



ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

МОНОФЕР

Регистрационный номер: ЛП-001499

Торговое наименование: Монофер

Международное непатентованное или группировочное наименование: Железа [III] гидроксид олигоизомальтозат

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

1 мл препарата содержит:

активное вещество: железа [III] гидроксид олигоизомальтозат 417,0 мг (в пересчете на железо 100,0 мг);

вспомогательные вещества: хлористоводородная кислота 25 % или натрия гидроксида раствор 10 М до pH 5,5, вода для инъекций до 1,0 мл.

Описание

Раствор темно-коричневого цвета без видимых частиц и/или осадка.

Фармакотерапевтическая группа: Препарат железа

Код АТХ: B03AC

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Монофер, раствор для внутривенного введения, представляет собой коллоидную структуру, сферические частицы которой состоят из железа, прочно связанного с углеводным фрагментом.

Препарат Монофер содержит железо, связанное в комплекс с углеводом, который обеспечивает контролируемое и медленное высвобождение биодоступного железа и

связывание его с железосвязывающими белками при незначительном риске образования свободного железа.

Каждая частица состоит из матрицы, в которой атомы железа (III) связаны с изомальтозидом со средней молекулярной массой 1000 Da и узким молекулярно-массовым распределением, практически не содержащей моно- и дисахаридов. Хелатирование железа (III) с углеводом придает частицам структуру, подобную ферритину, которая предположительно выполняет протекторную функцию в отношении токсичности несвязанного неорганического железа (III).

Железо доступно в неионной водорастворимой форме в водном растворе с pH от 5,0 до 7,0.

Эффективность препарата отмечается через несколько дней после начала лечения препаратом Монофер и подтверждается ростом числа ретикулоцитов в крови. Из-за медленного высвобождения биодоступного железа максимальная концентрация сывороточного ферритина достигается в течение нескольких дней после внутривенного введения дозы Монофера, а затем медленно возвращается к исходной концентрации через несколько недель.

Фармакокинетика

Препарат Монофер содержит железо, прочно связанное в комплекс с углеводом, который обеспечивает контролируемое и медленное высвобождение биодоступного железа при незначительном риске образования свободного железа. В фармакокинетических исследованиях после однократного введения препарата Монофер в дозе 100 - 1000 мг железа путем инъекции или инфузии период полувыведения из плазмы колебался в пределах от 1 до 4 дней. Введение препарата почками было незначительным.

После внутривенного введения железа изомальтозид 1000 быстро захватывается клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), главным образом, печени и селезенки, которые затем постепенно высвобождают железо в кровь.

Из сосудистого русла железо утилизируется клетками РЭС, которые расщепляют комплекс на его компоненты - железо и изомальтозид 1000. Железо немедленно связывается с эндогенными белками, образуя ферритин или гемосидерин, физиологические формы депонирования железа, или, в меньшей степени, вступает в связь с транспортной Молекулой, трансферрином. Таким образом, метаболизм железа в организме контролируется физиологически, и, в результате, происходит повышение Hb в плазме крови и пополнение запасов железа в депо.

Железо выводится из организма в ограниченном количестве, его накопление может быть токсичным. Монофер в неизмененном виде не выводится почками из-за большого размера комплекса. Небольшие количества железа выводятся почками и кишечником.

Изомальтозид 1000 также метаболизируется или выводится.

Доклинические данные по безопасности

Комплексы железа, согласно данным исследований, оказывают тератогенное и эмбриоцидное действие у не имеющих анемии беременных животных при однократном введении высоких доз (свыше 125 мг железа/кг массы тела). Рекомендуемая максимальная доза в клинической практике составляет 20 мг железа/ кг массы тела.

В исследовании фертильности с препаратом Монофер у крыс не было обнаружено влияния на фертильность самок или репродуктивные показатели самцов, а также сперматогенные параметры.

Показания к применению

Для лечения железодефицитных состояний в следующих случаях:

- при отсутствии эффективности или невозможности применения пероральных препаратов железа;
- при клинической необходимости быстрого восполнения железа.

Диагноз должен быть подтвержден результатами лабораторных исследований.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к железу [III] гидроксид олигоизомальтозату (изомальтозиду 1000) и вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- Серьезные аллергические реакции на иные парентеральные препараты железа;
- Анемия, не связанная с дефицитом железа (например, гемолитическая анемия);
- Наличие признаков перегрузки железом (гемохроматоз, гемосидероз) или нарушение процесса утилизации железа;
- Гепатит и цирроз печени в стадии декомпенсации;
- Бактериемия;
- Детский возраст до 18 лет (ввиду недостаточности данных об эффективности и безопасности).

С осторожностью

У пациентов, имеющих в анамнезе тяжелые приступы бронхиальной астмы, экзему или другую atopическую аллергию; у пациентов с иммунными и инфекционными заболеваниями (в т.ч. системной красной волчанкой и ревматоидным артритом) и острыми или хроническими инфекционными заболеваниями (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Контролируемых клинических исследований по изучению применения препарата Монофер у беременных женщин не проводили. Необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск для решения вопроса о применении препарата Монофер при беременности. Препарат Монофер можно назначать при беременности только в клинически оправданных случаях.

В I триместре беременности для лечения ЖДА применяют, как правило, препараты железа для приема внутрь. Если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода, лечение можно проводить только во II и III триместрах беременности. Брадикардия плода может возникнуть после введения парентеральных препаратов железа. Как правило, данное состояние является преходящим и обусловлено реакцией гиперчувствительности у матери. Во время внутривенного введения препаратов парентерального железа беременным женщинам следует организовать тщательное наблюдение за плодом.

Период грудного вскармливания

Результаты клинического исследования показали, что поступление железа из препарата Монофер в грудное молоко незначительно. Не ожидается, что препарат Монофер в терапевтических дозах будет оказывать воздействие на новорожденных/грудных младенцев.

Поэтому пользу грудного вскармливания для развития и здоровья ребенка следует рассматривать с учетом клинической необходимости применения препарата Монофер у матери и вероятности любых потенциальных неблагоприятных последствий для ребенка,

находящегося на грудном вскармливании, от применения препарата или от основного состояния матери.

Фертильность

Нет данных о влиянии препарата Монофер на фертильность человека. В исследованиях на животных влияния на фертильность после применения препарата Монофер не обнаружено (см. раздел «Доклинические данные о безопасности»).

Способ применения и дозы

Внутривенно.

Применение препарата Монофер возможно только при участии медицинского персонала, способного выявлять анафилактические реакции и оказывать необходимую помощь, при условии доступности оказания противошоковой терапии.

Необходимо тщательно следить за развитием признаков и симптомов реакций гиперчувствительности во время и после каждого введения препарата Монофер.

Пациент должен находиться под пристальным наблюдением медицинского персонала для своевременного выявления нежелательных явлений в течение 30 минут после каждого введения препарата Монофер (см. раздел «Особые указания»).

Каждая процедура внутривенного введения препарата железа связана с риском развития реакции повышенной чувствительности. Поэтому с целью снижения этого риска необходимо свести к минимуму число процедур однократного внутривенного введения препарата.

Особые меры предосторожности при применении и утилизации препарата

Перед применением следует провести визуальный осмотр флаконов/ампул для выявления осадка и повреждений. Препарат можно применять лишь в том случае, если раствор остается прозрачным и однородным.

Препарат Монофер предназначен только для однократного применения. Остатки неиспользованного раствора следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Препарат Монофер можно смешивать в одном шприце только со стерильным 0,9 % раствором натрия хлорида. Никаких других растворов для внутривенного введения и терапевтических препаратов добавлять не разрешается. Инструкции по разведению раствора см. ниже.

После разведения раствор для инъекции следует визуально проверить перед применением. Препарат можно применять лишь в том случае, если раствор остается прозрачным без осадка.

Режим дозирования

Для подбора дозы препарата Монофер и определения схемы его применения используют поэтапный подход: [1] определяют индивидуальную потребность в железе и [2] производят расчёт и введение дозы (доз) препарата железа. Эти этапы могут быть проведены повторно после [3] оценки адекватности восполнения железодефицита.

Этап 1: Определение индивидуальной потребности в железе/дефицита железа

Индивидуальную потребность в железе определяют с помощью упрощенной таблицы (а) или по приведенной ниже формуле Ганзони (Ganzoni) (б).

Доза препарата Монофер выражается в мг элементарного железа.

Таблица 1. Упрощенная таблица определения индивидуальной потребности в железе

Нб (г/л)	Нб (ммоль/л)	Пациенты с массой тела <50 кг	Пациенты с массой тела от 50 кг до <70 кг	Пациенты с массой тела ≥70 кг
≥100	≥6,2	500 мг	1000 мг	1500 мг
<100	<6,2	500 мг	1500 мг	2000 мг

Таблица 2. Формула Ганзони

Дефицит железа = Масса тела ^(А) x (Целевой Нб ^(D) – Фактический Нб) ^(B) x 0,24 + Депонированное железо ^(C)				
[мг железа]	[кг]		[г/л]	[мг железа]

(А) Рекомендуется использовать идеальную массу тела для тучных пациентов или массу тела до беременности для беременных женщин. Для всех остальных пациентов используют фактическую массу тела. Идеальную массу тела можно рассчитать несколькими различными способами: в частности, с помощью ИМТ 25:

$$\text{идеальная масса тела} = 25 * (\text{рост в м})^2$$

(В) Для того, чтобы преобразовать Нб [mM] в Нб [г/л] следует умножить показатель Нб[mM] на коэффициент 16.1145

(С) Для лиц с массой тела выше 35 кг, депо железа – около 500 мг или выше. Депо железа 500 мг является нижним пределом нормы для женщин маленького роста. В некоторых руководствах предлагается использовать показатели 10 – 15 мг железа/кг массы тела

(D) Целевое значение Нб по формуле Ганзони составляет 150 г/л. В особых случаях, например, у беременных целевое значение Нб может быть ниже.

Фиксированная доза железа

После введения пациентам фиксированной дозы 1000 мг проводится повторная оценка необходимости дальнейшего применения препарата железа в соответствии с «Этапом 3: Оценка адекватности восполнения железодефицита».

Для пациентов с массой тела менее 50 кг необходимая доза железа определяется с помощью упрощенной таблицы или по формуле Ганзони.

Этап 2: Расчет и введение максимальной индивидуальной дозы (доз) железа

На основании установленной ранее индивидуальной потребности в железе/дефицита железа необходимая доза(ы) препарата Монофер должна(ы) вводиться с учетом следующих условий:

Суммарная доза в неделю не должна превышать 20 мг железа/кг массы тела.

При однократном инфузионном введении препарата Монофер доза не должна превышать 20 мг железа/кг массы тела.

При однократном струйном введении препарата Монофер доза не должна превышать 500 мг железа.

Этап 3: Оценка адекватности восполнения железодефицита

Повторная оценка, включающая анализ крови, должна проводиться врачом индивидуально у каждого пациента. Для оценки эффекта внутривенного введения препарата железа, концентрацию Нв следует определять повторно не ранее, чем через 4 недели после последнего введения препарата Монофер, чтобы обеспечить достаточное время для эритропоэза и утилизации железа. В том случае, если пациенту требуется дальнейшее восполнение запасов железа, доза препарата должна быть пересчитана.

Дети и подростки

Препарат Монофер не рекомендуется применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет ввиду недостаточности данных об эффективности и безопасности.

Способ применения

Монофер необходимо вводить внутривенно – струйно или капельно, а также струйно через диализную систему.

Монофер не следует применять одновременно с препаратами железа для приема внутрь, т.к. всасывание железа при приеме внутрь может быть снижено (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Внутривенное струйное введение

Монофер можно вводить в дозе до 500 мг внутривенно струйно до 3 раз в неделю со скоростью до 250 мг железа/мин. Препарат можно вводить неразведенным или разведенным максимально в 20 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида.

Таблица 3: Скорость внутривенного струйного введения

Объем Монофера	Эквивалентная доза железа	Скорость введения/ Минимальная скорость введения	Частота
≤5 мл	≤500 мг	250 мг железа/мин	1-3 раза в неделю

Внутривенное капельное введение (внутривенная инфузия)

Необходимую дозу препарата Монофер можно вводить полностью в виде однократной внутривенной инфузии (если необходимая доза не превышает 20 мг/кг массы тела) или в виде еженедельных инфузий до достижения полной расчетной дозы препарата.

Если необходимая доза превышает 20 мг/кг массы тела, ее следует распределить на 2 введения с интервалом между введениями не менее 1 недели. При первом применении препарата рекомендуется, по возможности, вводить дозу 20 мг/кг массы тела. В зависимости от клинической картины следующее введение препарата можно отложить до получения повторных результатов лабораторных тестов.

Таблица 4: Скорость капельного внутривенного введения - инфузии

Доза железа	Минимальная скорость введения
≤1000 мг	Более 15 мин
>1000 мг	30 мин или более

Препарат можно вводить неразведенным или разведенным в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида. Для обеспечения более высокой стабильности препарат Монофер не следует разводить до концентраций менее 1 мг железа/мл (не включая объем раствора железа изомальтозида) и не использовать для разведения более 500 мл. Смотри раздел «Особые меры предосторожности при применении и утилизации препарата».

Введение через диализную систему

Монофер можно вводить непосредственно в венозный участок диализной системы, строго соблюдая технику внутривенной инъекции.

Побочное действие

Препараты железа, вводимые парентерально, могут вызывать реакции гиперчувствительности, включая серьезные и потенциально опасные для жизни анафилактические/анафилактоидные реакции. Такие реакции обычно развиваются в течение первых минут введения препарата и, как правило, характеризуется внезапным затруднением дыхания и/или развитием сердечно-сосудистой недостаточности; были сообщения о летальных исходах. О реакциях гиперчувствительности также сообщалось после введения доз парентеральных комплексов железа, ранее не приводивших к развитию нежелательных реакций. Были получены сообщения о реакциях гиперчувствительности, которые прогрессировали до развития синдрома Коуниса (аллергический острый коронарный синдром, который может привести к инфаркту миокарда).

Также могут наблюдаться другие, менее тяжелые проявления реакций гиперчувствительности немедленного типа, такие как крапивница и кожный зуд.

Во время беременности, у плода может развиваться брадикардия, связанная с применением парентеральных железосодержащих препаратов.

Во время лечения железосодержащими препаратами для внутривенного введения может возникнуть реакция Фишбеяна (Fishbane), характеризующаяся приливом крови к лицу, острой болью в груди и/или спине и ощущением стеснения, иногда сопровождающаяся затрудненным дыханием (встречается нечасто). Такие проявления могут быть схожими с ранними симптомами анафилактоидной/ анафилактической реакции. Введение препарата следует прекратить, необходима оценка показателей жизненно важных функций пациента.

Эти симптомы исчезают вскоре после прекращения введения препарата железа. Как правило, подобные симптомы не возникают повторно после возобновления процедуры с более низкой скоростью инфузии.

Согласно пострегистрационным данным, после внутривенного введения препаратов железа также наблюдалось обесцвечивание кожи на удаленных участках.

В Таблице 5 представлены нежелательные лекарственные реакции (НЛР), зарегистрированные во время лечения препаратом Монофер в клинических исследованиях и пострегистрационный период.

Частота побочных эффектов, выявленных в ходе исследований, оценивалась следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ - $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1,000$ - $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10,000$ - $< 1/1,000$), *очень редко* ($< 1/10,000$), *частота не известна* (не может быть

оценена по имеющимся данным).

Таблица 5. Нежелательные лекарственные реакции, наблюдавшиеся во время клинических исследований препарата Монофер и пострегистрационного периода

Системно-Органный Класс	Часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$)	Нечасто ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$)	Редко ($\geq 1/10000$ - $< 1/1000$)	Частота не известна
Со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность, в том числе, тяжёлые реакции	Анафилактоидные/анафилактические реакции	
Со стороны нервной системы		Головная боль, парестезия, дисгевзия, нарушение четкости зрительного восприятия, потеря сознания, головокружение, утомляемость	Дисфония, судороги, тремор, снижение мыслительной способности	
Со стороны сердца		Тахикардия	Аритмия	Синдром Коуниса
Со стороны сосудов		Артериальная гипотензия, артериальная гипертензия		
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Боль в грудной клетке, одышка, бронхоспазм		
Со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота	Боль в животе, рвота, диспепсия, запор, диарея		
Со стороны кожи и	Сыпь	Зуд, крапивница, приливы,	Ангioneвротический отек	Обесцвечивание кожи на удаленных

подкожных тканей		потливость, дерматит		участках
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Гипофосфатемия		
Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Боль в спине, миалгия, артралгия, мышечные спазмы		
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Реакции в месте введения*	Ощущение жара, лихорадка, инфекция, локальный флебит, шелушение кожи	Ощущение недомогания, гриппоподобное заболевание**	
Данные лабораторных исследований		Повышение активности ферментов печени		

* Включает следующие предпочтительные термины, в т. ч. эритема в месте введения, -отек, -жжение, -боль, -кровоподтек, -обесцвечивание, -экстравазация, -раздражение, -реакция.

** Гриппоподобное заболевание, время начала развития которого может варьироваться от нескольких часов до нескольких дней.

Описание отдельных НЛР

При применении парентеральных препаратов железа могут развиваться и отсроченные НЛР, которые могут быть серьезными. Они характеризуются артралгиями, миалгиями, а иногда и лихорадкой. Начало развития таких реакций колеблется от нескольких часов до четырех дней после введения препарата. Симптомы обычно длятся от двух до четырех дней и проходят самостоятельно или после применения анальгетиков.

Аллергические реакции

Немедленно сообщите своему врачу о возникновении любых следующих симптомов, которые могут указывать на серьезную аллергическую реакцию: отек лица, языка или гортани, затруднение при глотании, крапивница, одышка, а также боль в груди, которая

может быть симптомом потенциально серьезной аллергической реакции, называемой синдромом Коуниса.

Передозировка

Железо (III) изомальтозид 1000 в препарате Монофер обладает низкой токсичностью. Препарат хорошо переносится; риск случайной передозировки минимален.

Передозировка может привести к кумуляции железа в депо, и, как следствие, к гемосидерозу. Контроль содержания железа в организме проводят, определяя концентрацию ферритина в плазме крови. В качестве поддерживающей терапии могут применяться хелаты.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Одновременное применение парентеральных препаратов железа с препаратами железа для приема внутрь приводит к уменьшению всасывания железа из желудочно-кишечного тракта.

При введении парентеральных препаратов железа в больших дозах (5 мл или более) наблюдалось окрашивание в коричневый цвет проб сыворотки, полученных из крови, взятой после введения препарата.

На фоне применения парентеральных препаратов железа могут определяться ложно завышенная концентрация билирубина и ложно заниженная концентрация кальция в плазме крови.

Особые указания

Препараты железа, вводимые парентерально, могут вызывать реакции гиперчувствительности, включая серьезные и потенциально опасные для жизни анафилактические/анафилactoидные реакции. О реакциях гиперчувствительности также сообщалось после введения доз парентеральных комплексов железа, ранее не приводивших к развитию нежелательных реакций. Были получены сообщения о реакциях гиперчувствительности, которые прогрессировали до развития синдрома Коуниса (аллергический острый коронарный синдром, который может привести к инфаркту миокарда).

Этот риск увеличивается у пациентов с известной аллергией, включая аллергические реакции на лекарственные препараты, а также у пациентов, имеющих в анамнезе тяжелые приступы бронхиальной астмы, экземы или другую атопическую аллергию. Риск развития

аллергических реакций на парентеральные препараты железа также повышается у пациентов с иммунными и инфекционными заболеваниями (в т. ч. системной красной волчанкой и ревматоидным артритом).

Применение препарата Монофер возможно только при участии медицинского персонала, способного выявлять анафилактические реакции и оказывать необходимую помощь, при условии доступности противошоковой терапии. Каждый пациент должен находиться под пристальным наблюдением медицинского персонала для своевременного выявления нежелательных явлений в течение 30 минут после введения препарата Монофер. Если во время введения препарата развивается аллергическая реакция или появляются признаки плохой переносимости применение препарата Монофер должно быть немедленно остановлено. Введение препарата следует проводить в условиях доступности средств сердечно-легочной реанимации и лечения острых анафилактических/анафилактоидных реакций, в том числе раствора для инъекций с адреналином (1:1000). При необходимости, дополнительно могут применяться антигистаминные средства и/или кортикостероидные препараты.

У пациентов с компенсированной дисфункцией печени парентеральные препараты железа следует применять только после тщательной оценки соотношения пользы/риска. Следует избегать введения парентеральных препаратов железа у пациентов с нарушением функции печени (при более чем 3-кратном превышении значения верхней границы нормы аланин-аминотрансферазы и/или аспартат-аминотрансферазы), у которых перегрузка железом является провоцирующим фактором возникновения некоторых заболеваний, в частности, поздней кожной порфирии. Рекомендуется проводить тщательный мониторинг содержания железа, что позволит избежать перегрузки железом.

Парентеральные препараты железа следует применять с осторожностью у пациентов с острыми или хроническими инфекционными заболеваниями.

Монофер не следует применять при инфекциях, сопровождающихся бактериемией.

При высокой скорости введения препарата возможны эпизоды внезапного значительного снижения артериального давления.

Следует избегать проникновения препарата в околососудистое пространство, т.к. попадание препарата за пределы сосуда может приводить к раздражению кожи и длительному коричневому окрашиванию тканей в месте его введения. В случае проникновения раствора в околососудистое пространство введение препарата Монофер должно быть немедленно

остановлено.

При *первичном вскрытии контейнера* неразведенный раствор препарата необходимо использовать незамедлительно с микробиологической точки зрения, за исключением тех случаев, когда метод вскрытия контейнера исключает риск микробной контаминации.

После разведения препарата в стерильном 0,9 % растворе натрия хлорида для инъекций с микробиологической точки зрения препарат следует применять немедленно.

Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами

Исследований по изучению влияния препарата Монофер на способность управления транспортными средствами и механизмами не проводили.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 100 мг/мл.

По 2 или 5 мл препарата в ампулах из прозрачного бесцветного гидролитического стекла типа I (Евр. Ф.) с точкой надлома белого цвета.

По 2 ампулы (по 5 мл) или по 5 ампул (по 2 или 5 мл) помещают в пластиковый поддон. 1 или 2 (для 2 мл) пластиковых поддона вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата помещают в пачку картонную с контролем первого вскрытия (прозрачный стикер).

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение /

Выпускающий контроль качества

Фармакосмос А/С, Дания

Рёrvangсвей 30, DK-4300 Хольбек, Дания

Производители

Солюфарм Фармацойтише Эрцойгниссе ГмбХ, Германия

Индустриштрассе 3, 34212 Мельзунген, Германия

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «КОСМОФАРМ»

107076, Россия, г. Москва,

ул. Стромынка, д. 19, корп. 2, помещение 128, комната 7.

Тел. +7 (495) 644-00-31,

Факс: +7 (495) 644-00-32

Представитель компании



Д.В. Дмитриев