

Guayaquil, 04 de febrero de 2021  
Reporte de Seguridad No. 051

## Carboximaltosa férrica (Ferinject): Riesgo de hipofosfatemia sintomática que conduce a osteomalacia y fracturas

La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria (Arcsa), a través del Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV), da a conocer la información emitida por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios MHRA (por sus siglas en inglés) del Reino Unido referente a la actualización de seguridad del medicamento carboximaltosa férrica (Ferinject), la misma que se detalla a continuación:

### Revisión del riesgo de hipofosfatemia y osteomalacia

La carboximaltosa férrica (Ferinject) está indicada para el tratamiento de la deficiencia de hierro cuando las preparaciones de hierro por vía oral son ineficaces o no se pueden utilizar y existe una necesidad clínica de administrar hierro rápidamente. Ferinject se ha asociado con casos comunes de hipofosfatemia (fosfato bajo en sangre).

Una revisión europea reciente concluyó que la carboximaltosa férrica está asociada con la osteomalacia hipofosfatémica (mineralización inadecuada de la matriz ósea que conduce al ablandamiento de los huesos). La revisión recomendó un consejo reforzado para concienciar a los profesionales sanitarios de que la osteomalacia puede ser una consecuencia de la hipofosfatemia y para garantizar la detección precoz y el tratamiento eficaz de la osteomalacia hipofosfatémica.

Con base en los datos disponibles, es difícil estimar la magnitud del riesgo de osteomalacia hipofosfatémica con carboximaltosa férrica, por lo tanto, el riesgo de esta reacción adversa se incluye en la información del producto con una categoría de frecuencia no conocida.

### Casos de osteomalacia en la etapa posterior a la comercialización

Hasta el 14 de febrero de 2020, la revisión consideró 36 casos espontáneos en todo el mundo en pacientes con hipofosfatemia concurrente asociada a la carboximaltosa férrica. Se informó de osteomalacia en 28 casos y de osteomalacia hipofosfatémica en 6 casos, con 2 casos que informaron de ambos términos. En febrero de 2020, la exposición mundial estimada a la carboximaltosa férrica era de 12.491.000 pacientes-año (168.632.771 dosis diarias definidas).





En la mayoría de los casos (30 [83%]) la hipofosfatemia se notificó como medicamento significativa (de moderada a grave) utilizando un punto de corte de fosfato inferior a 2,0 miligramos por decilitro.

Cuando se informó, la edad del paciente fue de 26 a 39 años en 8 casos, de 40 a 56 años en 12 casos, de 57 a 68 años en 4 casos y de 73 a 81 años en 3 casos.

En los casos en los que se informó de la dosificación, 13 pacientes habían recibido dosis de 1.000 mg por infusión de carboximaltosa férrica durante una media de 19 infusiones en un periodo de 5 a 24 meses. El tiempo transcurrido hasta la aparición de la osteomalacia tras el inicio del tratamiento con carboximaltosa férrica a dosis de 1000 mg se comunicó en 6 casos y osciló entre 3 meses y 5 años (mediana de 14,5 meses).

De los 36 casos, 24 informaron de uno o más criterios diagnósticos fiables de osteomalacia: fosfatasa alcalina (12 casos), hormona paratiroidea (12 casos), resonancia magnética (11 casos), gammagrafía ósea (5 casos), biopsia ósea (3 casos) y densitometría ósea (2 casos).

Los 36 casos presentaban uno o más factores de riesgo de osteomalacia, a saber, enfermedad inflamatoria intestinal (14 casos), deficiencia de vitamina D (9 casos), osteoporosis (8 casos), malabsorción (6 casos), enfermedad de Rendu-Osler (6 casos), hiperparatiroidismo (6 casos), uso prolongado de esteroides (6 casos) y uso crónico de terapias antiácidas (3 casos).

Aproximadamente la mitad de los pacientes (19 de 36; 53%) desarrollaron una o más fracturas (cuando se informó, fractura de cuello de fémur o fractura de pelvis o cadera) junto con la osteomalacia.

Cuando se informó, el resultado para el paciente fue de recuperación en 7 casos y de recuperación en 9 casos. Los pacientes fueron tratados con suplementos de fosfato, calcio y/o vitamina D. Cuando fue necesario, se proporcionó tratamiento quirúrgico para las fracturas.

### Mecanismos y riesgo con otros hierros

Los productos de hierro intravenoso están indicados para el tratamiento de la deficiencia de hierro y la anemia cuando los suplementos de hierro orales no pueden administrarse o no han funcionado.

El riesgo de hipofosfatemia persistente y osteomalacia puede ser mayor con la carboximaltosa férrica que con otras formulaciones de hierro intravenoso. Un





mecanismo clave que se ha postulado es que los restos de hidratos de carbono de la carboximaltosa férrica pueden inhibir de forma desproporcionada la degradación del factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), lo que puede dar lugar a un aumento de la actividad del FGF23 y, en última instancia, a una mayor pérdida de fosfato renal.

### Consejos para profesionales sanitarios

- Se sabe que la carboximaltosa férrica se asocia comúnmente con hipofosfatemia.
- Se han notificado casos de hipofosfatemia sintomática que dieron lugar a notificaciones infrecuentes de osteomalacia hipofosfatémica y fracturas en pacientes con factores de riesgo existentes y posterior a una exposición prolongada a dosis altas; algunos casos requirieron intervención clínica, incluida la cirugía.
- Controlar los niveles de fosfato sérico en pacientes:
  - o que requieren múltiples administraciones de carboximaltosa férrica en dosis más altas,
  - o en tratamiento a largo plazo con carboximaltosa férrica,
  - o con factores de riesgo preexistentes de hipofosfatemia como deficiencia de vitamina D, malabsorción de calcio y fosfato, hiperparatiroidismo secundario, enfermedad inflamatoria intestinal y osteoporosis.
- Aconsejar a los pacientes que busquen consejo médico si experimentan síntomas indicativos de hipofosfatemia, incluidos nuevos síntomas musculoesqueléticos o empeoramiento del cansancio; hay que tener en cuenta que estos síntomas pueden confundirse con los de la anemia ferropénica.
- Si persiste la hipofosfatemia, reevaluar el tratamiento con carboximaltosa férrica.

### Situación en Ecuador

En el Ecuador se encuentra registrado el medicamento Ferinject con el principio activo carboximaltosa férrica.

En ese sentido el Titular/Solicitante de Registro Sanitario actuará en concordancia con la Normativa legal vigente y dentro del marco de las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia en relación a las actualizaciones de seguridad sobre: Riesgo de hipofosfatemia sintomática que conduce a osteomalacia y fracturas, publicada por la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA por sus siglas en inglés) del Reino Unido.

Arcsa recuerda a los profesionales de salud que deben notificar en los formatos y tiempos establecidos al Centro Nacional de Farmacovigilancia cualquier sospecha de evento adverso relacionado a los medicamentos a través del correo electrónico:





farmaco.vigilancia@controlsanitario.gob.ec, sus datos personales y la información proporcionada serán estrictamente confidencial.

#### Referencias

- 1.- <https://www.gov.uk/drug-safety-update/ferric-carboxymaltose-ferinject-risk-of-symptomatic-hypophosphataemia-leading-to-osteomalacia-and-fractures>

