МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**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, изготовленного на производственной площадке **Солюфарм Фармацойтише Эрцойгниссе ГмбХ, Германия,** 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 рН 5,5, вода для инъекций до 1,0 мл.

1 мл препарата, изготовленного на производственной площадке **Вассербургер Арцнеймиттельверк ГмбХ, Германия**, содержит:

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

*вспомогательные вещества:* 1 М раствора хлористоводородной кислоты или 1 М раствор натрия гидроксида до рН 5,5, вода для инъекций до 1,0 мл

**Описание**

Темно-коричневый раствор

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА**: препарат железа

**Код ATX:** B03AC

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

Монофер, раствор для внутривенного введения, представляет собой коллоидную структуру, сферические частицы которой состоят из железа, прочно связанного с углеводным фрагментом. Коллоидный комплекс представляет собой стабильную структуру матричного типа, в которой около 10 атомов железа (III) связаны с одной молекулой пентамера изомальтозида;атомы железа (III) встроены в карманы трехмерной структуры пентамеров изомальтозида. Вследствие прочного связывания железа в матрице, содержание свободного железа в растворе препарата Монофер очень низкое. Углеводный комплекс препарата Монофер, изомальтозид 1000, имеет среднюю молекулярную массу примерно 1000 кДА и состоит из 3-5 единиц глюкозы. Этот компонент не имеет выраженной разветвленности структуры и не содержит остатков восстанавливающих сахаров, которые могут быть вовлечены в сложные окислительно-восстановительные реакции. С учетом этих характеристик комплексообразующего углевода изомальтозида 1000, маловероятно, что изомальтозид 1000 может индуцировать иммунные реакции In vivo. Железо доступно в неионной водорастворимой форме в водном растворе с pH от 5,0 до 7,0. Ввиду низкой токсичности препарат Монофер может применяться в высоких дозах. Эффективность препарата отмечается через несколько дней после начала лечения и подтверждается ростом числа ретикулоцитов в крови. Максимальная концентрация ферритина в плазме крови достигается приблизительно через 7-9 дней после однократного внутривенного введения препарата, а затем медленно возвращается к исходной концентрации через 3 недели.

**Фармакокинетика**

Препарат Монофер содержит железо, прочно связанное с комплексом, который обеспечивает контролируемое и медленное высвобождение биодоступного железа при незначительном риске образования свободного железа. После однократного внутривенного введения препарата Монофер, железа изомальтозид 1000 быстро захватывается клетками ретикулоэндотелиальной системы (РЭС), главным образом, печени и селезенки, которые затем постепенно высвобождают железо в кровь. Период полувыведения (Т ½) составляет 5 часов для железа в системном кровотоке и 20 часов – суммарно для связанного и находящегося в системном кровотоке железа. 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, вступают в связь с транспортной молекулой, трансферрином. Таким образом, метаболизм железа в организме контролируется физиологически, и, в результате, происходит повышение гемоглобина в плазме крови и пополнение запасов железа в депо. Железо выводится из организма в ограниченном количестве, его накопление может быть токсичным. Монофер в неизменном виде не выводится почками из-за большого размера комплекса. Небольшие количества железа выводятся почками и кишечником. Изомальтозид 1000 также метаболизируется и выводится.

**Доклинические данные по безопасности**

Комплексы железа, согласно данным исследований, оказывают тератогенное или 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.

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

Для лечения железодефицитных состояний в следующих случаях:

- при отсутствии эффективности или невозможности применения пероральных препаратов железа;

- при необходимости быстрого восполнения железа.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

- Повышенная чувствительность к железа (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 атопическую аллергию; у пациентов с иммунными или 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**

Контролируемых клинических исследований по изучению применения препарата Монофер у беременных женщин не проводилось. Необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск для решения вопроса о применении препарата Монофер при беременности. Препарат Монофер можно назначить при беременности только в клинически оправданных случаях (см. раздел «Особые указания»).

В I триместре беременности для лечения железодефицитной анемии применяют, как правило, пероральные препараты железа. Если предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода, лечение можно проводить только во II и III триместрах беременности.

Выделение препарата Монофер с грудным молоком не установлено.

**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 внутривенное введение препарата.

***Заместительная терапия у пациентов с дефицитом железа***

Доза препарата Монофер выражается в миллиграммах (мг) элементарного железа. Доза препарата Монофер и схема его применения подбираются для каждого пациента индивидуально, с учетом определения общего дефицита железа. Оптимальная целевая концентрация гемоглобина может отличаться в различных группах пациентов и у отдельных пациентов. Необходимо следовать официально утвержденным рекомендациям. Признаки железодефицитной анемии не проявляются до тех пор, пока не будут исчерпаны практически все запасы железа в депо. Терапия препаратом железа должна способствовать как повышению гемоглобина, так и восполнению запасов железа в депо. После того, как общий дефицит железа скорректирован, пациентам может потребоваться продолжение терапии препаратом Монофер для поддержания необходимого гемоглобина (Hb) в плазме крови, а также и других показателей, свидетельствующих о содержании железа. Общая доля железа вычисляется по формуле Ганзони (Ganzoni) (1) или с помощью приведенной ниже таблицы (2).

Рекомендуется использовать формулу Ганзони в случаях необходимости индивидуального подбора дозы, например, у пациентов с нервной анорексией, кахексией, ожирением, при беременности или анемии, вызванной кровотечениями.

1. Общий дефицит железа (мг) = масса тела (М) (кг) х (целевой уровень Hb – Hb пациента)

(г/л) х 0,24 + депонированное железо (мг).

(А) рекомендуется использовать идеальную массу тела пациента или массу тела до беременности. Идеальную массу тела можно рассчитать несколькими различными способами: в частности, с помощью ИМТ 25: идеальная масса тела = 25\* (рост в м)2

(В) Коэффициент 0,24 = 0,0034 х 0,07 х 1000

0,0034 – содержание железа в гемоглобине (0,34%)

0,07 – объем крови 70 мл/кг массы тела (около 7% массы тела)

1000 – коэффициент пересчета (1 г = 1000 мг)

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

2. Упрощенная таблица:

Дефицит железа

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Hb (г/л) | Пациенты с массой  тела 50 кг ˂ 70 кг | Пациенты с массой  тела ≥ 70 кг |
| ≥ 100 | 1000 мг | 1500 мг |
| ˂ 100 | 1500 мг | 2000 мг |

***Восполнение железа при кровопотере***

Восполнение железодефицита после кровопотери с помощью препарата железа должно быть эквивалентно потерям железа.

* *Если концентрация гемоглобина (Hb) снижена*: используйте предыдущую формулу, считая, что нет необходимости восстанавливать депо железа:

Суммарная доза железа (мг)= масса тела (кг) х (нормальная концентрация Hb – текущая концентрация Hb) (г/л) х 0,24

* *Если объем кровопотери известен*: применение 200 мг препарата Монофер повышает гемоглобин эквивалентно 1 Ед кровопотери:

Содержание железа, которое должно быт восполнено (мг) = количество единиц потерянной крови х 200

*Дети и подростки*

Монофер не следует применять у детей и подростков в возрасте до 18 лет, так как имеется недостаточно данных об эффективности и безопасности препарата.

*Взрослые, включая пожилых пациентов*

Монофер может вводиться 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.

*Внутривенное струйное введение*

Необходимую дозу препарата Монофер можно вводить полностью в виде однократной внутривенной капельной инфузии (если необходимая доза не превышает 20 мг/кг массы тела) или в виде еженедельных инфузий до достижения полной расчетной дозы препарата. Если полная доза превышает 20 мг/кг массы тела, ее следует распределить на 2 введения с интервалом меду 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.

Препарат в дозах до 1000 мг вводят строго в течение **более 15 мин.**

Препарат в дозах выше 1000 мг вводят строго в течение **более 30 мин.**

Монофер разводят максимально в 500 мл стерильного 0,9% раствора натрия хлорида.

*Введение через диализную систему*

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

**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 ведения и терапевтических препаратов добавлять не разрешается.

Инструкции по разведению раствора см. выше.

Перед внутривенным введением восстановленного раствора необходимо произвести его визуальный осмотр.

Допустимо вводить только прозрачный раствор без осадка.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Информация о нежелательных эффектах препарата Монофер ограничена. Поэтому приведенная ниже информация о побочных эффектах основана, главным образом, на данных по безопасности, полученных при применении других парентеральных препаратов железа.

Предположительно побочные эффекты наблюдаются более чему 1% пациентов. На фоне применения парентеральных железосодержащих препаратов нечасто могут наблюдаться острые, тяжелые анафилактоидные реакции. Такие реакции обычно развиваются в течение первых нескольких минут введения препарата и, как правило, характеризуются внезапным началом затруднения дыхания и/или сердечно-сосудистой недостаточности; были сообщения о летальных исходах. Другие менее тяжелые проявления реакции гиперчувствительности немедленного типа также наблюдаются нечасто и включают крапивницу, кожную сыпь, кожный зуд, тошноту и озноб. Введение препарата должно быть немедленно остановлено при наблюдении признаков анафилактоидной реакции.

При применении парентеральных препаратов железа могут развиваться и отсроченные побочные эффекты, 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. Кроме того, может развиваться обострение болей в суставах при ревматоидном артрите; местные реакции могут также проявляться болью или воспалением в месте или вокруг места инъекции, местными флебитами.

Частота побочных эффектов, выявленных в ходе исследования, оценивалась следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥ 1/1000 - <1/100); редко (≥ 1/10 000 –

< 1/1000); очень редко (< 1/10 000); частота не известна (не может быт оценена по имеющимся данным).

***Со стороны сердца:*** *редко* – нарушения ритма сердца, тахикардия; *очень редко* – брадикардия у плода, ощущение сердцебиения.

***Со стороны крови и лимфатической системы:*** *очень редко* – гемолиз.

***Со стороны нервной системы:*** *нечасто* - нарушение четкости зрительного восприятия, онемение, дисфония; *редко –* потеря сознания, судороги, головокружение, возбуждение, тремор, утомляемость, снижение мыслительной способности; *очень редко* – головная боль, парастезии.

***Со стороны органа слуха:*** *очень редко* – кратковременная потеря слуха.

***Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения***: *нечасто* – одышка; *редко* – боль в грудной клетке.

***Со стороны желудочно-кишечного тракта:*** *нечасто* – тошнота, рвота, боли в животе, запор; *редко* – диарея.

***Со стороны кожи и подкожных тканей***: *нечасто* – «приливы», кожный зуд, кожная сыпь; *редко* – ангионевротический отек, потливость.

***Со стороны скелетно***-***мышечной и соединительной ткани:*** *нечасто* – мышечные судороги; *редко* – миалгия, артралгия.

***Со стороны сосудов***: *редко* – артериальная гипотензия; *очень редко* – артериальная гипертензия.

***Общие расстройства и нарушения в месте введения***: *нечасто* – анафилактоидные реакции, ощущение жара, лихорадка, ощущение недомогания, гиперемия кожи, боль и отек в месте введения, локальный флебит; *редко* – утомляемость; *очень редко* – острые тяжелые анафилактические реакции.

**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 для приема внутрь приводит к уменьшению всасывания железа из желудочно-кишечного тракта. Лечение пероральными препаратами железа можно начинать не ранее, чем через 5 дней после последней инъекции препарата Монофер. При введении парентеральных препаратов железа в больших дозах (5 мл и 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, которые вводятся парентерально, могут вызывать реакции повышенной чувствительности, включая серьезные и потенциально опасные для жизни анафилактические/анафилактоидные реакции. Реакции гиперчувствительности могут появиться, даже если предшествующие парентеральные введения препаратов железа не вызывали никаких нежелательных реакций. 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, экзему 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.

Парентеральные препараты железа следует применять с осторожностью у пациентов с острыми или хроническими инфекционными заболеваниями. Монофер не следует применять при инъекциях, сопровождающихся бактериемией.

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

Следует избегать проникновения препарата в околовенозное 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 околовенозное пространство введение препарата Монофер должно быть немедленно остановлено.

При первичном вскрытии контейнера неразведенный раствор препарата следует 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* полученный раствор хранить при комнатной температуре не более 24 ч. Тем не менее, 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 проводилось.

**Форма выпуска**

Раствор для внутривенного введения, 100 мг/мл. По 1,2,5 или 10 мл препарата в ампулах из прозрачного бесцветного гидролитического стекла типа I (Евр.Ф.) с точкой надлома белого цвета.

По 2 ампулы (по 5 или 10 мл), или по 5 ампул (по 1,2,5 или 10 мл), или по 10 ампул (по 1 или 2 мл) помещают в пачку картонную вместе с инструкцией по применению.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 25о 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

Рёрвангсвей 30, DK-4300 Хольбек, Дания

**Производители**

Солюфарм Фармацойтише Эрцойгниссе ГмбХ, Германия

Индустриштрассе 3,34212 Мельзунген, Германия

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

ООО «КОСМОФАРМ»

107076, Россия, г. Москва, ул. Стромынка, д. 19 корп. 2

Тел. +7(495) 644-00-31

Факс: +7(495) 644-00-32