

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **MONOFERRIC^{MD}**

Dérisomaltose ferrique pour injection

Solution à 100 mg de fer élémentaire/mL (sous forme de dérisomaltose ferrique [également appelé *fer-isomaltoside 1000*]), pour administration intraveineuse

Préparations de fer pour la voie parentérale

Fabricant :
Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Danemark

Date d'autorisation initiale :
22 juin 2018

Importé et distribué par :
Pfizer Canada SRI
Kirkland (Québec) H9J 2M5
Canada

Date de révision :
3 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 263715

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

2 CONTRE-INDICATIONS	2021-09
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	2021-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire	2021-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire	2021-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cutané	2021-09
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes	2022-11
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Femmes qui allaitent	2021-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2021-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	2021-09
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	2021-09

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants :	4
1.2 Personnes âgées :	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.4 Administration	7
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	12
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14

8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	18
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.3	Interactions médicament-comportement	19
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	19
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.2	Pharmacodynamie	20
10.3	Pharmacocinétique	20
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	21
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		23
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	23
14	ÉTUDES CLINIQUES	23
15	MICROBIOLOGIE.....	36
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	36
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....		39

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MONOFERRIC^{MD} (dérisomaltose ferrique pour injection) est indiqué pour :

- le traitement de l'anémie ferriprive chez l'adulte, lorsque les préparations de fer à prise orale ne sont pas efficaces ou pas tolérées.

Le diagnostic doit reposer sur des résultats d'épreuves de laboratoire.

1.1 Enfants :

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées :

Il faut sopeser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement par MONOFERRIC avant de l'administrer aux patients de plus de 65 ans et surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables chez ces derniers (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [Populations particulières](#), [Personnes âgées](#)*).

2 CONTRE-INDICATIONS

MONOFERRIC est contre-indiqué dans les circonstances suivantes :

- Hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Hypersensibilité grave connue à une autre préparation de fer pour administration parentérale
- Anémie non ferriprive (p. ex., anémie hémolytique)
- Surcharge en fer ou trouble de l'utilisation du fer (p. ex., hémochromatose, hémosidérose)
- Cirrhose décompensée ou hépatite évolutive

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

MONOFERRIC est contre-indiqué chez les patients qui sont allergiques à ce médicament ou qui se sont montrés fortement hypersensibles à d'autres préparations de fer parentérales.

Les manifestations suivantes sont des effets indésirables cliniquement importants :

- graves réactions d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie et des réactions anaphylactoïdes qui mettent la vie en danger ou qui sont mortelles (signalées chez des patients recevant des préparations de fer intraveineuses, y compris MONOFERRIC; voir **Système immunitaire, Hypersensibilité** ci-dessous);
- cas graves d'hypotension (voir **Appareil cardiovasculaire** ci-dessous).

MONOFERRIC ne doit être administré que lorsque le personnel et les traitements nécessaires à la prise en charge de l'anaphylaxie et des autres réactions d'hypersensibilité sont rapidement accessibles (voir **Système immunitaire, Hypersensibilité** ci-dessous).

Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'hypersensibilité, notamment en mesurant la tension artérielle et le pouls, durant l'administration de MONOFERRIC et pendant au moins 30 minutes après chaque injection.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La dose de MONOFERRIC (dérisomaltose ferrique pour injection) est exprimée en milligrammes (mg) de fer élémentaire; 1 millilitre (mL) de MONOFERRIC non dilué contient 100 mg de fer élémentaire.
- La carence totale en fer de l'organisme (quantité totale de fer nécessaire à la reconstitution des réserves de l'organisme et à la correction de l'anémie ferriprive) est différente de la dose maximale de fer permise par perfusion, qui est limitée à 20 mg de fer/kg de poids corporel avec MONOFERRIC. Les valeurs optimales du taux cible d'hémoglobine (Hb) et des réserves de fer peuvent varier d'un patient à l'autre. Une anémie ferriprive ne survient que si toutes les réserves de fer sont essentiellement épuisées. L'administration de fer doit donc viser à combler les carences en fer de l'hémoglobine de même que les réserves de fer.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose de fer et le calendrier d'administration de MONOFERRIC doivent être établis de manière individuelle, notamment en fonction du jugement clinique. Les cliniciens peuvent choisir de calculer la dose cumulative nécessaire à la reconstitution des réserves de fer en fonction du taux d'Hb et du poids du patient à l'aide de la méthode simplifiée présentée dans le tableau ci-dessous ou de la formule de Ganzoni ou bien d'administrer une dose fixe (il pourrait se révéler nécessaire de répéter l'administration du traitement si les réserves de fer ne se sont pas suffisamment reconstituées).

1. Méthode de traitement fondée sur le calcul de la carence en fer totale de l'organisme

Le traitement par MONOFERRIC peut suivre une méthode par étapes : [1] détermination des besoins individuels en fer; [2] calcul et administration des doses de fer; [3] évaluations suivant la reconstitution des réserves de fer.

Étape 1 : Détermination des besoins en fer

Le besoin cumulatif en fer peut être calculé au moyen de la méthode simplifiée énoncée dans le tableau (i) ou de la formule de Ganzoni (ii) ci-dessous. Dans les études cliniques menées auprès de patients atteints d'IRC, on a utilisé la formule de Ganzoni; dans l'étude clinique qui regroupait des patients atteints d'anémie ferriprive d'étiologie autre que l'IRC, c'est la méthode simplifiée qui a été utilisée.

Les besoins en fer sont exprimés en milligrammes (mg) de fer élémentaire.

i. Méthode simplifiée :

Hb (g/dL)	Patients pesant < 50 kg	Patients pesant ≥ 50 kg et < 70 kg	Patients pesant ≥ 70 kg
≥ 10	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 10	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. Formule de Ganzoni :

$\text{Besoin en fer} = \text{poids corporel}^{(A)} \times (\text{Hb cible}^{(D)} - \text{Hb réelle})^{(B)} \times 2,4 + \text{dépôt de fer}^{(C)}$
$\begin{matrix} [\text{mg de fer}] & & [\text{kg}] & & [\text{g/dL}] & & [\text{mg de fer}] \end{matrix}$

- (A) On recommande de se fonder sur le poids corporel idéal chez les patients obèses. Chez les autres patients, utiliser le poids réel. Il existe plusieurs façons de calculer le poids corporel idéal, p. ex., à partir d'un indice de masse corporelle (IMC) théorique de 25 : poids corporel idéal = 25 * (taille en mètres)².
- (B) Pour convertir les valeurs de l'Hb de mM en g/dL, multiplier la valeur en mM par 1,61145.
- (C) Chez les personnes pesant plus de 35 kg, les réserves de fer sont d'au moins 500 mg. Chez les femmes menues, la limite inférieure des réserves de fer normales est de 500 mg. Certaines lignes directrices suggèrent des réserves de 10 à 15 mg de fer/kg de poids corporel, d'autres, des réserves de 1000 mg.
- (D) Dans la formule de Ganzoni, le taux cible d'Hb par défaut est de 15 g/dL. S'il y a lieu d'après le tableau clinique, le taux cible d'Hb peut être abaissé.

Étape 2 : Calcul et administration des doses maximales individuelles de fer

La ou les doses appropriées de MONOFERRIC doivent être administrées en fonction des besoins en fer déterminés à l'étape précédente et en tenant compte des points suivants :

Une seule perfusion de MONOFERRIC ne doit pas dépasser 20 mg de fer/kg de poids corporel.

L'administration de doses uniques dépassant 1500 mg est déconseillée.

Étape 3 : Évaluations suivant la reconstitution des réserves de fer

La réévaluation des besoins en fer doit être réalisée par le clinicien en fonction des besoins individuels du patient. Le taux d'Hb doit être dosé de nouveau au plus tôt 4 semaines après l'administration finale de MONOFERRIC afin qu'assez de temps s'écoule pour l'érythropoïèse et l'utilisation du fer. Si les

réserves de fer du patient doivent être reconstituées de nouveau, les besoins en fer doivent être recalculés.

2. Dose fixe

Si le patient est atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysée (IRC ND) ou d'une autre affection et d'anémie ferriprive, qu'il reçoit un traitement par perfusion i.v. et qu'il pèse plus de 50 kg, une dose fixe de 1000 mg peut lui être administrée, et ses besoins en fer doivent être réévalués par la suite. La réévaluation des besoins en fer doit être réalisée par le clinicien en fonction des besoins individuels du patient. Le taux d'Hb doit être dosé de nouveau au plus tôt 4 semaines après l'administration de MONOFERRIC afin qu'assez de temps s'écoule pour l'érythropoïèse et l'utilisation du fer. Aux patients pesant moins de 50 kg, MONOFERRIC doit être administré à raison de 20 mg/kg de poids corporel réel.

4.4 Administration

MONOFERRIC peut être administré par perfusion i.v. (goutte-à-goutte), par injection en bolus i.v. ou encore par injection directe dans la ligne veineuse du dialyseur.

Inspecter les fioles avant l'utilisation, pour vérifier qu'elles ne contiennent pas de sédiments et ne sont pas endommagées. N'utiliser que si la solution est homogène et exempte de sédiments. Il faut examiner la solution reconstituée avant de l'administrer, et ne l'utiliser que si elle est claire (sans particules).

MONOFERRIC ne doit être administré que si un personnel dûment formé pour reconnaître et prendre en charge les réactions anaphylactiques est disponible sur-le-champ, à un endroit offrant l'accès immédiat à des installations complètes de réanimation. Il faut surveiller étroitement le patient pour déceler tout signe ou symptôme d'une réaction d'hypersensibilité pendant et après l'administration de chaque dose de MONOFERRIC. Il faut également surveiller l'apparition d'effets indésirables pendant au moins 30 minutes après l'administration de chaque injection de MONOFERRIC (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système immunitaire, [Hypersensibilité](#) et [Surveillance et épreuves de laboratoire](#)*).

Chaque fois que l'on administre du fer par voie i.v., il y a un risque de réaction d'hypersensibilité. Ainsi, il convient de réduire au minimum le nombre d'injections i.v. administré.

Perfusion i.v. (goutte-à-goutte) :

On peut administrer la dose de MONOFERRIC requise en une seule perfusion, à raison d'un maximum de 20 mg de fer/kg de poids corporel, ou en perfusions hebdomadaires, jusqu'à ce que les besoins cumulatifs en fer soient comblés. L'administration de doses uniques dépassant 1500 mg est déconseillée.

Si les besoins cumulatifs en fer excèdent 20 mg de fer/kg de poids corporel, il faut administrer MONOFERRIC en deux doses, espacées d'au moins 1 semaine. Dans la mesure du possible, on recommande d'administrer 20 mg de fer/kg de poids corporel comme première dose. Il en tient au clinicien de juger s'il faut soumettre le patient à des épreuves de laboratoire de suivi avant d'administrer la deuxième dose.

Débits d'administration recommandés pour la perfusion i.v.

Dose de MONOFERRIC	Durée minimale de l'administration
≤ 1000 mg	20 minutes
> 1000 mg	30 minutes

MONOFERRIC doit être dilué uniquement avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. À des fins de stabilité, MONOFERRIC ne doit pas être dilué à une concentration de moins de 1 mg de fer/mL (sans compter le volume de la solution de dérisomaltose ferrique) ni avec plus de 500 mL d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Lors de la dilution, il n'y a pas de limite volémique inférieure à 0,9 % pour la solution de chlorure de sodium.

Injection en bolus i.v. :

MONOFERRIC peut être administré par injection en bolus i.v. à une dose pouvant aller jusqu'à 500 mg tout au plus 1 fois par semaine, à un débit maximal de 250 mg de fer/minute. On peut l'administrer non dilué, ou après dilution dans un maximum de 20 mL d'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %.

Débits d'administration recommandés pour l'injection en bolus i.v.

Volume de MONOFERRIC	Dose de fer équivalente	Débit d'administration/ durée minimale de l'administration	Fréquence
≤ 5 mL	≤ 500 mg	250 mg de fer/minute	1 fois par semaine

Injection dans le dialyseur :

MONOFERRIC peut être administré pendant une séance d'hémodialyse, directement dans la ligne veineuse du dialyseur, selon les directives données pour l'injection en bolus i.v.

5 SURDOSAGE

Un surdosage pourrait entraîner l'accumulation de fer dans les sites de stockage, laquelle peut mener à l'hémossidérose. La surveillance de paramètres comme la ferritine sérique peut contribuer à détecter l'accumulation de fer. Le cas échéant, on peut recourir à des mesures de soutien, comme l'administration de chélateurs du fer.

MONOFERRIC ne doit pas être administré aux patients qui présentent une surcharge en fer (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*).

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, concentrations, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution 100 mg/mL de fer élémentaire (sous forme de dérisomaltose ferrique)	Acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium, eau pour injection

MONOFERRIC (dérisomaltose ferrique pour injection [également appelé *fer-isomaltoside 1000*]) est une solution aqueuse colloïdale, opaque et de couleur brun foncé, stérile et exempte d'agents de conservation. Un mL de MONOFERRIC contient l'équivalent de 100 mg de fer élémentaire dans de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium peuvent être ajoutés pour ajuster le pH.

MONOFERRIC est offert en fioles de verre à usage unique.

MONOFERRIC se présente dans les formats suivants :

Format de la fiole unidose	Nombre de fioles par boîte
1 mL	5
5 mL	1
10 mL	1

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

L'administration parentérale d'une trop grande quantité de fer peut mener à l'accumulation excessive de fer dans l'organisme et, dans certains cas, à une hémossidérose iatrogène. MONOFERRIC ne doit pas être administré en présence d'une surcharge en fer (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Cancérogénèse et mutagenèse

MONOFERRIC n'a pas fait l'objet d'études de carcinogénicité. MONOFERRIC ne s'est révélé ni génotoxique ni mutagène lors d'une batterie de tests standard : test d'Ames in vitro avec et sans activation métabolique, test d'aberration chromosomique in vitro sur des lymphocytes humains avec et sans activation métabolique, et test du micronoyau in vivo chez la souris.

Appareil cardiovasculaire

Lors des études cliniques, 0,7 % (29/3922) des patients ayant reçu MONOFERRIC ont présenté une hypotension, dont des manifestations graves chez 0,03 % (1/3922) des patients. Des cas d'hypotension ont également été signalés après la commercialisation du produit. L'hypotension peut survenir si l'injection intraveineuse est administrée trop rapidement. Il faut surveiller l'apparition de signes et de symptômes d'hypersensibilité, notamment d'hypotension, durant l'administration de MONOFERRIC et pendant au moins 30 minutes après chaque injection.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

MONOFERRIC est contre-indiqué en présence de cirrhose décompensée ou d'hépatite évolutive (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*). En cas de dysfonctionnement hépatique compensé, l'administration de fer par voie parentérale ne doit se faire qu'après une évaluation soigneuse des bienfaits et des risques. L'administration parentérale de fer doit être évitée chez les patients atteints de dysfonctionnement hépatique (taux d'alanine aminotransférase et/ou d'aspartate aminotransférase > 3 fois la limite supérieure de la normale), lequel peut être aggravé par une surcharge en fer, surtout en cas de porphyrie cutanée tardive. Une surveillance étroite du bilan en fer s'impose pour éviter la surcharge.

Système immunitaire

Hypersensibilité

L'administration parentérale de préparations de fer peut provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris de graves réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes pouvant menacer le pronostic vital. On a également signalé des réactions d'hypersensibilité après l'administration parentérale de complexes de fer à des doses qui n'avaient pas causé de réaction auparavant. MONOFERRIC est contre-indiqué chez les patients qui se sont montrés fortement hypersensibles à d'autres préparations de fer administrées par voie parentérale (*voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*).

Le risque de telles réactions est accru chez les patients qui ont des allergies connues, y compris des allergies à certains médicaments, ainsi que chez ceux qui ont des antécédents d'asthme grave, d'eczéma ou d'autres allergies atopiques.

Les patients atteints d'une affection immunitaire ou inflammatoire (p. ex., lupus érythémateux disséminé, polyarthrite rhumatoïde) sont également plus susceptibles d'avoir une réaction d'hypersensibilité après l'administration parentérale de complexes de fer.

MONOFERRIC peut provoquer des réactions d'hypersensibilité menaçant le pronostic vital ou mortelles, y compris l'anaphylaxie et/ou des réactions anaphylactoïdes. Au cours des essais cliniques, 0,7 % (28/3922) des patients traités par MONOFERRIC ont présenté des réactions d'hypersensibilité sévères ou graves; dans 0,2 % (8/3922) des cas, celles-ci sont survenues dans les 24 heures suivant l'administration du produit. On a également reçu des rapports spontanés de réactions d'hypersensibilité depuis la commercialisation du produit (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Effets indésirables observés après la commercialisation](#)*).

La réaction de Fishbane est une réaction à la perfusion caractérisée par une rougeur du visage, une douleur thoracique et/ou dorsale aiguë et un serrement parfois accompagné de dyspnée qui peut survenir (peu fréquemment) durant un traitement martial intraveineux. Elle pourrait évoquer les premiers symptômes d'une réaction anaphylactoïde/anaphylactique. Il faut alors arrêter la perfusion et prendre les signes vitaux du patient. Ces symptômes disparaissent peu de temps après l'arrêt de l'administration de fer. Ils ne réapparaissent normalement pas si la perfusion est reprise à un débit plus faible.

Des réactions d'hypersensibilité tardives peuvent également survenir avec les préparations de fer pour la voie parentérale et peuvent être sévères. Elles se manifestent par une arthralgie, une myalgie et parfois de la fièvre. Ces réactions peuvent se produire de quelques heures à quatre jours après l'administration. Les symptômes durent habituellement de deux à quatre jours et se résorbent spontanément ou après l'utilisation d'analgésiques simples.

MONOFERRIC ne doit être administré qu'en présence de personnel qualifié et d'accès immédiat à des traitements contre toute réaction d'hypersensibilité, dont l'anaphylaxie. Il faut surveiller l'apparition de

signes et de symptômes d'hypersensibilité durant l'administration de MONOFERRIC et pendant au moins 30 minutes après chaque injection. L'apparition d'une réaction d'hypersensibilité ou de signes d'intolérance en cours d'administration commande l'interruption immédiate du traitement.

Infections

Les préparations de fer peuvent stimuler la croissance de bactéries et inhiber la fonction leucocytaire et la phagocytose. L'administration parentérale de fer doit se faire avec prudence en cas d'infection grave aiguë ou chronique. En présence d'une infection chronique, il faut soupeser les bienfaits et les risques du traitement, en tenant compte de la suppression de l'érythropoïèse. MONOFERRIC ne doit pas être administré en présence d'une bactériémie.

Surveillance et épreuves de laboratoire

L'anémie ferriprive doit être confirmée au moyen d'épreuves de laboratoire appropriées avant la mise en route du traitement (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités*).

L'administration parentérale de fer commande la surveillance régulière de la réponse hématologique et des paramètres relatifs au fer, tels que la ferritine sérique et le coefficient de saturation de la transferrine. La surveillance de paramètres comme la ferritine sérique peut contribuer à détecter l'accumulation de fer.

Il faut mesurer la tension artérielle et la fréquence cardiaque avant et durant l'administration de MONOFERRIC, ainsi que pendant 30 minutes après chaque injection, afin de détecter tout signe ou symptôme d'hypotension. Il faut surveiller l'apparition d'effets indésirables, y compris de signes et de symptômes évoquant une réaction d'hypersensibilité (p. ex., urticaire, œdème, bronchospasme, hypotension, arrêt cardiorespiratoire, syncope, absence de réaction ou perte de conscience) durant l'administration de MONOFERRIC et pendant au moins 30 minutes après chaque injection. L'apparition d'une réaction d'hypersensibilité ou de signes d'intolérance en cours d'administration commande l'interruption immédiate du traitement.

Hypophosphatémie

Dans les essais cliniques, le traitement par MONOFERRIC a entraîné une baisse transitoire de la phosphatémie sous les 2 mg/dL chez 5 à 20 % des patients atteints d'anémie ferriprive d'étiologies diverses, et chez 1 à 2 % des patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Le nadir a été atteint dans les premières semaines du traitement. Aucun symptôme clinique n'a été signalé. L'hypophosphatémie profonde peut entre autres causer une ostéomalacie, dont des cas ont été signalés par suite de l'administration répétée de fer par voie i.v. Aucun cas d'ostéomalacie n'a été signalé après l'administration de MONOFERRIC.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

L'administration intraveineuse (i.v.) de MONOFERRIC n'a pas altéré la fertilité de rats mâles et femelles recevant respectivement des doses maximales de 19 et de 32 mg/kg/jour (3 et 2,5 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain – soit 2000 mg pour une personne pesant 70 kg – pour un cycle de traitement par MONOFERRIC). On a observé des modifications dégénératives de l'appareil reproducteur – dont la réversibilité est inconnue – chez des mâles recevant une dose de 80 mg/kg/jour 3 fois par semaine (5 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain pour un cycle de traitement par MONOFERRIC) (*voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)*).

Appareil cutané

MONOFERRIC doit être administré avec prudence pour éviter l'infiltration paraveineuse, qui peut irriter la peau et donner une coloration brune persistante à la peau au point d'injection. L'infiltration paraveineuse commande l'interruption immédiate du traitement par MONOFERRIC. On a également signalé une coloration de la peau à distance du point d'injection.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'emploi de MONOFERRIC chez la femme enceinte.

D'après les résultats d'études non cliniques, MONOFERRIC ne doit pas être administré pendant la grossesse. Si une femme devient enceinte pendant le traitement, il faut l'aviser du risque pour le fœtus. MONOFERRIC ne doit pas être administré aux femmes aptes à procréer qui n'utilisent pas une méthode de contraception adéquate.

Chez des rates gravides, l'administration intraveineuse de dérisomaltose ferrique à des doses de 11 et de 32 mg/kg/jour pendant 14 jours avant la cohabitation et 17 jours durant la gestation (2 et 6 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain pour un cycle de traitement par MONOFERRIC, soit 2000 mg pour une personne pesant 70 kg) a entraîné une fréquence accrue de retard du développement squelettique ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Chez des lapines gravides, l'administration de dérisomaltose ferrique à raison de 43 mg/kg/jour pendant 14 jours (7 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain pour un cycle de traitement par MONOFERRIC) s'est traduite par une hausse de la mortalité, des avortements et/ou des accouchements prématurés, une plus forte proportion moyenne de perte post-implantatoire par portée, une baisse du nombre moyen correspondant de fœtus viables par portée et une diminution des poids fœtaux moyens. Des malformations fœtales évoquant une tératogénicité ont été observées avec les doses de 25 et de 43 mg/kg/jour (4 et 7 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain pour un cycle de traitement par MONOFERRIC), et des variations du développement fœtal sont survenues avec la dose de 43 mg/kg/jour ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Une bradycardie fœtale peut survenir après l'administration d'une préparation de fer pour la voie parentérale. Cette manifestation, habituellement passagère, est la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité de la mère. Les patientes doivent être informées des risques éventuels pour le fœtus. Si MONOFERRIC est administré par voie intraveineuse à une femme enceinte, l'enfant à naître doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Les données disponibles sur l'emploi de MONOFERRIC chez la femme qui allaite indiquent que le fer passe dans le lait maternel. Ces données ne fournissent toutefois pas de renseignements sur le risque potentiel d'exposition du nourrisson au fer ni sur les effets sur la production de lait. Il convient de peser les avantages de l'allaitement pour le développement et pour la santé du nourrisson en regard de la nécessité clinique d'administrer MONOFERRIC à la mère et des effets indésirables que pourrait subir le nourrisson allaité, qu'ils soient imputables à MONOFERRIC ou à l'affection sous-jacente de la mère ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il faut surveiller l'apparition d'une toxicité gastro-intestinale chez le nourrisson allaité (constipation, diarrhée).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée et n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Les études cliniques portant sur MONOFERRIC ne font pas état de différences entre les patients âgés et les plus jeunes quant aux effets indésirables. Cependant, le pourcentage de patients présentant des effets indésirables (EI) graves et des EI mortels a été plus élevé parmi les 65 ans et plus (EI graves : < 65 ans, 5 %; ≥ 65 ans, 11 %; EI mortels : < 65 ans, < 1 %; ≥ 65 ans, 1 %). Il faut soupeser soigneusement les bienfaits et les risques du traitement par MONOFERRIC avant de l'administrer aux patients de plus de 65 ans et surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables chez ces derniers.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais cliniques de phases II et III, 3922 patients ont été traités par MONOFERRIC, et 3622 effets indésirables ont été signalés chez 1638 patients (42 %). Les effets indésirables survenus pendant le traitement (EIST) les plus fréquents (signalés chez plus de 5 % des patients; termes privilégiés), toutes causes confondues, ont été la constipation (63 [2 %]), la diarrhée (71 [2 %]), les étourdissements (59 [2 %]), les céphalées (92 [2 %]), la rhinopharyngite (80 [2 %]) et les nausées (97 [2 %]).

Parmi les 3622 EI, 346 étaient des effets indésirables graves qui ont touché 273 patients (7 %). Aucun effet indésirable grave survenu pendant le traitement n'a été signalé chez plus de 1 % des patients traités par MONOFERRIC. L'EI grave le plus fréquent a été la pneumonie (11 patients) et l'insuffisance cardiaque congestive (10 patients).

Dix-sept EI graves, signalés chez 16 des 3922 patients traités par MONOFERRIC (< 1 %), ont été jugés probablement ou possiblement liés à MONOFERRIC (ils se sont tous résorbés) : réaction anaphylactique, septicémie staphylococcique, angine instable, crise épileptique tonico-clonique généralisée, dyspnée, éruption cutanée prurigineuse, syncope et 8 cas d'hypersensibilité, d'infarctus aigu du myocarde et de réaction liée à la perfusion.

Parmi les 3922 patients traités par MONOFERRIC lors d'essais cliniques, 65 patients (2 %) ont subi des EIST qui ont mené à leur retrait de l'étude.

Dans l'ensemble des essais cliniques, 28 patients sur 3922 (0,7 %) ont présenté une réaction d'hypersensibilité grave ou sévère; chez 8 d'entre eux, la réaction est survenue dans les 24 heures suivant l'administration de MONOFERRIC.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Au cours des 5 études cliniques à répartition aléatoire, 2799 patients ont reçu MONOFERRIC.

Études sur l'anémie ferriprive

Dans l'étude IDA-01, 333 patients atteints d'anémie ferriprive de diverses étiologies autres que l'IRC ont été exposés à MONOFERRIC, dont 32 (9,6 %) à une dose cumulative de 1000 mg, 164 (49,2 %) à une dose cumulative de 1500 mg et 130 (39,0 %) à une dose cumulative de 2000 mg. Les 7 autres patients (2,1 %) ont reçu une « autre » dose cumulative. MONOFERRIC a été administré par perfusion i.v. à raison de 1000 mg sur une période d'environ 15 minutes, ou par injection i.v. d'une dose de 500 mg sur une période de 2 minutes par semaine. La dose cumulative maximale se situait à 2000 mg. Par ailleurs, 168 patients ont reçu 200 mg de fer-saccharose par perfusion i.v., jusqu'à 2 fois par semaine, la dose cumulative pouvant atteindre 2000 mg.

Dans l'étude IDA-03, 989 patients atteints d'anémie ferriprive de diverses étiologies ont été exposés à une dose unique fixe de 1000 mg de MONOFERRIC administrée par perfusion i.v. sur une période de 20 minutes. Par ailleurs, 494 patients ont reçu 200 mg de fer-saccharose par injection i.v., administration qui pouvait être répétée jusqu'à 5 fois, et dont la dose cumulative pouvait atteindre 1000 mg. Au total, 3 réactions d'hypersensibilité graves ou sévères sont survenues chez 3 des 989 patients (0,3 %; IC à 95 % : 0,06; 0,88) du groupe MONOFERRIC. En outre, 0,8 % des patients du groupe MONOFERRIC ont éprouvé une manifestation cardiovasculaire vérifiée.

Études sur l'insuffisance rénale chronique non dialysée (IRC ND)

Dans l'étude CKD-02, 228 patients atteints d'IRC ND ont été exposés à MONOFERRIC, administré par perfusion i.v. ou par injection en bolus i.v. La perfusion était administrée chaque semaine pendant jusqu'à 2 semaines, à une dose totale maximale de 1000 mg par semaine, jusqu'à l'atteinte de la pleine dose de substitution. La dose était diluée dans 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 %, puis administrée sur une période d'environ 15 à 20 minutes. Dans le cas des injections en bolus, dosées à 500 mg, le produit était administré non dilué pendant environ 2 minutes, 1 fois par semaine jusqu'à l'atteinte de la pleine dose de substitution. Du sulfate de fer a été administré à raison de 200 mg par jour, par voie orale, pendant 8 semaines. La dose cumulative moyenne de MONOFERRIC administrée dans les sous-groupes perfusion et bolus était de 907 ± 170 mg (de 750 à 1500 mg) et de 926 ± 241 mg (de 500 à 2000 mg), respectivement. La dose cumulative moyenne de MONOFERRIC était de 916 ± 208 mg (de 500 à 2000 mg).

Lors de l'étude CKD-04, un total de 1019 patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysée ont été exposés à une dose unique de 1000 mg de MONOFERRIC, qui leur a été administrée par perfusion i.v. sur 20 minutes. Par ailleurs, 506 patients ont reçu 200 mg de fer-saccharose par perfusion i.v., administration qui pouvait être répétée jusqu'à 5 fois, et dont la dose cumulative pouvait atteindre 1000 mg. Au total, 3 réactions d'hypersensibilité graves ou sévères sont survenues chez 3 des 1019 patients (0,3 %; IC à 95 % : 0,06; 0,86) du groupe MONOFERRIC. L'incidence des EI cardiovasculaires composés vérifiés et confirmés a été de 4,1 % dans le groupe MONOFERRIC.

Étude sur l'IRC sous hémodialyse

Dans l'étude CKD-03, 230 patients atteints d'IRC sous hémodialyse ont été exposés à MONOFERRIC; 114 (50 %) ont reçu une dose de 500 mg en une seule injection en bolus i.v. et 116 (50 %), une dose totale de 500 mg fractionnée en 3 injections en bolus i.v. (100 mg + 200 mg + 200 mg). En tout, 117 patients ont reçu une dose de 500 mg de fer-saccharose, fractionnée en 3 injections en bolus i.v. (100 mg + 200 mg + 200 mg).

Tableau 2EIST signalés chez ≥ 2 % des patients, par étude clinique (études IDA-01 et IDA-03 chez des patients atteints d'anémie ferriprive et études CKD-02, CKD-03 et CKD-04 chez des patients atteints d'IRC)

	Anémie ferriprive Études IDA-01 et IDA-03		IRC Étude CKD-02		IRC Étude CKD-03		IRC Étude CKD-04	
	Dérisomaltose ferrique	Fer-saccharose	Dérisomaltose ferrique	Fer par voie orale	Dérisomaltose ferrique	Fer-saccharose	Dérisomaltose ferrique	Fer-saccharose
	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]
Ensemble d'analyse de l'innocuité	1322	662	228	117	230	114	1019	506
Tous les EI	460 (35 %)	208 (31 %)	95 (42 %)	53 (45 %)	110 (48 %)	47 (41 %)	335 (33 %)	168 (33 %)
Infections et infestations	97 (7 %)	41 (6 %)	25 (11 %)	12 (10 %)	22 (10 %)	15 (13 %)	81 (8 %)	40 (8 %)
- Rhinopharyngite	19 (1 %)	5 (< 1 %)	7 (3 %)	4 (3 %)	6 (3 %)	1 (< 1 %)	10 (< 1 %)	2 (< 1 %)
- Infection des voies urinaires	19 (1 %)	8 (1 %)	4 (2 %)		1 (< 1 %)		25 (2 %)	16 (3 %)
- Infection des voies respiratoires inférieures			1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	4 (2 %)	3 (3 %)	2 (< 1 %)	
Affections gastro-intestinales	128 (10 %)	59 (9 %)	22 (10 %)	15 (13 %)	19 (8 %)	6 (5 %)	58 (6 %)	24 (5 %)
- Altération de la couleur des fèces	4 (< 1 %)			5 (4 %)			1 (< 1 %)	
- Nausées	48 (4 %)	23 (3 %)	2 (< 1 %)	2 (2 %)	1 (< 1 %)		16 (2 %)	7 (1 %)
- Diarrhée	17 (1 %)	9 (1 %)	7 (3 %)	4 (3 %)	5 (2 %)	2 (2 %)	15 (1 %)	7 (1 %)
- Vomissements	15 (1 %)	11 (2 %)	6 (3 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)	2 (2 %)	10 (< 1 %)	5 (< 1 %)
Lésions, intoxications et complications d'interventions	21 (2 %)	19 (3 %)	2 (< 1 %)		25 (11 %)	9 (8 %)	16 (2 %)	19 (4 %)
- Chute	2 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)		7 (3 %)		3 (< 1 %)	9 (2 %)
- Hypotension lors d'une intervention					5 (2 %)	1 (< 1 %)		
Troubles généraux et réactions au point d'administration	87 (7 %)	48 (7 %)	23 (10 %)	9 (8 %)	10 (4 %)	5 (4 %)	40 (4 %)	26 (5 %)
- Pyrexie	15 (1 %)	4 (< 1 %)	7 (3 %)	4 (3 %)	1 (< 1 %)		3 (< 1 %)	2 (< 1 %)
- Œdème périphérique	8 (< 1 %)	1 (< 1 %)	5 (2 %)	2 (2 %)			13 (1 %)	5 (< 1 %)
Troubles du système nerveux	83 (6 %)	62 (9 %)	14 (6 %)	6 (5 %)	13 (6 %)	6 (5 %)	35 (3 %)	22 (4 %)
- Céphalées	40 (3 %)	25 (4 %)	2 (< 1 %)	2 (2 %)	7 (3 %)	4 (4 %)	9 (< 1 %)	10 (2 %)
- Étourdissements	32 (2 %)	18 (3 %)	5 (2 %)		1 (< 1 %)		5 (< 1 %)	8 (2 %)
- Dysgueusie	3 (< 1 %)	15 (2 %)	1 (< 1 %)				3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	24 (2 %)	8 (1 %)	12 (5 %)	2 (2 %)	8 (3 %)	8 (7 %)	62 (6 %)	30 (6 %)
- Hyperphosphatémie		1 (< 1 %)	1 (< 1 %)		5 (2 %)	4 (4 %)	5 (< 1 %)	1 (< 1 %)
- Hyperkaliémie	4 (< 1 %)	1 (< 1 %)	6 (3 %)		1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	25 (2 %)	9 (2 %)

	Anémie ferriprive Études IDA-01 et IDA-03		IRC Étude CKD-02		IRC Étude CKD-03		IRC Étude CKD-04	
	Dérisomaltose ferrique	Fer-saccharose	Dérisomaltose ferrique	Fer par voie orale	Dérisomaltose ferrique	Fer-saccharose	Dérisomaltose ferrique	Fer-saccharose
	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]	N [%]
Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs	66 (5 %)	27 (4 %)	10 (4 %)	3 (3 %)	16 (7 %)	1 (< 1 %)	32 (3 %)	15 (3 %)
- Douleur dorsale	17 (1 %)	4 (< 1 %)	5 (2 %)				7 (< 1 %)	3 (< 1 %)
- Douleur aux membres	7 (< 1 %)	7 (1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	5 (2 %)		3 (< 1 %)	4 (< 1 %)
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	89 (7 %)	14 (2 %)	10 (4 %)	1 (< 1 %)			26 (3 %)	11 (2 %)
- Éruption cutanée	35 (3 %)	4 (< 1 %)	2 (< 1 %)				11 (1 %)	2 (< 1 %)
Troubles cardiaques	12 (< 1 %)	9 (1 %)	6 (3 %)	3 (3 %)			31 (3 %)	29 (6 %)
- Insuffisance cardiaque congestive	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)				8 (< 1 %)	11 (2 %)
Anomalies des résultats des examens de laboratoire	48 (4 %)	25 (4 %)			11 (5 %)	5 (4 %)	46 (5 %)	28 (6 %)
- Augmentation du taux de protéine C réactive	5 (< 1 %)	3 (< 1 %)			6 (3 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)	
Troubles vasculaires	34 (3 %)	19 (3 %)	8 (4 %)	4 (3 %)	8 (3 %)	1 (< 1 %)	29 (3 %)	19 (4 %)
- Hypertension	13 (< 1 %)	6 (< 1 %)	7 (3 %)	2 (2 %)	3 (1 %)	1 (< 1 %)	14 (1 %)	13 (3 %)

N : nombre de patients.
(%) : pourcentage de patients.
Termes privilégiés inclus pour l'ensemble des groupes de traitement si leur incidence était $\geq 2\%$ dans au moins un groupe. Si l'incidence d'un terme privilégié n'était pas $\geq 2\%$ dans au moins une étude, la catégorie correspondante de la classification par discipline médicale (SOC) n'a pas été incluse au tableau.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Hypophosphatémie :

Dans l'étude IDA-01, 65 (19,5 %) patients du groupe MONOFERRIC et 7 (4,2 %) patients du groupe fer-saccharose ont affiché une phosphatémie < 2 mg/dL. Une hypophosphatémie (phosphatémie < 2 mg/dL) a été signalée chez 3 patients de l'étude CKD-02 et 4 patients de l'étude CKD-03 (1,3 % et 1,7 %, respectivement) ayant reçu MONOFERRIC, comparativement à 1 patient (< 1 %) du groupe sulfate de fer oral dans l'étude CKD-02 et 2 patients (1,8 %) du groupe fer-saccharose dans l'étude CKD-03.

Un patient traité par MONOFERRIC dans l'étude IDA-01 a présenté une phosphatémie < 1 mg/dL (0,8 mg/dL) à la semaine 4, laquelle s'était normalisée (à 2,6 mg/dL) à la visite suivante. Deux patients du groupe MONOFERRIC ont présenté une phosphatémie < 1 mg/dL dans l'étude CKD-03; aucun cas de phosphatémie < 1 mg/dL n'a été observé dans l'étude CKD-02.

La plupart des patients exposés à MONOFERRIC ont affiché une faible phosphatémie au cours des 4 premières semaines; chez 7 (2,2 %) patients de l'étude IDA-01, la phosphatémie était < 2 mg/dL à la semaine 5. Dans le groupe fer-saccharose, la phosphatémie est demeurée faible pendant 1 à 2 semaines chez la plupart des patients, et était < 2 mg/dL à la semaine 5 chez 1 patient. Les épisodes d'hypophosphatémie ont donc été passagers et s'étaient normalisés à la fin de l'étude dans la plupart des cas.

Aucun cas d'hypophosphatémie n'a été considéré comme un effet indésirable dans les études CKD-02 et CKD-03. Dans l'étude IDA-01, cependant, l'hypophosphatémie a été signalée en tant qu'effet indésirable chez 6 patients (2 %).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Étant donné que ces effets sont déclarés spontanément au sein d'une population de taille indéterminée, il n'est pas toujours possible d'en estimer la fréquence avec certitude. Les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément depuis la commercialisation de MONOFERRIC :

Troubles cardiaques :

Bradycardie fœtale causée par une réaction d'hypersensibilité de la mère, arrêt cardiaque, tachycardie

Troubles généraux et réactions au point d'administration :

Asthénie, inconfort thoracique, douleur thoracique, frissons, sensations anormales, sensation de chaleur, réaction de Fishbane, affection pseudogrippale, érythème au point de perfusion, coloration de la peau au point d'injection, extravasation, douleur, pyrexie

Troubles du système immunitaire :

Hypersensibilité, réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, y compris de très rares cas de choc anaphylactique mortel

Anomalies des résultats des examens de laboratoire :

Baisse de la tension artérielle, hausse de la tension artérielle, hausse de la température corporelle

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs :

Enflure des articulations, douleur aux membres

Troubles du système nerveux :

Sensation de brûlure, accident vasculaire cérébral, crise épileptique tonico-clonique généralisée, inconfort au niveau de la tête, perte de conscience, paresthésie, convulsions, syncope, tremblements

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :

Asphyxie, bronchospasme, œdème pharyngé, arrêt respiratoire, détresse respiratoire, respiration sifflante

Affections de la peau et des tissus cutanés :

Œdème angio-neurotique, dermatite allergique, érythème, érythème généralisé, purpura, éruption cutanée généralisée, coloration de la peau, enflure du visage, urticaire

Troubles vasculaires :

Collapsus circulatoire, bouffées vasomotrices, hypotension, choc

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme toute préparation de fer administrée par voie parentérale, MONOFERRIC réduit l'absorption du fer pris simultanément par voie orale. Le médecin doit donc s'en remettre à son jugement clinique pour déterminer à quel moment reprendre la prise de fer par voie orale.

9.3 Interactions médicament-comportement

L'effet du médicament sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines n'a fait l'objet d'aucune étude.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

L'administration parentérale de fer peut fausser les résultats du dosage de la bilirubine sérique (taux faussement élevés) et du calcium sérique (taux faussement faibles).

On a constaté que le sérum issu d'un échantillon de sang prélevé 4 heures après l'administration parentérale d'une forte dose de fer (5 mL ou plus) était de couleur brune.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le fer est essentiel à la synthèse de l'hémoglobine, pour assurer le transport de l'oxygène ainsi que la formation et le bon fonctionnement de composés hémiques et non hémiques jouant un rôle important sur le plan physiologique.

MONOFERRIC (dérisolaltose ferrique pour injection) est une suspension colloïdale constituée de particules sphéroïdes de fer-glucide où le fer est fortement lié. La préparation MONOFERRIC renferme du fer dans un complexe à forte liaison, permettant ainsi une libération lente et régulière du fer sous forme bioassimilable par les protéines de liaison de cet élément, ce qui réduit le risque associé au fer libre. MONOFERRIC est un complexe fer-glucide doté d'une structure matricielle composée de couches en alternance d'hydroxyde ferrique et de dérisolaltose, un glucide. Le dérisolaltose est formé d'isomalto-oligosaccharides linéaires hydrogénés dont le poids moléculaire moyen est de 1000 Da, qui sont répartis étroitement et qui sont presque dépourvus de mono- et de disaccharides.

Le composant dérisolaltose de MONOFERRIC est constitué de 3 à 5 unités de glucose totalisant un poids moléculaire moyen d'environ 1000 Da. Sa structure ne présente pas de ramifications détectables, comme en témoigne l'analyse méticuleuse des données spectroscopiques de RMN ¹³C et ¹H. En outre, le dérisolaltose ne contient aucun sucre réducteur pouvant participer à des réactions d'oxydoréduction du complexe.

La préparation MONOFERRIC est formée d'un complexe de fer et de dérisolaltose, permettant la libération du fer sous forme bioassimilable par les protéines de liaison de cet élément.

10.2 Pharmacodynamie

On observe une hausse du nombre de réticulocytes, signe d'une réponse thérapeutique, dans les quelques jours suivant l'administration de MONOFERRIC.

Le taux maximal de ferritine sérique est généralement atteint environ 7 jours après l'administration i.v. d'une dose de MONOFERRIC, pour revenir lentement à un taux stable au bout d'environ 4 semaines.

Une surveillance étroite de l'intervalle QT par ECG a été réalisée dans un sous-groupe de 32 patients ayant été aléatoirement affectés au traitement par MONOFERRIC, et les résultats ont indiqué que MONOFERRIC n'a pas d'effet sur la durée des intervalles QT. On n'a pas détecté d'effet d'importance clinique de MONOFERRIC sur le rythme cardiaque.

10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de MONOFERRIC a été étudiée auprès de quatre populations différentes : chez des patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire (MII), des patients atteints de tumeurs malignes non hématologiques accompagnées d'anémie causée par la chimiothérapie, des patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 5 sous dialyse et des patients atteints d'IRC non dialysée. Les doses de MONOFERRIC utilisées variaient de 100 à 1000 mg. On n'a pas évalué la pharmacocinétique de doses uniques ou multiples de plus de 1000 mg. Il semble se produire une augmentation liée à la dose de l'ASC et de la concentration maximale (C_{max}) dans toutes ces populations

de patients. La demi-vie ($t_{1/2}$) varie de 23,2 à 87,9 h, la valeur la plus élevée ayant été observée avec la dose de 1000 mg de MONOFERRIC.

MONOFERRIC a démontré des hausses proportionnelles à la dose avec des doses allant jusqu'à 500 mg. La pharmacocinétique de MONOFERRIC est linéaire avec l'administration de doses allant jusqu'à 500 mg; des doses plus élevées ont révélé une pharmacocinétique qui dépend de la dose.

Distribution

Après administration intraveineuse du complexe, le fer est absorbé par les cellules du système réticulo-endothélial, en particulier dans le foie et la rate, d'où le fer diffuse lentement.

Métabolisme

Le fer circulant est éliminé du plasma par les cellules du système réticulo-endothélial. Le fer se lie immédiatement aux groupements protéiques libres pour former l'hémosidérine ou la ferritine – qui constituent les réserves physiologiques de fer – ou, dans une moindre mesure, la transferrine, une molécule de transport du fer. Sous ces formes, le fer est soumis aux mécanismes de régulation physiologique et permet de reconstituer l'hémoglobine et les réserves de fer.

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de 100 à 1000 mg de MONOFERRIC lors des études de pharmacocinétique, la demi-vie d'élimination plasmatique du fer injecté ou perfusé allait de 1 à 4 jours. L'élimination rénale du fer était négligeable.

Le fer n'est pas facilement éliminé de l'organisme, et son accumulation peut être toxique. Vu la taille du complexe, MONOFERRIC n'est pas éliminé par les reins. De petites quantités de fer sont excrétées dans l'urine et les fèces.

Les complexes de fer pour la voie i.v. ne sont pas interchangeables en contexte clinique, car ils n'ont pas la même structure, ce qui a une incidence sur leur profil pharmacocinétique respectif.

Populations particulières et états pathologiques

- **Femmes enceintes ou qui allaitent**

On a mesuré les taux moyens de fer dans le lait d'un sous-groupe de femmes (n = 65) participant à une étude clinique sur les hémorragies post-partum. Après 3 jours, ces taux étaient plus élevés chez les femmes traitées par MONOFERRIC (72,1 µg/dL) que chez celles qui recevaient les soins médicaux usuels (administration de fer par voie orale à raison de 40,0 µg/dL). Cependant, ils sont revenus à des valeurs semblables aux taux observés chez les femmes du groupe des soins usuels au bout de 1 semaine (46,8 µg/dL et 44,2 µg/dL, respectivement).

Le 3^e jour, le taux de fer dans le lait était anormalement élevé (> 80 µg/dL; extrêmes : 81-164,4 µg/dL) chez 8 femmes du groupe traité par MONOFERRIC et 1 seule du groupe recevant les soins usuels (99,4 µg/dL). Au bout de 1 semaine, le nombre de femmes à présenter de tels taux était de 1 dans le groupe MONOFERRIC (99,8 µg/dL) et de 2 dans le groupe des soins usuels (115,4 µg/dL).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver le produit entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

Pour connaître les directives d'entreposage de la solution diluée, voir ci-dessous.

MONOFERRIC (dérisomaltose ferrique pour injection) ne doit être dilué qu'avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Aucune autre solution de dilution ne doit être utilisée aux fins de l'administration i.v., et MONOFERRIC ne doit être mélangé à aucune autre substance thérapeutique. Pour connaître les directives de dilution, voir la rubrique [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#).

MONOFERRIC est destiné à un usage unique. Tout reste de solution doit être jeté conformément aux exigences en vigueur.

Durée de conservation à partir de l'ouverture initiale (produit non dilué) :

Du point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

Durée de conservation après dilution avec une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % :

Du point de vue microbiologique, les préparations pour administration parentérale doivent être utilisées immédiatement après dilution avec du chlorure de sodium stérile à 0,9 %.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Il n'y a pas de directives particulières de manipulation pour ce produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

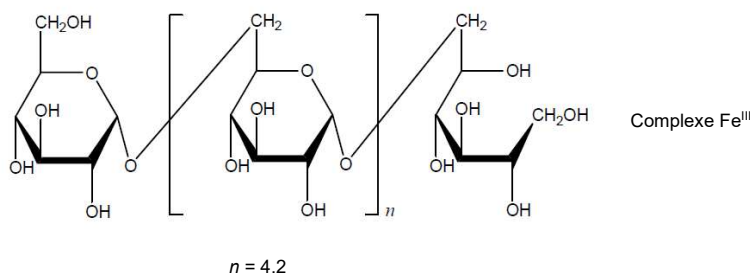
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : dérisomaltose ferrique (également appelé *fer-isomaltoside 1000*)

Nom chimique : complexe de fer(III) et de (1→6)- α -D-glucopyranan-(1→6)-D-glucitol

La substance pharmaceutique est une particule colloïdale contenant environ 640 unités de répétition de la formule moléculaire ci-dessous. La formule est normalisée en fonction de la stœchiométrie du fer.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $[\text{FeO}_{(1-3X)} (\text{OH})_{(1+3X)} (\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7^{3-})_X], (\text{H}_2\text{O})_T, -$
 $(\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_6)_R (-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5)_Z (\text{C}_6\text{H}_{13}\text{O}_5)_R, (\text{NaCl})_Y$
 $X = 0,0311; T = 0,25; R = 0,14; Z = 0,49; Y = 0,14$



Masse moléculaire : 235 g/mol
poids moléculaire apparent = 150 kDa

Formule développée : Le dérisomaltose ferrique est un complexe fer-glucide doté d'une structure matricielle composée de couches en alternance d'hydroxyde ferrique et de dérisomaltose, un glucide. Le dérisomaltose est formé d'isomalto-oligosaccharides linéaires hydrogénés dont le poids moléculaire moyen est de 1000 Da, qui sont répartis étroitement et qui sont presque dépourvus de mono- et de disaccharides.

Propriétés physicochimiques : MONOFERRIC est une solution colloïdale stérile contenant un complexe de fer(III) et de dérisomaltose d'un poids moléculaire moyen d'environ 1000 Daltons. Le pH se situe entre 5,0 et 7,0.

14 ÉTUDES CLINIQUES

Les études de phase III incluaient des études (IDA-01 et IDA-03) sur l'anémie ferriprive d'étiologies diverses (d'origine gastro-intestinale, gynécologique, oncologique ou inconnue/non précisée), ainsi que des études (CKD-02 et CKD-04) menées auprès de sujets atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysée (IRC ND) et une étude (CKD-03) menée auprès de patients atteints d'IRC dialysée.

14.1 Études cliniques, par indication

Anémie ferriprive d'étiologies diverses

Étude IDA-01

Plan de l'étude	Étude de non-infériorité comparative de phase III menée sans insu avec répartition aléatoire (2:1)											
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none">Anémie ferriprive d'étiologies diverses (d'origine gastro-intestinale, gynécologique, oncologique ou non précisée/inconnue)Hb < 11 g/dL; CST < 20 %; ferritine < 100 ng/mLPatients non traités par des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)											
Posologie, voie d'administration et durée	<p>MONOFERRIC : perfusion i.v. de 1000 mg sur une période d'environ 15 minutes ou injection en bolus i.v. d'un maximum de 500 mg sur une période de 2 minutes (dose unique). Doses additionnelles à intervalles de 1 semaine. Calcul de la dose totale de supplémentation en fer fondé sur l'Hb et le poids corporel, au moyen du tableau simplifié ci-dessous.</p> <table border="1"><thead><tr><th rowspan="2">Hb (g/dL)</th><th colspan="2">Dose cumulative</th></tr><tr><th>Poids < 70 kg</th><th>Poids ≥ 70 kg</th></tr></thead><tbody><tr><td>≥ 10</td><td>1000 mg</td><td>1500 mg</td></tr><tr><td>< 10</td><td>1500 mg</td><td>2000 mg</td></tr></tbody></table> <p>Fer-saccharose : perfusion de 200 mg sur une période d'environ 30 minutes jusqu'à 2 fois par semaine; dose cumulative maximale de 2000 mg. Calcul de la dose totale de supplémentation en fer au moyen de la formule de Ganzoni.</p> <p>Durée – 5 semaines</p> <p>La dose cumulative moyenne (écart-type) de MONOFERRIC était de 1640,2 (357,6) mg et celle du fer-saccharose, de 1127,9 (343,3) mg; 32 patients (9,6 %) ont reçu une dose cumulative de 1000 mg de MONOFERRIC; 164 patients (49,2 %), une dose de 1500 mg; 130 patients (39,0 %), une dose de 2000 mg; et 7 patients (2,1 %), d'autres doses.</p>	Hb (g/dL)	Dose cumulative		Poids < 70 kg	Poids ≥ 70 kg	≥ 10	1000 mg	1500 mg	< 10	1500 mg	2000 mg
Hb (g/dL)	Dose cumulative											
	Poids < 70 kg	Poids ≥ 70 kg										
≥ 10	1000 mg	1500 mg										
< 10	1500 mg	2000 mg										
Patients à l'étude (n)	491 (ensemble de la population analysée [EPA])											

CST : coefficient de saturation de la transferrine

Tableau 3 Caractéristiques démographiques et valeurs des épreuves de laboratoire initiales – IDA-01

	MONOFERRIC (n = 330)	Fer-saccharose (n = 161)
Âge moyen , années (± ET)	49,2 (15,7)	46,8 (15,1)
Extrêmes	19; 95	19; 87
Sexe (M/F), %	10/90	9/91
Race , %		
Blanche	62	62
Noire	34	33
Asiatique	1	1
Autre	3	4
Taux moyen d'Hb, g/dL (± ET)	9,39 (1,15)	9,39 (1,31)
Taux moyen de ferritine sérique, ng/L (± ET)	14,3 (32,8)	15,6 (47,2)
CST moyen, % (± ET)	5,8 (5,0)	6,4 (5,9)
Origine de l'anémie ferriprive (N, %)		
Gastroentérologique	111 (33,6)	53 (32,9)
Gynécologique	158 (47,9)	79 (49,1)
Cancéreuse	6 (1,8)	3 (1,9)
Autre	55 (16,7)	26 (16,1)

D'après l'analyse du paramètre principal (proportion de patients dont le taux d'Hb a augmenté d'une valeur ≥ 2 g/dL par rapport au départ, à n'importe quel moment entre les 1^{re} et 5^e semaines), le nombre de répondeurs était plus élevé dans le groupe MONOFERRIC que dans le groupe fer-saccharose, la différence de risque s'établissant à 16,7 points de pourcentage dans l'ensemble de la population analysée (EPA) et à 15,9 points de pourcentage dans la population analysée selon le protocole (PP). Comme la limite inférieure de l'IC à 95 % de la différence de risque dépassait 12,5 points de pourcentage dans les deux groupes analysés, la non-infériorité de MONOFERRIC par rapport au fer-saccharose a été démontrée; on a donc effectué le test de supériorité prédéterminé, lequel a aussi permis de confirmer la supériorité de MONOFERRIC sur le fer-saccharose ($p < 0,0001$, tableau 4).

Tableau 4 – Résultats relatifs au paramètre principal et aux paramètres secondaires d'importance clinique – IDA-01

	MONOFERRIC	Fer-saccharose
Paramètre principal		
Proportion de patients dont le taux d'Hb a augmenté d'une valeur ≥ 2 g/dL par rapport au départ, à n'importe quel moment entre les 1^{re} et 5^e semaines		
EPA, n (%)	330 (100,0)	161 (100,0)
Répondeurs, n (%)	226 (68,5)	83 (51,6)
Différence de risque, % [IC à 95 %]	16,7 [7,5; 25,7]	
Test de supériorité, valeur de p^1	< 0,0001	
Paramètres secondaires		
Temps (en jours) écoulé avant l'augmentation de l'Hb ≥ 2 g/dL (EPA)		
Médiane	26	37
RRI [IC à 95 %]	2,488 [1,916; 3,230]	
Valeur p	< 0,0001	
Variation de la concentration d'Hb (g/dL) entre le début et la 5^e semaine (EPA)		
Moyenne (\pm ET)	2,52 (1,41)	2,05 (1,27)
Estimation de la différence	0,46 [0,30; 0,62]	
Valeur p	< 0,0001	
Variation des concentrations de ferritine sérique (ng/mL) entre le début et la 5^e semaine (valeurs aberrantes exclues; EPA)²		
Moyenne (\pm ET)	241,2 (209,3)	185,7 (166,8)
Estimation de la différence	58,8 [21,8; 95,8]	
Valeur p	0,0019	
Variation du CST (%) entre le début et la 5^e semaine (EPA)		
Moyenne (\pm ET)	15,6 (8,6)	11,8 (9,5)
Estimation de la différence	3,50 [1,89; 5,10]	
Valeur p	< 0,0001	

EPA : ensemble de la population analysée; % : pourcentage de patients; IC : intervalle de confiance; RRI : rapport des risques instantanés; ET : écart-type; CST : coefficient de saturation de la transferrine

Différence de risque corrigée en fonction des strates au moyen du test de Cochran-Mantel-Haenszel. Valeurs p issues d'un test du chi carré de Cochran-Mantel-Haenszel, avec correction en fonction des strates.

Non-infériorité établie lorsque la limite inférieure de l'IC à 95 % est au-dessus de -0,125

¹ Des résultats comparables ont été obtenus dans la population analysée selon le protocole ($p = 0,0002$).

² Un patient affichait un taux de ferritine sérique > 100 000 ng/mL (valeur aberrante) à la 2^e semaine; une analyse de sensibilité excluant cette valeur a été réalisée.

Étude IDA-03

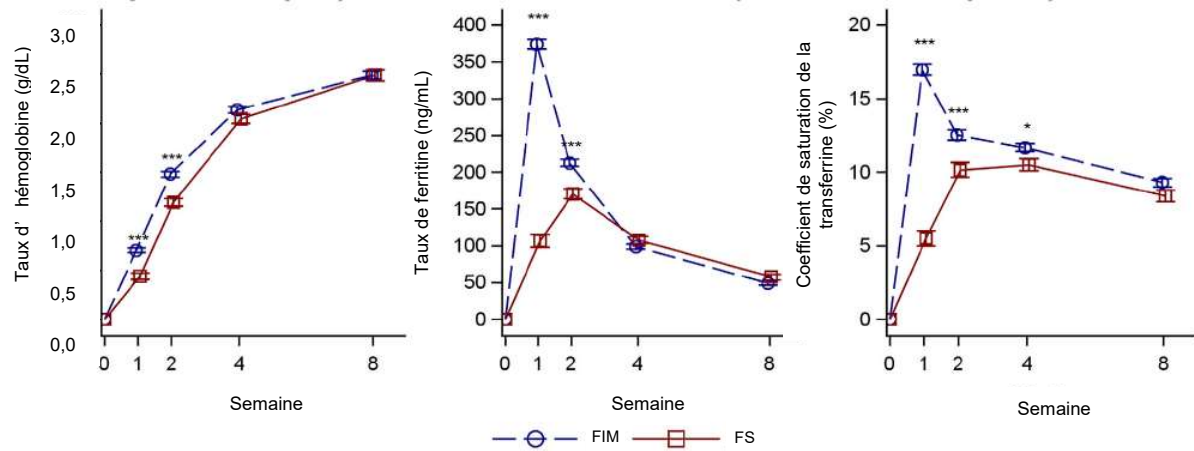
Plan de l'étude	Étude de non-infériorité multicentrique et comparative de phase III menée sans insu avec répartition aléatoire (2:1)
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> Anémie ferriprive d'étiologies diverses (d'origine gastro-intestinale, gynécologique, oncologique ou non précisée) Taux d'Hb ≤ 11 g/dL; CST < 20 %; ferritine < 100 ng/mL Patients non traités par des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)
Posologie, voie d'administration et durée	<p>MONOFERRIC a été administré au départ en une seule dose fixe de 1000 mg perfusée en 20 minutes. Le fer-saccharose a été administré à une dose de 200 mg par injection i.v., conformément aux directives de la monographie; l'administration pouvait être répétée jusqu'à 5 fois, et la dose cumulative pouvait atteindre 1000 mg.</p> <p>La dose moyenne (ET) était de 975 (145) mg dans le groupe MONOFERRIC et de 905 (217) mg dans le groupe fer-saccharose.</p> <p>Durée de l'étude – 8 semaines depuis le départ</p>
Population à l'étude (n)	1512

Tableau 5 – Caractéristiques démographiques et valeurs des épreuves de laboratoire initiales – Étude IDA-03

	MONOFERRIC (n = 1009)	Fer-saccharose (n = 503)
Âge moyen, années (± ET)	44,1 (14,8)	43,8 (14,4)
Extrêmes	18; 91	18; 91
Sexe (M/F), %	12/88	9/91
Race, %		
Blanche	50	53
Noire	48	44
Asiatique	1	1
Autre	1	2
Taux moyen d'Hb, g/dL (± ET)	9,25 (1,28)	9,17 (1,27)
Taux moyen de ferritine sérique, ng/L (± ET)	14,4 (42,6)	11,9 (37,6)
CST moyen, % (± ET)	7,43 (10,9)	6,69 (7,4)

L'analyse du coparamètre principal d'efficacité (variation du taux d'Hb entre le début et la 8^e semaine de l'étude) a révélé que MONOFERRIC était non inférieur au fer-saccharose pour ce qui est d'accroître le taux d'Hb entre le début et la 8^e semaine de l'étude. Le taux moyen d'Hb a augmenté entre le début et la 8^e semaine de l'étude dans les deux groupes (de 9,25 à 11,78 g/dL dans le groupe MONOFERRIC et de 9,17 à 11,71 g/dL dans le groupe fer-saccharose). Comparativement au fer-saccharose, MONOFERRIC a entraîné une hausse significativement plus marquée du taux d'Hb entre le début et les 1^{re} et 2^e semaines de l'étude ($p < 0,0001$; voir **figure 1**). Des paramètres d'efficacité secondaires pertinents sur le plan clinique ont indiqué que la proportion de patients ayant présenté un taux de ferritine sérique ≥ 100 ng/mL et un CST entre 20 et 50 % à tout moment entre la 1^{re} et la 8^e semaine s'est avérée significativement plus élevée sur le plan statistique dans le groupe MONOFERRIC que dans le groupe fer-saccharose (70 % vs 34 %, $p < 0,0001$).

Figure 1 – Résultats relatifs au coparamètre principal d'efficacité et aux paramètres secondaires d'importance clinique – Étude IDA-03



Taux d'hémoglobine, taux de ferritine sérique et coefficient de saturation de la transferrine au fil du temps, par groupe de traitement (ensemble de l'analyse en intention de traiter). Estimations (moyenne et erreur-type) provenant d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées dans lequel les critères de stratification, le traitement et le temps comptaient parmi les facteurs, et l'interaction traitement*temps, l'interaction valeur initiale*temps et les valeurs initiales ont servi de covariables. FIM : dérisomaltose ferrique; FS : fer-saccharose

* $p < 0,05$

*** $p < 0,001$

Anémie ferriprive chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysée (IRC ND)

Étude CKD-02

Plan de l'étude	Étude de non-infériorité comparative de phase III menée sans insu avec répartition aléatoire (2:1)
Diagnostic	IRC ND Hb < 11 g/dL; CST < 20 %; ferritine < 200 ng/mL Patients non traités par des ASE Exclusion des patients ayant une intolérance connue au fer administré par voie orale
Posologie, voie d'administration et durée	Le besoin en fer a été calculé au moyen de la formule de Ganzoni*. Les patients traités par MONOFERRIC ont reçu soit une perfusion i.v. (groupe A1) unique d'une dose maximale de 1000 mg sur une période de 15 minutes (atteinte de la pleine dose de substitution en 1 ou 2 doses espacées de 1 semaine), ou des injections en bolus i.v. (groupe A2) de 500 mg sur une période de 2 minutes, une fois par semaine, jusqu'à l'atteinte de la pleine dose de substitution. La dose maximale administrée par perfusion était de 1000 mg pour les patients pesant > 45 kg, de 750 mg pour ceux pesant entre 35,1 et 45 kg, et de 500 mg pour ceux pesant entre 30 et 35 kg. La dose maximale administrée par injection en bolus i.v. était de 500 mg. Les patients qui ont reçu du sulfate de fer (groupe B) ont reçu des doses de 200 mg/jour pendant 8 semaines.
Patients à l'étude (n)	351

* Formule de Ganzoni :

$$\text{Besoin en fer} = \text{poids corporel}^{(A)} \times (\text{Hb cible}^{(E)} - \text{Hb réelle})^{(B)} \times 2,4^{(C)} + \text{dépôt de fer}^{(D)}$$

[mg de fer] [kg] [g/dL] [mg de fer]

- (A) On recommande de se fonder sur le poids corporel idéal chez les patients obèses, et sur le poids avant la grossesse chez les femmes enceintes. Il existe plusieurs façons de calculer le poids corporel idéal, p. ex., à partir d'un indice de masse corporelle (IMC) théorique de 25 : poids corporel idéal = 25 * (taille en mètres)².
- (B) Pour convertir les valeurs de l'Hb de mM en g/dL, multiplier la valeur en mM par 1,61145.
- (C) Facteur de 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10 000
0,0034 : teneur en fer de l'hémoglobine de 0,34 %
0,07 : volume sanguin de 70 mL/kg de poids corporel ≈ 7 % du poids corporel
10 000 – facteur de conversion : 1 g/dL = 10 000 mg/L
- (D) Chez les personnes pesant plus de 35 kg, les réserves de fer sont d'au moins 500 mg. Chez les femmes menues, la limite inférieure des réserves de fer normales est de 500 mg. Certaines lignes directrices suggèrent des réserves de 10 à 15 mg de fer/kg de poids corporel, d'autres, des réserves de 1000 mg.
- (E) Dans la formule de Ganzoni, le taux cible d'Hb par défaut est de 13 g/dL.

Tableau 6 – Caractéristiques démographiques et valeurs des épreuves de laboratoire initiales – Étude CKD-02

	MONOFERRIC (n = 233)	Sulfate de fer (n = 118)
Âge moyen, années (± ET) Extrêmes	58 (15,54) 22; 93	58 (16,34) 20; 90
Sexe (M/F), %	39/61	54/46
Race, %		
Blanche	37	40
Noire	-	1
Asiatique	60	54
Autre	3	5
Taux moyen d'Hb, g/dL (± ET)	9,67 (1,13)	9,64 (1,05)
Taux moyen de ferritine sérique, µg/L (± ET)	94,99 (112,79)	98,81 (90,19)
CST moyen, % (± ET)	18,10 (27,45)	15,51 (7,76)

L'analyse du paramètre principal (variation de la concentration d'Hb entre le début et la 4^e semaine) a révélé que MONOFERRIC était non inférieur au sulfate de fer pour ce qui est d'accroître le taux d'Hb entre le début et la 4^e semaine de l'étude, tant dans l'EPA que dans la PP ($p < 0,0001$). Le seuil de non-infériorité était fixé à -0,5 g/dL. Comme la non-infériorité a été démontrée et que l'IC à 95 % était entièrement au-dessus de zéro, on a procédé au test de supériorité prédéterminé. MONOFERRIC a procuré une hausse significativement plus marquée du taux d'Hb entre le début et la 4^e semaine comparativement au sulfate de fer (EPA : $p = 0,039$; PP : $p = 0,047$; tableau 7).

Tableau 7 – Résultats relatifs au paramètre principal et aux paramètres secondaires d'importance clinique – Étude CKD-02

	MONOFERRIC	Sulfate de fer
Paramètre principal		
Variation de la concentration d'Hb (g/dL) entre le début et la 4^e semaine (EPA)		
Moyenne (± ET)	0,57 (0,94)	0,35 (0,96)
Différence estimée [IC à 95 %]	0,2216 [0,012; 0,431]	
Test de non-infériorité, valeur p^1	< 0,0001	
Test de supériorité, valeur $p^{2,3}$	0,0385	
Paramètres secondaires		
Nombre de patients dont le taux d'Hb a varié d'une valeur ≥ 1,0 g/dL entre le début et la 4^e semaine (EPA)		
n (%)	62 (29,7)	28 (25,9)
Valeur p^4	0,3944	
Variation du taux d'Hb (g/dL) entre le début et la 8^e semaine (EPA)		
Moyenne (± ET), g/dL	0,92 (1,19)	0,45 (1,04)
Différence estimée [IC à 95 %]	0,4450 [0,199; 0,691]	
Valeur $p^{2,3}$	0,0004	
Variation des concentrations de ferritine sérique (µmol/L) entre le début et la 4^e semaine (EPA)		
Moyenne (± ET)	280,96 (175,51)	58,44 (337,50)
Différence estimée [IC à 95 %]	235,2231 [169,697; 300,749]	
Valeur $p^{2,3}$	< 0,0001	
Variation du CST (%) entre le début et la 4^e semaine (EPA)		
Moyenne (± ET)	6,99 (29,40)	4,97 (8,87)
Différence estimée [IC à 95 %]	4,7666 [2,452; 7,082]	
Valeur $p^{2,3}$	< 0,0001	

EPA : ensemble de la population analysée

¹ La non-infériorité a été établie en modifiant la distribution de l'estimation de la différence d'une marge de non-infériorité de -0,5 et en vérifiant l'égalité entre les groupes de traitement par dérivation de la valeur p . Des résultats comparables ont été obtenus dans la population analysée selon le protocole ($p < 0,0001$).

² Valeur p témoignant d'une différence significative entre les groupes de traitement (MONOFERRIC en perfusion et en bolus i.v.).

³ Modèle mixte de mesures répétées fondé sur le traitement, le pays et la strate (administration antérieure de fer par voie parentérale [OUI ou NON] et DFGe actuel de 15 à 45 mL/min OU de 46 à 59 mL/min), avec comme covariables les valeurs de départ, au moyen de la procédure PROC Mixed de SAS.

⁴ Valeur p calculée par régression logistique fondée sur le traitement et la strate, avec comme covariables les valeurs de départ, au moyen de la procédure PROC LOGISTIC de SAS.

Étude CKD-04

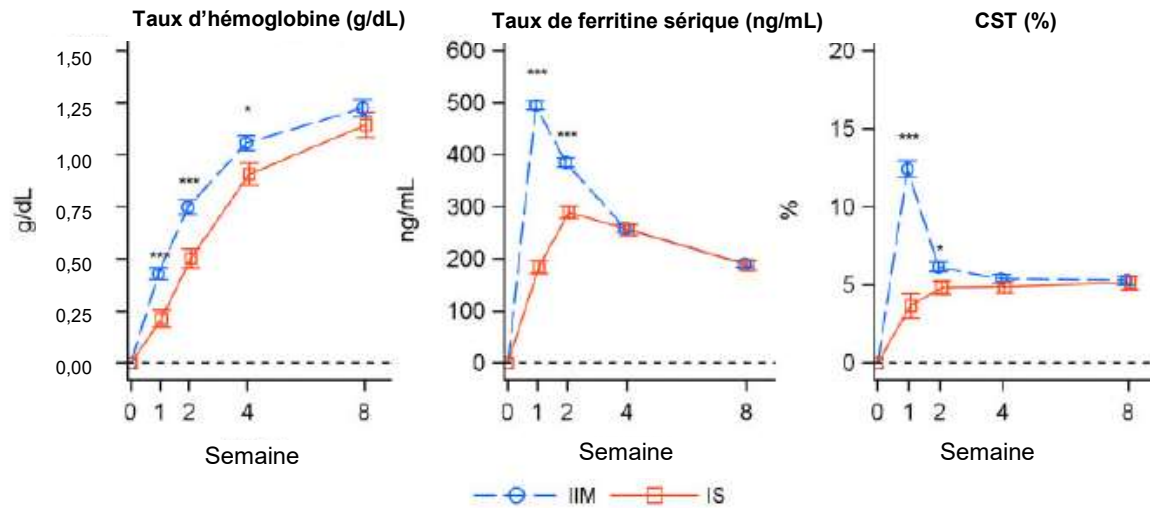
Plan de l'étude	Étude de non-infériorité multicentrique et comparative de phase III menée sans insu avec répartition aléatoire (2:1)
Diagnostic	<ul style="list-style-type: none"> • IRC ND • Hb ≤ 11 g/dL; ferritine ≤ 100 ng/mL (ou ferritine ≤ 300 ng/mL en présence d'un CST ≤ 30 %) • Les patients traités par des ASE recevaient une dose stable.
Posologie, voie d'administration et durée	<p>MONOFERRIC a été administré au départ en une seule dose fixe de 1000 mg perfusée en 20 minutes. Le fer-saccharose a été administré à une dose de 200 mg par injection i.v., conformément aux directives de la monographie; l'administration pouvait être répétée jusqu'à 5 fois, et la dose cumulative pouvait atteindre 1000 mg.</p> <p>La dose moyenne (ET) était de 993 (71) mg dans le groupe MONOFERRIC et de 899 (198) mg dans le groupe fer-saccharose.</p> <p>Durée de l'étude – 8 semaines depuis le départ</p>
Population à l'étude (n)	1538

Tableau 8 – Caractéristiques démographiques et valeurs des épreuves de laboratoire initiales – Étude CKD-04

	MONOFERRIC (n = 1027)	Fer-saccharose (n = 511)
Âge moyen, années (± ET)	68,3 (12,3)	69,3 (12,3)
Médiane	69,0	71,0
Sexe (M/F), %	38/62	36/64
Race, %		
Blanche	71	73
Noire	26	23
Asiatique	2	2
Autre	1	2
Taux moyen d'Hb, g/dL (± ET)	9,66 (1,14)	9,71 (1,12)
Taux moyen de ferritine sérique, ng/L (± ET)	82,4 (84,0)	86,2 (80,2)
CST moyen, % (± ET)	18,51 (29,23)	17,44 (11,78)

L'analyse du coparamètre d'efficacité (variation du taux d'Hb entre le début et la 8^e semaine de l'étude) a révélé que MONOFERRIC était non inférieur au fer-saccharose pour ce qui est d'accroître le taux moyen d'Hb. Le taux d'Hb a augmenté entre le début et la 8^e semaine de l'étude dans les deux groupes (de 9,66 à 10,92 g/dL dans le groupe MONOFERRIC et de 9,71 à 10,89 g/dL dans le groupe fer-saccharose). Le traitement par MONOFERRIC a entraîné une augmentation plus rapide du taux d'Hb entre le début de l'étude et les 1^{re}, 2^e ($p < 0,0001$) et 4^e semaines ($p = 0,02$) que celle notée lors de l'administration du fer-saccharose (voir **figure 2**). Des paramètres d'efficacité secondaires pertinents sur le plan clinique ont indiqué que la proportion de patients ayant présenté un taux de ferritine sérique ≥ 100 ng/mL et un CST entre 20 et 50 % à tout moment entre la 1^{re} et la 8^e semaine s'est avérée significativement plus élevée dans le groupe MONOFERRIC que dans le groupe fer-saccharose ($p < 0,0001$).

Figure 2 – Résultats relatifs aux paramètres secondaires d'importance clinique dans la population en intention de traiter – Étude CKD-04



Variation du taux d'hémoglobine (g/dL), du taux de ferritine sérique (ng/mL) et du coefficient de saturation de la transferrine (%) entre le début de l'étude et les 1^{er}, 2^e, 4^e et 8^e semaines (ensemble de l'analyse en intention de traiter). Estimations (moindres carrés et erreur-type) provenant d'un modèle à effets mixtes et à mesures répétées dans lequel le traitement, les critères de stratification et le temps comptaient parmi les facteurs, et l'interaction traitement*temps, l'interaction valeur initiale*temps et les valeurs initiales ont servi de covariables.

* $p < 0,05$

*** $p < 0,001$

Anémie ferriprive chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse

Étude CKD-03

Plan de l'étude	Étude de non-infériorité comparative de phase III menée sans insu avec répartition aléatoire (2:1)
Diagnostic	IRC de stade 5 sous hémodialyse Taux d'Hb entre 9,5 et 12,5 g/dL, inclusivement; CST < 35 %; ferritine < 800 ng/mL Les patients traités par des ASE recevaient une dose stable.
Posologie, voie d'administration et durée	Tous les patients ont reçu une dose cumulative de fer de 500 mg. Groupes de traitement : A. MONOFERRIC : administration d'une dose unique de 500 mg par injection en bolus i.v. sur 2 minutes au départ, ou de 500 mg fractionnés en 3 prises (100 mg au départ, puis 200 mg à la semaine 2 et 200 mg à la semaine 4), par injection en bolus i.v. sur 2 minutes B. Fer-saccharose : administration de 500 mg fractionnés en 3 prises (100 mg au départ, puis 200 mg à la semaine 2 et 200 mg à la semaine 4) par injection en bolus i.v.
Population à l'étude (n)	351

Tableau 9 – Caractéristiques démographiques et valeurs des épreuves de laboratoire initiales – Étude CKD-03

	MONOFERRIC N = 234	Fer-saccharose N = 117
Âge moyen, années (± ET)	60,13 (16,21)	59,50 (15,39)
Extrêmes	18; 89	26; 84
Sexe (M/F), %	68/32	63/37
Race, %		
Blanche	66	63
Noire	6	4
Asiatique	27	32
Autre	1	1
Taux moyen d'Hb, g/dL (± ET)	11,20 (0,83)	11,08 (0,93)
Taux moyen de ferritine sérique, µg/L (± ET)	350,88 (186,17)	357,74 (192,98)
CST moyen, % (± ET)	22,20 (17,90)	22,57 (8,49)

L'analyse du paramètre principal (capacité de maintenir le taux d'Hb entre 9,5 et 12,5 g/dL) a démontré que le taux d'Hb se maintenait entre 9,5 et 12,5 g/dL à la semaine 6 chez la majorité des patients (> 82 %) traités par MONOFERRIC ou le fer-saccharose. Le test de non-infériorité a révélé que MONOFERRIC était non inférieur au fer-saccharose (EPA : $p = 0,0106$; population analysée selon le protocole : $p = 0,0057$; tableau 10). On a également effectué une analyse en tenant compte d'un écart plus étroit entre les valeurs d'Hb, soit de 10 à 12 g/dL. La proportion de répondeurs s'est établie à 63 % et à 64 % dans les groupes traités par MONOFERRIC et le fer-saccharose; l'écart entre les groupes n'était pas statistiquement significatif. La réponse observée lors de cette analyse est donc semblable à celle qu'on a notée lors de celle qui portait sur le paramètre principal.

Tableau 10 – Résultats relatifs au paramètre principal et aux paramètres secondaires d'importance clinique – Étude CKD-03

	MONOFERRIC	Fer-saccharose
Paramètre principal		
Proportion de patients chez qui le taux d'Hb se maintenait entre 9,5 et 12,5 g/dL, inclusivement, à la semaine 6 (EPA)		
EPA (n, %)	226	115
Taux maintenu	187 (82,7)	95 (82,6)
Taux non maintenu	39 (17,3)	20 (17,4)
Différence de risque [IC à 95 %]	1,0 [-7,4; 9,4]	
Non-infériorité, valeur de p^1	0,0106	
Paramètres secondaires		
Variation du taux de ferritine sérique ($\mu\text{g/L}$) entre le début et la semaine 4 (EPA)		
Moyenne (\pm écart-type)	128,04 (157,75)	86,33 (126,79)
Différence estimée [IC à 95 %]	49,3393 [18,174; 80,505]	
Valeur de p^2	0,0020	
Variation du CST (%) entre le début et la semaine 4 (EPA)		
Moyenne (\pm écart-type)	1,80 (19,26)	2,85 (8,98)
Différence estimée [IC à 95 %]	-0,9972 [-3,090; 1,095]	
Valeur de p^2	0,3487	
Variation du nombre de réticulocytes entre le début et la semaine 1 (EPA)		
Moyenne (\pm écart-type)	0,12 (0,42)	-0,02 (0,38)
Différence estimée [IC à 95 %]	0,1540 [0,066; 0,242]	
Valeur de p^2	0,0006	

¹ Différence de risque corrigée – IC à 95 % et valeur de p calculés pour la différence entre les traitements (MONOFERRIC – fer-saccharose) à l'aide d'un modèle linéaire généralisé comportant la fonction de lien identité, fondé sur le traitement et la strate (ferritine sérique [< 100 vs ≥ 100 ng/mL]), avec comme covariable la valeur de départ, au moyen de la procédure PROC GENMOD de SAS. Des résultats semblables ont été obtenus dans la population analysée selon le protocole ($p = 0,0057$).

² Modèle mixte de mesures répétées fondé sur le traitement, la visite, les interactions traitement/visite, le pays et la strate (ferritine sérique [< 100 versus ≥ 100 ng/mL]), avec comme covariables les valeurs de départ, au moyen de la procédure PROC Mixed de SAS.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité d'une dose unique

Au cours d'études sur la toxicité d'une dose unique administrée par voie i.v., la dose létale minimale de fer s'est établie à 125 mg/kg (l'équivalent de 10 mg/kg chez l'humain; la dose clinique hebdomadaire maximale recommandée est de 20 mg/kg) chez la souris mâle. Quant à la dose sans effet nocif observé (DSENO), elle a été de 80 mg/kg (l'équivalent d'une dose de 6,5 mg/kg chez l'humain), tant chez les souris mâles que femelles.

Chez les rats mâles et femelles, l'administration de 80 mg/kg de dérisomaltose ferrique a entraîné une réduction du débit urinaire et de l'excrétion urinaire de Na⁺, ainsi qu'une augmentation de l'excrétion de protéines. Aucun signe de toxicité n'a été observé aux doses atteignant 250 mg/kg (dose équivalente chez l'humain : 42 mg/kg). Des signes cliniques liés au traitement – urine brune rougeâtre, enflure et coloration foncée des pieds, enflure de la face et du museau, coloration foncée de la peau, coloration foncée de la gueule et pelage rude – ont été notés au cours des 4 jours suivant l'administration de doses uniques de fer de 500 et de 1000 mg/kg. On n'a pas constaté d'altérations histopathologiques des reins, du foie ni du cœur chez des rats traités à raison de 142 mg/kg; on a toutefois noté l'accumulation de pigment de fer dans les cellules épithéliales tubulaires et les macrophages interstitiels des reins et dans les macrophages des sinus lymphatiques médullaires. Chez le rat, on a déterminé que la dose létale approximative administrée par voie i.v. était > 1000 mg/kg (l'équivalent d'une dose > 169 mg/kg chez l'humain).

Toxicité de doses multiples

On a mené des études d'une durée atteignant 4 semaines sur la toxicité de doses multiples chez des rats et des beagles.

Dans une étude de détermination de la dose, des rats mâles ont reçu des doses de fer pouvant atteindre 250 mg/kg 1 fois par jour les jours 0, 2, 5, 7 et 9. Dans l'étude principale définitive, les rats mâles et femelles ont reçu des doses pouvant atteindre 80 mg/kg 3 fois par semaine pendant 4 semaines.

Chez les rats, des signes de toxicité générale (perte de poids) étaient manifestes à toutes les doses administrées, exception faite des effets sur l'appareil reproducteur mâle : une dégénérescence de l'épithélium séminifère et des cellules germinales dans les épидидymes, de même qu'une atrophie de la prostate, n'ont été observées qu'à la dose de 80 mg/kg (l'équivalent de 14 mg/kg chez l'humain) lors de l'étude de toxicité de 4 semaines. Vu l'absence d'un groupe de récupération dans cette étude, on ignore si ces altérations dégénératives seraient réversibles à l'arrêt du traitement.

Des beagles ont reçu des doses de fer pouvant atteindre 80 mg/kg (l'équivalent de 43 mg/kg chez l'humain), 3 fois par semaine pendant 4 semaines. De tels signes n'ont pas été observés chez les chiens recevant les doses de 5, de 20 et de 80 mg/kg 3 fois par semaine pendant 4 semaines. Dans l'étude sur la tolérance où des chiens ont reçu 50 mg/kg les jours 0, 2, 5, 7, 9 et 12, des manifestations cliniques de toxicité ont été constatées le jour 9, à des doses cumulatives dépassant 250 mg/kg.

Dans l'étude de détermination de la dose, on a observé une perte de poids/une baisse de la prise de poids proportionnelle à la dose administrée chez des rats; le poids perdu a toutefois été repris au cours

des 7 jours suivant la fin du traitement. Aucun effet lié au traitement et affectant le poids moyen n'a été constaté chez les chiens. Chez les deux espèces, une augmentation liée à la dose de la coloration des tissus a été décelée lors des examens macroscopiques et microscopiques. On a également remarqué, dans tous les groupes traités, une hyperplasie et une pigmentation brune des cellules de Kupffer (macrophages). Une augmentation du poids du foie est survenue chez les deux espèces à la dose de 80 mg/kg.

Les épreuves de laboratoire ont révélé, chez les rats mâles, des élévations statistiquement significatives des taux d'alanine aminotransférase, d'aspartate aminotransférase, de cholestérol et de globulines, de même qu'une réduction du rapport albumine-globuline. Chez les rates, elles ont fait état d'élévations statistiquement significatives des taux d'alanine aminotransférase, de phosphatase alcaline, de cholestérol, de protéines totales, d'azote uréique et de globulines, de même que d'une réduction du rapport albumine-globuline. Des observations semblables ont été faites chez le chien : les taux de phosphatase alcaline, d'aspartate aminotransférase, de γ -glutamyltransférase et de triglycérides étaient élevés chez les mâles traités à raison de 80 mg/kg, tandis que le taux d'albumine était réduit chez les femelles recevant cette même dose.

Cancérogénicité

On n'a pas effectué d'études de cancérogénicité.

Génotoxicité

On n'a pas observé d'effets mutagènes lors du test de réversion de mutation bactérienne in vitro, du test d'aberration chromosomique in vitro, ni du test du micronoyau in vivo dans des cellules de souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Lors d'une étude sur la fertilité et le développement embryofœtal menée chez des rats, l'administration de dérisomaltose ferrique à des mâles pendant 28 jours avant l'accouplement, à raison d'un maximum de 19 mg/kg/jour (3 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain, soit 2000 mg pour une personne pesant 70 kg, au cours d'un cycle de traitement par MONOFERRIC) ainsi qu'à des femelles pendant 14 jours avant l'accouplement, à raison d'un maximum de 32 mg/kg/jour (2,5 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain au cours d'un cycle de traitement par MONOFERRIC) n'a pas affecté leur fertilité ni leurs fonctions de reproduction générales. Chez la rate gravide, l'administration de doses de 11 et de 32 mg/kg/jour (2 et 6 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain au cours d'un cycle de traitement par MONOFERRIC) jusqu'au 17^e jour de la gestation a entraîné une augmentation significative de la fréquence des retards du développement squelettique fœtal (courbure des omoplates et/ou d'une ou plusieurs côtes).

Lors d'une étude sur la toxicité de doses multiples où des rats ont reçu par voie i.v. du dérisomaltose ferrique à raison de 80 mg/kg (5 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain au cours d'un cycle de traitement par MONOFERRIC), 3 fois par semaine pendant 4 semaines, on a noté une dégénérescence de l'épithélium séminifère et des cellules germinales dans les épидидymes, de même qu'une atrophie de la prostate. Vu l'absence d'un groupe de récupération dans cette étude, on ignore si ces altérations dégénératives seraient réversibles à l'arrêt du traitement.

L'administration de dérisomaltose ferrique à raison de 11 et de 25 mg/kg/jour pendant 14 jours à des lapines gravides n'a pas entraîné d'effets chez la mère. Des signes de toxicité maternelle n'ont été observés que dans le groupe recevant la dose de 43 mg/kg/jour (7 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain au cours d'un cycle de traitement par MONOFERRIC) : augmentation de la mortalité, des avortements et/ou des accouchements prématurés chez plusieurs femelles. Dans ce

groupe, on a également noté une plus forte proportion moyenne de perte post-implantatoire par portée (d'où un nombre moyen plus faible de fœtus viables par portée) et des poids fœtaux moyens plus faibles. L'administration de doses de 11 mg/kg/jour n'a pas affecté la croissance intra-utérine, la survie, ni la morphologie externe, viscérale et squelettique des fœtus de lapines gravides ayant reçu du dérisomaltose ferrique. Des malformations fœtales (tête bombée, région pectorale étroite, courbure du carpe et/ou du tarse, fente palatine, microglossie, région pelvienne étroite, palais ogival, hydrocéphalie, microcéphalie et absence d'anneaux cartilagineux de la trachée) ont été observées avec les doses de 25 et de 43 mg/kg/jour (4 et 7 fois l'exposition maximale recommandée chez l'humain au cours d'un cycle de traitement par MONOFERRIC, respectivement), et des variations du développement fœtal sont survenues avec la dose de 43 mg/kg/jour.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **MONOFERRIC**^{MD}

Dérisomaltose ferrique pour injection (également appelé *fer-isomaltoside 1000*)

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à recevoir **MONOFERRIC** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **MONOFERRIC** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

MONOFERRIC ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à ce médicament; ou
- vous êtes allergique à d'autres préparations de fer injectables .

Les préparations de fer injectables, dont MONOFERRIC, peuvent causer des réactions allergiques graves, y compris des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes potentiellement mortelles. MONOFERRIC peut causer de graves cas de baisse de la pression sanguine (hypotension).

MONOFERRIC ne doit être administré qu'en présence de personnel apte à traiter sur-le-champ toute réaction allergique sévère. On surveillera votre état pendant et après l'administration de MONOFERRIC, afin de détecter tout signe ou symptôme d'allergie.

Pourquoi utilise-t-on MONOFERRIC?

MONOFERRIC est utilisé pour traiter les adultes atteints d'anémie ferriprive. Ce problème se produit lorsque les réserves de fer de l'organisme sont insuffisantes. MONOFERRIC est administré dans les situations suivantes :

- lorsque l'administration de fer par voie orale (par la bouche) n'est pas tolérée;
- lorsque l'administration de fer par voie orale est inefficace.

Comment MONOFERRIC agit-il?

MONOFERRIC est utilisé pour reconstituer les réserves de fer de l'organisme. Le fer est essentiel à la production de l'hémoglobine, substance qui permet aux globules rouges d'apporter de l'oxygène à toutes les parties du corps.

Quels sont les ingrédients de MONOFERRIC?

Ingrédient médicamenteux : dérisomaltose ferrique (également appelé *fer-isomaltoside 1000*)

Ingrédients non médicamenteux : acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium et eau pour injection

MONOFERRIC se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Solution : 100 mg/mL de fer élémentaire (sous forme de dérisomaltose ferrique)

N'utilisez pas MONOFERRIC dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au dérisomaltose ferrique ou à tout ingrédient du médicament ou composant du contenant;
- vous avez déjà eu une réaction allergique grave à une autre préparation de fer injectable;
- votre anémie n'est **pas** causée par une carence en fer (anémie hémolytique);
- votre corps contient trop de fer (surcharge en fer) ou n'utilise pas le fer correctement (hémochromatose, hémosidérose);
- vous avez un problème de foie (cirrhose, hépatite).

Consultez votre professionnel de la santé avant de recevoir MONOFERRIC, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu une réaction allergique à un médicament;
- êtes atteint de lupus (maladie où le système immunitaire attaque les tissus normaux du corps);
- êtes atteint de polyarthrite rhumatoïde (enflure des articulations);
- êtes atteint d'asthme sévère, d'eczéma (démangeaisons, rougeur de la peau) ou d'autres allergies;
- avez une pression sanguine basse (hypotension);
- avez une infection sévère;
- avez plus de 65 ans.

Autres mises en garde

- Les préparations de fer injectables peuvent causer les effets secondaires suivants :
 - **Réactions d'hypersensibilité**, qui se produisent lorsque le système immunitaire réagit excessivement et cause des effets nocifs pour l'organisme. De telles réactions ont déjà été observées même lorsque l'administration du traitement s'était déroulée sans problème.
 - **Infections**

Pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves, voir le tableau « Effets secondaires graves et mesures à prendre » ci-dessous.

- MONOFERRIC peut **abaisser le taux de phosphate dans le sang (hypophosphatémie)**. Cette hypophosphatémie n'est pas nécessairement permanente. Vous pourriez présenter une hypophosphatémie sans le savoir, car vous n'aurez pas nécessairement de symptômes ou de complications.
- Si MONOFERRIC n'est pas administré correctement, le produit peut s'écouler au point d'injection, où il risque de causer une irritation de la peau. Il est également possible que votre peau prenne une coloration brune dans la région où la préparation a été injectée et sur d'autres parties du corps. Cette coloration peut être persistante. Si vous remarquez l'écoulement du produit, avisez immédiatement le médecin ou l'infirmière, car l'administration du produit doit être cessée.

- Avant de commencer à recevoir MONOFERRIC et pour toute la durée de votre traitement, vous devrez passer des analyses sanguines pour mesurer le taux de fer dans votre sang. Votre professionnel de la santé mesurera votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque avant, durant et 30 minutes après chaque injection de MONOFERRIC.
- Attendez de voir comment vous vous sentez après avoir reçu MONOFERRIC avant de conduire ou d'utiliser une machine.
- **Femmes :**

Grossesse :

- Vous ne devez pas tomber enceinte pendant votre traitement par MONOFERRIC. Ce médicament peut être nocif pour votre bébé.
- Assurez-vous d'utiliser des méthodes de contraception efficaces durant votre traitement par MONOFERRIC.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, si vous le devenez, si vous pensez l'être ou si vous prévoyez le devenir. Vous pourriez avoir une réaction allergique grave durant votre traitement par MONOFERRIC, ce qui pourrait causer de graves torts à l'enfant à naître. Son rythme cardiaque pourrait devenir anormalement lent. Cette réaction est généralement de courte durée. Si vous recevez MONOFERRIC pendant que vous êtes enceinte, votre professionnel de la santé doit assurer une surveillance étroite de votre enfant à naître.

Allaitement :

- MONOFERRIC passe dans le lait maternel; si vous allaitez ou prévoyez allaiter, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec MONOFERRIC :

- MONOFERRIC peut réduire l'effet du fer administré par voie orale.

Comment MONOFERRIC s'administre-t-il?

Le médecin ou l'infirmière vous administrera MONOFERRIC. Le produit vous sera administré une seule fois ou bien une fois par semaine, tant que le problème ne sera pas corrigé. MONOFERRIC vous sera administré de l'une des façons suivantes :

- dans une veine de votre bras. Ce procédé s'appelle une perfusion ou une injection intraveineuse (i.v.). Une perfusion i.v. est administrée sur une période d'au moins 20 à 30 minutes, tandis qu'une injection i.v. est administrée en 2 minutes environ; ou
- pendant une séance d'hémodialyse, par injection directe dans le dialyseur.

MONOFERRIC sera administré dans un lieu où toute réaction allergique peut être traitée immédiatement.

Le médecin ou l'infirmière surveillera votre état de près durant l'administration de MONOFERRIC et pendant au moins 30 minutes après celle-ci. Si vous présentez l'un des symptômes mentionnés ci-dessous (signes d'une réaction allergique) ou si vous commencez à ressentir un malaise pendant que vous recevez MONOFERRIC, avisez-en immédiatement le médecin ou l'infirmière :

- Étourdissements ou sensation de vertige
- Enflure du visage, de la langue ou la gorge
- Difficulté à avaler
- Démangeaisons, éruption cutanée ou urticaire
- Difficulté à respirer
- Nausées ou douleur abdominale

Environ 4 semaines après la fin de votre traitement par MONOFERRIC, votre professionnel de la santé réévaluera votre état. Cette évaluation permettra de déterminer si vous avez besoin de recevoir des doses additionnelles.

Dose habituelle : La dose de MONOFERRIC à administrer n'est pas la même pour tout le monde. C'est votre médecin qui déterminera la quantité de MONOFERRIC que vous recevrez. Votre dose exacte sera déterminée par votre poids, votre taux sanguin d'hémoglobine et la quantité de fer dont vous avez besoin. Les personnes qui pèsent plus de 50 kg reçoivent parfois une dose fixe de 1000 mg de MONOFERRIC.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez reçu une trop grande quantité de MONOFERRIC, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MONOFERRIC?

Lorsque vous recevez MONOFERRIC, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Douleur abdominale
- Douleur au dos
- Douleur à la poitrine
- Constipation
- Diarrhée
- Altération de la couleur des selles
- Étourdissements
- Fatigue
- Fièvre
- Affection pseudogrippale pouvant se manifester de quelques heures à quelques jours après l'injection et se caractérisant habituellement par une température élevée, des courbatures et des douleurs musculaires et articulaires
- Bouffées de chaleur
- Maux de tête
- Indigestion
- Douleur aux articulations

- Douleur musculaire
- Spasmes musculaires
- Nausées
- Vomissements
- Exfoliation de la peau (peau qui pèle)
- Démangeaisons
- Changement de la couleur de la peau
- Mal de gorge
- Toux
- Inflammation des muqueuses du nez et de la gorge
- Enflure des mains et des pieds
- Altération du goût
- Picotements ou fourmillements

MONOFERRIC peut fausser les résultats des analyses sanguines, notamment abaisser le taux de phosphate. Votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
PEU FRÉQUENT			
Pneumonie : infection des poumons causant douleur à la poitrine, toux, fièvre et fatigue		√	
Infection des voies urinaires : sensation de brûlure en urinant, sang dans les urines, urines troubles et malodorantes		√	
Haute pression sanguine (hypertension) : maux de tête, étourdissements, vision trouble, douleur à la poitrine ou essoufflement		√	
Basse pression sanguine (hypotension) : évanouissement, étourdissements ou sensation de vertige au moment de se lever		√	
Baisse du nombre de globules rouges dans le sang (anémie) : étourdissements, sensation de fatigue et de faiblesse, manque d'énergie, essoufflement		√	
RARE			
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang efficacement) : essoufflement, fatigue et faiblesse, gonflement des chevilles, des jambes ou des pieds, toux, rétention de liquide, perte d'appétit, nausées, battements de cœur rapides ou irréguliers, difficulté à faire un effort physique		√	
Dyspnée (essoufflement, difficulté à respirer)		√	
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : sensation douloureuse de pression ou de serrement entre les omoplates, dans la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen, essoufflement, étourdissements, fatigue, sensation		√	√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de recevoir le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
de vertige, peau moite, transpiration, indigestion, anxiété, sensation de faiblesse, parfois battements de cœur irréguliers			
Éruption cutanée : plaques de peau rouge qui démangent ou qui sont douloureuses		√	
Pyrexie (fièvre)		√	
Convulsions (crises convulsives)		√	
Septicémie (infection grave)		√	
Syncope (évanouissement) : perte de conscience temporaire à cause d'une chute soudaine de la pression sanguine		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions d'hypersensibilité (réactions allergiques) potentiellement mortelles : fièvre, douleurs articulaires, nausées, vomissements, douleur à la poitrine, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			√

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Conserver entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

Pour en savoir plus sur MONOFERRIC :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.pfizer.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pharmacosmos A/S.

MONOFERRIC est importé et distribué par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 3 novembre 2022