

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Monoferric<sup>®</sup> 100 mg/ml solution injectable/pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un millilitre de solution contient 100 mg de fer sous forme de dérisomaltose ferrique.

Une ampoule ou un flacon de 1 ml contient 100 mg de fer sous forme de dérisomaltose ferrique.

Une ampoule ou un flacon de 2 ml contient 200 mg de fer sous forme de dérisomaltose ferrique.

Une ampoule ou un flacon de 5 ml contient 500 mg de fer sous forme de dérisomaltose ferrique.

Une ampoule ou un flacon de 10 ml contient 1000 mg de fer sous forme de dérisomaltose ferrique.

Une dose de fer de 100 mg contient jusqu'à 9,4 mg (0,41 mmol) de sodium, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution aqueuse brun foncé, non transparente.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Monoferric est indiqué dans le traitement de la carence martiale dans les conditions suivantes :

- Lorsque les préparations orales de fer sont inefficaces ou ne peuvent pas être utilisées.
- Lorsqu'il existe un besoin clinique de restaurer rapidement les réserves en fer.

Le diagnostic doit reposer sur des tests en laboratoire. En cas d'hémorragie aiguë, l'hémoglobine suffit comme test de diagnostic en laboratoire

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de Monoferric. Monoferric doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient, quel qu'il soit, doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Monoferric (voir rubrique 4.4).

Chaque administration intraveineuse (IV) de fer est associée à un risque de réaction d'hypersensibilité. Pour réduire ce risque, le nombre d'administrations IV de fer doit être limité au minimum.

### Posologie

La posologie de Monoferric est déterminée en plusieurs étapes : [1] détermination des besoins individuels en fer et [2] calcul de la ou des doses de fer à administrer. Les étapes peuvent être répétées à la suite des [3] examens de contrôle après la supplémentation en fer.

#### *Étape 1 : Détermination des besoins en fer :*

Les besoins en fer peuvent être déterminés soit par le tableau simplifié (i), soit par la formule de Ganzoni (ii) ci-dessous.

Les besoins en fer sont exprimés en mg de fer élémentaire.

#### i. Tableau simplifié :

Tableau 1. Tableau simplifié

Hb (g/dL)	Hb (mmol/l)	Patients ayant un poids corporel < 50 kg	Patient ayant un poids corporel compris entre 50 et < 70 kg	Patient ayant un poids corporel ≥ 70 kg
≥ 10	≥ 6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 10	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

#### ii. Formule de Ganzoni

Tableau 2 Formule de Ganzoni

Dose de fer [mg de fer]	=	Poids corporel <sup>(A)</sup> [kg]	x	(Hb cible <sup>(D)</sup> - Hb actuelle) <sup>(B)</sup> [g/dL]	x	2,4 + Réserves en fer <sup>(C)</sup> [mg de fer]
----------------------------	---	---------------------------------------	---	--	---	---

(A) Il est recommandé d'utiliser le poids corporel idéal du patient pour les patients obèses ou le poids avant la grossesse pour les femmes enceintes. Pour tous les autres patients, utiliser le poids corporel actuel. Le poids corporel idéal peut être calculé de plusieurs manières, par exemple, en calculant l'indice de masse corporelle (IMC) 25 c'est-à-dire le poids corporel idéal = 25 x (taille en m)<sup>2</sup>.

(B) Pour convertir Hb [mM] en Hb [g/dL], vous devez multiplier Hb [mM] par le facteur 1,61145

(C) Pour un patient ayant un poids corporel supérieur à 35 kg, les réserves en fer sont supérieures ou égales à 500 mg. Une valeur de 500 mg constitue la limite inférieure de la normale des réserves de fer pour les femmes de petite taille. Certaines directives suggèrent d'utiliser 10 à 15 mg de fer/kg de poids corporel.

(D) La valeur cible de Hb par défaut est de 15 g/dL dans la formule de Ganzoni. Dans certains cas particuliers, comme une grossesse, vous devez envisager d'utiliser un taux cible d'hémoglobine inférieur.

#### iii. Besoin en fer fixe

Une dose fixe de 1000 mg est administrée et le patient est ré-évalué pour des besoins ultérieurs en fer en suivant « Étape 3 : Examens de contrôle après la supplémentation en fer ». Pour les patients pesant moins de 50 kg, utiliser le Tableau Simplifié ou la Formule de Ganzoni pour le calcul des besoins en fer.

#### *Étape 2 : Calcul et administration de la ou des doses individuelles maximales de fer :*

La ou les doses appropriées de Monoferric, basées sur les besoins en fer déterminés ci-dessus, doivent être administrées en tenant compte des points suivants :

La dose totale de fer par semaine ne doit pas dépasser 20 mg de fer/kg de poids corporel.

Une seule perfusion intraveineuse de Monoferric ne doit pas dépasser 20 mg de fer/kg de poids corporel. Une seule injection intraveineuse de Monoferric en bolus ne doit pas dépasser 500 mg de fer.

### *Étape 3 : Examens de contrôle après la supplémentation en fer :*

Une ré-évaluation comprenant des analyses sanguines doit être effectuée par le clinicien en fonction de l'état individuel du patient. Afin d'évaluer l'effet du traitement par fer IV, le taux d'Hb doit être ré-évalué pas moins de 4 semaines après la dernière administration de Monoferric afin de laisser le temps nécessaire à l'érythropoïèse et à l'utilisation du fer. Si le patient nécessite une nouvelle supplémentation en fer, les besoins en fer doivent être recalculés.

### *Enfants et adolescents :*

L'utilisation de Monoferric n'est pas recommandée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans, en raison de l'insuffisance des données de sécurité et d'efficacité.

### Mode d'administration

Monoferric doit être administré par voie intraveineuse, soit par injection, soit par perfusion. Monoferric ne doit pas être administré en même temps que les préparations orales de fer, car l'absorption du fer par voie orale peut être réduite (voir rubrique 4.5).

### *Injection intraveineuse en bolus :*

Monoferric peut être administré par injection intraveineuse en bolus à une dose maximale de 500 mg jusqu'à trois fois par semaine à une vitesse d'administration maximale de 250 mg de fer/minute. Il peut être administré non dilué ou être dilué dans maximum 20 ml de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.

Tableau 3 : Vitesses d'administration pour une injection intraveineuse en bolus

Volume de Monoferric	Dose équivalente de fer	Vitesse d'administration/ Durée minimale d'administration	Fréquence
≤ 5 ml	≤ 500 mg	250 mg de fer/minute	1 à 3 fois par semaine

### *Perfusion intraveineuse :*

Les besoins requis en fer peuvent être administrés en une perfusion unique de Monoferric de 20 mg de fer/kg de poids corporel, au maximum ou en perfusions hebdomadaires jusqu'à ce que les besoins cumulés de fer aient été administrés.

Si les besoins en fer dépassent 20 mg de fer/kg de poids corporel, la dose doit être fractionnée en deux administrations séparées d'un intervalle d'au moins une semaine. Dans la mesure du possible, il est recommandé d'administrer 20 mg de fer/kg de poids corporel lors de la première administration. Suivant l'avis du médecin, la deuxième administration peut avoir lieu après les analyses biologiques de suivi.

Tableau 4 : Vitesses d'administration pour une perfusion intraveineuse

Dose de fer	Durée minimale d'administration
≤ 1000 mg	Plus de 15 minutes
> 1000 mg	30 minutes ou plus

Monoferric doit être perfusé non dilué ou dilué dans une de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Pour des raisons de stabilité, Monoferric ne doit pas être dilué à des concentrations inférieures à 1 mg de fer/ml (n'incluant pas le volume de solution de dérisomaltose ferrique) et ne doit jamais être dilué dans plus de 500 ml. Se reporter à la rubrique 6.6.

*Injection dans une ligne de dialyse :*

Monoferric peut être administré au cours d'une séance d'hémodialyse directement dans la branche veineuse du circuit de dialyse, selon les mêmes modalités que celles prévues pour l'injection en bolus intraveineux.

#### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active, à Monoferric ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale
- Anémie non-ferriprive (par exemple, anémie hémolytique)
- Surcharge martiale ou troubles de l'utilisation du fer (par exemple, l'hémochromatose, hémosidérose)
- Maladie hépatique décompensée

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale auparavant, sans effet indésirable.

Des réactions d'hypersensibilité ayant progressé vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronaire allergique aigu qui peut donner lieu à un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportées.

Ce risque est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères. Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

Monoferric doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Monoferric. Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté.

La prise en charge d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardio-respiratoire incluant une solution d'adrénaline injectable (1:1000). Un traitement par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

Chez les patients présentant une maladie hépatique compensée, le fer par voie parentérale devrait être administré seulement après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. L'administration parentérale de fer devrait être évitée chez les patients présentant un dysfonctionnement hépatique (alanine aminotransférase et/ou aspartate aminotransférase > 3 fois la limite supérieure de la normale) où la surcharge martiale constitue un facteur déclenchant, notamment en cas de porphyrie cutanée tardive (PCT). Une surveillance étroite du bilan martial est recommandée pour éviter toute surcharge martiale.

L'administration parentérale de fer doit être utilisée avec prudence en cas d'infection aiguë ou chronique.

Monoferric ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une bactériémie.

Une hypotension peut se produire en cas d'injection intraveineuse trop rapide.

Il convient de prendre toutes les précautions pour éviter une extravasation lors de l'administration de Monoferric. L'extravasation de Monoferric au point d'injection peut provoquer une irritation de la peau et une coloration brune qui peut persister au point d'injection. En cas d'extravasation, l'administration de Monoferric doit être interrompue immédiatement.

Monoferric contient jusqu'à 9,4 mg (0,41 mmol) de sodium par dose de fer de 100 mg, soit 0,47 % de l'apport journalier maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Comme pour toutes les préparations parentérales de fer, l'absorption du fer par voie orale est réduite lorsqu'il est administré en même temps.

Une coloration brune du sérum isolé à partir de sang prélevé a été rapportée pour des doses parentérales fortes de fer (5 ml ou plus) quatre heures après l'administration.

Les préparations parentérales de fer peuvent induire de fausses hyperbilirubinémies et hypocalcémies.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Il n'existe que des données limitées sur l'utilisation de Monoferric chez les femmes enceintes d'une seule étude conduite chez 100 femmes enceintes exposées au produit. Il convient d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque avant d'utiliser Monoferric pendant la grossesse.

Lors d'apparition d'anémie ferriprive au cours du 1er trimestre de la grossesse celle-ci peut être traitée dans la plupart des cas par du fer oral. Lorsque le bénéfice d'un traitement par Monoferric est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

Une bradycardie fœtale peut survenir après l'administration de préparations parentérales à base de fer. Elle est généralement transitoire et consécutive à une réaction d'hypersensibilité chez la mère. Le fœtus doit faire l'objet d'un suivi attentif pendant l'administration intraveineuse de préparations parentérales à base de fer à une femme enceinte

##### Allaitement

Une étude clinique a montré que le passage de Monoferric dans le lait maternel était négligeable. À doses thérapeutiques, Monoferric ne devrait avoir aucun effet sur les nouveau-nés/nourrissons nourris au lait maternel.

##### Fertilité

Il n'existe aucune donnée sur les effets de Monoferric sur la fertilité humaine. Les études animales n'ont montré aucun effet de Monoferric sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

#### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Il n'existe pas d'étude concernant l'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8 Effets indésirables**

Le tableau présente les effets indésirables rapportés avec le traitement Monoferric au cours des études cliniques et après mise sur le marché.

Des réactions d'hypersensibilité aiguës et graves peuvent survenir avec les préparations parentérales de fer. Elles apparaissent habituellement dans les premières minutes de l'administration et se caractérisent généralement par l'apparition soudaine de difficultés respiratoires et/ou d'un collapsus cardiovasculaire. Des cas de décès ont été rapportés. D'autres manifestations moins sévères d'hypersensibilité immédiate, dont une urticaire et des démangeaisons, peuvent aussi survenir. Chez les femmes enceintes, une bradycardie fœtale associée peut survenir après administration de fer par voie parentérale.

Une réaction de Fishbane caractérisée par des rougeurs au niveau du visage, des douleurs thoraciques et/ou dorsales aiguës et des raideurs accompagnées parfois de dyspnée peuvent survenir lors d'une administration de fer par voie IV (peu fréquent). Ces symptômes ressemblent à ceux du début d'une réaction anaphylactoïde/anaphylactique. La perfusion doit être interrompue, et les signes vitaux du patient doivent être évalués. Ces symptômes disparaissent peu après l'interruption de l'administration de fer. Ils ne réapparaissent généralement pas si l'administration est reprise à un débit de perfusion inférieur.

Une coloration de la peau à distance du point d'injection, après administration de fer par voie IV, a été rapportée après sa mise sur le marché.

#### Effets indésirables observés au cours des essais cliniques et après sa mise sur le marché

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000)	Indéterminée
<b>Affections du système immunitaire</b>		Hypersensibilité, dont des réactions graves	Réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques	
<b>Affections du système nerveux</b>		Céphalées, paresthésie, dysgueusie, vision floue, perte de connaissance, vertige, fatigue	Dysphonie, convulsion, tremblement, altération de l'état mental	
<b>Affections cardiaques</b>		Tachycardie	Arythmie	Syndrome de Kounis
<b>Affections vasculaires</b>		Hypotension, hypertension		
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>		Douleur thoracique, dyspnée, bronchospasme		
<b>Affections gastro-intestinales</b>	Nausées	Douleur abdominale, vomissements, dyspepsie, constipation, diarrhée		
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Eruption cutanée	Prurit, urticaire, éruption cutanée, bouffées vasomotrices, transpiration, dermatite	Angioœdème	Coloration de la peau à distance du point d'injection
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>		Hypophosphatémie		

<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>		Dorsalgie, myalgie, arthralgie, spasmes musculaires		
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	Réactions au site d'injection*	Fièvre, frissons, infection, réaction phlébitique locale, exfoliation cutanée	Malaise, syndrome grippal**	
<b>Investigations</b>		Elévation des enzymes hépatiques		

\* Inclut les termes préférentiels suivants : érythème, gonflement, brûlure, douleur, ecchymose, décoloration, extravasation, irritation, réaction au site d'injection.

\*\* Syndrome grippal qui peut apparaître quelques heures à plusieurs jours après l'injection.

#### Description de certaines réactions indésirables

Des réactions retardées peuvent également apparaître avec les préparations parentérales de fer et peuvent être graves. Elles se caractérisent par des arthralgies, des myalgies et parfois de la fièvre. Le délai d'apparition varie de quelques heures à 4 jours après l'administration. Les symptômes persistent habituellement de 2 à 4 jours et régressent spontanément ou après administration de simples analgésiques.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL	Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou
-------------------------------------	---

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

## **4.9 Surdosage**

Le dérisomaltose ferrique principe actif de Monoferric est très peu toxique. La préparation est bien tolérée et le risque de surdosage accidentel est minime.

Le surdosage peut conduire à l'accumulation de fer dans les sites de stockage et aboutir finalement à une hémossidérose. Le suivi de paramètres du fer tels que la ferritine sérique est un marqueur de l'accumulation de fer. Des agents chélateurs du fer peuvent être utilisés à visée symptomatique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Préparation de fer à usage parentéral, code ATC : B03AC.

Monoferric injectable est une solution colloïdale dans laquelle le fer est fortement lié dans des particules sphéroïdales de fer-carbohydate.

La formulation de Monoferric contient du fer dans un complexe permettant la libération contrôlée et lente du fer biodisponible, qui peut alors se lier aux protéines fixant le fer avec un faible risque de fer libre.

Chaque particule est constituée d'une matrice d'atomes de fer (ferrique) et dérisomaltose avec une masse moléculaire moyenne de 1000 Da et une distribution étroite de la masse moléculaire qui est pratiquement dénuée de mono- et disaccharides.

DCI : Dérisomaltose ferrique (également connu sous le nom de fer(III)-isomaltoside 1000).

La chélation du fer (ferrique) avec les hydrates de carbone confère aux particules une structure analogue à la ferritine ce qui implique la protection de la toxicité du fer (III) inorganiques et non lié.

Le fer est disponible sous forme non-ionique soluble dans l'eau. Monoferric est une solution aqueuse dont le pH est compris entre 5.0 et 7.0.

L'efficacité de la réponse thérapeutique est observée dans les quelques jours qui suivent l'administration de Monoferric par l'augmentation du nombre des réticulocytes. En raison de la libération lente du fer biodisponible, la ferritine sérique atteint son maximum quelques jours après l'administration intraveineuse de Monoferric et revient ensuite lentement à des valeurs normales en quelques semaines.

#### Efficacité clinique

L'efficacité de Monoferric a été étudiée dans les différents domaines thérapeutiques nécessitant l'administration IV de fer pour corriger une carence en fer. Les principaux essais sont décrits plus en détail ci-après.

#### Anémie ferriprive hors du contexte d'une maladie rénale chronique (MRC)

L'essai P-Monfer-IDA-01 était un essai multicentrique, comparatif, en ouvert, de non-infériorité et portant sur 511 patients présentant une anémie ferriprive, randomisés selon un rapport de 2:1. Les patients recevaient Monoferric ou un complexe de fer-sucrose. 90 % des patients inclus dans l'essai étaient des femmes. La dose de Monoferric a été calculée en se reportant au tableau simplifié, comme indiqué dans la rubrique 4.2 ci-dessus, et la dose de fer-sucrose a été calculée en utilisant la formule de Ganzoni. Les doses ont été administrées par perfusions de 200 mg. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant une augmentation de l'Hb  $\geq 2$  g/dL entre l'inclusion et tout moment entre la Semaine 1 et la Semaine 5. Un pourcentage plus élevé de patients a rempli le critère d'évaluation principal lorsqu'ils étaient traités par Monoferric par rapport aux patients traités par fer-sucrose, respectivement 68,5 % contre 51,6 % (échantillon complet d'analyse,  $p < 0,0001$ ).

L'essai P-Monfer-IDA-03 était un essai multicentrique, comparatif, en ouvert et portant sur 1512 patients présentant une anémie ferriprive, randomisés selon un rapport 2 : 1. Les patients recevaient soit 1000 mg de Monoferric en perfusion de 20 minutes (1009 patients), soit un complexe de fer-sucrose administré en injections IV de 200 mg renouvelées jusqu'à une dose cumulée de 1000 mg (503 patients). Pour le critère principal d'évaluation de l'efficacité, la variation du taux d'Hb entre l'inclusion et la Semaine 8 était de 2,49 g/dL dans le groupe Monoferric et de 2,49 g/dL dans le groupe fer-sucrose. La différence estimée [IC 95 %] entre les traitements fer isomaltoside et fer-sucrose était de 0.00 g/dL [-0,13 ; 0,13]. Comme la limite inférieure de l'IC à 95 % pour la différence entre les traitements était supérieure à - 0,5 g/dL, il a été conclu à une non-infériorité. Pour le critère principal d'évaluation de la tolérance, un total de 3 réactions d'hypersensibilité grave ou sévère sous traitement pour les 989 patients (0,3 %) ont été confirmés dans le groupe fer isomaltoside par le comité d'évaluation. L'IC à 95 % était de [0,06 % ; 0,88 %] et comme la limite supérieure était  $< 3$  %, l'objectif principal de tolérance a été considéré comme atteint. Dans le groupe fer-sucrose, 2 réactions d'hypersensibilité grave ou sévère sous traitement pour les 494 patients (0,4 %) ont été confirmés par le comité d'évaluation. La différence de risque entre le fer isomaltoside et le fer-sucrose a été estimée à -0,10 % [IC 95 % : - 0,91 ; 0,71].

## Néphrologie

### *Maladie rénale chronique ne nécessitant pas de dialyse*

L'essai P-Monoferr-CKD-02 était un essai multicentrique, comparatif, en ouvert, de non-infériorité et portant sur 351 patients présentant une maladie rénale chronique (MRC) ne nécessitant pas de dialyse et randomisés selon un rapport de 2:1. Les patients recevaient Monoferric ou du sulfate de fer oral administré sous forme de 100 mg de fer élémentaire par voie orale deux fois par jour (200 mg par jour) pendant 8 semaines. Les patients du groupe Monoferric étaient randomisés et recevaient une perfusion de 1 000 mg en dose unique ou des injections en bolus de 500 mg. L'essai a montré que Monoferric était non inférieur au fer oral à la Semaine 4 ( $p < 0,001$ ) et qu'il permettait le maintien de l'augmentation du taux d'Hb par rapport au fer par voie orale, de la Semaine 3 jusqu'à la fin de l'essai à la Semaine 8 ( $p = 0,009$  lors de la Semaine 3).

L'essai P-Monoferr-CKD-04 était un essai multicentrique, comparatif, en ouvert, portant sur 1538 patients présentant une maladie rénale chronique (MRC) ne nécessitant pas de dialyse et une anémie ferriprive et randomisés selon un rapport 2 :1. Les patients recevaient soit 1000 mg de Monoferric en perfusion de 20 minutes (1027 patients) soit un complexe de fer-sucrose administré en injections IV de 200 mg renouvelées jusqu'à une dose cumulée de 1000 mg (511 patients). Pour le critère principal d'évaluation de l'efficacité, la variation du taux d'Hb entre l'inclusion et la Semaine 8 était de 1,22 g/dL dans le groupe Monoferric et de 1,14 g/dL dans le groupe fer-sucrose. La différence estimée entre les traitements était de 0,08 g/dL [IC 95 % : -0,06 ; 0,23]. Comme la limite inférieure de l'IC à 95 % était supérieure à -0,5 g/dL, il a été conclu à une non-infériorité. Pour le critère principal d'évaluation de la tolérance, un total de 3 réactions d'hypersensibilité grave ou sévère sous traitement pour 1019 patients (0,3 %) ont été confirmés dans le groupe fer isomaltoside par le comité d'évaluation. L'IC à 95 % était de [0,06 % ; 0,86 %] et comme la limite supérieure était  $< 3$  %, l'objectif principal de tolérance a été considéré comme atteint. Dans le groupe fer-sucrose, aucune réaction d'hypersensibilité grave ou sévère n'était apparue sous traitement, ce qui a été confirmé par le comité d'évaluation. La différence de risque entre le fer isomaltoside et le fer-sucrose a été estimée à 0,29 % [IC 95 % : -0,19 ; 0,77].

### *Maladie rénale chronique nécessitant une hémodialyse*

L'essai P-Monoferr-CKD-03 était un essai multicentrique, comparatif, en ouvert, de non-infériorité et portant sur 351 patients hémodialysés randomisés selon un rapport de 2:1. Les patients recevaient Monoferric ou un complexe de fer-sucrose. Les patients étaient randomisés et recevaient une injection unique de 500 mg ou 500 mg en plusieurs doses de Monoferric ou 500 mg de fer-sucrose en plusieurs doses. L'efficacité des deux traitements était identique : plus de 82 % des patients présentaient des taux d'Hb dans l'intervalle cible (non-infériorité,  $p = 0,01$ ).

## Oncologie

### *Anémie associée au cancer*

L'essai P-Monoferr-CIA-01 était un essai multicentrique, comparatif, en ouvert, de non-infériorité et portant sur 350 patients cancéreux présentant une anémie. Les patients étaient randomisés selon un rapport de 2:1 et recevaient Monoferric ou un sulfate de fer oral administré sous forme de 100 mg de fer élémentaire par voie orale deux fois par jour (200 mg par jour) pendant 12 semaines. Les patients du groupe Monoferric étaient randomisés et recevaient une perfusion de doses uniques d'un maximum de 1 000 mg pendant 15 minutes ou des injections en bolus de 500 mg sur 2 minutes. Le critère d'évaluation principal était la variation des concentrations d'Hb entre l'inclusion et la Semaine 4. La non-infériorité de Monoferric a été démontrée lors de la Semaine 4 ( $p < 0,001$ ), et le délai de la réponse Hb s'est avéré plus court avec la perfusion de Monoferric.

## Gastroentérologie

### *Maladie intestinale inflammatoire*

L'essai P-Monoferr-IBD-01 était un essai multicentrique, comparatif, en ouvert, de non-infériorité et portant sur 338 patients présentant une maladie intestinale inflammatoire (MII). Les patients étaient randomisés selon un rapport de 2:1 et recevaient Monoferric ou un sulfate de fer oral administré sous forme de 100 mg de fer élémentaire par voie orale deux fois par jour (200 mg par jour) pendant 8 semaines. Les patients du groupe Monoferric étaient randomisés et recevaient une perfusion de doses uniques d'un maximum de 1 000 mg pendant 15 minutes ou des injections en bolus de 500 mg sur 2 minutes. Une formule de Ganzoni modifiée a été utilisée pour calculer la dose de fer à

administrer en IV, avec une concentration cible d'Hb de seulement 13 g/dL impliquant une dose de fer moyenne de 884 mg de fer élémentaire par rapport au fer oral administré sous forme de 200 mg de sulfate de fer oral une fois par jour pendant 8 semaines (soit une dose totale de 11 200 mg de fer élémentaire). Le critère d'évaluation principal était la variation des concentrations d'Hb entre la mesure effectuée lors l'inclusion et la mesure obtenue lors de la Semaine 8. L'activité de la maladie des patients variait de légère à modérée. La non-infériorité en ce qui concerne la variation de la concentration d'Hb jusqu'à la Semaine 8 n'a pas pu être démontrée. La relation dose-réponse observée avec Monoferric suggère que la formule de Ganzoni modifiée a sous-estimé le besoin réel en fer administré par voie IV. 93 % des patients recevant plus de 1 000 mg de Monoferric avaient atteint le taux cible d'Hb (augmentation de l'Hb  $\geq$  2 g/dl).

### Santé féminine

#### *Après l'accouchement*

L'essai P-Monoferric-PP-01 était un essai monocentrique, comparatif, en ouvert et portant sur 200 femmes en bonne santé présentant une hémorragie post-partum (HPP) supérieure à 700 ml et  $\leq$  1000 ml ou une HPP supérieure à 1000 ml et un taux d'Hb  $>$  6,5 g analysé plus de 12 heures après l'accouchement. Les patientes ont été randomisées selon un rapport de 1:1 et recevaient une dose unique de 1 200 mg de Monoferric ou les soins médicaux courants. Le critère d'évaluation principal était la variation globale en termes de fatigue physique au cours des 12 semaines suivant l'accouchement. La différence de variation globale du score de fatigue physique au cours des 12 semaines suivant l'accouchement était de -0,97 ( $p = 0,006$ ), en faveur de Monoferric.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

La solution injectable de Monoferric contient du fer(III) fortement lié dans un complexe duquel la libération lente et contrôlée du fer le rend disponible pour sa fixation aux protéines porteuses avec un faible risque de toxicité associée au fer libre. Lors des études pharmacocinétiques, après l'administration d'une dose unique de Monoferric contenant 100 à 1 000 mg de fer, la demi-vie d'élimination plasmatique du fer injecté ou perfusé était de 1 à 4 jours. L'élimination rénale du fer était négligeable.

Après l'administration intraveineuse, le dérisomaltose ferrique est rapidement capté par les cellules du système réticuloendothélial (SRE), en particulier dans le foie et la rate, cellules à partir desquelles le fer est libéré lentement.

Le fer circulant est capté à partir du plasma par les cellules du système réticuloendothélial qui scindent le complexe en ses deux composants le fer et dérisomaltose. Le fer est immédiatement lié aux fractions de protéines disponibles pour former de l'hémosidérine ou de la ferritine, les formes physiologiques de stockage du fer, ou dans une moindre mesure, à la transferrine molécule de transport du fer. Ce fer, qui est soumis à une régulation physiologique, restaure l'hémoglobine et reconstitue les réserves en fer épuisées.

Le fer est éliminé difficilement de l'organisme et son accumulation peut être toxique. En raison de la taille du complexe, Monoferric n'est pas éliminé par les reins. De petites quantités de fer sont éliminées dans l'urine et les fèces.

Dérisomaltose ferrique est métabolisé ou excrété.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les complexes de fer ont été signalés tératogènes et embryocides chez des animaux non anémiés en gestation à des doses uniques supérieures à 125 mg de fer/kg de poids corporel. La plus forte dose recommandée en utilisation clinique est de 20 mg de fer/kg de poids corporel.

Au cours d'une étude de fertilité chez les rats avec Monoferric, aucun effet n'a été observé sur la fertilité des femelles ou les performances reproductives des mâles, ainsi que sur les paramètres de la spermatogénèse pour les doses testées.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Eau pour préparations injectables  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

*Durée de conservation des ampoules dans leur conditionnement de vente :*  
3 ans

*Durée de conservation des flacons dans leur conditionnement de vente :*  
3 ans

*Durée de conservation après la première ouverture (non dilué) :*

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode d'ouverture écarte tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation lors de l'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

*Durée de conservation après dilution dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V :*

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.  
Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution, voir la rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Ampoule de verre de type 1  
Conditionnement : 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml.

Flacon de verre de type 1 avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule sertie en aluminium  
Conditionnement : 1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Inspecter les flacons / ampoules visuellement pour les sédiments et les dommages avant de l'utiliser. Utiliser uniquement ceux qui ne contiennent pas de sédiments, et dont la solution est homogène.

Monoferric est à usage unique et toute solution non utilisée ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Monoferric ne doit être mélangé qu'avec des solutions stériles de chlorure de sodium à 0,9 %. Aucune autre solution de dilution ne doit être utilisée. D'autres agents thérapeutiques ne doivent pas être ajoutés. Pour les instructions de dilution se reporter à la rubrique 4.2.

La solution diluée pour injection doit être inspectée visuellement avant utilisation. Utiliser uniquement des solutions claires, sans sédiments.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Pharmacosmos A/S  
Roervangsvej 30  
DK-4300 Holbaek  
Denmark

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Monoferric 100 mg/ml solution injectable/pour perfusion  
BE577315 (Ampoule de 1 ml)  
BE577324 (Flacon de 1 ml)  
BE577333 (Ampoule de 2 ml)  
BE577342 (Flacon de 2 ml)  
BE577351 (Ampoule de 5 ml)  
BE577360 (Flacon de 5 ml)  
BE577377 (Ampoule de 10 ml)  
BE577386 (Flacon de 10 ml)

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 05 janvier 2021  
Date du dernier renouvellement : 18 mars 2022

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte : 03/2025