology	The Network for Advancement of Transfusion Alternatives (NATA)
Pregnancy	
<ul style="list-style-type: none"> • Oral iron in patients with mild-to-moderate IDA (Hb 9–10.5 g/dL) • I.v. iron in second and third trimester in patients: <ul style="list-style-type: none"> – Unresponsive to oral iron – With severe IDA (Hb <9 g/dL) – With other factors such as requirement for rapid repletion (Jehovah's Witnesses etc) 	<ul style="list-style-type: none"> • Oral iron in first and second trimester • Consider i.v. iron after 14 weeks' gestation in patients unresponsive to oral iron (Hb increase <0.5 g/dL in 2 weeks) • I.v. iron in third trimester in case of IDA • If available, test serum ferritin for iron stores
Postpartum	
<ul style="list-style-type: none"> • Oral iron in patients with mild anemia (Hb 9.5–12 g/dL) • I.v. iron in moderate-to-severe anemia (Hb 8.5–9.5 g/dL) <ul style="list-style-type: none"> – Consider ESAs if Hb <8 g/dL • Consider transfusion if Hb <6 g/dL 	<ul style="list-style-type: none"> • Without ongoing bleeding • I.v. iron if Hb 6–9.5 g/dL <ul style="list-style-type: none"> – ESA can be used in non-responders • Consider transfusion if Hb <6 g/dL • Early after delivery, ferritin is false normal Do not test before 6–12 weeks after birth
IDA = iron-deficiency anemia; i.v. = intravenous; ESA = erythropoiesis-stimulating agent; Hb = hemoglobin.	

⁹ Dynamed. Carboximaltosa de Hierro. Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en <http://web.b.ebscohost.com/dynamed/detail?vid=2&sid=e05b22a7-ec8b-446c-817c-cb4e1fabf213%40sessionmgr114&hid=107&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1keW5hbWVklWxpdmUmc2NvcGU9c2l0ZQ%3d%3d#AN=907671&db=dme>

¹⁰Christian Breyman et al. Expert recommendations for the diagnosis and treatment of iron-deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period in the Asia-Pacific region. J. Perinat. Med. 39 (2011) 113–121 • Copyright by Walter de Gruyter • Berlin • New York. DOI 10.1515/JPM.2010.132

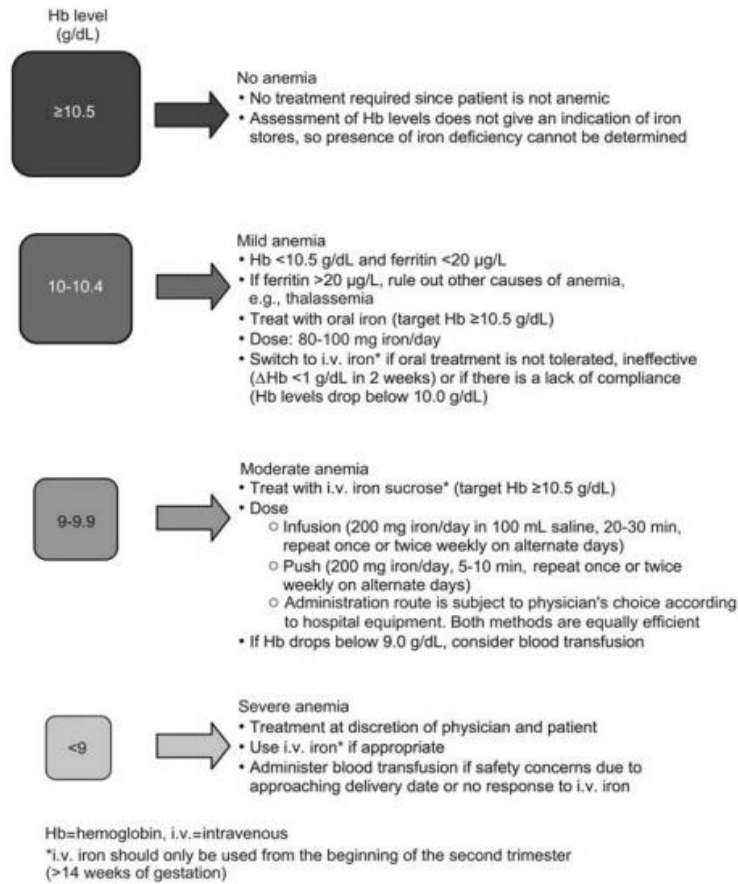


Figure 1 Consensus recommendations for the treatment of IDA during pregnancy in the Asia-Pacific region. IDA = iron-deficiency anemia.

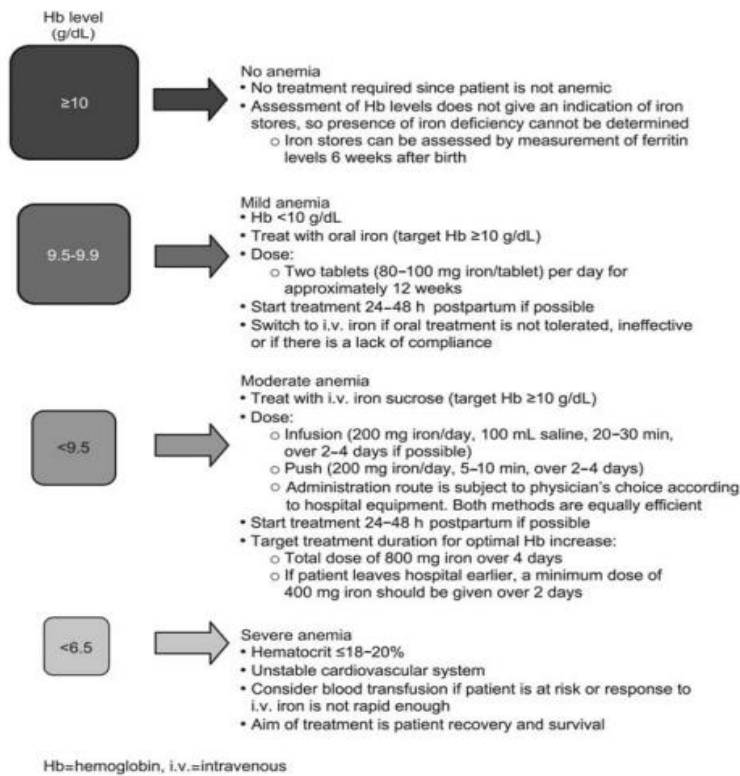


Figure 2 Consensus recommendations for the treatment of IDA during the postpartum period in the Asia-Pacific region. IDA = iron-deficiency anemia.

V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad

Micromedex. DRUGDEX® Evaluations¹¹. Menciona:

- Anemia por deficiencia de hierro, con intolerancia o respuesta inadecuada a hierro por vía oral, o en la enfermedad renal crónica no diálisis dependiente:

Aprobación de la FDA: Adulto, sí; Pediátrica, no

Eficacia: Adulto, evidencia favorece la eficacia

Recomendación: Adulto, Clase IIb

Nivel de evidencia: Adulto, Categoría B

b) Resumen:

Evidencia

La eficacia se estableció durante los estudios controlados aleatorios en pacientes con anemia por deficiencia de hierro que no pudieron tomar hierro oral (incremento máximo de Hb 1,6 a 2,9 g / dl) y en pacientes con enfermedad renal crónica (incremento máximo de Hb no dependiente de diálisis, 1.1 g / dL).

En una meta-análisis de estudios en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, disfunción ventricular izquierda, y la deficiencia de hierro, la suplementación con hierro IV, con o sin eritropoyetina, redujo significativamente la hospitalización y los eventos adversos en comparación con el placebo o ningún tratamiento. No se observó ningún beneficio en la mortalidad significativa, pero la tasa de mortalidad general fue baja.

- Deficiencia de hierro en anemia del embarazo:

Aprobación de la FDA: Adulto, no; Pediátrica, no

Eficacia: Adulto, evidencia favorece la eficacia

Recomendación: Adulto, Clase IIb

Nivel de evidencia: Adulto, Categoría B

b) Resumen:

No es inferior al hierro oral basado en proporciones similares de pacientes que lograron un aumento de la hemoglobina, de acuerdo con un ensayo abierto, aleatorizado, control activo de 337 mujeres en el posparto

c) Adulto:

1) No hubo diferencias en la proporción de mujeres recién puérperas anémicas lograron un aumento de 2 g / dL o más, en una de 42 días de seguimiento en mujeres después del parto que recibieron ya sea carboximaltosa férrico IV (n = 169) o sulfato ferroso por vía oral (n = 168), de acuerdo con un estudio abierto, de fase 3, aleatorizado, de control activo, ensayo de no inferioridad. Las mujeres fueron incluidos en el ensayo dentro de los 10 días después del parto si tenían una hemoglobina inicial (Hb) de 10 g / dL o menos. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir sulfato de hierro 325 mg (hierro elemental 65 mg) por vía oral tres veces al día durante 42 días, o carboximaltosa férrico IV 15 mg / kg en un solo día que no exceda de 1.000 mg, o semanal hasta una dosis total máxima de 2,500 mg. La dosis carboximaltosa férrico se calculó con 15 g / dl como el objetivo de Hb y 500 mg como las reservas de hierro de destino utilizando la fórmula Ganzoni: peso previo al embarazo en kilogramos x (15 - línea de base Hb) x 2,4 + 500. El volumen de inyección y velocidad de administración fue: 200 mg o menos sin diluir durante 1 a 2 minutos; 300 a 400 mg en 100 ml de solución salina normal durante 6 minutos; 500 a 1.000 mg en 250 ml de solución salina normal durante 15 minutos. La dosis media acumulada por paciente de IV carboximaltosa férrico administrado en el estudio fue 1403,1 mg por vía oral y sulfato ferroso 3764 mg. La tasa de éxito predeterminada de no inferioridad fue una diferencia de tratamiento 15% (hierro IV menos hierro por vía oral). En la intención de tratar el

¹¹ Micromedex. Carboximaltosa de Hierro. Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/205058/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C62FE7/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.GoToDashboard?docId=930749&contentSetId=100&title=Ferric+Carboxymaltose&servicesTitle=Ferric+Carboxymaltose&brandName=Ferinject#

análisis de la variable principal, no hubo diferencia en la proporción de pacientes que alcanzaron un aumento de Hb de 2 g / dl o más dentro de los 42 días, el hierro oral 96,4% IV carboximaltosa férrico frente a 94,1% (IC del 95%, -2,19 a 6.88, p = 0.443). En general, la corrección de la anemia, definida como Hb mayor que 12 g / dl se logró mediante el 90,5% en comparación con el 68,6% (p menor que 0,001) en carboximaltosa férrico y grupos de hierro por vía oral, respectivamente. El porcentaje de pacientes que alcanzaron la corrección de la anemia categorizados por la línea de base de Hb es:

Percentage of Patients Achieving Correction of Hb(12 g/dL or greater)		
Baseline Hb	ferric carboxymaltose	oral iron
less than 8.1 g/dL	17% (28/168)	15% (25/169)
8.1 to 9 g/dL	27% (45/168)	27% (45/169)
9.1 to 10 g/dL	49% (82/168)	47% (80/169)
greater than 10 g/dL	8% (13/168)	11% (19/169)

La eficacia fue mayor en los pacientes con la anemia más grave en el momento basal. La ferritina sérica aumentó rápidamente en el grupo de carboximaltosa férrica IV, pero no pudo aumentar en el grupo de hierro por vía oral, y la saturación de transferrina aumentó significativamente en cada intervalo en ambos grupos. El estudio no fue lo suficientemente alimentado por la seguridad, pero no hubo efectos adversos más gastrointestinales asociados con hierro por vía oral, y más prurito, rash o ambos asociados con carboximaltosa férrica. También hubo una disminución transitoria significativa en fosfato sérico en el grupo carboximaltosa férrica en comparación con hierro oral 1,1 mg / dL disminución vs 0 mg / dl (p inferior a 0,001), respectivamente.

AEMPS¹². Posparto

- El VIT-IV-CL-009 fue un estudio aleatorizado, abierto y de no inferioridad que comparó la eficacia de Carboximaltosa de Hierro (n = 227) en comparación con sulfato ferroso (n = 117) en mujeres que sufrían anemia posparto. Las pacientes recibieron Carboximaltosa de Hierro en dosis única de hasta 1.000 mg de hierro hasta que alcanzaron su dosis de hierro acumulada calculada de forma individual (mediante la fórmula de Ganzoni), o 100 mg de hierro como sulfato ferroso oral dos veces al día durante 12 semanas. Se siguió a las pacientes durante 12 semanas. El cambio medio en la Hb desde el valor basal hasta la semana 12 fue de 3,37 g/dl en el grupo de Carboximaltosa de Hierro (n = 179; media de dosis acumulada de hierro: 1.347 mg) en comparación con 3,29 g/dl en el grupo de sulfato ferroso (n = 89), lo que mostró una no inferioridad entre los tratamientos.

Tratamiento intravenoso de hierro en el embarazo: la comparación de dosis altas de carboximaltosa férrico vs hierro sacarosa¹³.

La sustitución de hierro por vía oral ha demostrado ser insuficiente para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro severa en el embarazo. Carboximaltosa férrico es una nueva formulación de hierro (IV) prometiendo ser más eficaz y tan seguro como hierro sacarosa. El objetivo fue evaluar los efectos secundarios y la tolerancia de carboximaltosa férrico en comparación con hierro sacarosa (IV) en las mujeres embarazadas.

¹² AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso octubre 2015.

¹³ Christoph P. et al. Intravenous iron treatment in pregnancy: comparison of high-dose ferric carboxymaltose vs. iron sucrose. J Perinat Med. 2012 May 13; 40 (5):469-74. Doi: 10.1515/jpm-2011-0231.

Métodos: Se realizó un análisis retrospectivo de 206 mujeres embarazadas que fueron tratados ya sea con carboximaltosa férrico vs sacarosa hierro para la anemia por deficiencia de hierro con intolerancia a la sustitución de hierro por vía oral, o el aumento de la hemoglobina insuficiente después del tratamiento con hierro oral, o necesidad de una rápida reconstitución hemoglobina. El punto final primario fue evaluar la seguridad y tolerabilidad de la madre. Criterio de valoración secundario fue evaluar la eficacia del tratamiento y excluir problemas de seguridad para el feto.

Los resultados fueron: La incidencia de eventos adversos relacionados con el fármaco fue baja y en su mayoría leves en ambos grupos. Los eventos adversos leves ocurrieron en 7,8% para carboximaltosa férrico y en 10,7% de hierro sacarosa. La subida media del valor de hemoglobina fue de 15,4 g/L para carboximaltosa férrico y 11,7 g L de sacarosa de hierro.

Concluyeron que la administración carboximaltosa férrico en las mujeres embarazadas es bien tolerada y no se asocia con cualquier preocupación de seguridad clínica pertinente. Carboximaltosa férrico tiene un perfil de seguridad comparable al hierro sacarosa, pero ofrece la ventaja de una dosis de hierro mucho más alto en un momento reduciendo la necesidad de aplicaciones repetidas y aumentando el confort de los pacientes. Carboximaltosa férrico es el fármaco de elección, el tratamiento con hierro IV se hace necesario en el segundo o tercer trimestre de embarazo.

La seguridad y eficacia de alta dosis intravenosa de carboximaltosa hierro vs hierro sacarosa para el tratamiento de la anemia postparto¹⁴.

El propósito de este estudio es comparar la seguridad y eficacia de administración intravenosa (IV) en dosis altas de carboximaltosa hierro (ICM) con hierro sacarosa (IS) para el tratamiento de la anemia postparto.

Diseño del estudio: Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con 210 mujeres de hospitalización con anemia en el período posparto que recibió ICM (IV) en dosis altas (15 mg/kg; máximo, 1000 mg) o IS (2 x 200 mg), respectivamente. La seguridad y tolerabilidad de ambos grupos se compararon sobre la base de los eventos adversos sistémicos y locales reportados. Las cohortes fueron agrupadas por las características basales y sus valores de hemoglobina inicial (Hb). El criterio de valoración secundario incluyó evaluación de la eficacia de drogas mediante la medición del nivel de Hb aumentar hasta 8 días después del tratamiento.

Los resultados fueron: La administración rápida de dosis altas ICM fue tan bien tolerada como IS con eventos adversos en general de 5% (ICM) vs. 6% (IS). La queja más común fue ardor y dolor en el sitio de la inyección. ICM fue tan eficaz como IS en el cambio de los niveles de Hb desde la línea base. No hubo diferencias en la media de aumento diario de Hb entre los grupos. Las mujeres con anemia severa mostraron la capacidad de respuesta más eficaz.

Concluyeron que ICM (IV) es tan seguro como IS en el tratamiento de la anemia postparto (IDA) por deficiencia de hierro a pesar de cinco veces de una dosis más elevada. Ambos fármacos son eficaces y ofrecen una rápida normalización de Hb después del parto. La sola aplicación de ICM muestra ventajas de menor incidencia de efectos secundarios en el sitio de inyección, un período de tratamiento más corto, y un mejor cumplimiento del paciente.

VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

UpToDate¹⁵. Reacciones adversa:

¹⁴ Pfenniger A. et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med.* 2012 Apr 2; 40 (4):397-402. Doi: 10.1515/jpm-2011-0239.

¹⁵ UpToDate. Fecha de acceso setiembre 2015. Disponible en http://www.uptodate.com/contents/vasopressin-drug-information?source=search_result&search=vasopressin&selectedTitle=1~150

- > 10%:
- Endocrinos y Metabólicos: Disminución de fosfato en suero (27%; <2 mg/dl [0,65 mmol /L]; transitoria)
- 1% a 10%:
- Cardiovascular: El aumento de la presión arterial (6%; transitoria, sistólica), rubor (4%), hipertensión (4%), hipotensión
 - Sistema nervioso central: mareos (2%), dolor de cabeza (1%)
 - Dermatológicas: decoloración de la piel en el sitio de inyección (1%)
 - Endocrino y metabólico: hipofosfatemia (2%)
 - Gastrointestinales: Náuseas (7%), vómitos (2%), estreñimiento (1%), <1% (Limitado a importantes o potencialmente mortales):
 - La anafilaxia, angioedema, hipersensibilidad, síncope, taquicardia

AEMPS¹⁶. Reacciones adversas:

Tabla 3: Reacciones farmacológicas adversas durante los ensayos clínicos y en la experiencia posterior a la comercialización

Clasificación de sistemas de órganos	Frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes (de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)	Raras (de $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, mareos	Parestesia, disgeusia	Pérdida de la conciencia ⁽³⁾
Trastornos psiquiátricos			Ansiedad ⁽⁴⁾
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares	Hipertensión	Hipotensión, sofocos	Flebitis, síncope ⁽⁴⁾ , presíncope ⁽⁴⁾
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea	Broncoespasmo ⁽⁴⁾
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos, dispepsia, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea	Flatulencia

¹⁶ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso octubre 2015.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, eritema, erupción cutánea ⁽¹⁾	Angioedema ⁽⁴⁾ , palidez ⁽³⁾ y edema facial ⁽³⁾
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia, dolor de espalda, artralgia, espasmos musculares	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Reacciones en el lugar de inyección ⁽²⁾	Pirexia, fatiga, dolor de tórax, temblores, malestar, edema periférico, escalofríos	Escalofríos violentos, malestar
Exploraciones complementarias	Aumento de la alanina-aminotransferasa	Aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de γ -glutamyl-transferasa, aumento de lactato-deshidrogenasa sanguínea, aumento de la fosfatasa alcalina	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipofosfatemia		

En el embarazo no existen ensayos adecuados y bien controlados de Carboximaltosa de Hierro en mujeres embarazadas. En consecuencia, se requiere una cuidadosa evaluación del balance beneficio/riesgo antes de su uso durante el embarazo y Carboximaltosa de Hierro no se debe utilizar durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. La deficiencia de hierro durante el primer trimestre del embarazo puede en muchos casos tratarse con hierro oral. El tratamiento con Carboximaltosa de Hierro debe limitarse al segundo y tercer trimestre, en el supuesto de que el beneficio que reportaría fuera mayor que el riesgo potencial para la madre y el feto. Los datos en animales indican que el hierro liberado de Carboximaltosa de Hierro puede atravesar la placenta y que su uso durante el embarazo puede afectar al desarrollo del esqueleto en el feto¹⁷.

VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

7.1 Costo/Disponibilidad

- El costo reportado de Carboximaltosa de Hierro 50mg/mL Inyectable por 10mL es de s/542.44¹⁸
- El costo reportado de Hierro (como sacarato) 20mg Fe/mL Iny 5mL es de s/5.00¹⁹

¹⁷ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso octubre 2015.

¹⁸ OPF. Observatorio de Productos Farmacéuticos. Sector Público (INEN). Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>

¹⁹ SEACE. Sistema Electrónico de Contrataciones del Estado. OSCE. Organismo Supervisor de las contrataciones del Estado. Hierro Sacarato 20mg/mL Iny 5mL (HNAL-2013). Fecha de acceso noviembre 2015.



VIII. Resumen del estatus regulatorio

AEMPS²⁰: Carboximaltosa de Hierro

- Está indicado para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando los preparados de hierro orales son ineficaces o no pueden utilizarse. El diagnóstico debe basarse en las pruebas de laboratorio.

FDA²¹: Carboximaltosa de Hierro

- Anemia por deficiencia de hierro, con intolerancia o respuesta inadecuada a hierro por vía oral, o en la enfermedad renal crónica no diálisis dependiente.

Lista de medicamentos esenciales

Carboximaltosa de Hierro no está considerada en la 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud²².

IX. Conclusiones

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Carboximaltosa de Hierro, el Equipo Técnico acuerda no incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME). Debido a que cuenta con alternativas de eficacia y seguridad similares y de menor costo en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.

²⁰ AEMPS. Agencia Española de Medicamentos de Productos Sanitarios. Fecha de acceso octubre 2015.

²¹ Micromedex. Carboximaltosa de Hierro. Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/205058/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/C62FE7/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.GoToDashboard?docId=930749&contentSetId=100&title=Ferric+Carboxymaltose&servicesTitle=Ferric+Carboxymaltose&brandName=Ferinject#

²² 19° Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Fecha de acceso octubre 2015. Disponible en http://www.who.int/selection_medicines/committees/expert/20/EML_2015_FINAL_amended_AUG2015.pdf?ua=1