

PHARMACOSMOS

Brand name and strength Monofer 100 mg/ml	Item no. 93x64-04-03	Country AR
Art and dimension Format: 205x600 mm Closed: 86x40 mm	Graphical Editor/Date for 1 st proof PHT 31.03.2022	Special requirements (bracode, 2D, serialisation etc. -
Artwork updated according to Key Document (date)/Reason for update SmPC-2017 update and INN-name change	Pantone Colours Black C 	Not printed colours Die-cut 

AR

93x64-04-03

MONOFER® HIERRO (COMO DERISOMALTOSA FÉRRICA) 100 mg/ml Solución Inyectable

Venta Bajo Receta

FÓRMULA CUALITATIVA

Cada ml de la solución contiene:

Hierro (como derisomaltosa férrica) 100 mg

Excipientes: Hidróxido de sodio o Ácido clorhídrico, Agua para inyectables.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Preparación parenteral de hierro.

Código ATC: B03AC

INDICACIONES:

Monofer® está indicado para el tratamiento de deficiencia de hierro en las siguientes condiciones:

- cuando las preparaciones de hierro orales no son efectivas o no pueden ser usadas
- cuando hay necesidad clínica de administración de hierro rápidamente

El diagnóstico debe ser basado en ensayos de laboratorio.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES:

Farmacodinamia

La solución inyectable de Monofer® es un coloide con hierro unido fuertemente en partículas de hierro-carbohidrato esteroidales. La estructura de la partícula de Monofer® ha sido cuidadosamente caracterizada por análisis de espectroscopia ¹³C RMN y reveló que el complejo forma una estructura tipo matriz estable con 10 átomos de hierro (III) por molécula de derisomaltosa penlámero con el hierro (III) ligado a las cavidades de la estructura 3-D del derisomaltosa penlámero. Como consecuencia de la fuerte unión de hierro a la matriz en Monofer® el contenido de hierro libre es muy bajo.

El componente de Monofer® derisomaltosa consiste en 3-5 unidades de glucosa con un peso molecular promedio de 1000 kDa. No tiene estructuras de ramificación detectables como se evidencia mediante un cuidadoso análisis de espectroscopia ¹H RMN y ¹³C RMN. Además, derisomaltosa no contiene ningún residuo de azúcares reductores, que puedan estar implicados en reacciones redox complejas. Estas características del complejo carbohidrato derisomaltosa hacen que sea muy poco probable que el derisomaltosa induzca reacciones inmunes in vivo.

La formulación de Monofer® contiene un complejo con hierro fuertemente ligado que permite la liberación controlada y lenta del hierro biodisponible a proteínas de unión al hierro con poco riesgo de que el hierro quede libre. El hierro está disponible en forma no iónica soluble en agua en soluciones acuosas con un pH entre 5,0 -7,0.

La evidencia de la respuesta terapéutica puede ser observada dentro de unos pocos días de administración de Monofer® como un aumento en el recuento de reticulocitos. Debido a la lenta liberación de hierro biodisponible, la ferritina alcanza concentraciones pico dentro de los días siguientes a la administración intravenosa de Monofer® y lentamente retorna a los niveles basales a las semanas.

Farmacocinética

La formulación de Monofer® contiene hierro en un complejo unido fuertemente que permite una liberación lenta y controlada de hierro biodisponible hacia proteínas que unen hierro con pequeño riesgo de toxicidad por hierro libre.

Luego de la administración en estudios farmacocinéticos de una dosis simple de Monofer® de 100 a 1000 mg de hierro, el hierro inyectado o infundido fue depurado del plasma con un tiempo de vida media de eliminación que varía entre 1 y 4 días. La eliminación renal de hierro es poco significativa.

Luego de la administración intravenosa, el hierro (como derisomaltosa férrica) es rápidamente incorporado por las células en el sistema retículoendotelial, particularmente en el hígado y bazo de donde se libera el hierro lentamente. La vida media plasmática es 5 horas para el hierro circulante y 20 horas para el hierro total (unido y circulante).

El hierro circulante es removido del plasma por células del sistema retículo endotelial que separa el complejo en sus componentes de hierro y derisomaltosa férrica. El hierro es inmediatamente unido a las entidades de proteína disponibles hasta las formas hemosiderina o ferritina, las formas de almacenamiento fisiológico del hierro, o en menor grado al transportador transferrina. Este hierro, que es blanco de control fisiológico, repone hemoglobina y los depósitos de hierro.

El hierro no es eliminado fácilmente del organismo y su acumulación puede ser tóxica. Debido al tamaño del complejo, Monofer® no se elimina por los riñones. Pequeñas cantidades de hierro son eliminadas en orina y heces.

La derisomaltosa puede ser metabolizada o excretada.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cálculo de la dosis de hierro necesaria

Reemplazo de hierro en pacientes con deficiencia de hierro.

La dosis de Monofer® es expresada en mg de hierro elemental. El hierro necesario y el esquema de administración de Monofer® deben ser establecidos individualmente para cada paciente. El nivel óptimo de hemoglobina y las reservas de hierro pueden variar en diferentes grupos de pacientes y entre pacientes. La anemia por deficiencia de hierro no aparecerá hasta que los depósitos de hierro se encuentren disminuidos. La terapia de hierro debe, por lo tanto, reponer tanto el hierro de la hemoglobina como de los depósitos de hierro.

Luego que se corrigió el déficit de hierro total, los pacientes pueden requerir continuar la terapia con Monofer® para mantener los niveles objetivos de hemoglobina y límites aceptables de otros parámetros de hierro.

La cantidad de hierro necesario puede ser determinada usando la fórmula de Ganzoni (1) o la tabla debajo (2). Se recomienda el uso de la fórmula de Ganzoni en pacientes que requieren una dosis ajustada individual como pacientes con anorexia nerviosa, caquexia, obesidad, embarazo o anemia por hemorragia.

Hemoglobina se abrevia Hb.

1. Fórmula de Ganzoni:

Hierro necesario [mg hierro]= peso corporal^(A) [kg] x (Hb objetivo^(B) [g/dl] – Hb actual^(B) [g/dl]) x 2,4^(C) + hierro para depósitos de hierro^(D) [mg hierro]

- (A) Se recomienda usar el peso corporal ideal del paciente en pacientes obesos o el peso previo al embarazo en mujeres embarazadas. El peso ideal corporal se puede calcular de varias maneras, por ejemplo, calculando el peso en el IMC en 25, es decir el peso corporal ideal = 25³ (altura en m)³
- (B) Para convertir Hb [mM] a Hb [g/dl] debe multiplicar Hb (mM) por el factor 1,61145
- (C) Factor 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10.000
0,0034: El contenido de hierro de la hemoglobina es 0,34%
0,07: Volumen sanguíneo 70 ml/kg del peso corporal (aproximadamente el 7% del peso corporal)
10.000: Factor de conversión 1g/dl = 10.000 mg/l
- (D) Para una persona con un peso corporal superior a 35 kg, las reservas de hierro son de 500 mg o superior.
Las reservas de hierro de 500 mg son el límite inferior normal para mujeres pequeñas. Algunas guías sugieren usar 10-15 mg de hierro/ kg de peso corporal.
- (E) En la fórmula de Ganzoni el nivel de Hb objetivo es 15 g/dl. En casos especiales como embarazo hay que considerar usar un menor nivel de hemoglobina objetivo.

2. Tabla simplificada:

Tabla 1 - Hierro necesario

Hb (g/dL)	Pacientes con un peso corporal de 35 kg a <70 kg	Pacientes con un peso corporal ≥70 kg
≥10	1000 mg	1500 mg
<10	1500 mg	2000 mg

Reemplazo de hierro por hemorragia

La terapia de hierro en pacientes con hemorragia debe proveer una cantidad de hierro equivalente a la cantidad de hierro representado en la pérdida de hierro.

- Si los niveles de Hb se reducen: usar la fórmula de Ganzoni considerando que los depósitos de hierro no necesitan ser recuperados:

Dosis de hierro necesaria [mg de hierro]= peso corporal [kg] x (Hb objetivo [g/dl] –Hb actual [g/dl]) x 2,4

- Si el volumen de la pérdida de sangre es conocido: la administración de 200 mg de Monofer® resulta en un aumento de hemoglobina que es equivalente a 1 unidad sanguínea.

Hierro para ser reemplazado [mg de hierro]= número de unidades sanguíneas perdidas x 200.

Administración

Supervise cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de reacciones de hipersensibilidad durante y después de cada administración de Monofer®.

Monofer® debe ser administrado sólo cuando el personal capacitado para evaluar y manejar reacciones anafilácticas esté disponible de inmediato, en un entorno en donde las condiciones para la reanimación completa puedan ser aseguradas. El paciente debe ser observado por efectos adversos al menos 30 minutos después de cada inyección de Monofer®.

Cada administración de hierro intravenoso se asocia con un riesgo de hipersensibilidad. Por lo tanto, para minimizar riesgos el número de administración de hierro intravenoso debe mantenerse en un mínimo.

Niños y adolescentes

Monofer® no se recomienda para el uso en niños y adolescentes menores a 18 años debido a datos insuficientes sobre seguridad y eficacia.

Adultos y ancianos

Monofer® puede ser administrado tanto como inyección en bolo intravenoso, por infusión en goteo intravenoso o como inyección directa dentro de la rama venosa del dializador.

Monofer® no debe ser administrado concomitantemente con preparaciones de hierro oral, ya que la absorción del hierro oral puede estar disminuida.

Inyección en bolo intravenoso

Monofer® puede ser administrado como inyección en bolo intravenoso de 500 mg hasta 3 veces en una semana a una frecuencia de administración de hasta 250 mg hierro/minuto. Puede administrarse sin diluir o ser diluida en un máximo de 20 ml de solución de cloruro de sodio 0,9% estéril.

Infusión por goteo intravenoso

La dosis acumulativa de hierro requerida se puede administrar en una sola infusión de Monofer® de hasta 20 mg de hierro/kg de peso corporal o como infusiones semanales hasta que se ha administrado la dosis acumulativa de hierro.

Si la dosis acumulativa de hierro excede los 20 mg de hierro/kg de peso corporal, la dosis debe dividirse en dos administraciones, con un intervalo de al menos una semana. Se recomienda siempre que sea posible dar 20 mg de hierro/kg de peso corporal en la primera administración. Dependiendo del juicio clínico, para la segunda administración se podría esperar las pruebas de laboratorio de seguimiento.

Dosis de hasta 1000 mg deben ser administradas durante más de 15 minutos.

Dosis que exceden los 1000 mg deben ser administradas durante 30 minutos o más.

Monofer® debe únicamente ser diluido en solución de cloruro de sodio estéril.

Monofer® no deberá ser diluida a concentraciones menores de 1 mg/ml de hierro y no en más de 500 ml de solución de cloruro de sodio estéril (sin incluir el volumen de solución de derisomaltósido).

Inyección dentro del dializador

Monofer® puede ser administrado durante la sesión de hemodiálisis directamente dentro de la rama venosa del dializador bajo los mismos procedimientos definidos para la inyección por bolo intravenoso.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a la sustancia activa, Monofer® o a alguno de los excipientes.
- Anemia no producida por deficiencia de hierro (por ejemplo, anemia hemolítica)
- Sobrecarga de hierro o trastornos en la utilización de hierro (por ejemplo, hemocromatosis, hemosiderosis).

ADVERTENCIAS

La administración parenteral de preparaciones de hierro puede causar reacciones de hipersensibilidad incluyendo serias y potencialmente fatales reacciones anafilácticas y anafilactoides. También han sido reportadas reacciones de hipersensibilidad después de la administración de dosis previas de complejos de hierro parenteral sin incidentes.

El riesgo está aumentado en pacientes con alergia conocidas incluyendo alergia a medicamentos, pacientes con antecedentes de asma severo, eczema u otra alergia atópica.

Hay un mayor riesgo de reacciones alérgicas a complejos de hierro parenteral en pacientes con afecciones inmunes o inflamatorias (por ej. lupus eritematosos sistémico, artritis reumatoidea).

93x64-04-03

Monofer® debe ser administrado sólo cuando el personal capacitado para evaluar y manejar reacciones anafilácticas esté disponible de inmediato, en un entorno en donde las condiciones para la reanimación completa puedan ser aseguradas. El paciente debe ser observado por efectos adversos al menos 30 minutos después de cada inyección de Monofer®.

Si una reacción de hipersensibilidad, signos o intolerancia ocurre durante la administración, el tratamiento debe ser detenido inmediatamente. Deben estar disponibles las condiciones para realizar reanimación cardio respiratoria y equipos para el manejo de una reacción anafiláctica/anaflactoides, incluyendo una inyección 1:1000 de adrenalina en solución. Si es apropiado debe darse tratamiento adicional con antihistamínicos y/o corticosteroides.

En pacientes con insuficiencia hepática, el hierro parenteral deberá ser administrado luego de una evaluación riesgo/beneficio cuidadosa. La administración parenteral de hierro deberá ser evitada en pacientes con insuficiencia hepática (alanina aminotransferasa y/o aspartato aminotransferasa > 3 veces el límite superior de la normalidad) cuando el hierro es un factor precipitante, en especial con porfiria cutánea tarda (PCT). Se recomienda el monitoreo cuidadoso del estado del hierro para evitar una sobrecarga de hierro.

El hierro parenteral debe ser usado con cuidado en caso de infección crónica o aguda.

Monofer® no debe ser usado en pacientes que estén cursando bacteriemia.

Los episodios hipotensivos pueden ocurrir si la inyección intravenosa se administra demasiado rápido.

Se debe tener precaución para evitar la extravasación paravenosa al administrar Monofer®. La extravasación paravenosa en el lugar de la inyección puede producir irritación de la piel y coloración marrón de larga duración en el sitio de inyección. En caso de extravasación paravenosa, se debe suspender la administración de Monofer® de inmediato.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Como todas las preparaciones parenterales de hierro, la absorción de hierro oral se reduce cuando se administran concomitantemente. La terapia con hierro oral no debe iniciarse antes de 5 días posteriores a la última inyección de Monofer®.

Se ha reportado que grandes dosis de hierro parenteral (5 ml o más) otorgaron coloración marrón al plasma de una muestra sanguínea extraída 4 horas después de la administración.

El hierro parenteral puede causar valores falsamente elevados de bilirrubina sérica y valores falsamente bajos de calcio sérico.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Se reportó que los complejos de hierro son teratogénicos y embriotóxicos en animales preñados no anémicos a dosis únicas altas superiores a 125 mg hierro/kg peso corporal. La máxima dosis recomendada en uso clínica es 20 mg hierro/kg peso corporal.

En un estudio de fertilidad de Monofer® realizado en ratas, no se encontraron a las dosis ensayadas efectos sobre la fertilidad en hembras o en el desempeño reproductivo de los machos y en los parámetros espermatogénicos.

No hay información del efecto de Monofer® en la fertilidad humana.

Empleo en embarazo

No hay ensayos clínicos adecuados o bien controlados de Monofer® en mujeres embarazadas. Se requiere una evaluación de riesgo/beneficio antes de su uso durante el embarazo y Monofer® no debe ser utilizado durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

La anemia por deficiencia de hierro que ocurre en el primer trimestre del embarazo en muchos casos puede ser tratado con hierro oral. Si el beneficio del tratamiento con Monofer® se considera que superará el riesgo potencial al feto, el tratamiento con Monofer® debe ser restringido al segundo o tercer trimestre.

Empleo en lactancia

Un estudio clínico demostró que la transferencia de hierro de Monofer® a la leche materna es muy bajo. A dosis terapéuticas de Monofer® no se prevén efectos en los neonatos/infantes lactantes.

Efectos sobre la capacidad de manejar máquinas.

No se realizaron estudios sobre este tema.

REACCIONES ADVERSAS

La tabla 2 presenta las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) reportadas durante el tratamiento con Monofer® en ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización.

Con preparaciones de hierro parenteral pueden ocurrir reacciones anafilactoides severas, agudas, aunque son infrecuentes. Generalmente ocurren dentro de los primeros minutos de la administración y se caracterizan por el inicio repentino de dificultad respiratoria y/o colapso cardiovascular, se han reportado muertes. Otras manifestaciones menos graves de hipersensibilidad son también poco frecuentes e incluyen urticaria, y picazón. En el embarazo, puede ocurrir bradicardia fetal asociada con las preparaciones parenterales de hierro.

Puede ocurrir enrojecimiento del rostro, dolor agudo de pecho y/o espalda y opresión a veces con disnea asociada al tratamiento intravenoso con hierro (poco frecuente). Esto puede emular los síntomas tempranos de una reacción anafiláctica/anafilactoides. La infusión deberá detenerse y los signos vitales del paciente deberán ser evaluados. Estos síntomas desaparecerán poco después de que la administración de hierro se detenga. No es frecuente que reaparezcan si la readministración se comienza a una velocidad de infusión menor.

Tabla 2 – Reacciones adversas observadas durante ensayos clínicos y en la experiencia poscomercialización

Clasificación según sistema/órgano	Frecuente (≥1/100 a <1/10)	Poco frecuente (≥1/1.000 a <1/100)	Rara (≥1/10.000 a <1/1.000)
Trastornos del sistema inmune		Hipersensibilidad	Reacciones anafilácticas/anafilactoides
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza, parestesias, disgeusia, visión borrosa, pérdida de conocimiento, mareos, fatiga	Disfonía, convulsiones, temblor, estado mental alterado
Trastornos cardíacos		Taquicardia	
Trastornos vasculares		Hipotensión, hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Dolor de pecho, disnea, broncoespasmo	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Dolor abdominal, vómitos, dispepsia, constipación, diarrea	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito, urticaria, erupción, enrojecimiento, sudoración, dermatitis	
Trastornos del metabolismo y la nutrición		Hipofosfatemia	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, mialgia, artralgia, espasmos musculares	
Trastornos generales y del sitio de administración	Reacciones del sitio de administración*	Pirexia, escalofríos/ temblores, infección, reacción febril local	Malestar general, síntomas gripales
Laboratorio		Enzimas hepáticas aumentadas	

Descripción de reacciones adversas selectas:

Las reacciones tardías pueden ocurrir también con preparaciones de hierro parenterales y pueden ser graves. Se caracterizan por artralgia, mialgia, y a veces fiebre. El inicio varía desde algunas horas hasta 4 días luego de la administración. Los síntomas duran generalmente 2 a 4 días y se resuelven espontáneamente o luego del uso de analgésicos simples.

SOBREDOSIFICACIÓN

El hierro (como derisomaltosa férrica) en Monofer® tiene baja toxicidad. La preparación es bien tolerada y tiene un mínimo riesgo de sobredosis accidental.

La sobredosis puede llevar a acumulación de hierro en los sitios de depósito llevando eventualmente a una hemosiderosis. Puede ser útil el monitoreo de los parámetros de hierro como la ferritina sérica para reconocer la acumulación de hierro. También pueden utilizarse medidas de soporte como agentes quelantes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

INCOMPATIBILIDADES

Monofer® no debe ser mezclado con otros medicamentos excepto la solución de cloruro de sodio 0,9% estéril.

PRESENTACIONES

Envase conteniendo 1, 5 y 10 ampolla o frasco-ampolla de 1 ml

Envase conteniendo 1, 5 y 10 ampolla o frasco-ampolla de 2 ml

Envase conteniendo 1, 5 y 10 ampolla o frasco-ampolla de 5 ml

Envase conteniendo 1, 5 y 10 ampolla o frasco-ampolla de 10 ml

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 5° C y 30° C en su envase original.

Vida útil luego de la apertura del frasco sin diluir:

Desde el punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura excluya el riesgo de contaminación microbiana, el producto debe ser utilizado inmediatamente.

Si no se usa inmediatamente, los tiempos y condiciones de almacenamiento son responsabilidad del usuario.

Vida útil luego de la dilución con solución de cloruro de sodio 0,9% estéril:

Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente.

PRECAUCIONES ESPECIALES PARA DISPOSICIÓN Y OTROS MANEJOS

Controlar las ampollas/frascos ampollas visualmente para detectar presencia de sedimento o daño antes del uso. Usar solo si la solución está libre de sedimentos y es homogénea.

Monofer® debe usarse en forma única y la solución no utilizada debe ser desechada de acuerdo a las regulaciones locales.

Monofer® puede ser mezclada solamente con solución de cloruro de sodio 0,9% estéril. No debe usarse con ninguna otra solución de dilución intravenosa. No se debe agregar ningún otro medicamento.

La solución reconstituida para inyección debe ser visualmente controlada previamente al uso. Usar solamente las soluciones sin sedimento.

MANTENGA LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO

“Este medicamento debe ser administrado bajo prescripción médica y no puede repetirse sin mediar una nueva receta médica.”

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud de la Nación.

CERTIFICADO N° 56.985

Elaborado en:

Wasserburger Arzneimittelwerk GmbH, Herderstrasse 2, D-83512. Wasserburg a. Inn. Alemania

Acondicionado en:

Scanpharm A/S, Tøpstykket 12, Birkerød, 3460, Dinamarca

Liberación del producto final en:

Pharmacosmos A/S, Roervangsvvej 30, Holbaek, Dinamarca

Importado por:

LABORATORIOS RICHMOND S.A.C.I.F., Calle 3 N°519 Parque Industrial Pilar, Provincia de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Pablo Da Pos – Farmacéutico



Laboratorios RICHMOND

PHARMACOSMOS

Fecha de la última revisión: 28/07/2021