

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Monover 100 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden mililitr roztworu zawiera 100 mg żelaza w postaci żelaza(III) izomaltozydu 1000 (*Iron(III) isomaltoside 1000*) (*Ferri(III) isomaltosidum 1000*).

Fiolka/ampułka 1 ml zawiera 100 mg żelaza w postaci żelaza(III) izomaltozydu 1000 (*Ferri(III) isomaltosidum 1000*).

Fiolka/ampułka 2 ml zawiera 200 mg żelaza w postaci żelaza(III) izomaltozydu 1000 (*Ferri(III) isomaltosidum 1000*).

Fiolka/ampułka 5 ml zawiera 500 mg żelaza w postaci żelaza(III) izomaltozydu 1000 (*Ferri(III) isomaltosidum 1000*).

Fiolka/ampułka 10 ml zawiera 1000 mg żelaza w postaci żelaza(III) izomaltozydu 1000 (*Ferri(III) isomaltosidum 1000*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji. Ciemnobrązowy nieprzeźroczysty roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Monover jest wskazany do leczenia niedoboru żelaza w następujących warunkach:

- gdy doustne preparaty żelaza są nieskuteczne lub nie można ich użyć;
- gdy istnieje kliniczna potrzeba szybkiego dostarczenia żelaza.

Diagnoza musi opierać się na testach laboratoryjnych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Należy uważnie monitorować pacjentów w celu wykrycia przedmiotowych i podmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości w trakcie oraz po podaniu produktu leczniczego Monover. Produkt Monover można podać jedynie pod warunkiem niezwłocznej dostępności personelu przeszkolonego w rozpoznawaniu i leczeniu reakcji anafilaktycznych, w warunkach z pełną dostępnością sprzętu do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować przynajmniej przez 30 minut po każdym podaniu produktu Monover (patrz punkt 4.4).

Każde dożylnie podanie żelaza wiąże się z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości. W celu zminimalizowania ryzyka należy ograniczyć liczbę poszczególnych dożylnych podań żelaza.

Dawkowanie

Dawkowanie produktu leczniczego Monover opiera się na podejściu etapowym: [krok 1] ocena zapotrzebowania na żelazo i [krok 2] obliczenie i podanie dawki / dawek żelaza. Powyższe kroki można powtórzyć po ocenie uzupełnienia żelaza [krok 3].

Krok 1: Ocena zapotrzebowania na żelazo:

Zapotrzebowanie na żelazo można określić za pomocą uproszczonej tabeli (I) oraz równania Ganzoniego (II), zamieszczonych niżej.

Zapotrzebowanie na żelazo wyrażane jest jako żelazo pierwiastkowe.

I Tabela uproszczona

Tabela 1: Tabela uproszczona

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Pacjenci o masie ciała poniżej 50 kg	Pacjenci o masie ciała od 50 kg do 70 kg	Pacjenci o masie ciała 70 kg i powyżej
≥10	≥6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

II Równanie Ganzoniego

Tabela 2: Równanie Ganzoniego

Zapotrzebowanie na żelazo [mg żelaza]	= masa ciała ^(A) x (docelowa Hb ^(D) – rzeczywista Hb) ^(B) x 2,4 + żelazo do odtworzenia zapasów ^(C) [kg]	[g/dl]	[mg żelaza]
--	---	--------	-------------

- (A) Zaleca się użycie idealnej masy ciała w przypadku pacjenta otyłego lub przedciążowej masy ciała w przypadku kobiet w ciąży. Dla wszystkich innych pacjentów należy użyć rzeczywistej masy ciała. Idealną masę ciała można wyliczyć na wiele sposobów, np. przy użyciu wskaźnika BMI 25, tj. idealna masa ciała = 25 x (wzrost w m)²
- (B) Aby zamienić Hb [mM] na Hb [g/dl] należy pomnożyć Hb [mM] x 1,61145
- (C) Dla osoby o masie ciała powyżej 35 kg, zapasy żelaza wynoszą 500 mg lub więcej. Zapasy żelaza na poziomie 500 mg stanowią najniższy limit normy dla drobnych kobiet. Niektóre wytyczne zalecają 10–15 mg żelaza/kg masy ciała.
- (D) Założona wartość docelowego poziomu hemoglobiny we wzorze Ganzoniego wynosi 15 g/dl. W przypadkach szczególnych, np. ciąży, należy rozważyć użycie niższej wartości docelowego poziomu hemoglobiny

III Stałe zapotrzebowanie na żelazo

Należy podawać pacjentowi stałą dawkę żelaza 1000 mg, a następnie oceniać dalsze zapotrzebowanie zgodnie z wytycznymi w części „Krok 3: Ocena uzupełnienia żelaza”. W przypadku pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg do wyliczenia zapotrzebowania na żelazo należy zastosować uproszczony wzór Ganzoniego.

Krok 2: Wyliczenie i podawanie maksymalnej indywidualnej dawki żelaza:

Na podstawie oszacowanego powyżej zapotrzebowania na żelazo, produkt leczniczy Monover należy podawać uwzględniając co następuje:

Całkowita tygodniowa dawka nie może przekraczać 20 mg żelaza /kg masy ciała.
 Pojedyncza infuzja produktu Monover nie może przekraczać 20 mg żelaza /kg masy ciała.
 Pojedyncze dożylnie podanie (bolus) produktu Monover nie może przekraczać 500 mg żelaza.

Krok 3: Ocena uzupełnienia żelaza:

Ponowna ocena, w tym badania laboratoryjne krwi, powinna zostać przeprowadzona przez lekarza na podstawie indywidualnego stanu pacjenta. W celu oceny efektu leczenia dożylnego żelazem, należy ponownie ocenić stężenie Hb nie wcześniej niż 4 tygodnie po ostatnim podaniu produktu Monover, uwzględniając odpowiedni czas na erytropoezę i wbudowanie żelaza. W przypadku, gdy pacjent wymaga dalszego uzupełniania żelaza, należy ponownie obliczyć zapotrzebowanie na żelazo.

Dzieci i dorośli:

Nie zaleca się stosowania produktu Monover u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat, z uwagi na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

Sposób podawania:

Monover należy podawać drogą dożylną za pomocą wstrzyknięć lub wlewów.

Monover nie powinien być podawany równocześnie z doustnymi preparatami żelaza, ponieważ wchłanianie żelaza podawanego doustnie może ulec zmniejszeniu (patrz punkt 4.5).

Dożylna iniekcja bolusowa:

Monover można podawać jako dożylną iniekcję bolusową w dawce do 500 mg do trzech razy w tygodniu, z szybkością podawania do 250 mg żelaza na minutę. Może być podawany bez rozcieńczenia lub można go rozcieńczyć w ilości maksymalnie 20 ml jałowego roztworu chlorku sodu o stężeniu 0,9%.

Tabela 3: Prędkość podawania w przypadku dożylnych wstrzyknięć w bolusie

Objętość roztworu Monover	Odpowiadająca dawka żelaza	Prędkość podawania/minimalny czas podania	Częstość
≤5 ml	≤500 mg	250 mg żelaza/minutę	1-3 razy w tygodniu

Wlew dożylny:

Wymagana dawka żelaza może być podana w pojedynczej infuzji leku Monover w dawce do 20 mg żelaza/kg masy ciała lub w cotygodniowych wlewach do czasu uzyskania dawki wymaganej.

Jeśli wymagana dawka żelaza przekracza 20 mg żelaza/kg masy ciała, dawkę należy podzielić na dwie dawki podawane z przynajmniej tygodniową przerwą. Zaleca się, o ile to możliwe podanie w pierwszej dawce 20 mg żelaza/kg masy ciała. W zależności od oceny klinicznej, drugie podanie powinno być poprzedzone uzupełniającym badaniem laboratoryjnym.

Tabela 4: Prędkość podawania we wlewie dożylnym

Dawka żelaza	Minimalny czas podawania
≤1000 mg	Ponad 15 minut
>1000 mg	30 minut lub dłużej

Monover należy podawać bez rozcieńczenia lub po rozcieńczeniu jałowym roztworem chlorku sodu 0,9%. Ze względu na stabilność, produktu Monover nie należy rozcieńczać do stężeń poniżej 1 mg żelaza /ml (nie wliczając objętości roztworu izomaltozydu żelaza) i nigdy nie rozcieńczać w objętości powyżej 500 ml. Patrz także punkt 6.6.

Wstrzyknięcie do dializatora:

Monover można podawać podczas zabiegu hemodializy bezpośrednio do ramienia żylnego dializatora, z użyciem takiej samej procedury jak opisano dla dożylniej iniekcji bolusowej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną, na produkt leczniczy Monover lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Rozpoznana poważna nadwrażliwość na inne podawane pozajelitowo preparaty żelaza.
- Niedokrwistość nie spowodowana niedoborem żelaza (np. niedokrwistość hemolityczna).
- Przeciążenie żelazem lub zaburzenia w wykorzystywaniu żelaza (np. hemochromatoza, hemosyderoza).
- Niewyrównana choroba wątroby.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparaty żelaza podawane pozajelitowo mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie i potencjalnie prowadzące do zgonu reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne. Reakcje nadwrażliwości były także zgłaszane po pozajelitowym podaniu kompleksów zawierających żelazo w dawkach, po których wcześniej nie występowały zdarzenia niepożądane. Zgłaszano także reakcje nadwrażliwości, w wyniku których rozwinął się zespół Kounisa (skurcz tętnicy wieńcowej w wyniku ostrej reakcji alergicznej, mogący prowadzić do zawału mięśnia sercowego, patrz punkt 4.8).

Ryzyko to jest większe w przypadku pacjentów z rozpoznanymi alergiami, w tym alergiami na leki, włącznie z pacjentami z wywiadem wskazującym na występowanie ciężkiej astmy, wyprysku lub innej alergii atopowej.

Istnieje również podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na podawane pozajelitowo kompleksy zawierające żelazo w przypadku podawania ich pacjentom z chorobami immunologicznymi lub zapalnymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów).

Produkt leczniczy Monover należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym wstrzyknięciu produktu leczniczego Monover. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub objawów nietolerancji w trakcie podawania leku leczenie należy natychmiast przerwać. Dostępne musi być wyposażenie do resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz sprzęt do leczenia ostrych reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych, w tym roztwór adrenaliny do wstrzykiwań o stężeniu 1:1000. W razie potrzeby należy zastosować również dodatkowe leczenie środkami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, żelazo można podawać pozajelitowo wyłącznie po przeprowadzeniu dokładnej oceny stosunku korzyści do ryzyka. Pozajelitowego podawania żelaza należy unikać u pacjentów z zaburzeniami parametrów wątrobowych [aminotransferaza alaninowa i (lub) aminotransferaza asparaginianowa > 3-krotnie przekraczające górną granicę normy], gdzie przeciążenie żelazem jest czynnikiem wyzwalającym, w szczególności porfirię późną skórną (ang.: *Porphyria Cutanea Tarda*, PCT). Aby uniknąć przeciążenia żelazem zaleca się dokładne monitorowanie jego stężenia.

Pozajelitowe podawanie żelaza należy stosować ostrożnie w przypadku ostrych lub przewlekłych infekcji.

Monover nie powinien być stosowany u pacjentów z trwającą bakteremią.

W przypadku zbyt szybkiej iniekcji dożylnych mogą wystąpić epizody obniżenia ciśnienia.

Należy zachować ostrożność, aby uniknąć wypływu okołozylowego podczas podawania leku Monover. Wypływ okołozylowy produktu Monover w miejscu wstrzyknięcia może prowadzić do podrażnienia skóry oraz potencjalnie długotrwałego brązowego zabarwienia w miejscu wstrzyknięcia. W przypadku wypływu okołozylowego należy natychmiast przerwać podawanie produktu Monover.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jak w przypadku wszystkich preparatów żelaza podawanych pozajelitowo, wchłanianie żelaza podawanego równocześnie doustnie jest zmniejszone.

Zgłaszano, że duże pozajelitowe dawki żelaza (5 ml lub więcej) powodowały brązowe zabarwienie surowicy w próbce krwi pobranej cztery godziny po podaniu.

Żelazo podawane pozajelitowo może być przyczyną fałszywie podwyższonej wartości bilirubiny i fałszywie obniżonej wartości stężenia wapnia w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Monover u kobiet w okresie ciąży. Przed zastosowaniem leku w okresie ciąży konieczne jest wnikliwe rozważenie bilansu korzyści i zagrożeń. Nie należy stosować produktu Monover w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne.

Niedokrwistość wywołaną niedoborem żelaza występującą w pierwszym trymestrze ciąży można leczyć podawanymi doustnie preparatami żelaza. Leczenie za pomocą produktu leczniczego Monover należy ograniczyć do drugiego lub trzeciego trymestru, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Po zastosowaniu pozajelitowych produktów żelaza może wystąpić bradykardia płodu. Jest ona zwykle przemijająca i wynika z reakcji nadwrażliwości u matki. Podczas dożylnego podawania pozajelitowych produktów żelaza kobietom w ciąży należy uważnie obserwować nienarodzone dziecko.

Karmienie piersią

Badanie kliniczne wykazało, że przenikanie żelaza z produktu leczniczego Monover do mleka ludzkiego było bardzo niewielkie. Dawki terapeutyczne leku Monover nie powinny wywierać jakiegokolwiek wpływu na noworodka lub niemowlę.

Płodność

Brak jest danych na temat wpływu leku Monover na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach Monover nie wykazywał wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W tabeli przedstawiono niepożądane działania leku (NDL) zgłoszone w trakcie leczenia produktem Monover w badaniach klinicznych oraz na podstawie obserwacji po dopuszczeniu leku do obrotu.

W przypadku podawania pozajelitowych preparatów żelaza mogą wystąpić ostre, ciężkie reakcje nadwrażliwości. Zazwyczaj występują one w ciągu pierwszych kilku minut podania i ogólnie charakteryzują się nagłym pojawieniem się trudności w oddychaniu i (lub) zapaści sercowo-naczyniowej; zgłaszano przypadki zgonów. Mogą również wystąpić inne, łżejsze objawy natychmiastowej nadwrażliwości, takie jak pokrzywka i świąd.

W przypadku podawania pozajelitowych preparatów żelaza kobietom w ciąży, może wystąpić powiązana bradykardia płodu.

U pacjentów leczonych żelazem dożylnym, niezbyt często może wystąpić reakcja Fishbane'a charakteryzująca się zaczerwienieniem twarzy, ostrym bólem w klatce piersiowej i (lub) bólem pleców oraz uciskiem, czasami z towarzyszącą dusznością. Może to przypominać wczesne objawy reakcji rzekomoanafilaktycznej lub anafilaktycznej. Należy wówczas przerwać wlew i ocenić stan pacjenta. Te objawy ustępują wkrótce po zaprzestaniu podawania żelaza. Zazwyczaj nie pojawiają się one ponownie, jeśli podawanie zostanie wznowione z mniejszą szybkością infuzji.

Po wprowadzeniu do obrotu opisywano również odległe przebarwienia skóry w następstwie dożylnego podania żelaza.

Niepożądane działania leku obserwowane w trakcie badań klinicznych oraz w okresie po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość, w tym ciężkie reakcje	Reakcje rzekomoanafilaktyczne/ anafilaktyczne	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niewyraźne widzenie, utrata przytomności, zawroty głowy, zmęczenie	Dysfonia, napady padaczkowe, drżenie, zmieniony stan umysłowy	
Zaburzenia serca		Tachykardia	Arytmia	Zespół Kounisa
Zaburzenia naczyniowe		Niedociśnienie, nadciśnienie		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Ból w klatce piersiowej, duszności, skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Ból brzucha, wymioty, niestrawność, zaparcia, biegunka		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka	Świąd, pokrzywka, wysypka, zaczerwienienie,	Obrzęk naczynioruchowy	przebarwienia skóry w odległych miejscach

		potliwość, zapalenie skóry		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipofosfatemia		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból pleców, bóle mięśniowe, bóle stawowe, skurcze mięśni		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia*	Gorączka, dreszcze, infekcja, miejscowe zapalenie żył, złuszczenie się skóry	Złe samopoczucie, objawy grypopodobne**	
Badania diagnostyczne		Podwyższone enzymy wątrobowe		

* Obejmuje następujące terminy używane do opisu zmian w miejscu wstrzyknięcia: rumień, obrzęk, pieczenie, ból, zasinienie, odbarwienie, wynaczynienie, podrażnienie, reakcja w miejscu wstrzyknięcia.

**Objawy grypopodobne, które mogą wystąpić w ciągu kilku godzin do kilku dni.

Opis wybranych działań niepożądanych:

W przypadku podawania pozajelitowych preparatów żelaza mogą również wystąpić reakcje opóźnione, które mogą być ciężkie. Charakteryzują się one bólem stawów, bólem mięśni i czasami gorączką. Początek występuje w okresie od kilku godzin do czterech dni od podania. Objawy zazwyczaj utrzymują się przez dwa do czterech dni i ustępują samoistnie lub po podaniu prostych leków przeciwbólowych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: (+48) 22 49 21 301, faks: (+48) 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Żelaza(III) izomaltozyd 1000 w leku Monover ma małą toksyczność. Preparat jest dobrze tolerowany i ryzyko podczas przypadkowego przedawkowania jest minimalne.

Przedawkowanie może prowadzić do akumulacji żelaza w miejscach gromadzenia, co może prowadzić do hemosyderozy. W rozpoznaniu akumulacji żelaza może być pomocne monitorowanie parametrów żelaza, takich jak ferrytyna w surowicy. Można zastosować środki pomocnicze, takie jak substancje chelatujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: pozajelitowy preparat żelaza, Kod ATC: B03AC

Roztwór do wstrzykiwań Monover jest koloidem zawierającym żelazo silnie związane w sferoidalnych cząstkach żelazo-węglowodanych.

Monover zawiera żelazo w związku kompleksowym, co umożliwia kontrolowane, powolne uwalnianie biodostępnego żelaza do białek wiążących żelazo, przy małym ryzyku powstania wolnego żelaza.

Każda cząstka stanowi strukturę złożoną z atomów żelaza(III) oraz izomaltozydu o średniej masie cząsteczkowej 1000 Da oraz małym rozrzucie masy cząsteczkowej, prawie całkowicie pozbawioną mono- i disacharydów. Międzynarodowa nazwa niezastrzeżona (INN): Ferric derisomaltose.

Chelatowanie żelaza(III) węglowodanami nadaje cząstce budowę przypominającą ferrytynę, co przypuszczalnie chroni przed toksycznością niezwiązanego, nieorganicznego żelaza(III).

Żelazo jest dostępne w postaci niejonowej, rozpuszczalnej w wodzie, w roztworze wodnym o pH pomiędzy 5,0 a 7,0.

Oznaki odpowiedzi terapeutycznej są widoczne po kilku dniach podawania produktu Monover, jako wzrost ilości retikulocytów. Ze względu na powolne uwalnianie biodostępnego żelaza, ferrytyna w surowicy krwi osiąga wartości najwyższe w ciągu kilku dni po podaniu dożylną dawki produktu Monover i powoli powraca do wartości początkowej po upływie tygodni.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność produktu Monover badano w różnych obszarach terapeutycznych wymagających podania żelaza dożylnego w celu wyrównania niedoboru żelaza. Najważniejsze badania szczegółowo opisano poniżej.

Niedokrwistość wywołana niedoborem żelaza w przypadkach innych niż przewlekła choroba nerek

Badanie P-Monover-IDA-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, porównawczym, randomizowanym wieloośrodkowym badaniem typu „*non-inferiority*”, przeprowadzonym z udziałem 511 pacjentów z niedokrwistością z niedoboru żelaza (ang. *Iron Deficiency Anemia*, IDA), zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej albo Monover lub cukrzan żelaza. 90% pacjentów włączonych do badania stanowiły kobiety. Monover dawkowano zgodnie z tabelą uproszczoną opisaną w punkcie 4.2, a dawkę cukrzanu żelaza wyliczono zgodnie z równaniem Ganzoniego i podawano jako infuzję 200 mg. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów z podwyższonym stężeniem Hb ≥ 2 g/dl względem punktu wyjściowego w dowolnym czasie pomiędzy tygodniem 1 a tygodniem 5. Pierwszorzędowy punkt końcowy osiągnął wyższy odsetek pacjentów leczonych produktem Monover w porównaniu do cukrzanu żelaza, odpowiednio 68,5% vs 51,6% (FAS, $p < 0,0001$).

Badanie P-Monover-IDA-03 było prowadzonym metodą otwartej próby, porównawczym, randomizowanym wieloośrodkowym badaniem przeprowadzonym z udziałem 1512 pacjentów z IDA, zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej Monover 1000 mg we wlewie ciągłym przez 20 minut (1009 pacjentów) lub cukrzan żelaza podawany w postaci wstrzyknięć dożylnych w dawce 200 mg powtarzanych do osiągnięcia 1000 mg dawki skumulowanej (503 pacjentów). Dla współistniejącego pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności zmiana stężenia hemoglobiny z poziomu wyjściowego, wyniosła w 8. tygodniu 2,49 g/dl w grupie otrzymującej Monover i 2,49 g/dl w grupie otrzymującej cukrzan żelaza.

Oszacowana różnica [95% CI] w leczeniu izomaltozydem żelaza a cukrzaniem żelaza wyniosła 0,00 g/dl [-0,13;0,13]. Ponieważ dolna granica 95% CI dla różnych schematów leczenia była powyżej -0,5 g/dl stwierdzono tzw. „*non-inferiority*”.

Dla współlistniejącego pierwszorzędowego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa, w grupie otrzymującej izomaltozyd żelaza pojawiły się w 3 przypadkach spośród 989 pacjentów (0,3%) ciężkie lub ostre reakcje nadwrażliwości, co zostało ocenione i potwierdzone przez komitet orzekający. 95% CI [0,06;0,88%] z górną granicą < 3%, potwierdza, że główny cel bezpieczeństwa został osiągnięty. W grupie otrzymującej cukrzan żelaza pojawiły się w 2 przypadkach spośród 494 pacjentów (0,4%) ciężkie lub ostre reakcje nadwrażliwości, co zostało ocenione i potwierdzone przez komitet orzekający. Różnicę ryzyka stosowania pomiędzy izomaltozydem żelaza a cukrzaniem żelaza oszacowano na -0,10 % [95% CI: -0,91;0,71].

Nefrologia

Niezależna od dializy przewlekła choroba nerek

Badanie P-Monofer-CKD-02 było prowadzonym metodą otwartej próby, porównawczym, randomizowanym wieloośrodkowym badaniem typu „*non-inferiority*”, przeprowadzonym z udziałem 351 pacjentów z niedoborem żelaza i z niezależną od dializy (ang. *non-dialysis-dependent*, NDD) przewlekłą chorobą nerek (ang. *chronic kidney disease*, CKD), zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej albo Monover lub doustny siarczan żelaza, podawany jako 100 mg żelaza pierwiastkowego doustnie, dwa razy na dobę (200 mg na dobę) przez 8 tygodni. Pacjentów w grupie przyjmującej Monover zrandomizowano do grupy przyjmującej dawki pojedyncze 1000 mg w infuzji lub do grupy przyjmującej iniekcję bolusową w dawce 500 mg. Monover wykazał zarówno równoważność względem żelaza podawanego doustnie w tygodniu 4 ($p < 0,001$), jak również przewyższał żelazo podawane doustnie w utrzymaniu wzrostu poziomu hemoglobiny od tygodnia 3 aż do zakończenia badania w tygodniu 8 ($p = 0,009$ w tygodniu 3).

Badanie P-Monofer-CKD-04 było prowadzonym metodą otwartej próby, porównawczym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem przeprowadzonym z udziałem 1538 pacjentów z NDD-CKD oraz IDA zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej albo Monover 1000 mg we wlewie ciągłym przez 20 minut (1027 pacjentów) lub cukrzan żelaza podawany w postaci wstrzyknięć dożylnych w dawce 200 mg powtarzanych do osiągnięcia dawki skumulowanej 1000 mg (511 pacjentów). Dla współlistniejącego pierwszorzędowego punktu końcowego oceny skuteczności zmiana stężenia hemoglobiny z poziomu wyjściowego, wyniosła w 8. tygodniu 1,22 g/dl w grupie otrzymującej Monover i 1,14 g/dl w grupie otrzymującej cukrzan żelaza. Oszacowana różnica w leczeniu wyniosła 0,008 d/dl [95% CI: -0,06;0,23]. Ponieważ dolna granica 95% CI była powyżej -0,5 g/dl stwierdzono tzw. „*non-inferiority*”.

Dla współlistniejącego pierwszorzędowego punktu końcowego oceny bezpieczeństwa, w grupie otrzymującej izomaltozyd żelaza pojawiły się w 3 przypadkach spośród 1019 pacjentów (0,3%) ciężkie lub ostre reakcje nadwrażliwości, co zostało ocenione i potwierdzone przez komitet orzekający. 95% CI [0,06;0,86%] z górną granicą < 3%, potwierdza, że główny cel bezpieczeństwa został osiągnięty. W grupie otrzymującej cukrzan żelaza nie potwierdzono ciężkich lub ostrych reakcji nadwrażliwości, co zostało ocenione i potwierdzone przez komitet orzekający. Różnicę ryzyka stosowania pomiędzy izomaltozydem żelaza a cukrzaniem żelaza oszacowano na 0,29 % [95% CI: -0,19;0,77].

Zależna od hemodializy przewlekła choroba nerek

Badanie P-Monofer-CKD-03 było prowadzonym metodą otwartej próby, porównawczym, randomizowanym wieloośrodkowym badaniem typu „*non-inferiority*” przeprowadzonym z udziałem 351 pacjentów poddawanych hemodializie, zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej albo Monover lub cukrzan żelaza. Pacjentów zrandomizowano do grupy przyjmującej Monover w pojedynczej iniekcji 500 mg lub 500 mg w dawkach podzielonych albo cukrzan żelaza 500 mg w dawkach podzielonych. Obie metody leczenia wykazały podobną skuteczność u ponad 82% pacjentów przy stężeniach Hb w zakresie docelowym (równoważność $p = 0,01$).

Onkologia

Anemia związana z nowotworem

Badanie P-Monofer-CIA-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, porównawczym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniem typu „*non-inferiority*”, przeprowadzonym z udziałem 350 pacjentów z chorobą nowotworową i anemią, zrandomizowanych w stosunku 2:1 do

grupy przyjmującej albo Monover lub doustny siarczan żelaza, podawany jako 100 mg żelaza pierwiastkowego doustnie, dwa razy na dobę (200 mg na dobę) przez 12 tygodni. Pacjentów w grupie przyjmującej Monover zrandomizowano do grupy przyjmującej dawki pojedyncze max 1000 mg w infuzji w ciągu 15 minut lub do grupy przyjmującej iniekcję bolusową w dawce 500 mg w ciągu 2 minut. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana stężenia Hb od punktu wyjściowego do tygodnia 4. Monover był równorzędny względem żelaza podawanego doustnie w tygodniu 4 ($p < 0,001$) i dla infuzji produktu Monover obserwowano szybszy początek odpowiedzi mierzony stężeniem Hb.

Gastroenterologia

Nieswoiste zapalenie jelit

Badanie P-Monover-IBD-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, porównawczym, randomizowanym wieloośrodkowym badaniem typu „*non-inferiority*”, przeprowadzonym z udziałem 338 pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit (ang. *Inflammatory Bowel Disease*, IBD), zrandomizowanych w stosunku 2:1 do grupy przyjmującej albo Monover lub doustny siarczan żelaza, podawany jako 100 mg żelaza pierwiastkowego doustnie, dwa razy na dobę (200 mg na dobę) przez 8 tygodni. Pacjentów w grupie przyjmującej Monover zrandomizowano do grupy przyjmującej dawki pojedyncze max 1000 mg w infuzji w ciągu 15 minut lub do grupy przyjmującej iniekcję bolusową w dawce 500 mg w ciągu 2 minut. W celu obliczenia zapotrzebowania na żelazo dożylnie wykorzystano zmodyfikowane równanie Ganzoniego, dla docelowej Hb równej wyłącznie 13 g/dl, co dało średnią dawkę żelaza równą 884 mg żelaza pierwiastkowego w porównaniu z doustnym żelazem podawanym jako 200 mg doustnego siarczanu żelaza, raz na dobę przez 8 tygodni (ogółem 11.200 mg żelaza pierwiastkowego podawanego doustnie). Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana stężenia Hb od punktu wyjściowego do tygodnia 8. Pacjenci wykazywali aktywność choroby o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Nie można było wykazać równorzędności w zmianie poziomu Hb w okresie 8 tygodni. Zależność odpowiedzi na dawkę, którą obserwowano w przypadku produktu Monover sugeruje, że prawdziwe zapotrzebowanie na żelazo dożylnie było niedoszacowane z wykorzystaniem zmodyfikowanego równania Ganzoniego. Stopień odpowiedzi mierzony stężeniem Hb (wzrost Hb ≥ 2 g/dl) wyniósł 93% dla pacjentów przyjmujących > 1000 mg produktu Monover.

Zdrowie kobiet

Okres poporodowy

Badanie P-Monover-PP-01 było prowadzonym metodą otwartej próby, porównawczym, randomizowanym badaniem, przeprowadzonym w jednym ośrodku z udziałem 200 zdrowych kobiet, u których krwotok poporodowy przekroczył 700 ml oraz ≤ 1000 ml lub PPH > 1000 ml i Hb $> 6,5$ g/dl oceniane powyżej 12 godzin po porodzie. Kobiety zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej albo Monover w pojedynczej dawce 1200 mg lub standardową opiekę medyczną. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana całościowego zmęczenia fizycznego w ciągu 12 tygodni po porodzie. Różnica w zmianie wyniku łącznej skali fizycznego zmęczenia w ciągu 12 tygodni po porodzie wyniosła -0,97 ($p = 0,006$) na korzyść produktu Monover.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Monover zawiera żelazo w silnie związanym kompleksie, który umożliwia kontrolowane, powolne uwalnianie żelaza biodostępnego do białek wiążących żelazo, z niskim ryzykiem wystąpienia toksyczności wolnego żelaza. Po podaniu pojedynczej dawki produktu Monover wynoszącej od 100 do 1000 mg żelaza, w badaniach farmakokinetyki żelazo wstrzykiwane lub podawane w infuzji było wydalone z osocza z okresem półtrwania wynoszącym od 1 do 4 dni. Eliminacja żelaza poprzez nerki była znikoma.

Po podaniu dożylnym izomaltozyd 1000 żelaza jest bardzo szybko wychwytywany przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego (RES), zwłaszcza w wątrobie i śledzionie, skąd żelazo jest powoli uwalniane.

Krążące żelazo jest usuwane z osocza przez komórki układu siateczkowo-śródbłonkowego, które rozkładają kompleks na składniki – żelazo i izomaltozyd 1000. Żelazo jest natychmiast wiązane z

dostępnymi podjednostkami białek, tworząc hemosyderynę lub ferrytynę, fizjologiczne formy zapasów żelaza lub w mniejszym stopniu z cząsteczką transportową – transferyną. W tej postaci żelazo podlega kontroli fizjologicznej i uzupełnia hemoglobinę i zubożone zapasy żelaza.

Żelazo nie jest łatwo usuwane z organizmu i jego akumulacja może być toksyczna. Z powodu dużych rozmiarów cząstek kompleksu, Monover nie jest wydalany przez nerki. Małe ilości żelaza usuwane są z moczem i kałem.

Izomaltozyd 1000 jest metabolizowany lub wydalany.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Donoszono, że kompleksy żelaza były teratogenne i embriocydalne u ciężarnych zwierząt bez niedokrwistości, przy zastosowaniu jednej dużej dawki powyżej 125 mg żelaza/kg masy ciała. Najwyższa zalecana dawka w praktyce klinicznej wynosi 20 mg żelaza/kg masy ciała.

W badaniu płodności u szczurów, którym podawano Monover, nie stwierdzono wpływu na płodność samic ani zdolność reprodukcyjną oraz parametry spermatogenezy u samców w zakresie badanych dawek.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)
Kwas solny (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami poza podanymi w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

Okres ważności ampulek w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży:
3 lata

Okres ważności fiolek w opakowaniu przeznaczonym do sprzedaży:
3 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika (bez rozcieńczenia):
Ze względów mikrobiologicznych produkt powinien zostać użyty natychmiast, chyba że sposób otwierania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego.

Jeśli nie zostanie natychmiast użyty, za czas i warunki przechowywania odpowiedzialny jest użytkownik.

Okres ważności po rozcieńczeniu jałowym roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9%:

Ze względów mikrobiologicznych produkt powinien zostać użyty natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka ze szkła typu 1.

Wielkości opakowań: 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

Fiolka ze szkła typu 1 z korkiem z gumy halobutyłowej i aluminiowym kapslem.

Wielkości opakowań: 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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem należy sprawdzić czy fiolka/ampułka nie jest uszkodzona lub czy nie znajduje się w niej osad. Można używać tylko roztworów jednorodnych, wolnych od osadu.

Monover jest przeznaczony tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Monover można mieszać tylko z jałowym roztworem chlorku sodu o stężeniu 0,9%. Nie wolno używać innych dożylnych roztworów rozcieńczających. Nie wolno dodawać innych środków leczniczych. Instrukcja rozcieńczania - patrz punkt 4.2.

Roztwór przygotowany do iniekcji powinien być sprawdzony wizualnie przed użyciem. Używać tylko przezroczystych roztworów nie zawierających osadu.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

16535

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2010.04.09

Data ostatniego przedłużenia terminu ważności pozwolenia: 2015.06.17

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

08.05.2020