

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

MONOFER 100 mg/ml šķīdums injekcijām/infūzijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 100 mg dzelzs (*Ferrum*) (dzelzs (III) derizomaltozes veidā).

Viens (1 ml) flakons/ampula satur 100 mg dzelzs (dzelzs (III) derizomaltozes veidā).

Viens (2 ml) flakons/ampula satur 200 mg dzelzs (dzelzs (III) derizomaltozes veidā).

Viens (5 ml) flakons/ampula satur 500 mg dzelzs (dzelzs (III) derizomaltozes veidā).

Viens (10 ml) flakons/ampula satur 1000 mg dzelzs (dzelzs (III) derizomaltozes veidā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām/infūzijām.

Tumši brūns, necaurspīdīgs šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Monofer ir paredzēts dzelzs deficīta ārstēšanai, šādu indikāciju gadījumā:

- ja nav iespējams izmantot iekšķīgi lietojamus dzelzi saturošus līdzekļus vai ja iekšķīgi lietotā dzelzs terapija ir neefektīva;
- nepieciešams ātri klīniski papildināt dzelzs krājumus.

Diagnozei jābūt pamatotai ar laboratoriskajiem izmeklējumiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Katras Monofer ievadīšanas laikā un pēc tam pacienti ir rūpīgi jānovēro, vai tiem nerodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomi. Monofer jāievada tikai apmācīta medicīniskā personāla klātbūtnē ar zināšanām anafilaktisku reakciju novērtēšanā un ārstēšanā un telpā, kur ir iespējams nekavējoties nodrošināt atdzīvināšanas pasākumus pilnā apjomā. Pēc katras Monofer injekcijas ievadīšanas pacients jānovēro vismaz 30 minūtes, vai nerodas nevēlamas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Katra intravenoza dzelzs ievadīšana ir saistīta ar paaugstinātas jutības reakcijas risku. Tādēļ, lai mazinātu risku, atsevišķu dzelzs intravenozu ievadīšanas reižu skaits jāsamazina līdz minimumam.

Devas

Monofer devas tiek noteiktas pakāpeniski: [1] individuāla nepieciešamā dzelzs daudzuma noteikšana un [2] dzelzs devas (-u) aprēķināšana un ievadīšana. Šīs darbības var atkārtot pēc [3] pārbaudes pēc dzelzs deficīta novēršanas.

1. darbība. Nepieciešamā dzelzs daudzuma noteikšana

Nepieciešamo dzelzs daudzumu var noteikt, izmantojot vienkāršoto tabulu (i) vai Ganzoni formulu, kas norādīta zemāk (ii).

Nepieciešamais dzelzs daudzums tiek izteikts elementārās dzelzs veidā.

i. Vienkāršota tabula

1. tabula. Vienkāršota tabula

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Pacienti ar ķermeņa masu <50 kg	Pacienti ar ķermeņa masu no 50 kg līdz <70 kg	Pacienti ar ķermeņa masu ≥70 kg
≥10	≥6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. Ganzoni formula:

2. tabula. Ganzoni formula

Dzelzs trūkums [mg iron]	=	Ķermeņa masa ^(A) [kg]	x	(Mērķa Hb ^(D) – Esošais Hb) ^(B) [g/dl]	x 2.4 + Dzelzs krājumiem nepieciešamā ^(C) [mg dzelzs]
-----------------------------	---	-------------------------------------	---	---	---

- (A) Ieteicams izmantot pacienta ideālo ķermeņa masu korpulentiem pacientiem vai ķermeņa masu pirms grūtniecības grūtniecēm. Visiem pārējiem pacientiem izmanto esošo ķermeņa masu. Ideālo ķermeņa masu var aprēķināt dažādos veidos, piem. Aprēķinot ķermeņa masas indeksu (ĶMI), tas ir – ideālo ķermeņa masu = 25 * (augums m)².
- (B) Lai izteiktu Hb [mM] kā Hb [g/dl], Hb [mM] jāreizina ar koeficientu 1,61145.
- (C) Pacientiem ar ķermeņa masu lielāku par 35 kg, dzelzs uzkrājumi ir aptuveni 500 mg. Dzelzs uzkrājuma zemākais normas limits maza auguma sievietēm ir 500 mg. Dažas vadlīnijas ierosina lietot 10 - 15 mg dzelzs/kg ķermeņa masas.
- (D) Trūkstošā Hb mērķis ir 15 g/dl Ganzoni formulā. Īpašos gadījumos, tādus kā grūtniecība, jāapsver zemāks Hb mērķa rādītājs.

iii. Nepieciešamais fiksētais dzelzs daudzums:

Tiek ievadīta fiksēta 1000 mg deva, un pacientam atkārtoti novērtē turpmāku nepieciešamību pēc dzelzs saskaņā ar “3. darbību: Pārbaude pēc dzelzs deficīta novēršanas”. Pacientiem, kas sver mazāk par 50 kg, nepieciešamā dzelzs daudzuma aprēķināšanai izmantojiet vienkāršoto tabulu vai Ganzoni formulu.

2. darbība: Maksimālās (-o) individuālās dzelzs devas (-u) aprēķināšana un ievadīšana:

Atbilstoši iepriekš noteiktajam nepieciešamā dzelzs daudzumam jāievada attiecīgā(-s) Monofer deva(-s), ņemot vērā tālāk minēto informāciju:

Kopējā deva nedēļā nedrīkst pārsniegt 20 mg / kg ķermeņa masas.

Atsevišķa Monofer infūzija nedrīkst pārsniegt 20 mg dzelzs / kg ķermeņa masas.

Atsevišķa Monofer bolus injekcija nedrīkst pārsniegt 500 mg dzelzs.

3. darbība: Pārbaudes pēc dzelzs deficīta novēršanas

Atkārtota izvērtēšana, iekļaujot asins analīzes, jāveic ārstam, pamatojoties uz konkrētā pacienta stāvokli. Lai izvērtētu intravenozās dzelzs ārstēšanas efektu, hemoglobīna līmenis ir atkārtoti jāizvērtē ne agrāk kā 4 nedēļas pēc pēdējās Monofer lietošanas reizes, lai pārietu pietiekami daudz laika eritropoēzei un dzelzs izmantošanai. Ja pacientam ir jāturpina dzelzs deficīta novēršana, nepieciešamais dzelzs daudzums jāpārreķina.

Bērni un pusaudži:

Monofer lietošana nav ieteicama bērniem un pusaudžiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, jo trūkst datu par drošumu un efektivitāti.

Ievadīšanas veids:

Monofer jāievada intravenozi injekcijas vai infūzijas veidā.

Monofer nedrīkst ievadīt vienlaicīgi ar iekšķīgiem dzelzi saturošiem līdzekļiem, jo samazināsies iekšķīgi lietotās dzelzs uzsūkšanās (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Intravenoza bolus injekcija

Monofer līdz 500 mg var ievadīt kā intravenozu bolus injekciju līdz pat trīs reizēm nedēļā, ievadīšanas ātrums – 250 mg dzelzs minūtē. To var ievadīt neatšķaidītu vai var atšķaidīt ar maksimāli 20 ml sterila 0,9 % nātrija hlorīda šķīduma.

3. tabula. Intravenozās bolus injekcijas ievadīšanas ātrums

Monofer tilpums	Līdzvērtīgā dzelzs deva	Ievadīšanas ātrums/ minimālais ievadīšanas laiks	Biežums
≤5 ml	≤500 mg	250 mg dzelzs/minūtē	1-3 reizes nedēļā

Intravenoza infūzija

Nepieciešamo kumulatīvo dzelzs devu var ievadīt Monofer infūzijas veidā vienā reizē, ievadot dzelzi līdz 20 mg/kg ķermeņa masas, vai infūzijas reizi nedēļā, kamēr tiek ievadīta nepieciešamā kumulatīvā dzelzs deva.

Ja nepieciešamais dzelzs daudzums pārsniedz 20 mg/kg ķermeņa masas, deva jāsadala divās ievadīšanas reizēs ar vismaz nedēļas intervālu. Kad tas ir iespējams, pirmajā ievadīšanas reizē ieteicamā deva ir 20 mg/kg ķermeņa masas. Atkarībā no klīniskā lēmuma otrajai ievadīšanai reizei vajadzētu sagaidīt laboratorijas testu rezultātus.

4. tabula. Intravenozās infūzijas ievadīšanas ātrums

Dzelzs deva	Minimālais ievadīšanas laiks
≤1000 mg	Ilgāk nekā 15 minūtes
>1000 mg	30 minūtes vai ilgāk

Monofer jāievada infūzijas veidā neatšķaidītā veidā vai atšķaidītā ar sterilu 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu, Stabilitātes apsvērumu dēļ Monofer nedrīkst atšķaidīt līdz koncentrācijai, kas zemāka par 1 mg dzelzs/ml (neieskaitot dzelzs derizomaltozes šķīduma tilpumu), un to nekad nedrīkst atšķaidīt vairāk kā 500 ml. Lūdzu, skatīt 6.6. apakšpunktu.

Injekcija dialīzes aparātā

Monofer var ievadīt tieši dialīzes aparāta vēnas daļā hemodialīzes laikā, izmantojot tādu pašu procedūru, kāda atrodama intravenozas bolus injekcijas metodes aprakstā.

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, Monofer vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām;
- Zināma paaugstināta jutība pret citiem parenterāli lietotiem dzelzs preparātiem;
- Anēmija, kuras cēlonis nav dzelzs deficīts (piemēram, hemolītiska anēmija);

- Dzelzs pārpalikums vai dzelzs izmantošanas traucējumi (piemēram, hemohromatoze; hemosideroze);
- Dekompensēta aknu slimība.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Parenterāli ievadīti dzelzs preparāti var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp smagas pakāpes un potenciāli letālas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas. Ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām pēc iepriekš bez komplikācijām parenterāli lietotām kompleksu dzelzs preparātu devām. Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, kas progresējušas līdz Kounis sindromam (akūtām alerģiskām koronāro artēriju spazmām, kas var izraisīt miokarda infarktu; skatīt 4.8. apakšpunktu).

Paaugstinātas jutības reakciju risks ir lielāks pacientiem ar zināmu alerģiju, ieskaitot alerģiju pret zālēm, tostarp pacientiem, kam ir bijusi smagas pakāpes astma, ekzēma vai citas atopiskas alerģijas. Lielāks paaugstinātas jutības reakciju pret parenterāli lietotiem kompleksiem dzelzs preparātiem risks ir pacientiem ar imūnsistēmas vai iekaisīgām slimībām (piemēram, sistēmisko sarkano vilkēdi, reimatoīdo artrītu).

Monofer jāievada tikai apmācīta medicīniskā personāla klātbūtnē, ar zināšanām anafilaktisku reakciju novērtēšanā un ārstēšanā, un telpā, kur ir iespējams nekavējoties nodrošināt atdzīvināšanas pasākumus pilnā apjomā. Pēc katras Monofer injekcijas ievadīšanas visi pacienti jānovēro vismaz 30 minūtes, vai nerodas nevēlamas blakusparādības. Ja ievadīšanas laikā rodas paaugstinātas jutības reakcijas vai nepanesamības pazīmes, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Jānodrošina sirdsdarbības un elpošanas reanimācijas līdzekļu un iekārtu akūtu anafilaktisku/anafilaktoīdu reakciju novēršanai, tostarp injicējama adrenalīna šķīduma attiecībā 1:1000, pieejamība. Attiecīgi jānodrošina papildu ārstēšana ar prehistamīna līdzekļiem un/vai kortikosteroīdiem

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem parenterāli lietojamus dzelzs preparātus drīkst ievadīt tikai pēc rūpīgas riska/ieguvumu attiecības izvērtēšanas. Jāizvairās no parenterālas dzelzs ievadīšanas pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (pacientiem, kam alanīnaminotransferāzes un/vai aspartātaminotransferāzes līmenis ir vairāk nekā trīsreiz augstāks par normas augšējo robežu), kad ierosinātājs faktors ir dzelzs pārslodze, īpaši hemohromatoze (*porphyria cutanea tarda, PCT*) Lai nepieļautu dzelzs pārslodzi, ieteicams stingri uzraudzīt dzelzs daudzumu organismā.

Akūtas vai hroniskas infekcijas gadījumā parenterāli ievadāmi dzelzi saturoši līdzekļi jāievada piesardzīgi.

Monofer nedrīkst ievadīt pacientiem ar esošu bakteriēmiju.

Iespējamās hipotensijas epizodes, ja intravenoza injekcija tiek veikta pārāk strauji.

Jāizsargājas no Monofer paravenozas noplūdes. Paravenoza Monofer noplūde injekcijas vietā var izraisīt ādas kairinājumu un, iespējams, ilgstošu brūnu ādas iekrāsojumu. Pēc paravenozas noplūdes Monofer ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdzīgi citiem parenterāli ievadāmiem dzelzi saturošiem līdzekļiem, vienlaicīgas lietošanas gadījumā samazinās iekšķīgi lietota dzelzs uzsūkšanās.

Ziņots, ka lielas parenterāli ievadāmas dzelzs devas (5 ml un vairāk) piešķir brūnu krāsu serumam asins paraugā, kas ņemts četras stundas pēc ievadīšanas.

Parenterāla dzelzs ievadīšana var izraisīt kļūdaini palielinātu bilirubīna līmeni serumā un kļūdaini samazinātu kalcija līmeni serumā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par lietošanu grūtniecēm no viena pētījuma, kurā 100 grūtnieces lietoja Monofer, ir ierobežoti. Šī iemesla dēļ pirms ievadīšanas grūtniecēm nepieciešama rūpīga riska/ieguvuma attiecības izvērtēšana.

Dzelzs deficīta anēmiju, kas rodas pirmajā grūtniecības trimestrī, vairumā gadījumu var ārstēt ar iekšķīgi lietojamu dzelzi. Ja tiek uzskatīts, ka Monofer terapijas ieguvums pārsniedz iespējamo risku gan grūtniecei, gan auglim, ārstēšanu ieteicams veikt otrajā un trešajā trimestrī.

Pēc parenterāli lietojamas dzelzs ievadīšanas var rasties augla bradikardija. Parasti tā ir pārejoša un rodas kā sekas mātes paaugstinātas jutības reakcijai. Vēl nedzimušais bērns ir rūpīgi jāuzrauga, ja grūtniece intravenozi saņem parenterāli lietojamu dzelzi.

Barošana ar krūti

Klīniskā pētījumā ir novērots, ka cilvēka pienā izdalās ļoti maz Monofer sastāvā esošās dzelzs. Lietojot terapeitiskas Monofer devas, nav paredzams, ka tās ietekmēs ar krūti barotus jaundzimušos vai bērnus.

Fertilitāte

Nav datu par Monofer ietekmi uz cilvēka fertilitāti. Pētījumos ar dzīvniekiem pēc Monofer lietošanas ietekme uz fertilitāti nav novērota (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēc Monofer lietošanas klīniskajos pētījumos, kā arī blakusparādības, par kurām ziņots pēc reģistrācijas, norādītas tabulā.

Parenterāli ievadot dzelzi saturošus līdzekļus, iespējamās akūtas, smagas paaugstinātas jutības reakcijas. Tās parasti attīstās pirmo ievadīšanas minūšu laikā, un tām parasti ir raksturīga pēkšņa apgrūtināta elpošana un/vai kardiovaskulārs kolaps; ziņots arī par nāves gadījumiem. Citas, mazāk smagas tūlītējas paaugstinātas jutības izpausmes ir arī retākās, un tās ir: nātrene vai nieze. Parenterāli ievadot dzelzi saturošus līdzekļus grūtniecības laikā, auglim var būt novērota bradikardija.

Intravenozi ievadot dzelzi saturošus līdzekļus, var rasties Fišbeina reakcija, (retāk) kam raksturīgs sejas pietūkums, akūtas krūšu un/vai muguras sāpes un spiedoša sajūta krūšu apvidū ar aizdusu. Tas var norādīt uz agrinām anafilaktoīdām/anafilaktiskām reakcijām. Ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc, un jāizvērtē pacienta dzīvības pazīmes. Simptomi izzūd pēc dzelzs ievadīšanas pārtraukšanas. Parasti simptomi vairs nerodas, ja ievadīšanu atjauno ar mazāku ātrumu.

Pēc reģistrācijas laikā ziņots arī par atšķirīgas ādas krāsas pārmaiņām pēc dzelzs ievadīšanas intravenozi.

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas klīniskajos pētījumos un pēc reģistrācijas.

Orgānu sistēmu klase	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Nav zināmi
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība ieskaitot smagas reakcijas	Anafilaktoīdas/a nafilaktiskās reakcijas	

Orgānu sistēmu klase	Bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes, parestēzija, garšas sajūtas traucējumi, neskaidra redze, samaņas zudums, reibonis, nogurums	Disfoniju, krampji, trīce, mentālā statusa izmaiņas	
Sirds funkcijas traucējumi		Tahikardija	Aritmija	Kounis sindroms
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Hipotensija, hipertensija		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Sāpes krūtīs, aizdusa, bronhu spazmas		
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Sāpes vēderā, vemšana, dispepsija, aizcietējums, caureja		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Izsitumi	Nieze, nātrene, pietūkums, svīšana, dermatīts	Angioedēma	Ādas krāsas izmaiņas attālināti no injekcijas vietas
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hipofosfatēmija		
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muguras sāpes, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, muskuļu spazmas		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā	Reakcijas injekcijas vietā *	Drudzis, drebuļi, infekcija, vietēja flebīta reakcija.	Slikta pašsajūta, gripai līdzīga slimība **	
Izmeklējumi		Paaugstināts aknu enzīmu līmenis		

* Ietver tādus ieteiktos terminus: eritēma injekcijas vietā, pietūkums, dedzināšanas sajūta, sāpes, hematoma, krāsas pārmaiņas, ekstravazācija, kairinājums, reakcija.

** Gripai līdzīga slimība, kuras sākums var variēt no dažām stundām līdz vairākām dienām.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Pēc parenterālas dzelzs līdzekļu ievadišanas ir iespējamās arī vēlīnas reakcijas, kas var būt smagas. Tām raksturīgas locītavu sāpes, muskuļu sāpes un dažkārt arī drudzis. Reakcijas sākas dažas stundas līdz pat četras dienas pēc zāļu ievadišanas. Simptomi parasti ilgst 2–4 dienas un izzūd spontāni vai pēc vienkāršu analgētisko līdzekļu lietošanas.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003. Tīmekļa vietne: www.zva.gov.lv.

4.9. Pārdozēšana

Dzelzs (III) derizomaltozei, kas ietilpst Monofer sastāvā, ir zema toksicitāte. Tās panesamība ir laba, un tai ir minimāls nejaušas pārdozēšanas risks.

Pārdozēšana var izraisīt dzelzs akumulāciju tā uzkrāšanās vietā, kas izpaužas kā hemosideroze. Dzelzs rādītāju, piemēram, feritīna koncentrācijas serumā, novērošana var palīdzēt atpazīt dzelzs uzkrāšanos. Var izmantot atbalsta līdzekļus, piemēram, dzelzs saistvielas.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: dzelzs, parenterāli preparāti, ATĶ kods B03AC
Monofer šķīdums injekcijām ir koloīds ar stipri saistītu dzelzi sferoīdajās dzelzs ogļhidrātu daļiņās.

Monofer satur dzelzs kompleksu, kas nodrošina lēnu biopieejamas dzelzs atbrīvošanos un saistīšanos ar proteīniem un mazu brīvo dzelzs jonu veidošanās risku.

Katra daļiņa sastāv no dzelzs (III) atomu un derizomaltozes ar vidējo molekulmasu 1000 Da un šauru molekulmasas sadalījumu, kas tikpat kā nesatur monosaharīdus un disaharīdus.

INN nosaukums: dzelzs(III) derizomaltoze (pazīstama arī kā dzelzs (III) izomaltozīda 1000).

Dzelzs (III) gredzena veidošanās ar ogļhidrātu apvalku piešķir daļiņām struktūru, kāda ir feritīnam, kas, kā tiek uzskatīts, pasargā no nesaistītā neorganiskā dzelzs (III) toksicitātes.

Pieejamā dzelzs ir nejoniskā, ūdenī šķīstošā formā ūdeni saturošos šķīdumos, kuru pH ir robežās no 5.0 – 7.0.

Terapeitisko atbildes reakciju var novērot dažu dienu laikā pēc Monofer ievadīšanas kā palielinātu retikulocītu skaitu. Biopieejamās dzelzs lēnās atbrīvošanās dēļ maksimālais feritīna līmenis serumā tiek sasniegts dažas dienas pēc intravenozas Monofer ievadīšanas, un feritīna sākotnējais līmenis atjaunojas lēni – vairāku nedēļu laikā.

Klīniskā efektivitāte

Monofer efektivitāte ir pētīta saistībā ar dažādām terapeitiskām vajadzībām, kuru dēļ nepieciešama dzelzs deficīta novēršana, i.v. ievadot dzelzs līdzekļus. Vairāk izvērstas galveno pētījumu apraksts ir tālāk.

Dzelzs deficīta izraisīta anēmija pacientiem, kam nav HNS

P-Monofer-IDA-01 bija nemaskēts randomizēts salīdzinošs daudzcentru pētījums par vismaz līdzvērtību, un tajā piedalījās 511 pacientu ar dzelzs deficīta izraisītu anēmiju (IDA). Viņi attiecībā 2:1 bija randomizēti Monofer vai dzelzs saharāta saņemšanai. 90 % iekļauto pacientu bija sievietes. Monofer devas tika noteiktas saskaņā ar iepriekš 4.2. apakšpunktā aprakstīto vienkāršoto tabulu, un dzelzs saharāta deva tika aprēķināta pēc Ganconi metodes. Ar vienu infūziju tika ievadītas 200 mg devas. Primārais mērķa kritērijs bija to pacientu daļa, kuriem 1.–5. nedēļā sākotnējais Hb līmenis jebkurā brīdī bija palielinājies par ≥ 2 g/dl. Primāro mērķa kritēriju sasniedza ievērojami vairāk ar Monofer, nevis dzelzs saharātu ārstēto pacientu daļa, t. i., 68,5 pret 51,6 % pacientu (FAS, $p < 0,0001$).

P-Monofer-IDA-03 pētījums bija atklāts, salīdzinošs, randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 1512 pacienti ar IDA, kas randomizēti 2: 1 vai nu Monofer 1000 mg saņemšanai infūzijas veidā 20 minūšu laikā (1009 subjekti), vai dzelzs saharāta saņemšanai, ievadot to kā 200 mg IV

injekciju, atkārtojot līdz kumulatīvajai devai 1000 mg (503 subjekti). Attiecībā uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju Hb izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 8. nedēļai bija 2,49 g / dL Monofer grupā un 2,49 g / dL dzelzs saharozes grupā. Dzelzs izomaltozīda - dzelzs saharozes paredzētā terapijas atšķirība [95% TI] bija 0,00 g / dL [-0,13; 0,13]. Tā kā 95% TI apakšējā robeža attiecībā uz ārstēšanas atšķirību bija virs -0,5 g / dL, tika secināts, ka nav pārākuma. Attiecībā uz primāro drošuma mērķa kritēriju kopumā no 3 terapijām nopietnas vai smagas paaugstinātas jutības reakcijas radās 989 subjektiem (0,3%), ko pieņēma un apstiprināja šķīrējtiesas komisija dzelzs izomaltozīdu grupā. 95% TI bija [0,06%; 0,88%] un, tā kā augšējā robeža bija <3%, primārais drošuma mērķa kritērijs tika uzskatīts par sasniegtu. Dzelzs saharozes 2. grupas terapijā 494 subjektiem (0,4%) šķīrējtiesas komisija atzina un apstiprināja nopietnas vai smagas paaugstinātas jutības reakcijas. Riska atšķirība starp dzelzs izomaltozīda un dzelzs saharozes grupu tika lēsta līdz -0,10% [95% TI: -0,91; 0,71].

Nefroloģija

No dialīzes neatkarīga hroniska nieru slimība

P-Monofer-CKD-02 bija nemaskēts salīdzinošs randomizēts daudzcentru pētījums par vismaz līdzvērtību. Tajā piedalījās 351 no dialīzes neatkarīgs pacients ar dzelzs deficītu un no dialīzes neatkarīgu hronisku nieru slimību (HNS). Attiecībā 2:1 randomizētie pacienti astoņu nedēļu garumā divreiz dienā saņēma 100 mg dzelzs (pa 200 mg dienā) Monofer vai perorāli lietojama dzelzs sulfāta formā. Monofer grupas pacienti bija randomizēti vienreizējas 1000 mg devas saņemšanai infūzijas veidā vai vienreizējas 500 mg devas saņemšanai bolusinjekcijas veidā. 4. nedēļā Monofer bija vismaz līdzvērtīgs perorāli lietotam dzelzs līdzeklim ($p < 0,001$), un salīdzinājumā ar perorāli lietoto dzelzs līdzekli bija pārāks, no 3. nedēļas līdz pētījuma beigām 8. nedēļā uzturot Hb līmeņa paaugstināšanos (3. nedēļā $p = 0,009$).

P-Monofer-CKD-04 pētījums bija atklāts, salīdzinošs, randomizēts, daudzcentru pētījums, kurā piedalījās 1538 NDD-CKD pacienti ar IDA, kas randomizēti 2: 1 vai nu Monofer 1000 mg saņemšanai infūzijas veidā 20 minūšu laikā (1027 subjekti) vai 200 mg dzelzs saharāta saņemšanai i/v injekcijas veidā, kas tika atkārtota līdz kumulatīvajai devai 1000 mg (511 subjekti). Attiecībā uz primāro efektivitātes mērķa kritēriju Hb izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 8. nedēļai bija 1,22 g / dL Monofer grupā un 1,14 g / dL dzelzs saharozes grupā. Monofer grupā un 1,14 g / dL dzelzs saharozes grupā. Paredzmā terapijas atšķirība bija 0,08 g / dL [95% TI: -0,06; 0,23]. Tā kā 95% TI apakšējā robeža bija virs -0,5 g / dL, tika secināts, ka nav pārākuma. Attiecībā uz primāro drošuma mērķa kritēriju kopumā no 3 terapijām nopietnas vai smagas paaugstinātas jutības reakcijas radās 1019 subjektiem (0,3%), ko pieņēma un apstiprināja šķīrējtiesas komisija dzelzs izomaltozīdu grupā. 95% TI bija [0,06%; 0,86%] un tā kā augšējā robeža bija <3%, primārais drošuma mērķa kritērijs tika uzskatīts par sasniegtu. Šķīrējtiesas komisija dzelzs saharozes grupas nekontatēja un neapstiprināja nekādas nopietnas vai smagas paaugstinātas jutības reakcijas. Riska atšķirība starp dzelzs izomaltozīdu un dzelzs saharozi tika lēsta līdz 0,29% [95% TI: -0,19; 0,77].

No hemodialīzes atkarīga hroniska nieru slimība

P-Monofer-CKD-03 bija nemaskēts randomizēts salīdzinošs daudzcentru pētījums par vismaz līdzvērtību, un tajā piedalījās 351 hemodializējams pacients ar dzelzs deficīta izraisītu anēmiju (IDA), kas attiecībā 2:1 bija randomizēti Monofer vai dzelzs saharāta saņemšanai. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu 500 mg Monofer vienas vai dalītu injekciju veidā vai 500 mg dzelzs saharāta dalītu devu veidā. Abu zāļu efektivitāte bija līdzīga, un vairāk nekā 82 % pacientu Hb līmenis bija vēlamajā diapazonā (rezultāts norāda uz vismaz līdzvērtīgu efektivitāti, $p = 0,01$).

Onkoloģija

Ar vēzi saistīta anēmija

P-Monofer-CIA-01 bija nemaskēts salīdzinošs randomizēts daudzcentru pētījums par vismaz līdzvērtību. Tajā piedalījās 350 vēža slimnieku, kam bija anēmija. Attiecībā 2:1 randomizētie pacienti 12 nedēļu garumā divreiz dienā saņēma 100 mg dzelzs (pa 200 mg dienā) Monofer vai perorāli lietojama dzelzs sulfāta formā. Monofer grupas pacienti bija randomizēti vai nu vienreizējas, ne vairāk kā 1000 mg lielas devas saņemšanai 15 minūtes ilgas infūzijas veidā, vai vienreizējas 500 mg lielas devas saņemšanai divas minūtes ilgas bolusinjekcijas veidā. Primārais mērķa kritērijs bija

Hb sākotnējās koncentrācijas pārmaiņas līdz pētījuma 4. nedēļai. 4. nedēļā Monofer bija vismaz līdzvērtīgs perorāli lietotam dzelzs preparātam ($p < 0,001$), un pēc Monofer infūzijas tika novērota straujāka Hb līmeņa atbildreakcija.

Gastroenteroloģija

Iekaisīga zarnu slimība

P-Monofer-IBD-01 bija nemaskēts salīdzinošs randomizēts daudzcentru pētījums par vismaz līdzvērtību. Tajā piedalījās 338 pacienti, kam bija iekaisīga zarnu slimība (IZS). Attiecībā 2:1 randomizētie pacienti astoņas nedēļas divreiz dienā saņēma 100 mg dzelzs (pa 200 mg dienā) Monofer vai perorāli lietojama dzelzs sulfāta formā. Monofer grupas pacienti bija randomizēti vai nu vienreizējas, ne vairāk kā 1000 mg devas saņemšanai 15 minūtes ilgas infūzijas veidā, vai vienreizējas 500 mg devas saņemšanai divas minūtes ilgas bolusinjekcijas veidā. Lai aprēķinātu i.v. ievadāmās dzelzs daudzumu, kas nepieciešams vēlamā Hb līmeņa (tikai 13 g/dl) sasniegšanai astoņu nedēļu laikā, tika izmantota modificētā Ganconi formula, un pēc tās iegūtais rezultāts bija 884 mg dzelzs salīdzinājumā ar 200 mg dzelzs sulfāta vienreiz dienā (kopā 11 200 mg dzelzs). Primārais mērķa kritērijs bija Hb sākotnējās koncentrācijas pārmaiņas līdz pētījuma 8. nedēļai. Pacientu slimības aktivitāte bija viegla vai vidēji smaga. Vismaz līdzvērtību saistībā ar Hb līmeņa pārmaiņām līdz 8. nedēļai neizdevās pierādīt. Monofer lietošanas laikā novērotā sakarība starp devas lielumu un atbildes reakciju liek uzskatīt, ka, izmantojot modificēto Ganconi formulu, patiesā nepieciešamība pēc i.v. ievadāmās dzelzs ir novērtēta par zemu. Starp > 1000 mg Monofer devas saņēmušajiem pacientiem Hb līmeņa atbildreakcijas (Hb pieaugums ≥ 2 g / dl) sastopamība bija 93 %.

Sieviešu veselība

Pēcdzemdību periods

P-Monofer-PP-01 bija nemaskēts randomizēts salīdzinošs viencentra pētījums, un tajā piedalījās 200 sievietes ar pēcdzemdību asiņošanu, kuras bija > 700 ml un ≤ 1000 ml vai PPH > 1000 ml un Hb $> 6,5$ g / dl, nosakot > 12 stundas pēc dzemdībām. Attiecībā 1:1 randomizētās sievietes saņēma vai nu vienu 1200 mg lielu Monofer devu vai standartterapiju. Primārais mērķa kritērijs bija fiziskā nespēka kopējās pārmaiņas 12 nedēļu laikā pēc dzemdībām. Fiziskā nespēka kopējo pārmaiņu atšķirība 12 nedēļu laikā pēc dzemdībām bija $-0,97$ vērtējumpunkti par labu Monofer ($p = 0,006$).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Monofer zāļu forma satur dzelzi cieši saistīta kompleksa formā, kas nodrošina kontrolētu un lēnu biopieejamā dzelzs atbrīvošanos olbaltumvielās, kas saistās ar dzelzi ar nelielu brīvā dzelzs toksicitātes iespējas risku. Farmakokinētikas pētījumos pēc vienas 100–1000 mg dzelzs devas ievadīšanas, izmantojot Monofer, injicētās vai infundētās dzelzs plazmas klīrensa pusperiods bija 1–4 dienas. Dzelzs eliminācija caur nierēm ir maznozīmīga.

Pēc intravenozas infūzijas dzelzs derizomaltoze ātri uzsūcas retikuloendoteliālās sistēmas (RES) šūnās, it īpaši aknās un liesā, no kurienes dzelzs tiek lēni atbrīvota.

Retikuloendoteliālās sistēmas šūnas atbrīvo no plazmas cirkulējošo dzelzi un sadala tās kompleksu dzelzs un derizomaltozes komponentos. Dzelzs nekavējoties savienojas ar pieejamajām olbaltumvielām, veidojot hemosiderīnu vai feritīnu -fizioloģiskās dzelzs formas, vai mazāks tās daudzums – ar transportmolekulu transferīnu. Šī dzelzs, kas ir fizioloģiskās kontroles subjekts, ir fizioloģisks hemoglobīna un samazināto dzelzs krājumu papildinājums.

Dzelzs nav tik viegli izvadāma no organisma, un tās uzkrāšanās var būt toksiska. Kompleksa apjoma dēļ Monofer neizdalās caur nierēm. Neliels dzelzs daudzums tiek izvadīts ar urīnu un izkārnījumiem.

Derizomaltoze tiek metabolizēta vai izvadīta.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Ir ziņots, ka dzelzs kompleksi ir teratogēni un embriocīdī grūsnām dzīvnieku mātītēm, kuras neslimo ar anēmiju, ja tiek lietotas lielas (vairāk kā 125 mg dzelzs uz 1 kg ķermeņa masas) vienreizējas devas. Maksimālā ieteicamā klīniski lietojamā deva ir 20 mg dzelzs/kg ķermeņa masas.

Pētījumā par Monofer ietekmi uz žurku fertilitāti neviena līmeņa devas ietekme uz sieviešu fertilitāti un vīriešu reproduktivitāti vai spermatogēnēzes parametriem nav novērota.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām,
Nātrijs hidroksīds (pH korigēšanai),
Sālsskābe (pH korigēšanai).

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

6.3. Uzglabāšanas laiks

Uzglabāšanas laiks ampulām, kas iepakotas pārdošanai:
3 gadi

Uzglabāšanas laiks flakoniem, kas iepakoti pārdošanai:
3 gadi

Uzglabāšanas laiks pēc pirmās iepakojuma atvēršanas (neatšķaidīts šķīdums):

No mikrobioloģiskā viedokļa, ja vien atvēršanas metode izslēdz mikrobioloģisku piesārņojumu, šīs zāles jāizlieto nekavējoties pēc iepakojuma atvēršanas.

Ja šīs zāles netiek lietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs.

Uzglabāšanas laiks pēc atšķaidīšanas ar sterilu 0,9 % nātrija hlorīdu:

No mikrobioloģiskā viedokļa šīs zāles jālieto nekavējoties.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla ampulas:

Iepakojumu lielumi: 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.

I tipa stikla flakoni ar hlorbutilgumijas aizbāzni un alumīnija vāciņu:

Iepakojumu lielumi: 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.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda vai flakonos/ampulās nav nogulsņējumi un tie nav bojāti. Izmantot drīkst tikai tādus flakonus/ampulas, kas satur viendabīgu šķīdumu bez nogulsņējumiem.

Monofer ir paredzēts tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Monofer drīkst sajaukt tikai ar sterilu 0,9 % nātrija hlorīdu. Nedrīkst izmantot citus šķīdumus intravenozai atšķaidīšanai. Nedrīkst pievienot arī citus terapeitiskos līdzekļus. Norādījumus par atšķaidīšanu skatīt 4.2. apakšpunktā.

Pagatavotais šķīdums injekcijām pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda. Drīkst lietot tikai caurspīdīgu šķīdumu bez nogulsnēm.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Pharmacosmos A/S, Roervangsvej 30, DK-4300 Holbaek, Dānija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

10-0203

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2010. gada 30. aprīlis

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2015. gada 1. jūnijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS