

Corectarea deficitului de fier
într-o SINGURĂ administrare*¹
Încă UN pacient recuperat!

De cât fier au nevoie pacienții dumneavoastră?

Utilizați un tabel simplu pentru a evalua necesarul de fier¹

Hb (g/dl)	Pacienți cu greutatea corporală <50 kg	Pacienți cu greutatea corporală între 50 kg și < 70 kg	Pacienți cu greutatea corporală ≥70 kg
≥ 10	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 10	500 mg	1500 mg	2000 mg

Hb - hemoglobina

Doza de 1000 mg este adesea insuficientă

O meta-analiză care a inclus 4641 pacienți cu anemie prin deficit de fier de diferite etiologii, a arătat că necesarul real de fier al pacienților este cuprins între 1.340 și 1.703 mg²

**Pacienții sunt diferiți, de aceea, necesarul lor de fier este diferit,
în funcție de valoarea Hb și a greutății corporale¹**

Hb, hemoglobină; RPC, Rezumatul Caracteristicilor Produsului

1. Monofer® RCP. 2. Koch T et al. *Anemia* 2015;2015:763576. 3. Gozzard D. *Drug Des Devel Ther* 2011;5:51-60.



Ținta tratamentului cu fier IV este corectarea întregului deficit de fier al pacienților

Ghidurile terapeutice recomandă fier IV...

**DOZĂ
MARE**

**FRECVENȚĂ
SCĂZUTĂ**

...ca tratament preferat pentru suplimentarea fierului la pacienții adulți cu anemie prin deficit de fier*^{1,2}

Se recomandă ca, ori de câte ori este posibil, să se administreze...

DOZA MAXIMĂ



... la prima administrare³

Corectarea fierului în ...

1

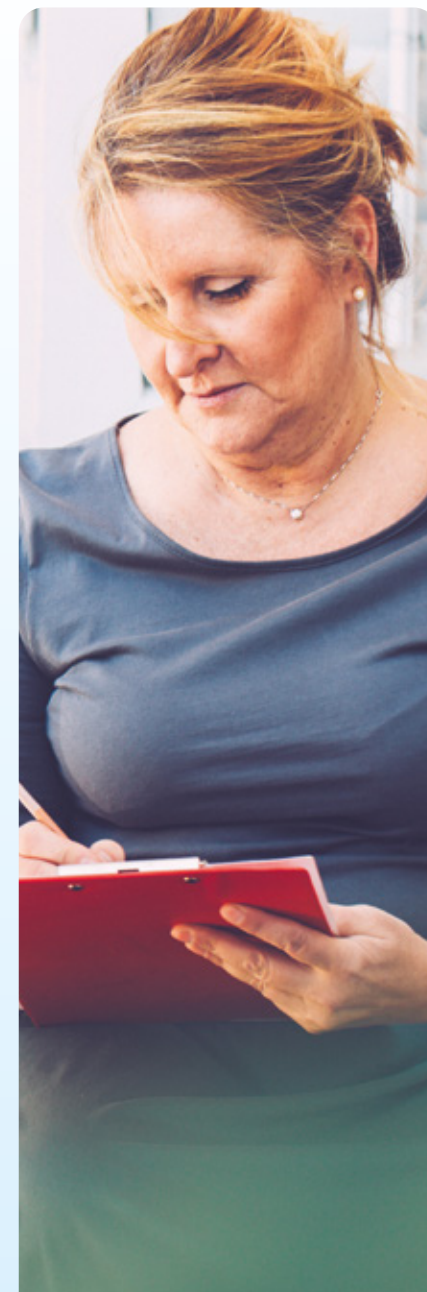
... vizită[†] este convenabilă atât pentru pacient, cât și pentru medic⁴⁻⁶

Corecțiți întregul deficit de fier pentru a îmbunătăți calitatea vieții pacienților dumneavoastră⁷

*cu excepția pacienților dializați

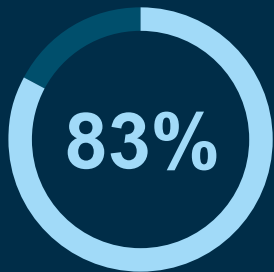
[†]Până la 20 mg/kg de greutate corporală³ IV, intravenos;

1. Chronic kidney disease: managing anaemia. NICE guideline (NG8). 2. Dignass AU et al. *J Crohns Colitis* 2015;9:211–222. 3. Monofer® RCP. 4. Dahlerup JF et al. *Scand J Gastroenterol* 2016;51:1332–1338. 5. Kalra PA & Bhandari S. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:53–64. 6. Kalra PA et al. *Port J Nephrol Hypertens* 2012;26:13–24. 7. Garcia-Lopez S et al. *Blood Transfus* 2016;14:199–205.



Probabilitatea de a NU avea nevoie de repetarea tratamentului cu Monofer după 52 săptămâni¹

>1000 mg

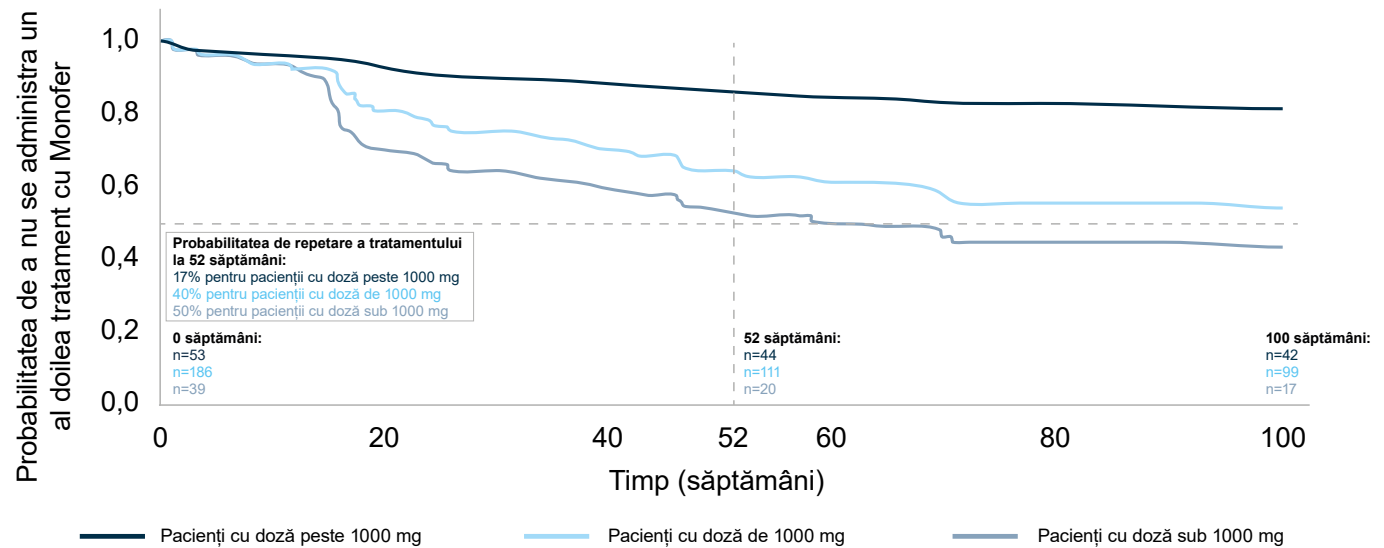


<1000 mg



Cât de des este necesar să repetați tratamentul cu fier?

Dozele de Monofer >1000 mg au redus nevoia de repetare a tratamentului comparativ cu doze mai mici de Monofer¹



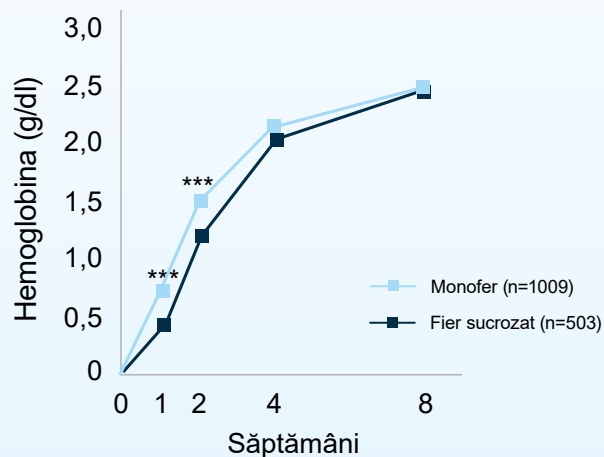
Adaptat din Frigstad SO et al.¹

Studiu observațional prospectiv. Obiectivul primar de evaluare: probabilitatea de repetare a tratamentului în timp, în funcție de doza de Monofer administrată.

Administrarea Monofer în doze peste 1.000 mg duce la atingerea țintei terapeutice^{1,2}

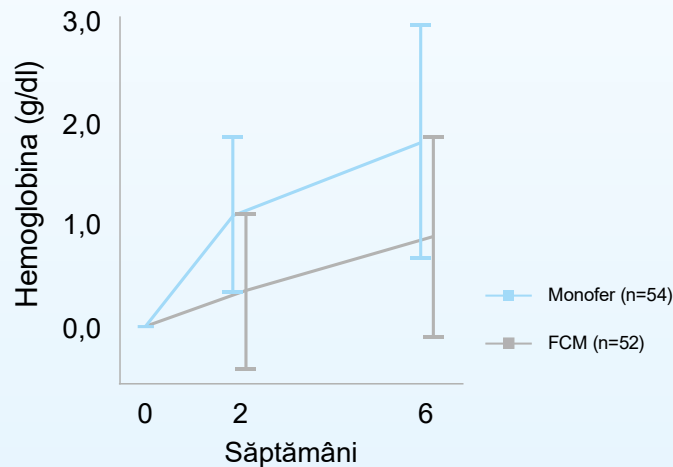
Monofer asigură creșteri rapide și consistente ale valorilor Hb¹⁻³

Monofer în comparație cu fier sucrozat: Modificarea medie a valorilor Hb de la momentul inițial, la 8 săptămâni¹



Adaptat din Auerbach M et al.¹
Studiu randomizat controlat (FERWON-IDA) de comparație directă între Monofer (1000 mg) și fier sucrozat (până la 5x200mg).
Obiective primare combinate: Incidența reacțiilor grave sau severe de hipersensibilitate* și modificarea valorilor Hb.
***p<0,001 pentru comparația între grupuri; model mixt pentru măsurători repetate; analiză ITT.

Monofer comparativ cu FCM: Modificarea medie a Hb de la momentul inițial la săptămâna 6²



Adaptat din Detlie TE et al.^{2,3}
Studiu observațional prospectiv. Obiectiv primar: procentul de pacienți cu hipofosfatemie moderată până la severă. Obiectiv secundar: Răspunsul la doze mari (1000 mg) de fier administrate intravenos în doză unică, sub aspectul corectării DF/ADF. Valorile sunt exprimate ca medii (deviație standard)^{2,3}
Obiectivul primar de evaluare: Incidență semnificativ mai mică a hipofosfatemiei moderat-severă¹ cu Monofer comparativ cu FCM în săptămâna 2 (5,7% față de 56,9%; p<0,001)²

Pacienții tratați cu Monofer au înregistrat o creștere rapidă a valorilor Hb¹⁻³



*Adjudecate și confirmate de comitetul de evaluare, în regim orb¹ ¹Definită ca nivel de fosfat <0,65 mmol/l (<2 mg/dl)²
FCM, carboximaltoză ferică; Hb, hemoglobină; DF, deficit de fier; ADF, anemie prin deficit de fier; IV, intravenos;

1. Auerbach M et al. *Am J Hematol* 2019;94:1007–1014. 2. Detlie TE et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:397–406. 3. Detlie TE et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2019;50:397–406 (supplementary data).

Monofer asigură
corectarea
cost-eficientă
a întregului
deficit de fier¹



Reducerea costurilor cu

24%
comparativ cu FCM¹



Reducerea
costurilor cu
83%
comparativ cu
fier sucrozat¹

Monofer: un număr mai mic de perfuzii comparativ cu alte preparate cu fier IV¹

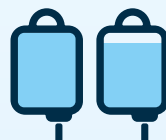
Posibilitatea de a realiza corectarea completă a fierului într-o SINGURĂ vizită* cu Monofer poate contribui la o mai bună gestionare a problemelor de capacitate în unitățile care asigură perfuzii^{1,2}

Numărul de perfuzii cu fier necesare pentru a corecta deficitul de fier¹



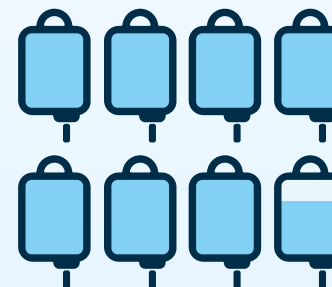
Monofer

1,3 perfuzii



FCM

1,8 perfuzii



Fier sucrozat

7,7 perfuzii

**Monofer reduce numărul de perfuzii necesare comparativ
cu alte tipuri de fier intravenos, oferind o soluție convenabilă
pentru pacienți^{1,3,4}**

¹Până la 20 mg / kg corp⁵
FCM, carboximaltoză ferică; IV, intravenos

1. Pollock RF, Muduma G. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017;9:475-483. 2. Pollock RF & Muduma G. *Expert Opin Drug Deliv* 2017;14:1439-1446. 3. Kalra PA et al. *Port J Nephrol Hypertens* 2012;26:13-24. 4. Bhandari S. *Ther Clin Risk Manag* 2011;7:103-113. 5. Monofer® RCP.

1

Corectarea
deficitului de fier
într-o SINGURĂ
vizită^{*,1,2}



Comod și rentabil²⁻⁴



Profil de
siguranță
favorabil⁵⁻¹⁰

[†]Până la 20 mg/kg de greutate corporală

1. Monofer® RCP. 2. Kalra PA & Bhandari S. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:53–64. 3. Pollock RF & Muduma G. *Expert Opin Drug Deliv* 2017;14:1439–1446. 4. Pollock RF & Muduma G. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017;9:475–483. 5. Bhandari S et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020; doi: 10.1093/ndt/gfaa011 [Epub ahead of print]. 6. Auerbach M et al. *Am J Hematol* 2019;94:1007–1014. 7. Wolf M et al. *JAMA* 2020;323:432–443. 8. Pollock RF & Biggar P. *Exp Rev Hematol* 2020;13:187–195. 9. Wolf M et al. *Am J Hematol*. 2020; DOI: 10.1002/ajh.26015 [Epub ahead of print]. 10. Achebe MM, et al. *Am J Hematol*. 2020;95(10):E276–E279. doi:10.1002/ajh.25920 [Epub ahead of print].



Hipofosfatemia și tratamentul cu fier IV

Sunt pacienții dumneavoastră supuși riscului?

Hipofosfatemia este deseori o afecțiune trecută cu vederea, asociată cu anumite tratamente cu fier IV - iar consecințele clinice pot fi grave.¹

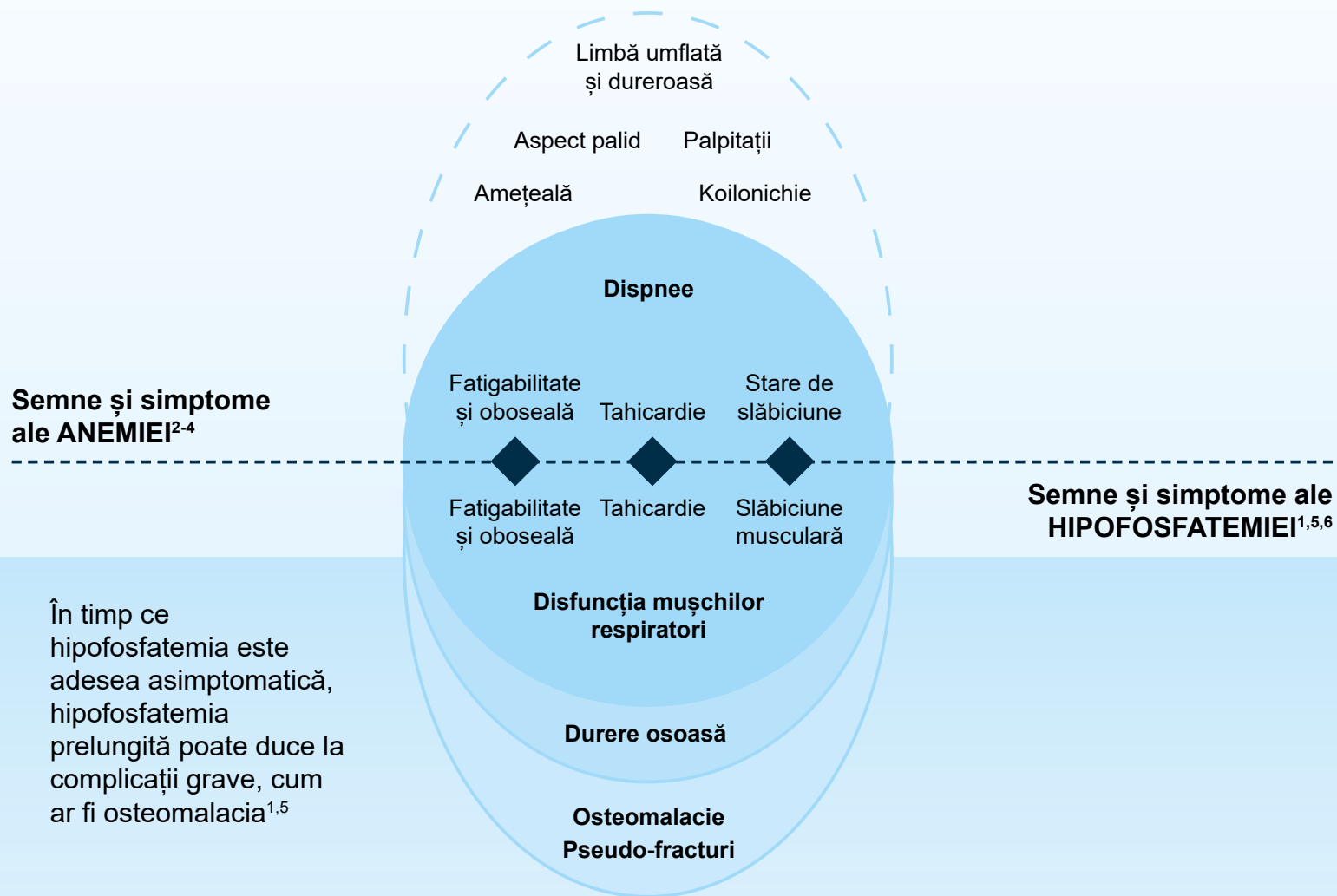
Povara ascunsă a hipofosfatemiei

Mulți pacienți care au niveluri scăzute ale fosfatului sunt asimptomatici, iar alții înregistrează **fatigabilitate, slăbiciune musculară și iritabilitate**.¹ Întrucât aceste simptome sunt nespecifice, afecțiunea trece deseori neobservată. Pe termen lung, hipofosfatemia poate avea consecințe serioase, inclusiv **osteomalacie**, care poate conduce la **fracturi**, precum și **tulburări ale SNC**, **afectarea funcției cardiace** și chiar **deces**.^{2,3,4}

Pacienții care primesc anumite tratamente cu fier IV sunt supuși riscului de hipofosfatemie severă^{1,3,4}

1. Hardy, S. and Vandemergel, X. Intravenous Iron Administration and Hypophosphatemia in Clinical Practice, International Journal of Rheumatology, 2015. 2. Amanzadeh, J. and Reilly Jr, R. F. Hypophosphatemia: an evidence-based approach to its clinical consequences and management. Nature Clinical Practice Nephrology, 2006 2(3), 136-148. 3. Blazevic, A. et al. Severe hypophosphatemia after intravenous iron administration. The Netherlands Journal of Medicine, 2014; 72(19): 49-53. 4. Vandemergel, X. and Vandergheynst, F. Potentially Life-Threatening Phosphate Diabetes Induced by Ferric Carboxymaltose Injection: A Case Report and Review of the Literature. Case Reports in Endocrinology, 2014.

Simptomele de hipofosfatemie atribuite în mod eronat unei afecțiuni de fond pot întârzia stabilirea diagnosticului¹

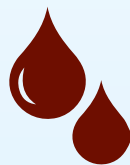


1. Zoller H, et al. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017;26:266–275. 2. Anemia, iron deficiency. *BMJ Best Practice*. BMJ Publishing Group Limited, August 2020. 3. Lopez A, et al. *Lancet*. 2016;387:907–916. 4. Auerbach M & Adamson JW. *Am J Hematol*. 2016;91:31–38. 5. Geerse DA, et al. *Crit Care*. 2010;14:R147. 6. Gaasbeek A, Meinders AE. *Am J Med*. 2005;118(10):1094–1101.

Hipofosfatemia și tratamentul cu fier IV

Hipofosfatemia este deseori o afecțiune trecută cu vederea, asociată cu anumite tratamente cu fier IV - iar consecințele clinice pot fi grave.¹

Ce putem face pentru siguranța pacientului?



Măsurarea nivelului fosfatului

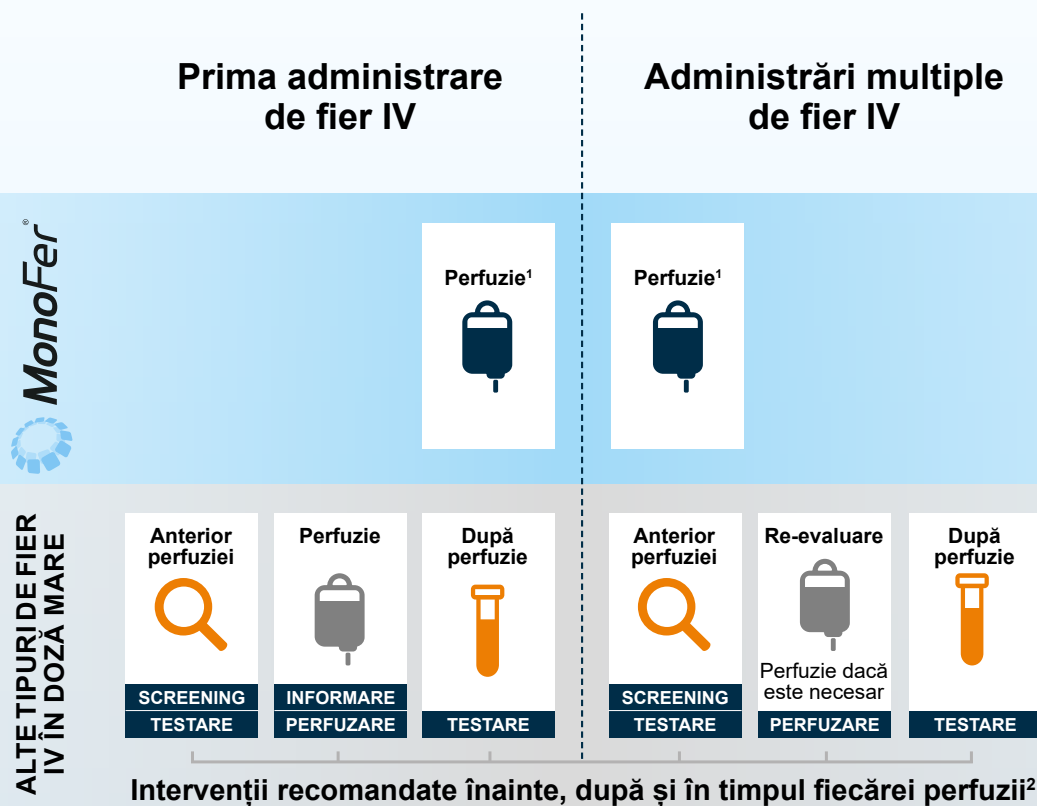
Pacienților cu risc crescut, care primesc tratamente cu fier IV, ar trebui să li se dozeze nivelul fosfatului la două săptămâni după fiecare administrare și să beneficieze de intervenție terapeutică în funcție de necesități^{1,2}



Schimbarea preparatului cu fier IV administrat

Ca soluție alternativă, pacienților li se poate administra un preparat de fier IV care nu prezintă risc de hipofosfatemie severă și susținută^{2,3}

Monofer nu necesită nicio monitorizare obligatorie¹



SCREENING = Identificarea factorilor de risc pentru hipofosfatemie

TESTARE = Testarea nivelului de fosfat

INFORMARE = Informarea cu privire la simptomele asociate hipofosfatemiei

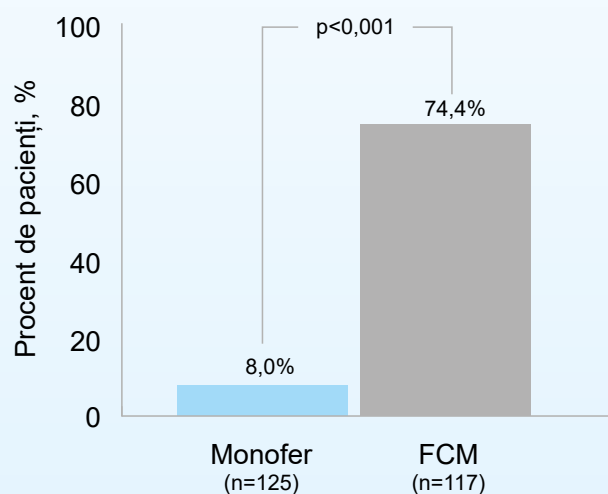
PERFUZARE = Perfuzia cu fier IV

IDA, anemie cu deficit de fier; IV, intravenos

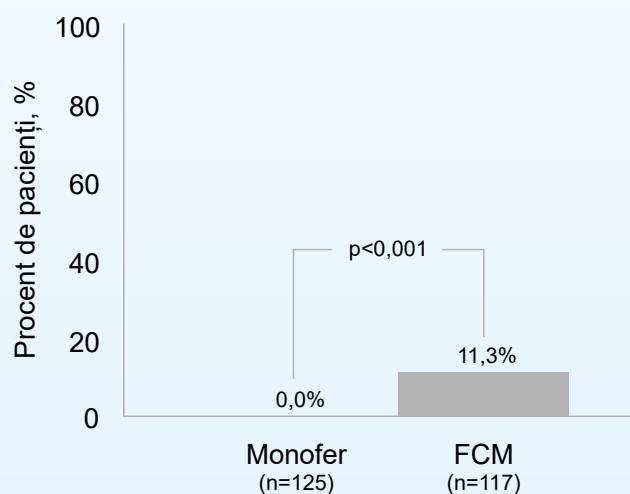
1. Monofer® RCP. 2. Ferric carboxymaltose RCP.

Studiile PHOSPHERE: incidența hipofosfatemiei^{1,2}

Incidența hipofosfatemiei
<0,65 mmol/l (<2 mg/dl)^{1,2}



Incidența hipofosfatemiei severe
≤0,32 mmol/l (≤1 mg/dl)¹



Grafic realizat de Pharmacosmos pe baza datelor furnizate de Wolf et al.^{1,2}

Grafic realizat de Pharmacosmos pe baza datelor furnizate de Wolf et al.¹

- În alte studii clinice randomizate controlate (RCT), niciunul din cei peste 2.000 de pacienți tratați cu Monofer nu a dezvoltat hipofosfatemie severă^{3,4}

Studiile PHOSPHERE¹

- Primele studii clinice randomizate controlate (RCT) publicate care compară direct Monofer și FCM
- Sunt 2 RCT identice care au implicat un număr total de 245 pacienți cu anemie prin deficit de fier
- Obiectivul primar: Incidența hipofosfatemiei (<2,0mg/dL [$<0,65$ mmol/L]) la momentul inițial și în ziua 35
- Dozare:
 - Monofer 1000 mg
 - FCM 2x750 mg*
- Durata: 5 săptămâni

*Administrat la interval de 7 zile, conform posologiei aprobate de FDA¹

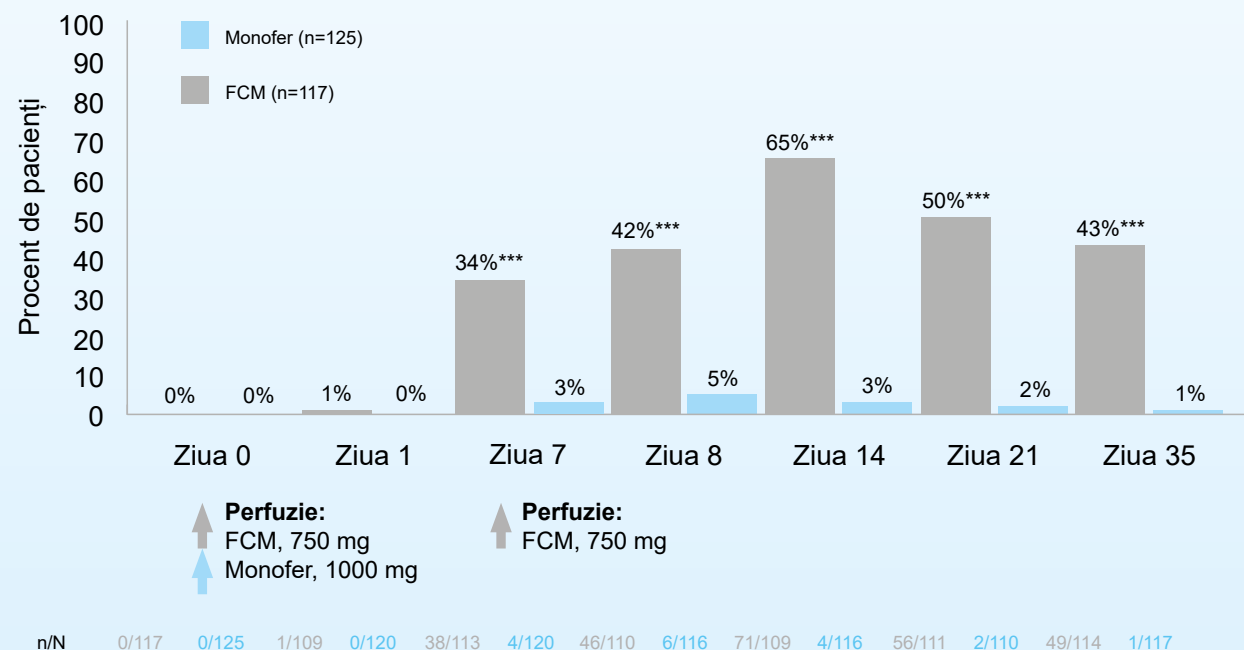
FCM, carboximaltoză ferică; FDA, Agenția pentru Alimente și Medicamente (Food and Drug Administration); IV, intravenos; RCT, studiu clinic randomizat controlat

1. Wolf M et al. *JAMA* 2020;323:432–443. 2. Wolf M et al. *JAMA* 2020;323:432–443 (supplementary data). 3. Auerbach M et al. *Am J Hematol* 2019;94:1007–1014. 4. Bhandari S et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020; doi: 10.1093/ndt/gfaa011 [Epub ahead of print].

Studiile PHOSPHARE: durata hipofosfatemiei¹

- Hipofosfatemia a persistat până la finalul săptămânii 5 a studiului, la 43% din pacienții tratați cu FCM, comparativ cu 0,9% în cazul Monofer (p<0,001)¹

Incidența hipofosfatemiei <0,65 mmol/l (<2 mg/dl)



Grafic realizat de Pharmacosmos conform datelor din Wolf M et al.¹
***p<0,001 pentru comparația între grupuri

FCM, carboximaltoză ferică

1. Wolf M et al. *JAMA* 2020;323:432-443 (supplementary data).

 **MonoFer**[®]

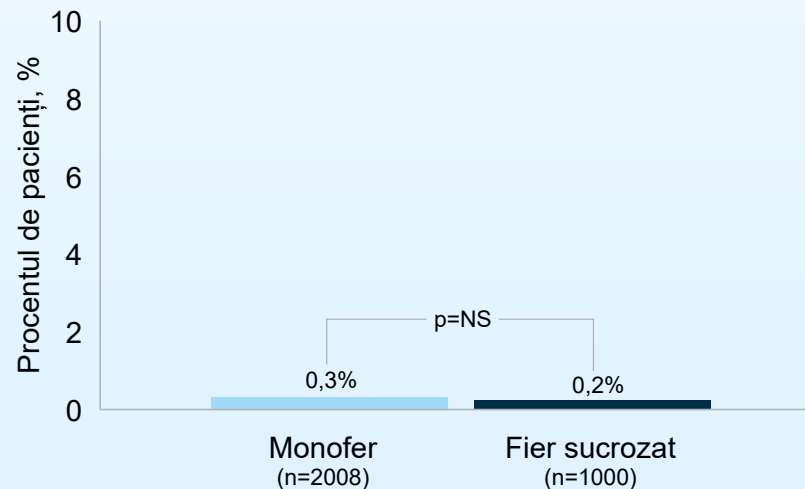
Programul de studii clinice FERWON^{1,3}

- Două studii clinice randomizate controlate (RCT) care au inclus >3000 pacienți
 - FERWON-IDA
 - FERWON-NEPHRO
- Studii de comparație directă între Monofer și fier sucrozat
 - Monofer 1000 mg
 - Fier sucrozat 200 mg de până la 5 ori în interval de 2 săptămâni
- Obiective primare combinate, de eficacitate și siguranță:
 - Incidența reacțiilor grave sau severe de hipersensibilitate
 - Modificarea valorilor Hb

Risc scăzut de reacții grave de hipersensibilitate: Monofer comparativ cu fierul sucrozat¹⁻³

- Programul de studii clinice FERWON - studii concepute specific și cu puterea statistică necesară pentru a investiga incidența reacțiilor grave sau severe de hipersensibilitate¹⁻³
- Evenimentele adverse au fost determinate și confirmate de un comitet pentru siguranță independent, în regim orb¹⁻³

Incidența reacțiilor de hipersensibilitate grave sau severe^{3*}



Grafic realizat de Pharmacosmos conform datelor din Wolf M et al.³

*Studiile randomizate controlate individuale nu au constatat nicio diferență semnificativă între grupurile tratate cu Monofer, respectiv sucroză ferică sub aspectul incidenței reacțiilor grave sau severe de hipersensibilitate^{1,2}

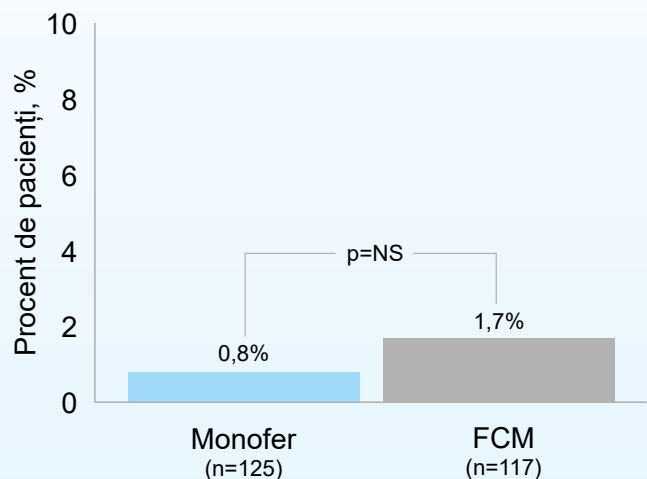
Hb=hemoglobină; RCT, studiu clinic randomizat controlat

1. Auerbach M et al. *Am J Hematol* 2019;94:1007–1014. 2. Bhandari S et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020; doi: 10.1093/ndt/gfaa011 [Epub ahead of print].

3. Wolf M et al. *Am J Hematol*. 2020; DOI: 10.1002/ajh.26015 [Epub ahead of print].

Risc scăzut de reacții grave de hipersensibilitate: Monofer în comparație cu carboximaltoza ferică (FCM)^{1,2}

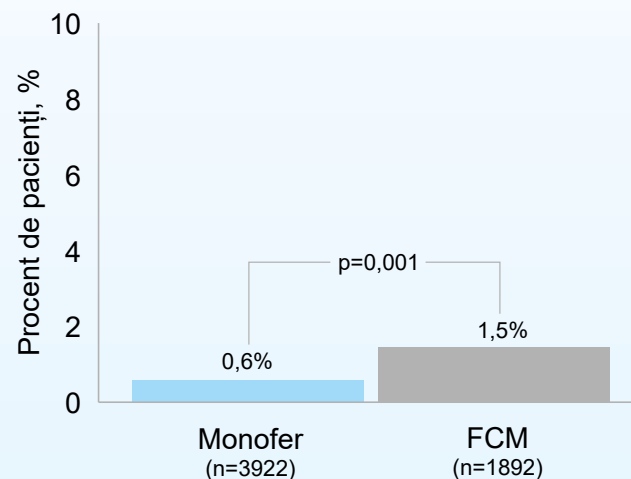
Incidența reacțiilor de hipersensibilitate grave sau severe^{1,2}



Grafic realizat de Pharmacosmos conform datelor din Wolf M et al.¹

Studii clinice randomizate controlate (PHOSPHARE). Comparație directă între Monofer (1000 mg) și FCM (2x750 mg*) în două RCT cu același design, incluzând 245 de pacienți cu anemie prin deficit de fier. Durată de 5 săptămâni.

Obiectivul primar: Incidența semnificativ mai scăzută a hipofosfatemiei (nivelul fosfatului seric <2,0 mg/dl [$<0,65$ mmol/l]) cu Monofer, comparativ cu FCM în orice moment de la momentul inițial până în ziua 35 (8,0% comparativ cu 74,4%; $p<0,001$; set de analiză de siguranță)¹⁻³



Grafic realizat de Pharmacosmos conform datelor din Pollock RF & Biggar P.²

Analiza combinată a >5800 pacienți din studii prospective cu anemie prin deficit de fier. Reacțiile grave sau severe de hipersensibilitate au fost colectate utilizând SMQ.[†] S-au adoptat trei abordări statistice: inferența bayesiană (analiza primară); combinare nediferențiată (ilustrată mai sus) și comparația indirectă a tratamentului. Analiza primară a arătat că probabilitatea de a dezvolta orice reacție gravă de hipersensibilitate în grupurile SMQ a fost cu 59% mai scăzută în grupul tratat cu Monofer față de cel cu FCM. **Analiză:** Analiză combinată nediferențiată; test Fisher exact²

- Programul de studii clinice PHOSPHARE – primele RCT publicate care au realizat comparația directă între Monofer și FCM¹

- Aplicând trei abordări statistice diferite s-au obținut în mod constant rezultate care indică o incidență mai scăzută a reacțiilor grave sau severe de hipersensibilitate cu Monofer comparativ cu FCM²

*Administrare la interval de 7 zile, posologiei aprobată de FDA¹

[†]SMQ pentru reacții anafilactice și reacții respiratorii, cutanate și cardiovasculare care ar putea fi asociate cu hipersensibilitatea^{2,4}

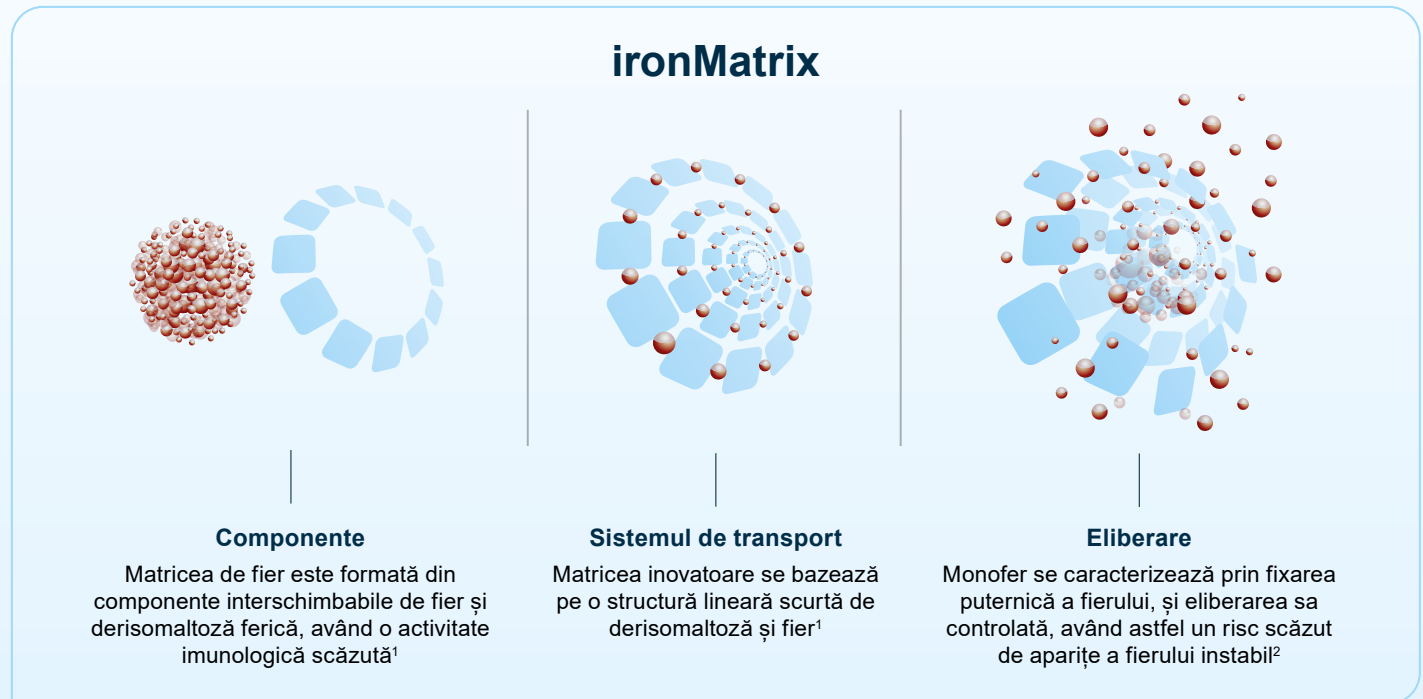
FCM, carboximaltoză ferică; FDA, Agenția Alimentelor și Medicamentelor (Food and Drug Administration); RCT, studiu clinic randomizat controlat; SMQ, Instrument standard de interogare MedDRA (Standardised MedDRA Query).

1. Wolf M et al. *JAMA* 2020;323:432–443. 2. Pollock RF & Biggar P. *Exp Rev Hematol* 2020;13:187–195. 3. Wolf M et al. *JAMA* 2020;323:432–443 (supplementary data).

4. US FDA CDER. Application number: 203565Orig1s000. Medical review. 21 July 2013.

Monofer: fierul IV inovator ...cu o structură matricială unică¹

Monofer oferă
corectarea
convenabilă și rapidă
a deficitului de fier
într-o **SINGURĂ**
vizită*¹



Adaptat din Kalra PA et al.¹

Conceput pentru eliberarea controlată a fierului și profil de siguranță îmbunătățit față de generațiile anterioare de fier IV¹

*Până la 20 mg/kg corp²

Monofer oferă o administrare simplă și convenabilă^{1,2}

Monofer este recomandat în tratamentul deficitului de fier în următoarele condiții:

- Când preparatele de fier cu administrare orală nu sunt eficiente sau nu pot fi folosite¹
- Când există o necesitate clinică de a administra rapid fier¹



Capacitate de a ajusta doza până la 20 mg/kg într-o singură vizită¹

Dacă necesarul de fier este >20 mg/kg, doza trebuie fracționată în două administrări la interval de cel puțin o săptămână¹



Perfuzie

≤1000 mg timp de >15 minute¹

>1000 mg timp de ≥30 minute¹



doza de fier i.v.	soluție sterilă NaCl 0,9%
≤1,000 mg	100 ml
>1,000 mg	250 ml

Diluția Monofer^{#1}:

Monofer nu trebuie diluat la concentrații mai mici de 1 mg fier/ml și niciodată diluat în mai mult de 500 ml soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9%.

Monofer asigură corectarea rapidă și eficientă a deficitului de fier printr-o dozare simplă și flexibilă¹

[#]Date din registrele Pharmacosmos A/S.
i.v. - intravenos

1. Monofer® RCP. 2. Kalra PA & Bhandari S. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:53–64



Experiența Monofer la nivel mondial¹



Lansat prima
dată în Europa în
2010



>6800
pacienți tratați
în >20 studii și
cercetări clinice



>18
milioane
de doze
administrare de
la lansare⁸



Disponibil în
>30
țări

Corectarea deficitului de fier în mod eficient și convenabil pentru dumneavoastră și pacienții dumneavoastră



Corectarea deficitului de fier într-o SINGURĂ administrare*^{1,2}

Monofer se poate administra în doze de până la 20 mg/kg corp, permițând ca întregul necesar de fier să fie administrat într-o singură vizită pentru majoritatea pacienților



Comod și rentabil²⁻⁴

Posibilitatea de a administra o SINGURĂ perfuzie este convenabilă atât pentru pacienți, cât și pentru cadrele medicale, contribuind totodată la reducerea costurilor și la economia resurselor



Profil de siguranță favorabil⁵⁻¹⁰

Incidență scăzută a reacțiilor grave sau severe de hipersensibilitate și risc foarte scăzut de hipofosfatemie severă. Peste 6000 de pacienți tratați în peste 20 studii clinice.

**Sigurul produs de fier IV care poate fi administrat
în doze unice depășind 1000 mg^{1,11}**



*Până la 20 mg/kg corp

1. Monofer® RCP. 2. Kalra PA & Bhandari S. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2016;9:53–64. 3. Pollock RF & Muduma G. *Expert Opin Drug Deliv* 2017;14:1439–1446. 4. Pollock RF & Muduma G. *Clinicoecon Outcomes Res* 2017;9:475–483. 5. Bhandari S et al. *Nephrol Dial Transplant* 2020; doi: 10.1093/ndt/gfaa011 [Epub ahead of print]. 6. Auerbach M et al. *Am J Hematol* 2019;94:1007–1014. 7. Wolf M et al. *JAMA* 2020;323:432–443. 8. Pollock RF & Biggar P. *Exp Rev Hematol* 2020;13:187–195. 9. Wolf M et al. *Am J Hematol*. 2020; DOI: 10.1002/ajh.26015 [Epub ahead of print]. 10. Achebe MM, *Am J Hematol*. 2020;95(10):E276–E279. doi:10.1002/ajh.25920 [Epub ahead of print]. 11. Carboximaltoză ferică - RCP.

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI Monofer

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. **DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI** Monofer 100 mg/ml soluție injectabilă/perfuzabilă. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ** Un mililitru de soluție conține fer 100 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică. Fiola/flaconul de 1 ml conține fer 100 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică. Fiola/flaconul de 2 ml conține fer 200 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică. Fiola/flaconul de 5 ml conține fer 500 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică. Fiola/flaconul de 10 ml conține fer 1000 mg sub formă de complex de derisomaltoză ferică. **FORMA FARMACEUTICĂ** Soluție injectabilă/perfuzabilă. Soluție netransparentă, de culoare brun închis. **Indicații terapeutice** Monofer este indicat în tratarea deficitului de fier în următoarele afecțiuni: când preparatele de fier orale sunt ineficace sau nu pot fi utilizate; când există o necesitate clinică de administrare rapidă de fier. Diagnosticul trebuie să se bazeze pe teste de laborator. **Doze și mod de administrare:** Monitorizați cu atenție pacienții pentru semnele și simptomele reacțiilor de hipersensibilitate în timpul și după fiecare administrare de Monofer. Monofer trebuie administrat numai atunci când personalul instruit pentru evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice este disponibil imediat, într-un mediu în care se pot asigura instalații complete de resuscitare. Pacientul trebuie observat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare injecție Monofer. Fiecare administrare de fier IV este asociată cu un risc de reacție de hipersensibilitate. Astfel, pentru a reduce la minim riscul de administrare a fierului unic IV ar trebui să fie minim. **Doze.** Posologia Monoferului urmează o abordare în trepte: [1] determinarea nevoii individuale de fier și [2] calculul și administrarea dozei / dozelor de fier. Etapele pot fi repetate după [3] evaluările de reînnoire după fier. **Pasul 1: Calcularea necesarului total de fier:** Necesarul total de fier poate fi calculat utilizând Tabelul Simplificat (i) sau formula Ganzoni (ii).

Tabelul 1. Tabel simplificat

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Pacienți cu greutatea corporală <50 kg	Pacienți cu greutatea corporală între 50 kg și < 70 kg	Pacienți cu greutatea corporală ≥70 kg
≥ 10	≥6.2	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 10	<6.2	500 mg	1500 mg	2000 mg

Tabelul 2. Formula Ganzoni

Necesarul total de fier = Greutatea corporală ^(A) x (Hb țintă ^(B) - Hb efectivă) ^(C) x 2.4 + Fier pentru depozite de fier ^(D)	
[mg fier]	[kg]
[g/dl]	[mg fier]

(A) Se recomandă utilizarea greutatei corporale ideale a pacientului (pentru pacienții obezi) sau greutateii anterioare sarcinii (pentru femeile gravide). Pentru toți ceilalți pacienți utilizați actuala greutate corporală. Greutatea corporală ideală se calculează prin mai multe metode, cum este de exemplu prin calcularea greutateii la valoarea IMC = 25, adică greutatea corporală ideală = 25 * (înălțimea exprimată în metri)². (B) Pentru a converti Hb [mM] în Hb [g/dl] trebuie să multiplicați Hb [mM] cu coeficientul 1,61145. (C) Pentru o persoană cu o greutate corporală de peste 35 kg, depozitele de fier sunt de aproximativ 500 mg sau mai mult. O valoare a depozitelor de fier de 500 mg reprezintă limita inferioară a valorilor normale la femei. Anumite ghiduri sugerează administrarea a 10-15 mg fier/kg corp. (D) Tinta stabilită a Hb este de 15g/dl în formula Ganzoni. În cazuri speciale cum ar fi sarcina, trebuie luat în considerare o țintă a hemoglobinei mai scăzută. iii. Necesarul de fier: Se administrează o doză fixă de 1000 mg, iar pacientul este reevaluat pentru nevoia suplimentară de fier, conform „Pasului 3: Evaluările de repletare post-fier”. Pentru pacienții cu o greutate mai mică de 50 kg, utilizați tabelul simplificat sau formula Ganzoni pentru calculul nevoilor de fier. **Pasul 2: Calculul și administrarea maximă a dozelor individuale de fier:** Pe baza necesității de fier determinate mai sus, doza (dozele) adecvate de Monofer trebuie administrate luând în considerare următoarele: Doza totală pe săptămână nu trebuie să depășească 20 mg / kg greutate corporală. O singură infuzie Monofer nu trebuie să depășească 20 mg fier / kg greutate corporală. O singură injecție cu bolus Monofer nu trebuie să depășească 500 mg fier. **Pasul 3: Evaluări de reînnoire după fier:** Reevaluarea, inclusiv analizele de sânge, trebuie efectuată de către clinician, în funcție de starea pacientului. Pentru a evalua efectul tratamentului cu fier IV, trebuie să se reevalueze nivelul Hb nu mai devreme de 4 săptămâni după administrarea finală de Monofer pentru a permite un timp adecvat pentru eritropoieză și utilizarea fierului. În cazul în care pacientul necesită repletare suplimentară a fierului, trebuie recalculat nevoia de fier. Copii și adolescenți: Monofer nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți <18 ani, din cauza datelor insuficiente privind siguranța și eficacitatea. **Mod de administrare:** Monofer poate fi

administrat sub formă de injecție intravenoasă în bolus sau perfuzie intravenoasă. Monofer poate fi administrat sub formă de injecție intravenoasă în bolus, perfuzie intravenoasă sau injecție directă în linia venoasă a dializorului. Monofer nu trebuie administrat concomitent cu preparatele de fier orale, pentru că absorbția de fier orală poate fi scăzută. **Injecția în bolus intravenos:** Monofer poate fi administrat ca injecție intravenoasă în bolus de până la 500 mg până la de trei ori pe săptămână, cu o viteză de administrare de 250 mg fier/minut. Poate fi administrat nediluat sau diluat în maxim 20 ml clorură de sodiu 0,9%.

Tabelul 3: Ratele de administrare pentru injecție intravenoasă în bolus

Volum de Monofer	Doza echivalentă de fier	Rata administrării/ Timpul minim de administrare	Frecvență
≤5 ml	≤500 mg	250 mg fier/minut	1-3 ori pe săptămână

Perfuzie intravenoasă: Doza de fier poate fi administrată într-o singură perfuzie Monofer pentru doze de până la 20 mg fier/kg sau sub formă de perfuzii săptămânale până la administrarea întregii doze de fier. Dacă doza de fier depășește 20 mg fier/kg, doza trebuie fracționată în două administrări la un interval de cel puțin o săptămână. De câte ori este posibil, se recomandă utilizarea unei doze de 20 mg fier/kg pentru prima administrare. În funcție de decizia medicului, se pot efectua teste de laborator înainte de administrarea următoarei doze.

Tabelul 4: Ratele de administrare pentru perfuzia intravenoasă

Doza de fier	Timpul minim de administrare
≤1000 mg	Mai mult de 15 minutes
>1000 mg	30 minute sau mai mult

Monofer poate fi administrat nediluat sau diluat în soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9%. Din motive de stabilitate, Monofer nu trebuie diluat la concentrații mai mici de 1 mg fier / ml (fără a include volumul soluției de derisomaltoză ferică) și niciodată diluat în mai mult de 500 ml. **Injecția în dializor:** Monofer poate fi administrat în timpul ședinței de hemodializă direct în linia venoasă a dializorului, aplicând aceleași proceduri ca și la injecția în bolus intravenos. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă, la Monofer sau la oricare dintre excipienți. Hipersensibilitate gravă cunoscută la alte medicamente cu fier administrate parenteral. Anemia care nu e produsă de carența de fier (de exemplu anemia hemolitică). Supraincercarea cu fier sau tulburări în utilizarea fierului (de exemplu hemocromatoză, hemosideroză). Boală hepatică decompensată. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.** Medicamentele cu fier administrate parenteral pot determina reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice/anafilactice potențial letale. Reacții de hipersensibilitate au fost raportate, de asemenea, după doze de complexe parenterale cu fier administrate anterior fără evenimente. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au evoluat la sindrom Kounis (arteriospasm coronarian alergic acut, care poate determina infarct miocardic). Riscul este ridicat la pacienții cu alergii cunoscute, inclusiv alergii medicamentoase, inclusiv pacienți cu antecedente de astm sever, eczeme sau alte alergii atopice. Există, de asemenea, un risc crescut de reacții de hipersensibilitate la complexii parenterale cu fier la pacienți cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu, lupus eritematos sistemic sau poliartrită reumatoidă). Monofer trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate facilități complete de resuscitare. Fiecare pacient trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare injecție cu Monofer. Dacă în timpul administrării apar reacții de hipersensibilitate sau semne de intoleranță, tratamentul trebuie oprit imediat. Trebuie să fie disponibile facilități pentru resuscitare cardiorespiratorie și echipament pentru tratarea reacțiilor anafilactice/anafilactice acute, inclusiv soluție de adrenalină 1:1000 injectabilă. Dacă este cazul, trebuie administrat un tratament suplimentar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi. La pacienții cu disfuncții hepatice, fierul parenteral trebuie administrat întotdeauna după o atenție verificarea a raportului beneficiu/risc. Administrarea parenterală de fier trebuie evitată la pacienții cu disfuncții hepatice (alanin/aminotransferază (ALAT) și/sau aminotransferază aspartat (ASAT) > 3 ori decât limitele superioare normale) unde supraîncărcarea cu fier este un factor de precipitare, în particular Porfria Cutanea Tarda (PCT). Se recomandă monitorizarea atentă pentru a evita supraîncărcarea cu fier. Fierul parenteral trebuie utilizat cu grijă în cazul infecțiilor acute sau cronice. Monofer nu trebuie utilizat la pacienții cu bacteriemie în evoluție. Pot apărea episoade de hipotensiune arterială dacă injecția intravenoasă este administrată prea repede. În momentul administrării Monofer, se recomandă atenție pentru a se evita scurgerea paravenoasă. Scurgerea paravenoasă de Monofer la locul injecției poate duce la iritații ale pielii și la potențial de colorare a pielii, până la maro, la locul

injecției, pe termen lung. În caz de scurgeri paravenoase, administrarea Monofer trebuie oprită imediat. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune.** Similar tuturor medicamentelor parenterale cu fier, absorbția de fier administrat oral este scăzută dacă se administrează concomitent. S-a observat că doze mari de fier parenteral (5 ml sau mai mult) dau o culoare maronie surului din mostrele de sânge recoltate la câteva ore după administrare. Fierul parenteral poate determina valori fals crescute ale bilirubinei serice și valori fals scăzute ale calciului seric. **Fertilitate, sarcină și alăptare.** Sarcina: Nu există studii clinice adecvate și bine controlate privind administrarea de Monofer la gravide. Prin urmare, înainte de utilizarea în timpul sarcinii trebuie efectuată o atenție evaluare a raportului risc/beneficiu, iar medicamentul Monofer nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Anemia prin deficit de fier, apărută în primul trimestru de sarcină, poate fi tratată, în multe cazuri, prin tratament cu fier oral. Tratamentul cu Monofer trebuie să se limiteze la trimestrele al doilea și al treilea dacă se consideră că beneficiul depășește riscul potențial, atât pentru mamă, cât și pentru făt. Bradicardia fetală poate să apară în urma administrării de fier parenteral. De obicei, este trecătoare și o consecință a unei reacții de hipersensibilitate la mamă. Copilul născut trebuie monitorizat cu atenție în timpul administrării intravenoase de fier parenteral la gravide. **Alăptarea:** Un studiu clinic a arătat că transferul de fier din Monofer în laptele matern a fost foarte redus. Nu sunt anticipate efecte adverse ale Monofer asupra nou-născuților / sugarilor la doze terapeutice. **Fertilitatea:** Nu există date disponibile despre efectul Monofer asupra fertilității la om. În timpul studiilor la animal, fertilitatea nu a fost afectată după tratamentul cu Monofer. **Reacții adverse.** În cazul preparatelor pe bază de fier parenteral, pot apărea reacții de hipersensibilitate severă. Ele apar de obicei în primele câteva minute de administrare și sunt în general caracterizate de apariția bruscă a dificultăților respiratorii și / sau a colapsului cardiovascular, au fost raportate decese. Pot apărea și alte manifestări mai puțin severe ale hipersensibilității imediate, cum ar fi urticaria și mâncărimile. În timpul sarcinii, poate să apară bradicardia fetală asociată cu preparate parenterale de fier. Reacția Fishbane caracterizată prin senzațe de căldură la nivelul feței, duren acute în piept și/sau duren de spate și senzațe de apăsare, uneori cu dispnee în asociere cu tratamentul cu fier IV (mai puțin frecventă). Această poate imita simptomele timpurii ale unei reacții anafilactice / anafilactice. Perfuzia trebuie oprită și trebuie evaluate semnele vitale ale pacientului. Aceste simptome dispar imediat după ce administrarea de fier este oprită. De obicei, acestea nu reapar dacă administrarea este reluată la un ritm mai scăzut al al perfuziei. De asemenea, a fost raportată decolorarea pielii după administrarea de fier IV, după punerea pe piață. Reacțiile adverse la medicament observate în timpul studiilor clinice și după punerea pe piață. Reacțiile adverse la medicament observate în timpul studiilor clinice și după punerea pe piață: Frecvente (≥1/100 și <1/10); Mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100); Rare (≥1/10000 și <1/1000); Cu frecvență necunoscută. Frecvente: greață, erupție cutanată, reacții la locul de injecție*. Mai puțin frecvente: hipersensibilitate, inclusiv reacții severe; duren de cap, parestezie, disgeuzie, vedere încețoșată; pierderea cunoștinței, amețeli, oboseală; tahicardie; hipotensiune arterială; hipertensiune arterială; duren toracice, dispnee, bronhospasm; duren abdominale, vărsături, dispepsie, constipație, diaree; prurit, urticarie, înroșire, transpirație, dermatită; hipofosfatemie; duren de spată, migralge, artralgie, spasme musculare; piroxie, frisoane / tremor, infecție, reacție febrilă locală, exfolierea pielii; valori crescute ale enzimelor hepatice. Rare: reacții anafilactice/anafilactice; disfonie, convulsii, tremor, stare mentală modificată; aritmie; angioedem; indispoziție, gripa ca boală*. Cu frecvență necunoscută: Sindrom Kounis; decolorarea pielii. *Include următorii termeni preferați, de exemplu eritem la locul injecției, -umflături, -senzațe de arsură, -duren, -echimoze, -colorare, -extravazare, -iritație, -reacții. **Infecție asemănătoare gripei a cărei debut poate varia de la câteva ore la mai multe zile. La preparatele parenterale cu fier, pot apărea de asemenea reacții întârziate care pot fi severe. Aceste sunt caracterizate de atralgie, migralge și uneori febră. Debutul poate varia de la câteva ore până la patru zile, de la administrare. De obicei simptomele durează de la două la patru zile și încetează spontan sau după administrarea de analgezice simple. **Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă.** Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărei detalii sunt publicate pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>. Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1, București 011478- RO. Tel: + 4 0757 117 259. Fax: +4 0213 163 497. e-mail: adr@anm.ro. **DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** Pharmacosmos A/S, Roevangsvvej 30, DK-4300 Holbaek, Danemarca **NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** 8145/2015/01-19. **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI** Autorizare – Februarie 2010. **DATA ULTIMEI REÎNNOIRI A AUTORIZAȚIEI** - Septembrie 2015. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI:** Septembrie 2020.

Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru informații suplimentare vă rugăm să consultați RCP sau contactați reprezentantul local al DAPP cu datele de contact de mai jos. Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală P-RF. Protecția datelor personale: Ewopharma prelucrează datele cu caracter personal ale profesioniștilor din domeniul sănătății pentru scopurile și în condițiile descrise în nota de informare disponibilă la adresa: <https://www.ewopharma.ro/politica-de-confidentialitate/>.