

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Monofer 100 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine za injiciranje/infundiranje vsebuje 100 mg železa v obliki kompleksa železa(III) z derizomaltozo.

1 mililitrska viala/ampula vsebuje 100 mg železa v obliki kompleksa železa(III) z derizomaltozo.

2 mililitrska viala/ampula vsebuje 200 mg železa v obliki kompleksa železa(III) z derizomaltozo.

5 mililitrska viala/ampula vsebuje 500 mg železa v obliki kompleksa železa(III) z derizomaltozo.

10 mililitrska viala/ampula vsebuje 1000 mg železa v obliki kompleksa železa(III) z derizomaltozo.

Odmerek železa 100 mg vsebuje do 9,4 mg (0,41 mmol) natrija, glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje
temno rjava, netransparentna raztopina

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Monofer je indicirano za zdravljenje pomanjkanja železa pri naslednjih indikacijah:

- kjer zdravila z železom za peroralno uporabo niso učinkovita ali jih ne moremo uporabiti,
- pri klinični potrebi, ko je treba hitro dodati železo.

Diagnoza se postavlja na podlagi laboratorijskih testiranj. Kot diagnostični laboratorijski test je v povezavi z akutno izgubo krvi zadosten hemoglobin

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Skrbno spremljajte bolnike glede pojava znakov in simptomov preobčutljivostnih reakcij med in po uporabi zdravila Monofer. Zdravilo Monofer se sme dajati le če je takoj na voljo osebje, usposobljeno za ocenjevanje in zdravljenje anafilaktičnih reakcij, v okolju, kjer so zagotovljeni popolni prostori za oživljanje. Zaradi

morebitnega pojava neželenih učinkov je treba bolnika opazovati vsaj 30 minut po posameznem dajanju zdravila Monofer (glejte poglavje 4.4).

Vsako intravensko dajanje železa je povezano s tveganjem prebčutljivostne reakcije. Posledično je treba za zmanjšanje tveganja ohraniti kar najmanjše možno število posameznih intravenskih odmerkov železa.

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila Monofer je postopno: [1] določitev individualne potrebe po železu in [2] izračun in dajanje odmerkov železa. Korake je mogoče ponoviti po [3] oceni zaloga železa v telesu.

Korak 1: Določitev potrebe po železu:

Potrebo po železu lahko določimo z uporabo spodnje poenostavljene preglednice (i) ali Ganzonijeve formule (ii).

Potreba po železu je izražena v elementarnem železu.

i. Poenostavljena preglednica:

Preglednica 1. Poenostavljena preglednica

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Bolniki s telesno maso <50 kg	Bolniki s telesno maso 50 kg do <70 kg	Bolniki s telesno maso ≥70 kg
≥10	≥6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. Ganzonijeva formula:

Preglednica 2. Ganzonijeva formula

$\text{potrebna količina (masa) železa [mg železa]} = \text{telesna masa}^{(A)} [\text{kg}] \times (\text{želena koncentracija Hb}^{(D)} - \text{dejanska koncentracija Hb})^{(B)} [\text{g/dl}] \times 2,4 + \text{masa železa za zaloge železa}^{(C)} [\text{mg železa}]$

- (A) Priporočljivo je uporabiti bolnikovo idealno telesno maso pri bolnikih s prekomerno telesno maso ali maso pred nosečnostjo pri nosečnicah. Pri ostalih bolnikih se uporabi bolnikova dejanska telesna masa. Idealno telesno maso lahko izračunamo na številne načine, npr. z izračunom mase pri ITM 25, tj. idealna telesna masa = 25 * (višina v m)².
- (B) Za pretvorbo Hb [mM] v Hb [g/dl] pomnožite Hb [mM] s faktorjem 1,61145.
- (C) Pri osebi s telesno maso nad 35 kg so zaloge železa 500 mg ali več. 500 mg zaloge železa predstavljajo spodnjo dovoljeno mejo pri nižjih ženskah. Nekatere smernice predlagajo uporabo 10 mg - 15 mg železa/kg telesne mase.
- (D) Privzeta želena koncentracija Hb znaša 15 g/dl po Ganzonijevi formuli. V posebnih primerih, kot pri nosečnosti, je treba pretehtati uporabo nižje zelene koncentracije hemoglobina.

iii. Stalna potreba po železu:

Bolnik prejme stalni odmerek 1000 mg, nato ponovno ocenimo bolnikove potrebe po železu v skladu z "Korak 3: Ocena zaloga železa. Pri bolnikih s telesno maso pod 50 kg za izračun potreb po železu uporabite Poenostavljeno preglednico ali Ganzonijevo formulo.

Korak 2: Izračun in uporaba največjega posameznega odmerka železa:

Na podlagi zgoraj določene potrebe po železu je treba uporabiti ustrezen odmerek zdravila Monofer, upošteva je naslednje:

Tedenski odmerek ne sme preseči 20 mg železa/kg telesne mase.
Enkratni odmerek infuzije zdravila Monofer ne sme preseči 20 mg železa/kg telesne mase.
Odmerek enkratne bolusne intravenske injekcije zdravila Monofer ne sme preseči 500 mg železa.

Korak 3: Ocena zalog železa v telesu:

Ponovno oceno, ki vključuje preiskavo krvi, izvede zdravnik na podlagi stanja posameznega bolnika. Da bi ocenili učinek intravenskega zdravljenja z železom, koncentracijo Hb ponovno ocenimo ne prej kot po 4 tednih po prejemu zadnjega odmerka zdravila Monofer, saj tako zagotovimo dovolj časa za eritropoezo in porabo železa. Če bolnik še vedno potrebuje dodajanje železa, je treba ponovno izračunati potrebe po železu.

Otroci in mladostniki:

Zdravilo Monofer ni priporočljivo uporabljati pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, zaradi nezadostnih podatkov o varnosti in učinkovitosti zdravila.

Način uporabe

Zdravilo Monofer se daje intravensko, z injekcijo ali infuzijo.

Zdravilo Monofer se ne sme dajati istočasno z zdravili z železom za peroralno uporabo, ker se absorpcija železa, ki se daje peroralno lahko zmanjša (glejte poglavje 4.5).

Bolusna intravenska injekcija:

Zdravilo Monofer se lahko daje kot bolusno intravensko injekcijo, v odmerku do 500 mg največ trikrat tedensko, s hitrostjo odmerjanja do največ 250 mg železa/minuto. Lahko se daje nerazredčeno ali razredčeno v največ 20 ml 9 mg/ml (0,9 %) sterilne raztopine natrijevega klorida.

Preglednica 3: Hitrosti odmerjanja pri bolusni intravenski injekciji

Količina zdravila Monofer	Enakovredni odmerek železa	Hitrost odmerjanja / Minimalni čas odmerjanja	Frekvenca odmerjanja
≤5 ml	≤500 mg	250 mg železa / minuto	1 – 3-krat tedensko

Intravenska infuzija:

Potrebna količina železa se lahko da v enkratnem odmerku infuzije zdravila Monofer, do največ 20 mg železa/kg telesne mase, ali se daje kot tedenski odmerki raztopine za infundiranje, dokler ni aplicirana celotna potrebna količina železa v telesu.

Če potrebna količina železa presega 20 mg železa/kg telesne mase, je treba celotni odmerek razdeliti na dve odmerjanji z zamikom vsaj enega tedna. Kadar je le mogoče, je priporočljivo dajanje 20 mg železa/kg telesne mase pri prvem odmerku. Odvisno od klinične presoje se lahko z drugim odmerkom počaka do kontrolnih laboratorijskih testov.

Preglednica 4: Hitrosti odmerjanja pri intravenski infuziji

Odmerek železa	Minimalni čas odmerjanja
≤1000 mg	Več kot 15 minut
>1000 mg	30 minut ali več

Zdravilo Monofer se daje nerazredčeno ali razredčeno v 0,9 % sterilni raztopini natrijevega klorida. Zdravila Monofer zaradi stabilnosti ne smemo redčiti na koncentracije pod 1 mg železa/ml (volumen raztopine kompleksa železa(III) z derizomaltozo ni vključen) in nikoli redčiti v več kot 500 ml. Glejte poglavje 6.6.

Injiciranje v dializni aparat:

Zdravilo Monofer se lahko daje med hemodializo neposredno v venski kateter dializnega aparata z enakimi postopki kot pri bolusni intravenski injekciji.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- znana huda preobčutljivost na druga parenteralna zdravila, ki vsebujejo železo;
- anemija, ki ni posledica pomanjkanja železa (npr. hemolitična anemija);
- prevelika količina železa v telesu ali motnje pri izkoriščanju železa v telesu (npr. hemokromatoza, hemosideroza);
- dekompenzirana bolezen jeter.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Parenteralno dana zdravila, ki vsebujejo železo lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije, vključno s hudimi anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami z možnim smrtnim izidom. O preobčutljivostnih reakcijah so poročali tudi po uporabi kompleksov železa za parenteralno uporabo, pri katerih pri predhodni uporabi ni bilo reakcij. Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki so napredovale do Kounisovega sindroma (akutnega alergijskega koronarnega arteriospazma, ki lahko privede do miokardnega infarkta, glejte poglavje 4.8).

Tveganje je večje pri bolnikih z znanimi alergijami, vključno z alergijami na zdravila, pri bolnikih s hudo astmo, ekcemom ali drugo atopično alergijo.

Tveganje za preobčutljivostne reakcije na parenteralno dane komplekse železa je povečano tudi pri bolnikih z imunskimi ali vnetnimi stanji (npr. sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis).

Zdravilo Monofer se lahko uporablja le, če je takoj na voljo osebje, ki je usposobljeno za prepoznavanje anafilaktičnih reakcij in zna ustrezno ukrepati v okolju, kjer je zagotovljena vsa oprema za oživljanje. Zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov, je treba vsakega bolnika opazovati vsaj 30 minut po vsakem injiciranju zdravila Monofer. Če se med injiciranjem pojavijo preobčutljivostne reakcije ali znaki intolerance, je treba zdravljenje takoj ustaviti. Na voljo mora biti oprema za kardiopulmonalno oživljanje in za ravnanje z akutnimi anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, vključno z injekcijo raztopine adrenalina v razmerju 1:1000. Po potrebi je treba izvesti dodatno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi.

Pri bolnikih s kompenzirano motnjo delovanja jeter se lahko daje železo parenteralno le po skrbno opravljeni oceni koristi in tveganja. Parenteralni uporabi železa se je treba izogniti pri bolnikih z motnjo delovanja jeter (alanin-aminotransferaza in/ali aspartat-aminotransferaza > 3-kratna zgornja meja običajnega), kjer je prekomerno nakopičeno železo v telesu sprožilni dejavnik, še posebej pri porfiriji kutanea tarda (PCT - *Porphyria Cutanea Tarda*). Priporočljivo je skrbno spremljanje železa v izogib prekomernemu kopičenju železa v telesu.

Pri bolnikih z akutnim ali kroničnim vnetjem je treba železo za parenteralno uporabo dajati previdno.

Pri bolnikih z dolgotrajno bakteriemijo zdravila Monofer ne smemo uporabljati.

Pri prehitrem intravenoznem injiciranju se lahko pojavi hipotenzija.

Pri injiciranju zdravila Monofer je treba ravnati previdno, da se ne izlije v okolico vene. Izliv zdravila Monofer v okolico vene na mestu aplikacije lahko privede do draženja kože in morebitne dolgotrajne rjave obarvanosti kože na mestu injiciranja. V primeru izliva v okolico vene je treba injiciranje zdravila Monofer takoj ustaviti.

Zdravilo Monofer vsebuje do 9,4 mg (0,41 mmol) natrija na odmerek železa 100 mg, kar je enako 0,47 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tako kot pri vseh zdravilih, ki vsebujejo železo za parenteralno uporabo, se absorpcija železa za peroralno uporabo zmanjša ob sočasnem dajanju.

Pri večjih odmerkih železa za parenteralno uporabo (5 ml ali več) so poročali, da se pojavi rjava barva seruma iz vzorca krvi, ki so ga odvzeli 4 ure po dajanju.

Železo za parenteralno uporabo lahko povzroči navidezno povečane vrednosti bilirubina v serumu in navidezno zmanjšane vrednosti kalcija v serumu.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo so le omejeni podatki o uporabi zdravila Monofer pri nosečnicah iz ene študije s 100 izpostavljenimi nosečnicami. Pred uporabo zdravila v nosečnosti je potrebna skrbna ocena razmerja koristi in tveganja.

Slabokrvnost, zaradi pomanjkanja železa v prvem trimesečju nosečnosti, je v mnogih primerih mogoče zdraviti s peroralnim jemanjem železa. Zdravljenje z zdravilom Monofer je treba omejiti na drugo in tretje trimesečje nosečnosti, če se oceni, da koristi odtehtajo možna tveganja tako za mater kot za plod.

Po dajanju parenteralnih pripravkov železa se lahko pojavi bradikardija pri plodu. Običajno je prehodna in je posledica preobčutljivostne reakcije pri materi. Med intravenskim dajanjem parenteralnih pripravkov železa nosečnicam je treba nerojenega otroka skrbno nadzorovati.

Dojenje

Klinična študija kaže na zelo majhno izločanje železa iz zdravila Monofer v materino mleko. Pri uporabi terapevtskih odmerkov zdravila Monofer ni pričakovati vpliva na dojene novorojence/dojenčke.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Monofer na plodnost pri ljudeh. Pri študijah na živalih ni bilo vpliva na plodnost po uporabi zdravila Monofer (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni izvedenih študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Preglednica prikazuje neželene učinke pri zdravljenju z zdravilom Monofer, o katerih poročajo v kliničnih poskusih in izkušnjah v obdobju trženja.

Med uporabo zdravil z železom za parenteralno uporabo lahko pride do hudih akutnih preobčutljivostnih reakcij. Navadno se pojavijo v prvih nekaj minutah injiciranja, zanje pa je splošno značilen nenaden pojav oteženega dihanja in/ali kardiovaskularnega kolapsa; poročajo tudi o smrtnih primerih. Pojavijo se lahko tudi

drugi, manj hudi znaki takojšnje preobčutljivosti, kot urtikarija in srbečica. Pri uporabi zdravil z železom za parenteralno uporabo se lahko v nosečnosti pojavi s tem povezana bradikardija ploda.

V povezavi z zdravljenjem z zdravili z železom za parenteralno uporabo se lahko pojavi Fishbanova reakcija, ki se izraža z zardevanjem obraza, akutnimi bolečinami v prsnem košu in/ali v hrbtu ter stiskanjem, občasno z dispnejo (neznana pogostnost). To lahko spominja na zgodnje simptome anafilaktoidne/anafilaktične reakcije. Infuzijo je treba ustaviti in oceniti bolnikove življenjske znake. Tovrstni simptomi izginejo kmalu po prenehanju injiciranja železa. Simptomi se običajno ne ponovijo, če dajanje nadaljujemo z manjšo hitrostjo infundiranja.

Po prihodu na trg so po intravenskem dajanju železa poročali tudi o spremembah barve kože na drugih delih telesa kot na mestu injiciranja zdravila (tj. distalna sprememba barve kože).

Opazanja neželenih učinkov zdravila med kliničnimi poskusi in izkušnjami v obdobju trženja

Razvrstitev po organskih sistemih	Pogosti ($\geq 1/100$ to $< 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)	Redki ($\geq 1/10000$ to $< 1/1000$)	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost, vključno s hudimi reakcijami	anafilaktoidne/anafilaktične reakcije	
Bolezni živčevja		glavobol, parestezija, sprememba okusa, zamegljen vid, izguba zavesti, omotica, utrujenost	disfonija, konvulzije, tremor, spremenjeno duševno stanje	
Srčne bolezni		tahikardija	aritmija	Kounisov sindrom
Žilne bolezni		hipotenzija, hipertenzija		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		bolečine v prsnem košu, dispneja, bronhospazem		
Bolezni prebavil	navzea	bolečine v trebuhu, bruhanje, dispepsija, zaprtje, driska		
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pruritus, koprivnica, zardevanje, potenje, dermatitis	angioedem	distalna sprememba barve kože
Presnovne in prehranske motnje		hipofosfatemija		
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, mialgija, artralgiya, mišični krči		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja*	pireksija, mrzlica/tresenje, okužba, lokalna	slabo počutje, influenci podobna bolezen**	

		flebitična reakcija, luščenje kože		
Preiskave		zvišane vrednosti jetrnih encimov		

* Vključuje naslednje izraze, tj. eritem na mestu injiciranja, oteklina, pekoč občutek, bolečina, modrica, obarvanost, ekztravazacija, draženje, reakcija.

** Influenci podobna bolezen, ki lahko nastopi po nekaj urah ali nekaj dneh.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri uporabi zdravil z železom za parenteralno uporabo se lahko pojavijo zapoznele reakcije, ki so lahko hude. Zanje so značilne artralgija, mialgija in občasno povišana telesna temperatura. Reakcija lahko nastopi čez nekaj ur ali do 4 dni po dajanju zdravila. Simptomi običajno trajajo dva do štiri dni in izzvenijo sami ali po uporabi preprostih analgetikov.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Kompleks železa(III) z derizomaltozo v zdravilu Monofer ima nizko raven toksičnosti. Bolniki zdravilo dobro prenašajo in obstaja minimalno tveganje nenamernega prevelikega odmerjanja.

Preveliko odmerjanje lahko vodi v kopičenje železa v območjih shranjevanja zalog železa, kar se lahko odraža kot hemosideroza. Spremljanje parametrov železa, kot je serumski feritin, lahko pomagajo pri odkrivanju kopičenja železa. Uporabimo lahko podporne ukrepe, kot so kelatni reagenti.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z železom za parenteralno uporabo, ATC oznaka: B03AC

Zdravilo Monofer raztopina za injiciranje je koloid z močno vezanim železom v sferoidnih delcih kompleksa železo-ogljikov hidrat.

Zdravilo Monofer vsebuje železo v kompleksu, ki omogoča nadzorovano in postopno sproščanje biorazpoložljivega železa, ki potuje do beljakovin, ki vežejo železo, z nizkim tveganjem prostega železa.

Vsak delec je sestavljen iz strukture železovih(III) atomov in derizomaltoze s povprečno molekulsko maso 1000 Da in ozko porazdelitvijo molekulske mase, ki je skoraj brez mono- in disaharidov.

Ime po INN: Kompleks železa(III) z derizomaltozo (znan tudi kot železov(III) izomaltozid 1000).

Tvorba kelatov železa(III) z ogljikovim hidratom daje delcem obliko, ki je podobna feritinu, ki naj bi varoval pred toksičnostjo nevezanega anorganskega železa(III).

Železo je na voljo v neionski vodotopni obliki v vodni razopini s pH med 5,0 in 7,0.

Dokaz o odzivnosti na zdravljenje je vidno že v nekaj dneh od uporabe zdravila Monofer kot povišanje števila retikulocitov. Zaradi postopnega sproščanja biorazpoložljivega železa doseže serumski feritin najvišjo vrednost v nekaj dneh od intravenskega injiciranja zdravila Monofer in se čez nekaj tednov počasi povrne v osnovne vrednosti.

Klinična učinkovitost

Učinkovitost zdravila Monofer je bila preskušana na različnih terapevtskih področjih, ki potrebujejo intravensko injiciranje železa za izboljšanje pomanjkanja železa v telesu. Glavni preskusi so bolj podrobno opisani v nadaljevanju.

Anemija zaradi pomanjkanja železa izven kronične bolezni ledvic (KBL, CKD – Chronic Kidney Disease)

Klinično preskušanje P-Monofer-IDA-01 je bilo odprto, primerjalno, randomizirano, multicentrično, neinferiorno preskušanje, izvedeno pri 511 bolnikih z anemijo zaradi pomanjkanja železa (*IDA - Iron deficiency anemia*) v naključno dodeljenem razmerju 2:1, kjer so bolniki prejeli bodisi zdravilo Monofer ali železovo saharozo. 90 % bolnikov, zajetih v preskušanje, je bilo žensk. Odmerjanje zdravila Monofer je potekalo po poenostavljeni tabeli, kot je opisano v poglavju 4.2. Odmerjanje železove saharoze je bilo izračunano po Ganzonijevi formuli in dano v obliki infuzij v odmerku 200 mg. Prvotni končni cilj študije je predstavljal delež bolnikov s povečanjem koncentracije Hb ≥ 2 g/dl, od začetka zdravljenja, pa do katerega koli tedna v obdobju med 1 in 5 tednom. Bistveno več bolnikov, ki so prejeli zdravilo Monofer, je dosegel prvotni končni cilj, tj. 68,5 % bolnikov, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli železovo saharozo, tj. 51,6 % (FAS, $p < 0,0001$).

Klinično preskušanje P-Monofer-IDA-03 je bilo odprto, primerjalno, randomizirano, multicentrično preskušanje, izvedeno pri 1512 bolnikih z anemijo zaradi pomanjkanja železa (*IDA - Iron deficiency anemia*) v naključno dodeljenem razmerju 2:1, na bolnikih, ki so prejeli bodisi zdravilo Monofer 1000 mg v infuziji več kot 20 minut (1009 preiskovancev) bodisi železovo saharozo z intravenskimi injekcijami v večkratnih odmerkih po 200 mg do skupnega odmerka 1000 mg (503 preiskovancev). Prvotni končni cilj učinkovitosti je bila sprememba od začetka zdravljenja pa do 8. tedna v Hb za 2,49 g / dL v skupini, ki je prejela Monofer in za 2,49 g / dL v skupini, ki je prejela železovo saharozo. Ocenjena razlika v zdravljenju [95% CI] železovega izomaltozida - železove saharoze je bila 0,00 g / dL [-0,13; 0,13]. Ugotovljena je bila neinferiornost, ker je bila spodnja meja 95-odstotne vrednosti razlike v zdravljenju nad -0,5 g / dL. Za prvotni končni cilj varnosti so bile s strani komisije za odločanje odločene in potrjene skupno tri resne ali hude preobčutljivostne reakcije pri 989 preiskovancih (0,3%) v skupini, ki je prejela železov izomaltozid. 95% CI je bil [0,06%; 0,88%], zgornja meja pa je bila <3%, tako je bil primarni varnostni cilj ocenjen kot izpolnjen. V skupini, ki je prejela železovo saharozo so se pri 2 zdravljenih preiskovancih pojavile resne ali hude preobčutljivostne reakcije v skupini 494 preiskovancev (0,4 %), ki jih je določila in potrdila komisija za odločanje. Razlika v tveganju med železovim izomaltozidom in železovo saharozo je bila ocenjena na -0,10% [95% CI: -0,91; 0,71].

Nefrologija

Kronična ledvična bolezen, ki ne zahteva zdravljenja z dializo

Klinično preskušanje P-Monofer-CKD-02 je bilo odprto, primerjalno, randomizirano, multicentrično, neinferiorno preskušanje, izvedeno pri 351 bolnikih s kronično boleznijo ledvic (*CKD - Chronic Kidney Disease*), ki niso bili odvisni od zdravljenja z dializo, v naključno dodeljenem razmerju 2:1, kjer so bolniki prejeli bodisi zdravilo Monofer ali peroralno železov sulfat, ki so ga prejeli v obliki elementarnega železa v odmerku 100 mg dvakrat na dan (odmerek 200 mg na dan), 8 tednov. Bolniki v skupini, ki so prejeli zdravilo Monofer, so naključno prejeli bodisi infuzijo v enkratnem odmerku 1000 mg ali v obliki bolusnih injekcij v odmerku 500 mg. Zdravilo Monofer je bilo neinferiorno peroralno uporabljenemu železu v 4. tednu

($p < 0,001$), poleg tega je tudi vzdrževalo večje povečanje koncentracije Hb v primerjavi s peroralno uporabljenim železom od 3. tedna pa do konca preskusa v 8. tednu ($p = 0,009$ v 3. tednu).

Klinično preskušanje P-Monofer-CKD-04 je bilo odprto, primerjalno, randomizirano, multicentrično preskušanje, izvedeno pri 1538 bolnikih z anemijo zaradi pomanjkanja železa s kronično boleznijo ledvic (CKD - *Chronic Kidney Disease*), ki niso bili odvisni od zdravljenja z dializo, v naključno dodeljenem razmerju 2:1, kjer so bolniki prejeli bodisi zdravilo Monofer 1000 mg več kot 20 minut (1027 preiskovancev) bodisi železovo saharozo z intravenskimi injekcijami v večkratnih odmerkih po 200 mg do skupnega odmerka 1000 mg (511 preiskovancev). Za prvotni končni cilj učinkovitosti je bila vzeta sprememba od začetka zdravljenja do 8. tedna v spremembi Hb za 1,22 g / dL v skupini, ki je prejela Monofer in 1,14 g / dL v skupini, ki je prejela železovo saharozo. Ocenjena razlika v zdravljenju je bila 0,08 g / dL [95% CI: -0,06; 0,23]. Ugotovljena je bila neinferiornost, ker je bila spodnja meja 95% CI nad -0,5 g / dL. Za prvotni končni cilj varnosti je komisija za odločanje odločila in potrdila 3 resne ali hude preobčutljivostne reakcije pri 1019 preiskovancih (0,3%), v skupini, ki je prejela železov izomaltozid. 95% CI je bil [0,06%; 0,86%], zgornja meja pa je bila <3%, tako je bil primarni varnostni cilj ocenjen kot izpolnjen. Nobenih resnih ali hudih preobčutljivostnih reakcij ni komisija za odločanje obravnavala in potrdila v skupini, ki je prejela železovo saharozo. Razlika v tveganju med železovim izomaltozidom in železovo saharozo je bila ocenjena na 0,29% [95% IZ: -0,19; 0,77].

Kronična ledvična bolezen, ki zahteva zdravljenje s hemodializo

Klinično preskušanje P-Monofer-CKD-03 je bilo odprto, primerjalno, randomizirano, multicentrično, neinferiorno preskušanje, izvedeno pri 351 bolnikih, ki so prejeli hemodializo, v naključno dodeljenem razmerju 2:1, kjer so bolniki prejeli bodisi zdravilo Monofer ali železovo saharozo. Bolnikom so naključno dodelili injiciranje 500 mg v enkratnem odmerku ali prejetje 500 mg v deljenih odmerkih zdravila Monofer ali prejetje 500 mg železove saharoze v razdeljenih večkratnih odmerkih. Učinkovitost obeh zdravljenj je bila podobna pri več kot 82 % bolnikov s koncentracijo Hb v ciljnem območju (neinferiornost, $p = 0,01$).

Onkologija

Anemija, povezana z rakom

Klinično preskušanje P-Monofer-CIA-01 je bilo odprto, primerjalno, randomizirano, multicentrično, neinferiorno preskušanje, izvedeno pri 350 bolnikih z rakom povezano anemijo, v naključno dodeljenem razmerju 2:1, kjer so bolniki prejeli bodisi zdravilo Monofer ali železov sulfat peroralno, ki so ga prejeli v odmerku 100 mg elementarnega železa dvakrat na dan (odmerek 200 mg na dan) 12 tednov. Bolniki v skupini, ki so prejeli zdravilo Monofer, so naključno prejeli bodisi infuzijo z največ 1000 mg v enkratnem odmerku v 15 minutah ali v obliki bolusnih injekcij v odmerku 500 mg v 2 minutah. Prvotni končni cilj študije je bila sprememba koncentracij Hb od začetka zdravljenja pa do 4. tedna. Zdravilo Monofer je bilo neinferiorno peroralno danemu železu v 4. tednu ($p < 0,001$), opazili so tudi hitrejši začetek odziva Hb pri infundiranju zdravila Monofer.

Gastroenterologija

Kronična vnetna črevesna bolezen

Klinično preskušanje P-Monofer-IBD-01 je bilo odprto, primerjalno, randomizirano, multicentrično, neinferiorno preskušanje, izvedeno pri 338 bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo (IBD - *Inflammatory bowel disease*) v naključno dodeljenem razmerju 2: 1, kjer so bolniki prejeli bodisi zdravilo Monofer ali železov sulfat, ki so ga prejeli peroralno v obliki 100 mg elementarnega železa dvakrat na dan, 8 tednov (odmerek 200 mg na dan). Bolniki v skupini, ki so prejeli zdravilo Monofer, so naključno prejeli bodisi infuzijo z največ 1000 mg v enkratnem odmerku v 15 minutah ali v obliki bolusnih injekcij v odmerku 500 mg v 2 minutah. Prilagojena Ganzonijeva formula je bila uporabljena za izračun potrebe intravensko danega železa s ciljno koncentracijo Hb 13 g/dl, kar je privedlo do povprečnega odmerka železa v višini 884 mg elementnega železa, v primerjavi z 200 mg odmerkom peroralno uporabljenega železovega sulfata enkrat na dan, 8 tednov (skupno 11.200 mg peroralno uporabljenega elementarnega železa). Prvotni končni cilj študije je bila sprememba koncentracije Hb od začetka zdravljenja pa do 8. tedna. Bolniki so imeli blago do zmerno obliko bolezni. Neinferiornost v spremembi koncentracije Hb do 8. tedna ni bilo mogoče dokazati. Razmerje med odmerkom in odzivom nanj, ki so ga opazili pri zdravilu Monofer, kaže, da je dejanska potreba po železu pri intravensko uporabljenem železu podcenjena po prilagojeni Ganzonijevi formuli. Pri bolnikih, ki so

prejemali odmerek >1000 mg zdravila Monofer, se je 93 % bolnikov odzvalo na terapijo (povečanje koncentracije Hb za ≥ 2 g/dl).

Zdravstveno varstvo žensk

Poporodno obdobje

Klinično preskušanje P-Monofer-PP-01 je bila odprto, primerjalno, randomizirano, enocentrično, preskušanje, izvedeno pri 200 zdravih ženskah s krvavitvijo po porodu (PPH), ki je presežala 700 ml in ≤ 1000 ml krvi ali PPH >1000 ml in Hb >6,5 g/dl po več kot 12 urah po porodu. Ženske so bile naključno razdeljene v razmerju 1:1, kjer so prejemale bodisi enkratni odmerek 1200 mg zdravila Monofer ali ustaljeno medicinsko oskrbo. Primarni končni cilj študije je bila skupna sprememba v fizični utrujenosti v 12 tednih po porodu. Razlika v skupni spremembi fizične utrujenosti v 12 tednih po porodu je bila -0,97 (p = 0,006), v korist zdravila Monofer.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Zdravilo Monofer vsebuje železo močno vezano v kompleksu, ki omogoča nadzorovano in postopno sproščanje biorazpoložljivega železa, ki potuje do beljakovin, ki vežejo železo, z nizkim tveganjem toksičnosti prostega železa. Po uporabi zdravila Monofer v enkratnem odmerku od 100 mg do 1000 mg železa v farmakokinetičnih študijah, se je injicirano ali infundirano železo izločilo iz plazme, njegova končna razpolovna doba je bila od 1 do 4 dni. Izločanje železa skozi ledvice je bilo zanemarljivo.

Po intravenski injekciji, kompleks železa(III) z derizomaltozo hitro prevzamejo celice v retikuloendotelnem sistemu (RES), zlasti v jetrih in vranici, od koder se železo postopno sprošča.

Krožeče železo se odstrani iz plazme s celicami retikuloendotelnega sistema, ki železov kompleks razgradijo na njegove sestavine: železo in derizomaltozo. Železo se nemudoma veže na razpoložljive enote beljakovin in tvori hemosiderin ali feritin, fiziološke oblike zaloga železa, ali se v manjšem obsegu veže na transportno molekulo transferin. Tako železo, ki je podvrženo fiziološkemu nadzoru, obnovi hemoglobin in zapolni izčrpane zaloge železa.

Železo iz telesa stežka izločimo in njegovo nalaganje je lahko toksično. Zaradi velikosti kompleksa se zdravilo Monofer ne izloča skozi ledvice. Manjše količine železa se izločijo v urinu in blatu.

Derizomaltoza se bodisi presnovi ali izloči.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Poročali so, da so železovi kompleksi teratogeni in embriocidni pri neslabokrvnih brejih živalih, ki so prejele visok enkratni odmerek nad 125 mg železa/kg telesne mase. Najvišji priporočeni odmerek v klinični rabi je 20 mg železa/kg telesne mase.

V študiji o učinku zdravila Monofer na plodnost pri podganah niso odkrili učinka na plodnost pri samicah ali sposobnost razmnoževanja pri samcih in spermatogene parametre ob uporabi testirane višine odmerka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti ampul pakiranih za prodajo:

3 leta.

Rok uporabnosti vial pakiranih za prodajo:

3 leta.

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika (nerazredčen):

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj porabiti, razen če način odprtja ne prepreči tveganja mikrobne kontaminacije.

Če zdravila ne uporabimo takoj, sta način in čas shranjevanja v času uporabe odgovornost uporabnika.

Rok uporabnosti po redčenju z 9 mg/ml (0,9 %) sterilno raztopino natrijevega klorida:

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj porabiti.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Zdravila ni treba hraniti pod posebnimi pogoji.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju raztopine glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklena ampula tipa 1.

Velikosti pakiranj: 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.

Steklena viala tipa 1 z zamaškom iz klorobutilne gume in zaporko iz aluminija.

Velikosti pakiranj: 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.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba vial/ampule vizualno pregledati zaradi usedlin in poškodb. Uporabljati smemo le tiste vial/ampule, ki ne vsebujejo usedlin, in v katerih je homogena raztopina.

Zdravilo Monofer je namenjeno le za enkratno uporabo. Kakršno koli neuporabljeno količino zdravila zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Monofer lahko mešamo le z 9 mg/ml (0,9 %) sterilno raztopino natrijevega klorida. Ni dovoljeno uporabiti katere koli druge razredčene raztopine za intravensko uporabo. Ni dovoljeno dodati katere koli druge učinkovine. Za navodila o redčenju glejte poglavje 4.2.

Pred uporabo je treba rekonstituirano raztopino za injiciranje vizualno pregledati. Uporabite le bistre raztopine brez usedlin.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Danska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/18/02461/001-019

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 21.06.2018
Datum zadnjega podaljšanja: 13.06.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28. 3. 2025