

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Monofer 100 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru de soluție conține fer 100 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică.

Fiola/flaconul de 1 ml conține fer 100 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică

Fiola/flaconul de 2 ml conține fer 200 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică

Fiola/flaconul de 5 ml conține fer 500 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică

Fiola/flaconul de 10 ml conține fer 1000 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție netransparentă, de culoare brun închis.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Monofer este indicat în tratarea deficitului de fier în următoarele afecțiuni:

- Când preparatele de fier orale sunt ineficace sau nu pot fi utilizate
- Când există o necesitate clinică de administrare rapidă de fier

Diagnosticul trebuie să se bazeze pe teste de laborator.

4.2 Doze și mod de administrare

Monitorizați cu atenție pacienții pentru semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate în timpul și după fiecare administrare de Monofer. Monofer trebuie administrat numai atunci când personalul instruit pentru evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice este disponibil imediat, într-un mediu în care se pot asigura instalații complete de resuscitare. Pacientul trebuie observat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare injecție Monofer (vezi pct. 4.4).

Fiecare administrare de fier IV este asociată cu un risc de reacție de hipersensibilitate. Astfel, pentru a reduce la minim riscul de administrare a fierului unic IV ar trebui să fie minim.

Doze

Posologia Monoferului urmează o abordare în trepte: [1] determinarea nevoii individuale de fier și [2] calculul și administrarea dozei / dozelor de fier. Etapele pot fi repetate după [3] evaluările de reîncărcare după fier.

Pasul 1: Calcularea necesarului total de fier:

Necesarul total de fier poate fi calculat utilizând Tabelul Simplificat (i) sau formula Ganzoni (ii) .

Doza de fier este exprimată în mg de fier elemental

i. Tabel simplificat

Tabelul 1. Tabel simplificat

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Pacienți cu greutatea corporală <50 kg	Pacienți cu greutatea corporală între 50 kg și < 70 kg	Pacienți cu greutatea corporală ≥70 kg
≥ 10	≥6.2	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 10	<6.2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. Formula Ganzoni

Tabelul 2. Formula Ganzoni

Necesarul total de fier = Greutatea corporală ^(A) x (Hb țintă ^(D) – Hb efectivă) ^(B) x 2,4 + Fier pentru depozite de fier ^(C)			
[mg fier]	[kg]	[g/dl]	[mg fier]

- (A) Se recomandă utilizarea greutății corporale ideale a pacientului (pentru pacienții obezi) sau greutatea anterioare sarcinii (pentru femeile gravide). Pentru toți ceilalți pacienți utilizați actuala greutate corporală.
Greutatea corporală ideală se calculează prin mai multe metode, cum este de exemplu prin calcularea greutății la valoarea IMC = 25, adică greutatea corporală ideală = 25 * (înălțimea exprimată în metri)²
- (B) Pentru a converti Hb [mM] în Hb [g/dl] trebuie să multiplicați Hb [mM] cu coeficientul 1,61145
- (C) Pentru o persoană cu o greutate corporală de peste 35 kg, depozitele de fier sunt de aproximativ 500 mg sau mai mult
O valoare a depozitelor de fier de 500 mg reprezintă limita inferioară a valorilor normale la femei.
Anumite ghiduri sugerează administrarea a 10-15 mg fier/kg corp.
- (D) Ținta stabilită a Hb este de 15g/dl în formula Ganzoni. În cazuri speciale cum ar fi sarcina, trebuie luat în considerare o țintă a hemoglobinei mai scăzută.

iii. Necesarul de fier:

Se administrează o doză fixă de 1000 mg, iar pacientul este reevaluat pentru nevoia suplimentară de fier, conform „Pasului 3: Evaluările de repletare post-fier”. Pentru pacienții cu o greutate mai mică de 50 kg, utilizați tabelul simplificat sau formula Ganzoni pentru calculul nevoilor de fier.

Pasul 2: Calculul și administrarea maximă a dozelor individuale de fier:

Pe baza necesității de fier determinate mai sus, doza (dozele) adecvate de Monofer trebuie administrate luând în considerare următoarele:

Doza totală pe săptămână nu trebuie să depășească 20 mg / kg greutate corporală.

O singură infuzie Monofer nu trebuie să depășească 20 mg fier / kg greutate corporală.

O singură injecție cu bolus Monofer nu trebuie să depășească 500 mg fier.

Pasul 3: Evaluări de reîncărcare după fier:

Reevaluarea, inclusiv analizele de sânge, trebuie efectuată de către clinician, în funcție de starea pacientului. Pentru a evalua efectul tratamentului cu fier IV, trebuie să se reevalueze nivelul Hb nu mai devreme de 4 săptămâni după administrarea finală de Monofer pentru a permite un timp adecvat pentru eritropoieză și utilizarea fierului. În cazul în care pacientul necesită repletare suplimentară a fierului, trebuie recalculat nevoia de fier.

Copii și adolescenți:

Monofer nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți <18 ani, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea.

Mod de administrare:

Monofer poate fi administrat sub formă de injecție intravenoasă în bolus sau perfuzie intravenoasă. Monofer poate fi administrat sub formă de injecție intravenoasă în bolus, perfuzie intravenoasă sau injecție directă în linia venoasă a dializorului.

Monofer nu trebuie administrat concomitent cu preparatele de fier orale, pentru că absorbția de fier orală poate fi scăzută (vezi pct. 4.5).

Injectarea în bolus intravenos:

Monofer poate fi administrat ca injecție intravenoasă în bolus de până la 500 mg până la de trei ori pe săptămână, cu o viteză de administrare de 250 mg fier/minut. Poate fi administrat nediluat sau diluat în maxim 20 ml clorură de sodiu 0,9%.

Tabelul 3: Ratele de administrare pentru injecție intravenoasă în bolus

Volum de Monofer	Doza echivalentă de fier	Rata administrării/ Timpul minim de administrare	Frecvență
≤5 ml	≤500 mg	250 mg fier/minut	1-3 ori pe săptămână

Perfuzie intravenoasă:

Doza de fier poate fi administrată într-o singură perfuzie Monofer pentru doze de până la 20 mg fier/kg sau sub formă de perfuzii săptămânale până la administrarea întregii doze de fier.

Dacă doza de fier depășește 20 mg fier/kg, doza trebuie fracționată în două administrări la un interval de cel puțin o săptămână. De câte ori este posibil, se recomandă utilizarea unei doze de 20 mg fier/kg pentru prima administrare. În funcție de decizia medicului, se pot efectua teste de laborator înainte de administrarea următoarei doze.

Tabelul 4: Ratele de administrare pentru perfuzia intravenoasă

Doza de fier	Timpul minim de administrare
≤1000 mg	Mai mult de 15 minutes
>1000 mg	30 minute sau mai mult

Monofer poate fi administrat nediluat sau diluat în soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9%. Vă rugăm să consultați pct. 6.6. Din motive de stabilitate, Monofer nu trebuie diluat la concentrații mai mici de 1 mg fier / ml (fără a include volumul soluției de derisomaltoză ferică) și niciodată diluat în mai mult de 500 ml

Injectarea în dializor:

Monofer poate fi administrat în timpul ședinței de hemodializă direct în linia venoasă a dializorului, aplicând aceleași proceduri ca și la injectarea în bolus intravenos.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă, la Monofer sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate gravă cunoscută la alte medicamente cu fier administrate parenteral.
- Anemia care nu e produsă de carența de fier (de exemplu anemia hemolitică)
- Supraîncărcarea cu fier sau tulburări în utilizarea fierului (de exemplu hemocromatoză, hemosideroză)
- Boală hepatică decompensată

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicamentele cu fier administrate parenteral pot determina reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoide potențial letale. Reacții de hipersensibilitate au fost raportate, de asemenea, după doze de complecși parenterali cu fier administrate anterior fără evenimente. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au evoluat la sindrom Kounis (arteriospasm coronarian alergic acut, care poate determina infarct miocardic, vezi pct. 4.8).

Riscul este ridicat la pacienții cu alergii cunoscute, inclusiv alergii medicamentoase, inclusiv pacienți cu antecedente de astm sever, eczeme sau alte alergii atopice.

Există, de asemenea, un risc crescut de reacții de hipersensibilitate la complecși parenterali cu fier la pacienți cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu, lupus eritematos sistemic sau poliartrită reumatoidă).

Monofer trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate facilități complete de resuscitare. Fiecare pacient trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare injecție cu Monofer. Dacă în timpul administrării apar reacții de hipersensibilitate sau semne de intoleranță, tratamentul trebuie oprit imediat. Trebuie să fie disponibile facilități pentru resuscitare cardiorespiratorie și echipament pentru tratarea reacțiilor anafilactice/anafilactoide acute, inclusiv soluție de adrenalină 1:1000 injectabilă. Dacă este cazul, trebuie administrat un tratament suplimentar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi.

La pacienții cu disfuncții hepatice, fierul parenteral trebuie administrat întotdeauna după o atentă verificare a raportului beneficiu/risc. Administrarea parenterală de fier trebuie evitată la pacienții cu disfuncții hepatice (alanin/aminotransferază (ALAT) și/sau aminotransferază aspartat (ASAT) > 3 ori decât limitele superioare normale) unde supraîncărcarea cu fier este un factor de precipitare, în particular Porfirie Cutanea Tarda (PCT). Se recomandă monitorizare atentă pentru a evita supradozarea cu fier.

Fierul parenteral trebuie utilizat cu grijă în cazul infecțiilor acute sau cronice.

Monofer nu trebuie utilizat la pacienții cu bacteriemie în evoluție.

Pot apărea episoade de hipotensiune arterială dacă injecția intravenoasă este administrată prea repede.

În momentul administrării Monofer, se recomandă atenție pentru a se evita scurgerea paravenoasă. Scurgerea paravenoasă de Monofer la locul injectării poate duce la iritații ale pielii și la potențial de colorare a pielii, până la maro, la locul injectării, pe termen lung. În caz de scurgeri paravenoase, administrarea Monofer trebuie oprită imediat.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Similar tuturor medicamentelor parenterale cu fier, absorbția de fier administrat oral este scăzută dacă se administrează concomitent.

S-a observat că dozele mari de fier parenteral (5 ml sau mai mult) dau o culoare maronie serului din mostrele de sânge recoltate la câteva ore după administrare.

Fierul parenteral poate determina valori fals crescute ale bilirubinei serice și valori fals scăzute ale calciului seric.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea Monofer la femeile gravide sunt limitate doar la un studiu în cadrul căruia au fost expuse 100 de femei gravide. Prin urmare, înainte de utilizarea în timpul sarcinii trebuie efectuată o atentă evaluare a raportului risc/beneficiu.

Anemia prin deficit de fier, apărută în primul trimestru de sarcină, poate fi tratată, în multe cazuri, prin tratament cu fier oral. Tratamentul cu Monofer trebuie să se limiteze la trimestrele al doilea și al treilea dacă se consideră că beneficiul depășește riscul potențial, atât pentru mamă, cât și pentru făt. Bradicardia fetală poate să apară în urma administrării de fier parenteral. De obicei, este trecătoare și o consecință a unei reacții de hipersensibilitate la mamă. Copilul nenăscut trebuie monitorizat cu atenție în timpul administrării intravenoase de fier parenteral la gravide.

Alăptarea

Un studiu clinic a arătat că transferul de fier din Monofer în laptele matern a fost foarte redus. Nu sunt anticipate efecte adverse ale Monofer asupra nou-născuților / sugarilor la doze terapeutice.

Fertilitatea

Nu există date disponibile despre efectul Monofer asupra fertilității la om. În timpul studiilor la animal, fertilitatea nu a fost afectată după tratamentul cu Monofer (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Tabelul prezintă reacțiile adverse la medicament (RA) raportate în timpul tratamentului cu Monofer în studiile clinice și în experiența de după punerea pe piață

În cazul preparatelor pe bază de fier parenteral, pot apărea reacții de hipersensibilitate severă. Ele apar de obicei în primele câteva minute de administrare și sunt în general caracterizate de apariția bruscă a dificultăților respiratorii și / sau a colapsului cardiovascular; au fost raportate decese. Pot apărea și alte manifestări mai puțin severe ale hipersensibilității imediate, cum ar fi urticaria și mâncărimea. În timpul sarcinii, poate să apară bradicardie fetală asociată cu preparate parenterale de fier.

Reacția Fishbane caracterizată prin senzație de căldură la nivelul feței, dureri acute în piept și/sau dureri de spate și senzație de apăsare, uneori cu dispnee în asociere cu tratamentul cu fier IV (mai puțin frecventă). Aceasta poate imita simptomele timpurii ale unei reacții anafilactoide / anafilactice. Perfuzia trebuie oprită și trebuie evaluate semnele vitale ale pacientului. Aceste simptome dispar imediat după ce administrarea de fier este oprită. De obicei, acestea nu reapar dacă administrarea este reluată la un ritm mai scăzut al perfuziei.

De asemenea, a fost raportată decolorarea pielii îndepărtate după punerea pe piață după administrarea de fier IV.

Reacțiile adverse la medicament observate în timpul studiilor clinice și după punerea pe piață:

Clasificarea pe sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate, inclusiv reacții severe	Reacții anafilactoide / anafilactice	
Tulburări ale sistemului nervos		Dureri de cap, parestezie, disgeuzie, vedere încetșată, Pierderea cunoștinței, amețeli,	Disfonie, convulsii, tremor, stare mentală modificată	

		oboseală		
Tulburări cardiace		Tahicardie	Aritmie	Sindrom Kounis
Tulburări vasculare		Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dureri toracice, dispnee, bronhospasm		
Tulburări gastrointestinale	Greață	Dureri abdominale, vărsături, dispepsie, constipație, diaree		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	erupție cutanată	Prurit, urticarie, înroșire, transpirație, dermatită	Angioedem	Decolorarea pielii
Tulburări metabolice și nutriționale		Hipofosfatemie		
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Dureri de spate, mialgie, artralgie, spasme musculare		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare *	Pirexie, frisoane / tremor, infecție, reacție flebitică locală, exfolierea pielii	Indispoziție, gripa ca boală**	
Investigații		Valori crescute ale enzimei hepatice		

*Include următorii termeni preferați, de exemplu eritem la locul injectării, -umflături, -senzația de arsură, -dureri, -echimoze, -colorare, -extravazare, -iritație, -reacții

**Infecție asemănătoare gripei a cărei debut poate varia de la câteva ore la mai multe zile.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

La preparatele parenterale cu fier, pot apare de asemenea reacții întârziate care pot fi severe. Aceste sunt caracterizate de atralgie, mialgie și uneori febră. Debutul poate varia de la câteva ore până la patru zile, de la administrare. De obicei simptomele durează de la două la patru zile și încetează spontan sau după administrarea de analgezice simple.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Complexul de derisomaltoză ferică din Monofer are o toxicitate mică. Medicamentul este bine tolerat și are un risc minim de supradozaj accidental.

Supradozajul poate determina acumularea de fier în locurile de depozitare, ce pot duce la hemosideroză. Monitorizarea parametrilor fierului cum sunt feritina serică pot ajuta la recunoașterea acumulărilor de fier. Se pot utiliza măsuri de susținere cum sunt agenții de chelare.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente parenterale cu fier, codul ATC: B03AC

Monofer soluție injectabilă este un coloid cu fier puternic legat în particule de carbohidrat fier sferoidale.

Formularea Monoferului conține fier într-un complex care permite o eliberare controlată și lentă a fierului biodisponibil la proteine care leagă fierul cu risc scăzut de fier liber.

Fiecare particulă este alcătuită dintr-o matrice de atomi de fier(III) și derisomaltoză cu o masă moleculară medie de 1000 Da și o distribuție îngustă a greutateii moleculare care este aproape lipsită de mono- și dizaharide.

Denumire INN: derisomaltoză ferică (cunoscut și sub denumirea izomaltoză 1000 cu fer (III)).

Chelarea fierului(III) cu un înveliș carbohidrat conferă particulelor o structură asemănătoare feritinei, care protejează împotriva toxicității fierului(III) anorganic nelegat.

Fierul este disponibil în formă non-ionică solubilă în apă, într-o soluție apoasă cu pH între 5,0 și 7,0. Dovada unui răspuns terapeutic poate fi observată la câteva zile de la administrarea Monofer, sub forma unei creșteri a numărului de reticulocite. Datorită eliberării lente a fierului biodisponibil feritina serică ajunge la valori maxime în câteva zile după administrarea unei doze intravenoase de Monofer și se întoarce lent la valoarea inițială după săptămâni.

Eficacitate clinică

Eficacitatea medicamentului Monofer a fost studiată în diferite arii terapeutice care necesită fier I.V. pentru corectarea deficienței de fier. Principalele încercări sunt descrise în detaliu mai jos.

Anemie determinată de deficit de fier în afara CKD

Studiul P-Monofer-IDA-01 a fost un studiu deschis, comparativ, randomizat, multi-centric, de non-inferioritate efectuat la 511 pacienți cu IDA randomizat 2: 1, fie la Monofer, fie la fier sucroză. 90% dintre pacienții recrutați au fost femei. Dozarea medicamentului Monofer a fost efectuată în conformitate cu tabelul simplificat așa cum este descris în secțiunea 4.2 de mai sus și doza de fier sucroză a fost calculată în conformitate cu Ganzoni și administrată ca perfuzii de 200 mg. Obiectivul primar a fost proporția pacienților cu o creștere de Hb ≥ 2 g / dL față de valoarea inițială în orice moment între săptămânile 1 până la 5. Un număr semnificativ mai mare de pacienți tratați cu Monofer comparativ cu fier sucroză a atins obiectivul primar, 68,5% față de respectiv 51,6% . (FAS, p <0,0001).

Studiul P-Monofer-IDA-03 a fost un studiu deschis, comparativ, randomizat, multi-centru, efectuat la 1512 pacienți cu IDA randomizat 2:1, fie cu Monofer 1000 mg infuzat peste 20 min(1009 subiecți), fie cu zaharoză de fier administrată ca 200 mg IV injecții repetate până la o doză cumulativă de 1000 mg (503 subiecți).

Pentru efectul co-primar, schimbarea de la valoarea inițială la săptămâna 8 în Hb a fost de 2,49 g / dL în grupul Monofer și de 2,49 g / dL în grupul de zaharoză de fier. Diferența estimată de tratament [95% CI] de izomaltozidă de fier - zaharoză de fier a fost 0,00 g / dL [-0,13; 0,13]. Deoarece limita inferioară a IC 95% pentru diferența de tratament a fost mai mare de -0,5 g / dL, s-a concluzionat non-inferioritatea. Pentru obiectivul de siguranță co-primar, un total de 3 reacții de hipersensibilitate grave sau severe emergente la 989 de subiecți (0,3%) au fost adjudecate și confirmate de comisia de adjudecare din grupul izomaltozidelor de fier. IC 95% a fost [0,06%; 0,88%] și, deoarece limita

superioară a fost <3%, obiectivul principal de siguranță a fost considerat îndeplinit. În grupul 2 cu zaharoză de fier, reacțiile de hipersensibilitate grave sau grave apărute la 494 de subiecți (0,4%) au fost adjudecate și confirmate de comisia de adjudecare. Diferența de risc între izomaltozida de fier și zaharoza de fier a fost estimată la -0,10% [IC 95%: -0,91; 0,71].

Nefrologie

Boli de rinichi cronice non-dependente de dializă

Studiul P-Monofer-CKD-02 a fost un studiu deschis, comparativ, randomizat, multi-centric, de non-inferioritate, efectuat la 351 pacienți cu insuficiență hepatică nediazică (IHN), bolnavi de rinichi cronici (CKD) randomizați 2:1 fie la Monofer, fie la sulfat de fier administrat pe cale orală, sub formă de 100 mg fier pe cale orală de două ori pe zi (200 mg pe zi) timp de 8 săptămâni. Pacienții din grupul Monofer au fost randomizați în perfuzie cu doze unice de 1000 mg sau injecții cu bolus de 500 mg. Monofer a fost non-inferior fierului pe cale orală în săptămâna 4 ($p < 0,001$), dar a și susținut o creștere superioară a Hb în comparație cu administrarea de fier pe cale orală din săptămâna 3 până la sfârșitul studiului în săptămâna 8 ($p = 0,009$ în săptămâna 3).

Studiul P-Monofer-CKD-04 a fost un studiu deschis, comparativ, randomizat, multi-centru, efectuat la 1538 pacienți NDD-CKD cu IDA randomizat 2: 1, fie Monofer 1000 mg infuzat peste 20 min (1027 subiecți) sau zaharoză de fier administrată sub formă de 200 mg IV injecții repetate până la o doză cumulată de 1000 mg (511 subiecți). Pentru efectul co-primar al eficacității, schimbarea de la valoarea inițială la săptămâna 8 în Hb a fost de 1,22 g / dL în grupul Monofer și 1,14 g / dL în grupul de zaharoză de fier. Diferența estimată de tratament a fost de 0,08 g / dL [95% CI: -0,06; 0,23]. Deoarece limita inferioară a CI 95% a fost peste -0,5 g / dL, a fost încheiată non-inferioritatea.

Pentru obiectivul de siguranță co-primar, un total de 3 reacții de hipersensibilitate grave sau severe emergente la 1019 subiecți (0,3%) au fost adjudecate și confirmate de comisia de adjudecare din grupul izomaltozidelor de fier. IC 95% a fost [0,06%; 0,86%] și, deoarece limita superioară a fost <3%, obiectivul principal de siguranță a fost considerat îndeplinit. Nu s-au adjudecat reacții de hipersensibilitate gravă sau severă la tratament și au fost confirmate de comisia de adjudecare din grupul de zaharoză de fier. Diferența de risc între izomaltozida de fier și zaharoza de fier a fost estimată la 0,29% [IC 95%: -0,19; 0,77].

Boala cronică de rinichi dependentă de hemodializa

Studiul P-Monofer-CKD-03 a fost un studiu deschis, comparativ, randomizat, multi-centric, de non-inferioritate, efectuat la 351 de pacienți hemodializați, randomizați 2: 1 fie la Monofer, fie la fiersucroza. Pacienții au fost randomizați fie la o singură injecție de 500 mg sau 500 mg în doze divizate de Monofer sau 500 mg de fier sucroza în doze divizate. Ambele tratamente au prezentat o eficacitate similară cu mai mult de 82% dintre pacienții cu Hb în intervalul țintă (non-inferioritate, $p = 0,01$).

Oncologie

Anemia asociată cancerului

Studiul P-Monofer-CIA-01 a fost un studiu deschis, comparativ, randomizat, multi-centric, de non-inferioritate, efectuat la 350 de pacienți cu cancer cu anemie randomizată 2: 1 fie la Monofer, fie la sulfat de fier administrat pe cale orală, pe cale orală de două ori pe zi (200 mg pe zi) timp de 12 săptămâni. Pacienții din grupul Monofer au fost randomizați fie la o perfuzie cu doze unice de maxim 1000 mg timp de 15 minute, fie la injecții cu bolus de 500 mg timp de 2 minute. Obiectivul primar a fost modificarea concentrațiilor de Hb de la momentul inițial până în săptămâna 4. Monoferul nu a fost inferior față de fierul oral în săptămâna 4 ($p < 0,001$) și fost observat un debut mai rapid al răspunsului Hb la perfuzarea cu Monofer.

Gastroenterologie

Boala intestinului inflamator

Studiul P-Monofer-IBD-01 a fost un studiu deschis, comparativ, randomizat, multi-centric, de non-inferioritate, efectuat la 338 pacienți cu boală inflamatorie intestinală (BII) randomizați 2: 1 pentru a primi fie Monofer, fie sulfat de fier administrat pe cale orală ca fier de 100 mg de două ori pe zi timp de 8 săptămâni (200 mg pe zi). Pacienții din grupul Monofer au fost randomizați fie la o perfuzie cu doze unice de maxim 1000 mg timp de 15 minute, fie la injecții cu bolus de 500 mg timp de 2 minute.

O formulă Ganzoni modificată a fost utilizată pentru a calcula nevoia de fier IV cu o țintă a Hb de numai 13 dl rezultând o doză medie de fier de 884 mg fier elementar comparativ cu fierul administrat pe cale orală, administrat ca 200 mg sulfat de fier pe cale orală o dată pe zi timp de 8 săptămâni (11.200 mg fier oral elemental în total). Obiectivul primar a fost modificarea concentrațiilor de Hb de la momentul inițial până în săptămâna 8. Pacienții au avut o evoluție ușoară până la moderată a bolii. Non-inferioritatea în schimbarea Hb până în săptămâna 8 nu a putut fi demonstrată. Relația doză-răspuns observată cu Monofer sugerează că cererea adevărată de fier a fierului IV a fost subestimată de formula Ganzoni modificată. Rata de răspuns Hb (creșterea Hb ≥ 2 g/dl) a fost de 93% pentru pacienții care au primit > 1000 mg de Monofer.

Sanatatea femeilor

Postpartum

Studiul P-Monofer-PP-01 a fost un studiu deschis, comparativ, randomizat, monociclu, efectuat la 200 de femei sănătoase cu hemoragie postpartum care depășea 700 ml și ≤ 1000 ml sau PPH > 1000 ml și Hb > 6,5 g / dl măsurate > 12 ore după livrare. Femeile au fost randomizate 1: 1 pentru a primi fie o doză unică de 1200 mg Monofer, fie asistență medicală standard. Obiectivul primar a fost modificarea agregată a oboselii fizice în 12 săptămâni postpartum. Diferența în schimbarea agregată a scorului de oboseală fizică în 12 săptămâni postpartum a fost -0,97 (p = 0,006), în favoarea Monoferului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Formularea Monofer conține fier într-un complex puternic legat ce permite o eliberare lentă și controlată a fierului biodisponibil către proteinele ce leagă fierul, cu un risc minim de toxicitate de fier liber. După administrarea unei doze unice de Monofer de 100 până la 1000 mg de fier în studiile farmacocinetice, fierul injectat sau infuzat a fost eliminat din plasmă cu un timp de înjumătățire cuprins între 1 și 4 zile. Eliminarea renală a fierului a fost neglijabilă.

După administrarea intravenoasă, derisomaltoză ferică este preluat rapid de celule în sistemul reticuloendotelial (RES), în special în ficat și splină de unde fierul este eliberat încet. Fierul circulant este îndepărtat din plasmă de către celulele sistemului reticuloendotelial care desfac complexul în compuși săi de fier și derisomaltoză. Fierul este imediat legat de fracțiunile de proteină existente pentru a forma hemosiderină sau feritină, formele fiziologice de stocare a fierului, sau, într-o mai mică măsură, de molecula de transportor, transferină. Acest fier, care este supus unui control fiziologic, reîmprospătează depozitele epuizate de hemoglobină și fier.

Fierul nu este eliminat ușor din corp, iar acumularea poate fi toxică. Datorită dimensiunii complexului, Monofer nu este eliminat prin rinichi. Cantități mici de fier sunt eliminate prin urină și fecale.

Derisomaltoză este fie metabolizată, fie excretată.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a observat că complexe de fier sunt teratogene și embriocide la animalele gestante neanemice la doze unice mari de peste 125 mg fier/kg. Cea mai mare doză recomandată în uzul clinic este 20 mg fier/kg corp.

Într-un studiu de fertilitate cu Monofer la șobolani, nu s-au observat efecte asupra performanței reproductive masculine și a parametrilor spermatogenici indiferent de nivelul de dozare. Nu au fost observate efecte asupra fertilității feminine și a dezvoltării embrionare / fetale.

Un studiu privind dezvoltarea embrionară / fetală a fost efectuat cu Monofer la iepuri. Un nivel de dozaj de 25 mg / kg / zi a fost considerat NOAEL pentru toxicitatea maternă și un nivel de dozaj de 11 mg / kg / zi a fost considerat NOAEL pentru dezvoltarea embrionară / fetală.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a fiolelor ambalate pentru vânzare
3 ani

Perioada de valabilitate a flacoanelor ambalate pentru vânzare
3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a recipientului (soluție nediluată):

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de deschidere nu exclude riscul de contaminare microbiologică, medicamentul trebuie folosit imediat.

Dacă nu este utilizat imediat, perioada de timp și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Perioada de valabilitate după diluarea cu soluție de clorură de sodiu 0,9%:

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie folosit imediat.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Pentru condițiile de păstrare ale soluțiilor reconstituite și diluate, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Fiolă din sticlă de tip 1.

Dimensiuni ambalaj: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml

Flacon din sticlă de tip 1 cu dop din cauciuc clorobutilic sertizat cu capsă din aluminiu.

Dimensiuni ambalaj: 1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor <și alte instrucțiuni de manipulare>

Inspectați vizual flacoanele/fiolele pentru eventualele sedimente și deteriorări înainte de utilizare. Utilizați doar cele care nu conțin sedimente și care sunt omogene.

Monofer este de unică folosință și orice soluție neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Monofer trebuie amestecat doar cu soluție de clorură de sodiu 0,9%. Nu trebuie utilizată nicio altă diluție de soluție intravenoasă. Nu se va adăuga niciun alt medicament. Pentru instrucțiuni privind diluarea, vezi pct. 4.2.

Soluția reconstituită pentru injectare trebuie inspectată vizual înainte de utilizare. Utilizați doar soluții clare, fără sediment.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Danemarca

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8145/2015/01-19

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Februarie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației - Septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Noiembrie 2022