

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Monofer 100 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un mililitru de soluție conține fier 100 mg sub formă de complex de izomaltoză 1000 cu fer (III).

Fiola/flaconul de 1 ml conține fier 100 mg sub formă complex de izomaltoză 1000 cu fer (III)

Fiola/flaconul de 2 ml conține fier 200 mg sub formă complex de izomaltoză 1000 cu fer (III)

Fiola/flaconul de 5 ml conține fier 500 mg sub formă complex de izomaltoză 1000 cu fer (III)

Fiola/flaconul de 10 ml conține fier 1000 mg sub formă complex de izomaltoză 1000 cu fer (III)

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 condiții:

- atunci 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

Calcularea necesarului total de fier:

Înlocuirea fierului la pacienții cu deficit de fier:

Doza de Monofer este exprimată în mg de fier elemental. Necesarul de fier și schema de dozare pentru Monofer trebuie stabilite individual pentru fiecare pacient. Valoarea țintă optimă de hemoglobină și depozitele de fier pot varia la grupe diferite de pacienți și între pacienți. Vă rugăm să consultați ghidurile de tratament oficiale.

Anemia determinată de deficitul de fier nu va apărea până când practic toate depozitele de fier au fost epuizate. Tratamentul cu fier trebuie aşadar să înlocuiască atât fierul din hemoglobină cât şi pe cel din depozitele de fier.

După ce s-a corectat întreg deficitul de fier, pacienţii pot necesita un tratament continuu cu Monofer pentru a menţine valorile ţintă de hemoglobină şi limite acceptabile ale altor parametri de fier.

Necesarul total de fier poate fi calculată utilizând formula Ganzoni (1) sau tabelul prezentat mai jos (2). Se recomandă utilizarea formulei Ganzoni la pacienţii susceptibili să necesite ajustarea individuală a dozelor, cum sunt cei cu anorexie nervoasă, caşexie, obezitate, sarcină sau anemie cauzată de hemoragie.

Hemoglobina este abreviată Hb.

1. Formula Ganzoni

$$\text{Necesarul total de fier} = \text{Greutatea corporală}^{(A)} \times (\text{Hb } \text{ţintă})^{(E)} - \text{Hb efectivă})^{(B)} \times 2,4^{(C)} + \text{Fier pentru depozite de fier}^{(D)}$$

[mg fier]
[kg]
[g/dl]
[mg fier]

- (A) Se recomandă utilizarea greutateii corporale ideale a pacientului (pentru pacienţii obezi) sau greutateii anterioare sarcinii (pentru femeile gravide)
Greutatea corporală ideală se calculează prin mai multe metode, cum este de exemplu prin calcularea greutateii la valoarea IMC = 25, adică greutatea corporală ideală = 25 * (înălţimea exprimată în metri)²
- (B) Pentru a converti Hb [mM] în Hb [g/dl] trebuie să multiplicaţi Hb [mM] cu coeficientul 1,61145
- (C) Coeficientul 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10000
0,0034: Conţinutul de fier al hemoglobinei este de 0,34%
0,07: Volumul de sânge 70 ml/kg de greutate corporală ≈ 7% din greutatea corporală
10000: Coeficientul de conversie 1 g/dl = 10000 mg/l
- (D) Pentru o persoană cu o greutate corporală de peste 35 kg, depozitele de fier sunt aproximativ 500 mg
O valoare a depozitelor de fier de 500 mg reprezintă limita inferioară a valorilor normale la femei de dimensiuni mici. Anumite ghiduri sugerează administrarea a 10-15 mg fier/kg
- (E) Valoarea ţintă a Hb stabilită în formula Ganzoni este de 15g/dl. În cazuri speciale cum ar fi sarcina, trebuie luat în considerare o valoare ţintă a hemoglobinei mai scăzută.

2. Tabel simplificat

Necesar de fier

Hg (g/dl)	Pacienţi cu greutatea corporală între 50 kg şi < 70 kg	Pacienţi cu greutatea corporală ≥70 kg
≥ 10	1000 mg	1500 mg
< 10	1500 mg	2000 mg

Înlocuirea fierului în cazul pierderilor de sânge:

Tratamentul cu fier la pacienţii cu pierderi de sânge trebuie să refacă o cantitate de fier echivalentă cu cantitatea de fier din pierderile de sânge.

- Dacă valoarea Hb este mică: utilizaţi formula Ganzoni considerând că fierul din depozite nu trebuie restabilit:

$$\text{Necesar total de fier} = \text{Greutatea corporală} \times (\text{Hb } \text{ţintă} - \text{Hb efectivă}) \times 2,4$$

[mg fier]
[kg]
[g/dl]

- Dacă volumul de sânge pierdut este necunoscut: administrarea de 200 mg Monofer determină creşterea hemoglobinei echivalente cu 1 unitate de sânge:

Fier de înlocuit = Număr de unități de sânge pierdute x 200.
[mg fier]

Mod de administrare:

Se monitorizează cu atenție pacienții pentru semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate în timpul și după fiecare administrare de Monofer.

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. Pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare injecție cu Monofer (vezi pct. 4.4). Orice administrare parenterală de fier este asociată cu un risc de apariție a reacțiilor de hipersensibilitate. De aceea, pentru a minimaliza riscul, numărul de administrări parenterale de fier va fi redus la minim.

Copii și adolescenți:

Monofer nu este recomandat pentru copii și adolescenți < 18 ani din cauza datelor insuficiente cu privire la siguranță și eficacitate.

Adulți și vârstnici:

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).

Injecția 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% sterilă.

Perfuzie intravenoasă:

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

Dacă doza totală de fier depășește 20 mg fier/kg greutate corporală, 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.

Dozele de până la 1000 mg trebuie administrate într-un interval mai mare de 15 minute.

Dozele mai mari de 1000 mg trebuie administrate într-un interval mai mare de 30 minute.

Monofer trebuie adăugat în maxim 500 ml soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9%. Vă rugăm să consultați pct. 6.3 și 6.6.

Injecția în dializor:

Monofer poate fi administrat în timpul ședinței de hemodializă direct în linia venoasă a dializorului, aplicând aceleași proceduri ca și la injecția 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 nedeterminată de carența de fier (de exemplu anemia hemolitică)
- Supraîncărcarea cu fier sau tulburări în utilizarea fierului (de exemplu hemocromatoză, hemosideroză)
- Ciroză hepatică decompensată și hepatită

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.

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.

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

Monofer nu trebuie utilizat la pacienții cu bacteriemie prezentă.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Similar tuturor medicamentelor parenteral cu fier, absorbția de fier administrat oral este scăzută dacă se administrează concomitent. Tratamentul oral cu fier nu trebuie început mai devreme de 5 zile după ultima injecție de Monofer.

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 plasmatice și valori fals scăzute ale calciului plasmatic.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu există studii clinice adecvate și bine controlate privind administrarea de Monofer la gravide. Prin urmare, înainte de utilizarea în timpul sarcinii trebuie efectuată o atentă evaluare a raportului

risc/beneficiu, iar medicamentul Monofer nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar (vezi pct. 4.4).

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.

Nu există informații cu privire la eliminarea de Monofer în laptele uman.

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

Din cauza datelor clinice limitate cu privire la Monofer, reacțiile adverse se bazează în principal pe datele privind siguranța de la alte soluții parenterale de fier.

Este posibil ca mai mult de 1% din pacienți să prezinte reacții adverse.

Reacții anafilactoide acute, severe pot apărea la medicamentele parenterale cu fier, deși sunt mai puțin frecvente. Acestea apar de obicei în primele minute de la administrare și sunt caracterizate, în general, de apariția bruscă a dificultății respiratorii și/sau colaps cardiovascular; au fost raportate decese. Alte manifestări mai puțin severe de hipersensibilitate imediată sunt de asemenea mai puțin frecvente și includ urticarie, erupții cutanate trecătoare, mâncărime, greață și frisoane. Administrarea trebuie oprită imediat dacă apar semne de reacție anafilactoidă.

Pot apărea și reacții întârziate la medicamentele parenterale cu fier, și pot fi severe. Acestea sunt caracterizate de artralgie, mialgie și uneori febră. Apariția variază de la câteva ore la câteva zile de la administrare. Simptomele durează de obicei două până la patru zile și dispar spontan sau după utilizarea de analgezice uzuale. În plus, poate apărea exacerbarea durerilor articulare în poliartrita reumatoidă, iar reacțiile locale pot determina durere și inflamație la sau lângă locul injecției, precum și o reacție flebitică locală.

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ până la $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ până la $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile)

Tulburări cardiace

Rare: Aritmie, tahicardie

Foarte rare: Bradicardie fetală, palpitații

Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: Hemoliză

Tulburări ale sistemului nervos

Mai puțin frecvente: Vedere încețoșată, amorțeală, disfonie

Rare: Pierderea conștienței, convulsii, amețeli, agitație, tremor, oboseală, stare mentală alterată

Foarte rare: Cefalee, parestezie

Tulburări acustice și vestibulare

Foarte rare: Surditate temporară

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente: Dispnee

Rare: Dureri toracice

Tulburări gastro-intestinale

Mai puțin frecvente: Greață, vărsături, dureri abdominale, constipație

Rare: Diaree

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Mai puțin frecvente: Eritem facial, prurit, erupție cutanată trecătoare

Rare: Angioedem, transpirație

Tulburări muscoscheletale și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente: Crampe

Rare: Mialgie, artralgie

Tulburări vasculare

Rare: Hipotensiune arterială

Foarte rare: Hipertensiune arterială

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente: Reacții anafilactoide, senzația de fierbințeală, febră, durere, inflamație în apropierea locului injectării, reacție flebitică locală

Rare: Oboseală

Foarte rare: Reacții anafilactice acute severe

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 prin intermediul sistemului național de raportare ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Complexul de fier(III) izomaltoză 1000 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 plasmatică 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. Fiecare particulă este alcătuită dintr-un nucleu de fier(III) și un înveliș carbohidrat de izomaltoză ce înconjoară și stabilizează nucleul. 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. Toxicitatea este mică iar Monofer poate fi astfel administrat în doze mari.

Dovada unui răspuns terapeutic poate fi observată la câteva zile de la administrarea Monofer, sub forma unei creșteri a numărului de reticulocite.

Feritina plasmatică atinge valoarea maximă la aproximativ 7 până la 9 zile de la doza intravenoasă de Monofer, revenind încet la valoarea inițială de bază în aproximativ 3 săptămâni.

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 fier liber.

După administrarea intravenoasă, fierul izomaltoză 1000 este preluat rapid de celule în sistemul reticuloendotelial (RES), în special în ficat și splină de unde fierul este eliberat încet. Timpul de înjumătățire plasmatică este de 5 ore pentru fierul circulant și 20 de ore pentru fierul total (legat și circulant).

Fierul circulant este îndepărtat din plasmă de către celulele sistemului reticuloendotelial care desfac complexul în compușii săi de fier și izomaltoză 1000. 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. Din cauza dimensiunii complexului, Monofer nu este eliminat prin rinichi. Cantități mici de fier sunt eliminate prin urină și materii fecale.

Isomaltoza 1000 este fie metabolizată, fie excretată.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-a observat că complexele 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.

Nu există alte date preclinice suplimentare relevante pentru medici decât cele deja incluse în alte puncte ale RCP.

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 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 utilizat 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%:

Stabilitatea chimică și fizică în uz a fost demonstrată pentru 48 de ore la 30°C în diluții de până la 1:250 cu clorură de sodiu 0,9%.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat 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 clorobutelic 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>

Se inspectează vizual flacoanele/fiolele pentru eventualele sedimente și deteriorări înainte de utilizare. Se utilizează 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

Ianuarie 2017