

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Към Рег. №	20100378
BG/MA/MP -	69195 19-06-2025
Одобрение №	

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Монофер 100 mg/ml инжекционен/инфузионен разтвор
Monofer 100 mg/ml solution for injection/infusion

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един милилитър разтвор съдържа 100 mg желязо (iron) като желязна деризомалтоза (ferric derisomaltose).

1 ml флакон/ампула съдържа 100 mg желязо като желязна деризомалтоза
2 ml флакон/ампула съдържа 200 mg желязо като желязна деризомалтоза
5 ml флакон/ампула съдържа 500 mg желязо като желязна деризомалтоза
10 ml флакон/ампула съдържа 1 000 mg желязо като желязна деризомалтоза

Доза желязо от 100 mg съдържа до 9,4 mg (0,41 mmol) натрий, вж. точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор
Тъмнокъфяв, непрозрачен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Монофер е показан за лечение на жлезен дефицит при следните състояния:

- Когато пероралните жлезни препарати са неефективни или не могат да бъдат използвани.
- Когато има клинична необходимост да се достави бързо желязо.

Диагнозата трябва да се основава на лабораторни изследвания. По отношение на острата кръвозагуба хемоглобинът е достатъчен като диагностичен лабораторен тест.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Наблюдавайте внимателно пациентите за признаци и симптоми на реакции на свръхчувствителност по време и след всяко приложение на Монофер. Монофер трябва да се прилага само когато персоналът, обучен за оценка и управление на анафилактични реакции, е непосредствено на разположение, в среда, в която могат да бъдат осигурени пълни реанимационни съоръжения. Пациентът трябва да бъде наблюдаван за нежелани реакции най-малко 30 минути след всяко инжектиране на Монофер (вж. Точка 4.4).

Всяко приложение на IV желязо е свързано с риск от реакция на свръхчувствителност. По този начин, за да се сведе до минимум рискът, броят на отделните приложения на желязо IV, трябва да бъде сведен до минимум.



Дозировка

Дозировката на Монофер следва поетапен подход: [1] определяне на индивидуалната нужда от желязо и [2] изчисляване и прилагане на дозата (ите) на желязо. Стъпките могат да бъдат повторени след [3] оценки след презареждане с желязо.

Стъпка 1: Изчисляване на нуждата от желязо:

Нуждата от желязо може да бъде определена или чрез използване на опростената таблица (i), или чрез формулата на Ганзони по-долу (ii)

Нуждата от желязо е изразена в елементно желязо.

i. Опростена таблица

Таблица 1. Опростена таблица

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Пациенти с телесно тегло <50 кг	Пациенти с телесно тегло от 50 кг до <70 кг	Пациенти с телесно тегло ≥70 кг
≥10	≥6.2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6.2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. Формула на Ганзони:

Таблица 2. Формула на Ганзони

Нужда от желязо = Телесно тегло ^(A) x (Прицелен Hb ^(D) – Действителен Hb) ^(B) x 2,4 ^(B) + Желязо за железни депа ^(Г)			
[mg желязо]	[kg]	[g/dl]	[mg желязо]

- (A) Препоръчва се да се използва идеалното телесно тегло на пациента при пациенти със затлъстяване или теглото преди бременността при бременни жени. За всички останали пациенти, използвайте актуалното телесно тегло. Идеалното телесно тегло може да се изчисли по много начини, напр. чрез изчисляване на теглото при индекс на телесна маса (BMI) 25, т.е. идеално телесно тегло = 25 x (ръст в m)²
- (Б) За да превърнете Hb [mM] в Hb [g/dl] трябва да умножите Hb [mM] по фактора 1,61145
- (B) За човек с телесно тегло над 35 kg, железните депа са 500 mg или повече. Железните депа със стойност 500 mg са в долната граница на нормата при дребни жени. Някои насоки предлагат да се използват 10-15 mg желязо/kg телесно тегло.
- (Г) По принцип, прицелната стойност на Hb е 15 g/dl по формулата на Ганзони. При специални случаи, като бременност, обмислете използването на по-ниска прицелна стойност за хемоглобина.

iii. Фиксирана нужда от желязо

Дава се фиксирана доза от 1000 mg и пациентът се преоценява за по-нататъшна нужда от желязо, в съответствие със „Стъпка 3: Оценка след възстановяване на желязо“. За пациенти с тегло под 50 kg, използвайте опростената таблица или формулата на Ганзони за изчисляване на нуждите от желязо.

Стъпка 2: Изчисляване и прилагане на максималната индивидуална доза (и) на желязо



Въз основа на нуждата от желязо, определена по-горе, трябва да се прилага подходящата (ите) доза Монофер, като се вземат предвид следното:

Общата доза на седмица не трябва да надвишава 20 mg желязо / kg телесно тегло.
Еднократна инфузия на Монофер не трябва да надвишава 20 mg желязо / kg телесно тегло.
Еднократна бонусна инжекция Монофер не трябва да надвишава 500 mg желязо.

Стъпка 3: Проучвания след възстановяване на желязо

Повторната оценка, включваща кръвни изследвания, трябва да се извърши от лекаря въз основа на индивидуалното състояние на пациента. За да се оцени ефектът от IV лечение с желязо, нивото на Hb трябва да се изследва повторно не по-рано от 4 седмици след окончателното прилагане на Монофер, за да се даде достатъчно време за еритропоезата и утилизацията на желязо. В случай, че пациентът се нуждае от допълнително обогатяване с желязо, необходимостта от желязо трябва да бъде преизчислена.

Деца и юноши:

Монофер не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 години, поради недостатъчни данни за безопасността и ефикасността.

Метод на прилагане:

Монофер се прилага интравенозно, чрез инжектиране или чрез инфузия.
Монофер не трябва да се прилага съвместно с желязосъдържащи продукти, приемани перорално, тъй като абсорбцията на приетото перорално желязо може да се намали (вж. точка 4.5).

Интравенозна болусна инжекция:

Монофер може да се прилага като интравенозна болусна инжекция до 500 mg, до три пъти седмично, при скорост на прилагане до 250 mg желязо/минута. Може да се прилага неразреден или разреден в максимално 20 ml стерилен 0,9% натриев хлорид.

Таблица 3: Скорост на приложение при интравенозна болусна инжекция

Обем Монофер	Еквивалентна доза желязо	Скорост на прилагане/ Минимално време за прилагане	Честота
≤5 ml	≤500 mg	250 mg желязо/минута	1-3 пъти седмично

Интравенозна инфузия:

Необходимото желязо може да се прилага в еднократна инфузия на Монофер до 20 mg желязо / kg телесно тегло или като седмични инфузии, докато не бъде приложена кумулативната нужда от желязо.

Ако нуждата от желязо надвишава 20 mg желязо / kg телесно тегло, дозата трябва да бъде разделена на две приема, с интервал от поне една седмица. При първото приложение се препоръчва, когато е възможно, да се дават 20 mg желязо / kg телесно тегло. В зависимост от клиничната преценка, второто приложение може да изчака последващи лабораторни изследвания.

Таблица 4: Скорост на приложение при интравенозна инфузия

Доза желязо	Минимално време за приложение



≤1000 mg	Повече от 15 минути
>1000 mg	30 минути или повече

Монофер трябва да влива неразреден или разреден в стерилен 0.9% натриев хлорид. От съображения за стабилност, Монофер не трябва да се разрежда до концентрации по-малки от 1 mg желязо / ml (без да включва обема на разтвора на желязната деризомалтоза) и никога не се разрежда в повече от 500 ml. Моля, вижте точка 6.6.

Инжекциите в апарата за диализа:

Монофер може да се прилага по време на хемодиализна процедура директно във венозния лимб на апарата за диализа, следвайки процедурите, описани за интравенозна болусна инжекция.

4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество, към Монофер или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Известна сериозна свръхчувствителност към други продукти на желязото за парентерално приложение
- Нежелезодефицитна анемия (напр. хемолитична анемия)
- Натрупване на желязо или нарушение на обмяната на желязо (напр. хемохроматоза, хемосидероза)
- Декомпенсирано чернодробно заболяване

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Парентерално прилаганите препарати на желязото могат да предизвикат реакции на свръхчувствителност, включително сериозни и потенциално фатални анафилактични/анафилactoидни реакции. Реакции на свръхчувствителност са съобщавани и след парентерално прилагани комплекси на желязото в дози, които преди това не са предизвиквали събития. Съобщавани са случаи на свръхчувствителност, които прогресират до синдрома на Kounis (остър алергичен спазъм на коронарните артерии, който може да доведе до миокарден инфаркт, вж. точка 4.8).

Рискът е повишен при пациенти с известни алергии, в това число лекарствени алергии, включително пациенти с анамнеза за тежка астма, екзема или друга атопична алергия.

Има и повишен риск от реакции на свръхчувствителност към парентерални комплекси на желязото при пациенти с имунни или възпалителни заболявания (напр. системен лупус еритематозес, ревматоиден артрит).

Монофер трябва да се прилага само при непосредствено наличие на персонал, обучен да оценява и овладява анафилактични реакции, и в среда, която осигурява пълни възможности за реанимация. Всеки пациент трябва да се наблюдава за нежелани реакции най-малко 30 минути след всяка инжекция с Монофер. При възникване на реакции на свръхчувствителност или признаци на непоносимост по време на приложението, лечението трябва да се преустанови незабавно. Необходимо е наличие на условия за сърдечно-белодробна реанимация и средства за овладяване на остри анафилактични/анафилactoидни реакции, включително инжекционен разтвор на адреналин 1:1 000. Допълнително лечение с антихистамини и/или кортикостероиди трябва да се прилага по целесъобразност.

При пациенти с нарушена чернодробна функция, парентерално желязо трябва да се прилага само след внимателна оценка на съотношението полза/риск. Прилагането на парентерално желязо трябва да се избягва при пациенти с нарушена чернодробна функция (аланин аминотрансфераза и/или аспартат аминотрансфераза > 3 пъти над горната граница), когато претоварването с желязо



е отключващ фактор, по-специално Porphyrria Cutanea Tarda (PCT). Препоръчва се внимателно проследяване на желязния статус, за да се избегне претоварване с желязо. Желязото трябва да се прилага парентерално с повишено внимание в случай на остра или хронична инфекция.

Монофер не трябва да се прилага при пациенти с бактериемия.

Може да настъпят епизоди на хипотония, ако интравенозната инжекция се приложи прекалено бързо.

Трябва да се подхожда предпазливо, за да се избегне паравенозно изтичане при прилагане на Монофер. Паравенозното изтичане на Монофер на мястото на инжектиране може да доведе до дразнене на кожата и потенциално продължително оцветяване в кафяво на мястото на инжектиране. В случай на паравенозно изтичане, прилагането на Монофер трябва да се преустанови незабавно.

Монофер съдържа до 9,4 mg (0,41 mmol) натрий на доза желязо от 100 mg, което е еквивалентно на 0,47% от препоръчителната от СЗО максимална дневна доза от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Както при всички желязосъдържащи продукти за парентерално приложение, абсорбцията на перорално приетото желязо намалява когато се прилагат съвместно.

Докладвано е, че високи дози парентерално приложен желязосъдържащ продукт (5 ml или повече) правят кафяв цвета на серума от кръвна проба, взета 4 часа след приложението.

Парентералното приложение на желязосъдържащ продукт може да доведе до фалшиво повишени стойности на серумния билирубин и фалшиво понижени стойности на серумния калций.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Има ограничени данни от употребата на Монофер при бременни жени от едно проучване с експозиция на 100 бременни жени. Поради това е необходимо да се направи внимателна оценка на съотношението риск/полза, преди да се използва при бременни.

Желязодефицитната анемия през първия триместър на бременността може в много случаи да се лекува с перорално желязо. Лечението с Монофер трябва да се ограничи до втория и третия триместър, ако се прецени, че ползата превишава потенциалния риск както за майката, така и за фетуса.

След приложение на парентерални желязосъдържащи лекарствени продукти може да възникне фетална брадикардия. Тя обикновено е преходна и е последица от реакция на свръхчувствителност при майката. Плодът трябва да се проследява внимателно по време на интравенозно приложение на парентерални желязосъдържащи лекарствени продукти при бременни жени.

Кърмене

Клинично проучване показва, че преминаването на желязото от Монофер в човешката кърма, е много нисък. При прилагане на терапевтични дози Монофер, не се очаква ефектът от кърмените новородени / кърмачета.

Фертилитет



Липсват данни за ефекта на Монофер върху фертилитета при хора. При проучвания с животни фертилитетът не е повлиян след лечение с Монофер. (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефекта върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

На таблицата са представени нежеланите лекарствени реакции, съобщавани при клинични проучвания при лечение с Монофер, както и тези от постмаркетинговия опит.

Може да се наблюдават остри тежки реакции на свръхчувствителност при парентерално прилагане на железни препарати. Те обикновено се появяват в рамките на първите няколко минути след прилагането и се характеризират с внезапна поява на дихателни затруднения и / или сърдечно-съдов колапс; докладвани са смъртни случаи. Могат да настъпят и други, по-леки прояви на непосредствена свръхчувствителност, като уртикария и сърбеж. При бременност може да се наблюдава фетална брадикардия свързана с парентерално прилагане на железни препарати.

Реакция на Фишбейн, характеризирана със зачервяване на лицето, остра болка в гръдния кош и / или болка в гърба и стягане, понякога с диспнея, свързани с лечението с желязо IV (нечести). Това може да имитира ранни симптоми на анафилактоидна / анафилактична реакция. Инфузията трябва да се преустанови и жизнените показатели на пациента трябва да бъдат оценени. Тези симптоми изчезват скоро след преустановяване на прилагането на желязо. Обикновено те не се повтарят, ако прилагането се възобнови при по-ниска скорост на вливане.

След пускане на пазара се съобщава и за леко обезцветяване на кожата след приложение на IV желязо.

Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани по време на клинични проучвания и постмаркетинговия опит

Системо- органен клас	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Редки ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност, включително тежки реакции	Анафилактоидни / Анафилактични реакции	
Нарушения на нервната система		Главоболие, парестезия, дисгеузия, замъглено зрение Загуба на съзнание, замаяност, умора	Дисфония, припадъци, Тремор, променен психичен статус	
Сърдечни нарушения		Тахикардия	Аритмия	Синдром на Kerns
Съдови нарушения		Хипотония, хипертония		



Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Болка в гърдите, диспнея, бронхоспазъм		
Стомашно-чревни нарушения	Гадене	Коремна болка, повръщане, диспепсия, запек, диария		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Обрив	Сърбеж, уртикария, зачервяване, изпотяване, дерматит	Ангиедем	Дистациално обезцветяване на кожата
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипофосфатемия		
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болки в гърба, миалгия, артралгия, мускулни спазми		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Реакции на мястото на инжектиране*	Пирексия, втрисане / треперене, инфекция, локална флебитна реакция, ексфолиация на кожата	Общо неразположение, грипозно заболяване**	
Изследвания		Повишаване на чернодробните ензими		

* Включва следните предпочитани термини, т.е. еритема на мястото на инжектиране, -подуване, -изгаряне, -болка, -натъртване, -промяна в цвета, -екстравазация, -дразнене, -реакция.

** Грипозно заболяване, чието начало може да варира от няколко часа до няколко дни

Описание на избраните нежелани реакции

Реакции на свръхчувствителност от забавен тип може също да се наблюдават при парентерално прилагане на желязосъдържащи продукти, и те могат да бъдат тежки. Характеризират се с артралгия, миалгия и понякога треска. Началото на проявата варира от няколко часа, до четири дни след прилагането. Симптомите обикновено продължават от два до четири дни и отзвучават спонтанно, или след употребата на аналгетици.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарството е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев“ № 8

1303 София

Тел.: +35928903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Желязна деризомалтоза в Монофер има ниска токсичност. Продуктът се приема добре и има минимален риск от случайно предозиране.

Предозирането може да доведе до натрупване на желязо в депата, което евентуално може да доведе до хемосидероза. Проследяването на параметрите на ферикинетиката, напр. серумния феритин, може да помогне за установяване на натрупването на желязо. Могат да се използват поддържащи мерки, напр. приложение на хелатообразуващи агенти.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Препарати за парентерално приложение, съдържащи желязо, АТС код: B03AC.

Монофер инжекционен разтвор е колоид, в който желязото е здраво свързано под формата на сфероидни желязо-въглехидратни частици.

Формулата на Монофер съдържа желязо в комплекс, който позволява контролирано и бавно освобождаване на бионаличното желязо до желязо-свързващи протеини с малък риск от свободно желязо.

Всяка частица се състои от матрица от атоми желязо(III) и деризомалтоза със средно молекулно тегло 1000 Da и тясно разпределение на молекулното тегло, което е почти лишено от моно- и дизахариди. Име на INN: Желязна деризомалтоза (известна още като желязо (III) изомалтозид 1 000).

Хелирането на желязо(III) с въглехидратната обвивка осигурява на частиците структура, наподобяваща тази на феритин, за която се предполага, че предпазва организма от токсичността на несвързаното неорганично желязо(III).

Желязото може да се намери в нейонна водноразтворима форма във воден разтвор с pH между 5,0 и 7,0.

Доказателството за терапевтичен отговор може да се наблюдава няколко дни след приложението на Монофер, като увеличаване на броя на ретикулоцитите. Поради бавното освобождаване на бионаличното желязо, се наблюдава пик на серумния феритин в рамките на дни след интравенозно прилагане на Монофер, след което бавно се връща към първоначалното ниво след няколко седмици.

Клинична ефикасност

Ефикасността на Монофер е проучвана в различни терапевтични области, изследванията са описани подробно по-долу.



Желязодефицитна анемия извън CKD

P-Monofer-IDA-01 е отворено, сравнително, рандомизирано, многоцентрово, неинфериорно проучване, проведено с 511 пациенти с желязодефицитна анемия, рандомизирани в съотношение 2:1 на Монофер или желязна захароза. 90 % от включените пациенти са от женски пол. Дозирането на Монофер се извършва съгласно Опростената таблица, както е описано в точка 4.2 по-горе, а дозирането на желязна захароза се изчислява съгласно Ganzoni и се прилага като вливания от 200 mg. Основният критерий за оценка е съотношението на пациентите с повишение на хемоглобина ≥ 2 g / dL спрямо изходното ниво, по всяко време между 1 до 5 седмици. По-висок процент пациенти, лекувани с Монофер, в сравнение с желязна захароза, достигат първичната крайна точка, 68,5% срещу 51,6% , съответно (FAS, $p < 0.0001$).

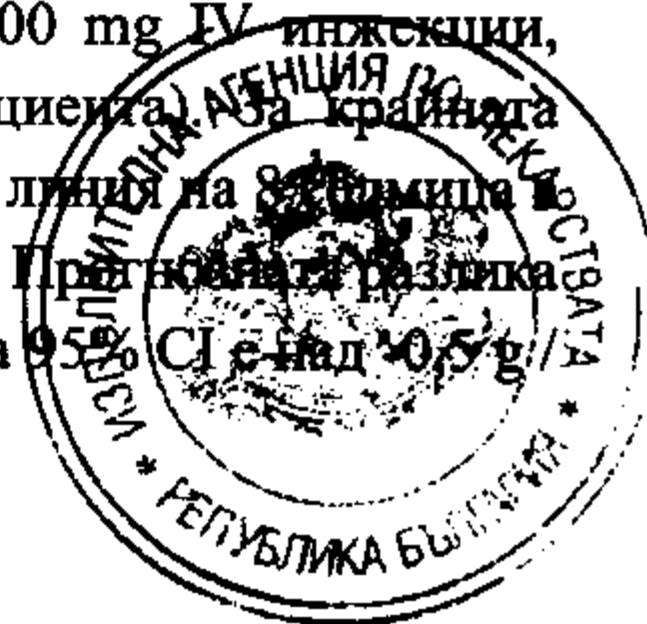
P-Monofer-IDA-03 е отворено, сравнително, рандомизирано, многоцентрово, проучване, проведено с 1512 пациенти с желязодефицитна анемия, рандомизирани в съотношение 2: 1 или с Монофер 1000 mg, инфузиран в продължение на 20 минути (1009 пациента) , или с желязна захароза, приложена като 200 mg IV инжекции, повтаряни до кумулативна доза от 1000 mg (503 пациента). Крайната точка на ефикасност е постигната, промяната от базовата линия на 8 седмица в Hb беше 2,49 g / dL в Monofer групата и 2,49 g / dL в желязната захарозна група. Прогнозната разлика в лечението [95% CI] на желязо изомалтозид - желязна захароза е 0,00 g / dL [-0.13; 0.13]. Тъй като долната граница на 95% CI за разликата в лечението е била над -0,5 g / dL, се стига до заключение за не-малоценност. За крайна точка на безопасност, общо 3 лекувани сериозни или тежки реакции на свръхчувствителност при 989 лица (0,3%) са разгледани и потвърдени от комитета за преценка в групата на железните изомалтозиди. 95% CI беше [0,06%; 0,88%] и тъй като горната граница е $< 3\%$, основната цел за безопасност е счетена за изпълнена. В лечението с желязна захароза група 2 възникнали сериозни или тежки реакции на свръхчувствителност при 494 лица (0,4%) са разгледани и потвърдени от комитета за преценка. Разликата в риска между железния изомалтозид и желязната захароза е оценена на -0.10% [95% CI: -0.91; 0.71].

Нефрология

Хронично бъбречно заболяване без зависимост от хемодиализа

P-Monofer-CKD-02 е отворено, сравнително, рандомизирано, многоцентрово, неинфериорно проучване проведено с 351 пациенти с дефицит на желязо и с недиализно зависимо (NDD) хронично бъбречно заболяване (CKD), рандомизирани в съотношение 2:1 на Монофер или перорален прием на железен сулфат, приложен като 100 mg елементарно орално желязо два пъти дневно (200 mg дневно) в продължение на 8 седмици. Пациентите от групата на Монофер са рандомизирани за инфузия на 1000 mg в еднократна доза или болус инжекции от 500 mg. Монофер е неинфериорен спрямо пероралното желязо в 4-та седмица ($p < 0,001$) и също така поддържа значително подобрене на хемоглобина, в сравнение с пероралното желязо от седмица 3, до края на проучването през седмица 8 ($p = 0,009$ през седмица 3).

Проучването P-Monofer-CKD-04 беше отворено, сравнително, рандомизирано, многоцентрово проучване, проведено при 1538 пациенти с NDD-CKD с желязодефицитна анемия, рандомизирани в съотношение 2: 1, или Монофер 1000 mg, инфузиран в продължение на 20 минути (1027 пациента), или желязна захароза, администрирана като 200 mg IV инжекции, повтарящи се до достигане на кумулативна доза от 1000 mg (511 пациента). За крайната първична ефикасност е постигната крайна точка. Т, промяната от базовата линия на 8 седмица в Hb е 1,22 g / dL в Monofer групата и 1,14 g / dL в желязната захарозна група. Прогнозната разлика в лечението е 0,08 g / dL [95% CI: -0,06; 0,23]. Тъй като долната граница на 95% CI е над -0,5 g / dL, се стига до заключение за не-малоценност.



dL, е установена не-малоценност. За крайната крайна точка на безопасност, общо 3 появяващи се сериозни или тежки реакции на свръхчувствителност при 1019 пациенти (0,3%) са разгледани и потвърдени от комитета за преценка в групата на желязните изомалтозиди. 95% CI беше [0,06%; 0,86%] и тъй като горната граница е <3%, основната цел за безопасност е счетена за изпълнена. Нито една появяваща се на лечение сериозна или тежка реакция на свръхчувствителност не е постановена и потвърдена от комитета за преценка в групата на желязната захароза. Разликата в риска между желязния изомалтозид и желязната захароза е оценена на 0,29% [95% CI: -0,19; 0,77].

Хронично бъбречно заболяване със зависимост от хемодиализа

P-Monofer-CKD-03 е отворено, сравнително, рандомизирано, многоцентрово, неинфериорно проучване, проведено с 351 пациенти на хемодиализа, рандомизирани в съотношение 2:1 на Монофер или желязна захароза. Пациентите са рандомизирани за единична инжекция от 500 mg Монофер или 500 mg Монофер в разделена дозировка, или 500 mg желязна захароза в разделена дозировка. И двете показват сходна ефикасност с повече от 82% от пациентите с хемоглобина в целевия диапазон (неинфериорност, $p = 0.01$).

Онкология

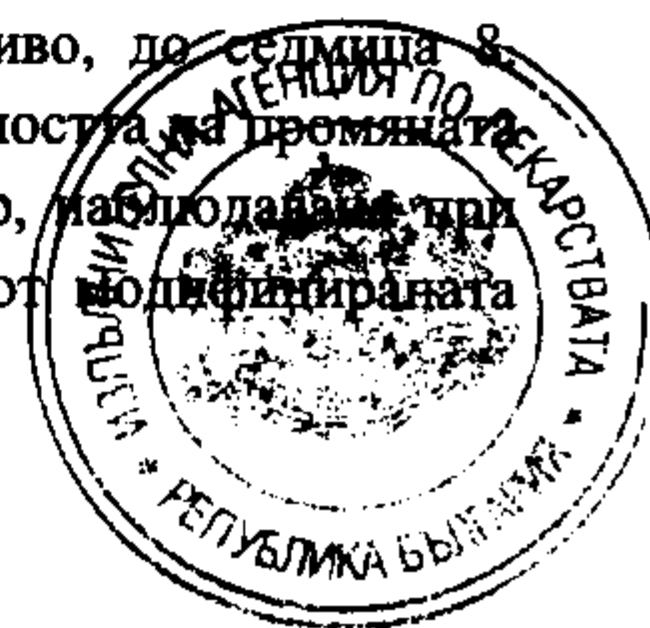
Анемия, свързана с канцерогенеза

P-Monofer-CIA-01 е отворено, сравнително, рандомизирано, многоцентрово, неинфериорно проучване, проведено с 350 раково болни пациенти с анемия, рандомизирани в съотношение 2:1 на Монофер или с перорален прием на желязен сулфат, приложен като 100 mg елементарно желязо два пъти дневно (200 mg дневно) в продължение на 12 седмици. Пациентите от групата с Монофер са рандомизирани или за инфузия на макс. 1000 mg единични дози за 15 минути, или за болус инжекции от 500 mg за 2 минути. Основният критерии за оценка е промяна в концентрациите на хемоглобина от изходното ниво до седмица 4. Монофер е неинфериорен спрямо пероралното желязо на 4-та седмица ($p < 0.001$), наблюдава се и по-бързо промяна в концентрацията на хемоглобина при инфузиите на Монофер.

Гастроентерология

Възпалително заболяване на червата

P-Monofer-IBD-01 е отворено, сравнително, рандомизирано, многоцентрово, неинфериорно проучване, проведено с 338 пациенти с възпалително заболяване на червата (IBD) рандомизирани в съотношение 2:1 на Монофер или желязен сулфат, като 100 mg елементарно желязо два пъти дневно, в продължение на 8 седмици (200 mg дневно). Пациентите от групата с Монофер са рандомизирани или за инфузия от макс. 1000 mg единични дози за 15 минути, или за болус инжекции от 500 mg за 2 минути. Модифицирана формула на Ganzoni е използвана за изчисляване на необходимостта от желязо IV, необходимоза хемоглобина само от 13 g/dl, даващо в резултат средна доза желязо от 884 mg елементарно желязо, в сравнение с перорален прием на желязо, приложен под формата на желязен сулфат веднъж дневно, в продължение на 8 седмици (11,200 mg общ перорален прием на елементарно желязо). Основният критерии за оценка е промяната в концентрациите на хемоглобина от изходното ниво, до седмица 8. Пациентите имат лека до умерена активност на заболяването. Неинфериорността на промяната на хемоглобина до седмица 8 не е демонстрирана. Връзката доза-отговор, наблюдавана при Монофер, предполага, че истинската нужда от желязо IV е подценена от модифицираната



формула на Ganzoni. Степента на промяна на хемоглобина (увеличаване на хемоглобина ≥ 2 g/dl) е 93% за пациенти, получаващи > 1000 mg Монофер.

Женско здраве

След раждане

P-Monofer-PP-01 е отворено, сравнително, рандомизирано, едноцентрово, проучване, проведено с 200 здрави жени със следродилна хеморагия, надвишаваща 700 mL и ≤ 1000 ml или RPH $\geq$ и Hb > 6.5 g/dl, измерени > 12 часа след раждане. Жените са рандомизирани в съотношение 1:1 да получат или единична доза от 1200 mg Монофер, или стандартни медицински грижи. Основният критерий за оценка е общата промяна във физическата умора в рамките на 12 седмици след раждане. Разликата в резултата от общата промяна във физическата умора в рамките на 12 седмици след раждане -0.97 ($p=0.006$), в полза на Монофер.

5.2 Фармакокинетични свойства

Формулата на Монофер съдържа желязо в здраво свързан комплекс, който позволява контролирано и бавно освобождаване на бионаличното желязо до желязосвързващите протеини с малък риск от токсичност от свободно желязо. При фармакокинетични проучвания, след прилагане на единична доза Монофер от 100 до 1000 mg желязо, инжектираното или вляното желязо са с плазмен полуживот от 1 до 4 дни. Елиминирането на желязото през бъбреците е пренебрежимо.

След интравенозно приложение, комплексът желязна деризомалтоза бързо се пренася в клетките на ретикулоендотелната система и, по-специално, в черния дроб и далака, откъдето желязото бавно се освобождава.

Циркулиращото желязо се отстранява от плазмата чрез клетките на ретикулоендотелната система, които разделят комплекса на неговите компоненти – желязо(III) и деризомалтоза. Желязото веднага се свързва към наличните протеинови групи и образува хемосидерин или феритин, физиологичните форми на запаси от желязо или, в по-малка степен, към транспортната молекула трансферин. Това желязо, което е обект на физиологичен контрол, възстановява хемоглобина и изчерпаните запаси от желязо.

Желязото не се елиминира лесно от организма и кумулирането може да е токсично. Поради големината на комплекса, Монофер не се елиминира през бъбреците. Малки количества желязо се елиминират чрез урината и изпражненията.

Деризомалтоза или се метаболизира или се екскретира.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Докладвани са съобщения, че съединенията на желязото са тератогенни и ембриоцидни при неанемични бременни животни при висока еднократна доза над 125 mg желязо/kg телесно тегло. Максималната препоръчителна доза за клинична употреба е 20 mg желязо/kg телесно тегло.

При проучване на ефекта върху фертилитета с Монофер при плъхове, при проучените нива на дозиране не са установени ефекти върху женския фертилитет или репродуктивните способности и сперматогенните параметри при мъжкия индивид.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1 Списък на помощните вещества

Вода за инжекции

Натриев хидроксид (за коригиране на pH)

Хлороводородна киселина (за коригиране на pH)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

Срок на годност на ампули, пакетиран за продажба

3 години

Срок на годност на флакони, пакетиран за продажба

3 години

Срок на годност след първо отваряне на ампулата/флакона (неразредени):

От микробиологична гледна точка, освен ако начинът на отваряне изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да бъде използван незабавно.

Ако не се използва веднага, условията и времето на съхранение са отговорност на потребителя.

Срок на годност след разреждане със стерилен 0,9% натриев хлорид:

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да бъде използван незабавно.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

За условията на съхранение на реконституиран и разреден разтвор вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ампула от стъкло тип I

Големина на опаковките: 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

Флакон от стъкло тип I с хлоробутилова гумена запушалка и алуминиева капачка

Големина на опаковките: 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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Проверете флакона/ампулата визуално за утайка и повреда преди употреба. Използвайте само хомогенни разтвори, които са без утайка.

Монофер е за еднократна употреба и неизползваният разтвор трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Монофер трябва да се смесва само със стерилен 0,9% натриев хлорид. Не смесвайте с други разреждатели на разтвори за интравенозно приложение не трябва да се използват



Никакви други лекарствени продукти не трябва да бъдат добавяни. Относно инструкциите за разреждане вижте точка 4.2.

Приготвеният за прилагане инжекционен разтвор трябва да се провери визуално преди употреба. Използвайте само бистри разтвори без утайка.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Дания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20100378

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юни 2010 г.
Дата на последно подновяване: 03 ноември 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

28.03.2025

