

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MonoFer 100 mg/ml Lösung zur Injektion/ Infusion

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein Milliliter der Lösung enthält 100 mg Eisen als Eisen(III)-Derisomaltose.

Eine Durchstechflasche/Ampulle mit 1 ml enthält 100 mg Eisen als Eisen(III)-Derisomaltose.

Eine Durchstechflasche/Ampulle mit 2 ml enthält 200 mg Eisen als Eisen(III)-Derisomaltose.

Eine Durchstechflasche/Ampulle mit 5 ml enthält 500 mg Eisen als Eisen(III)-Derisomaltose.

Eine Durchstechflasche/Ampulle mit 10 ml enthält 1.000 mg Eisen als Eisen(III)-Derisomaltose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung. Dunkelbraune, undurchsichtige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

MonoFer ist indiziert zur Behandlung eines Eisenmangels in den folgenden Situationen:

- Wenn orale Eisenpräparate nicht wirksam sind oder nicht angewendet werden können.
- Wenn klinisch die Notwendigkeit besteht, schnell Eisen zuzuführen.

Die Diagnose muss auf Laboruntersuchungen beruhen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Während und nach jeder Anwendung von MonoFer müssen die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen überwacht werden.

MonoFer sollte nur angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardio-pulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist. Der Patient sollte für mindestens 30 Minuten nach jeder MonoFer-Anwendung hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Jede intravenöse Verabreichung von Eisen birgt das Risiko einer Überempfindlichkeitsreaktion. Zur Risikominimierung sollte deshalb die Anzahl einzelner intravenöser Eisengaben auf ein Minimum beschränkt werden.

Dosierung

Die Dosierung von MonoFer erfolgt in mehreren Schritten: [1] Bestimmung des individuellen Eisenbedarfs und [2] Berechnung und Verabreichung der Eisendosis/dosen. Die Schritte können nach Eisensubstitution nach [3] erfolgten Kontrollen wiederholt werden.

Schritt 1: Bestimmung des Eisenbedarfs:

Der Eisenbedarf kann entweder mit der Vereinfachten Tabelle (i) oder der nachfolgenden Ganzoni-Formel (ii) berechnet werden.

Der Eisenbedarf wird in Milligramm elementarem Eisen angegeben.

i) Vereinfachte Tabelle:

Siehe Tabelle 1

ii) Ganzoni-Formel:

Siehe Tabelle 2

iii. Fester Eisenbedarf:

Es wird eine feste Dosis von 1000 mg verabreicht und entsprechend „Schritt 3: Kontrolle nach Eisensubstitution“ der Eisenbedarf des Patienten erneut bestimmt. Bei Patienten mit einem Körpergewicht von weniger als 50 kg wird die Vereinfachte Tabelle oder die Ganzoni-Formel für die Berechnung des Eisenbedarfs verwendet.

Schritt 2: Berechnung und Verabreichung der maximalen individuellen Eisendosis/dosen.

Ausgehend von dem oben ermittelten Eisenbedarf sind die wie oben bestimmten angemessenen Dosen MonoFer unter Beachtung der folgenden Hinweise zu verabreichen:

Die Gesamtdosis pro Woche sollte 20 mg Eisen/kg Körpergewicht nicht übersteigen. Bei einer Einzelinfusion sollte eine Dosis von 20 mg Eisen/kg Körpergewicht nicht überschritten werden.

Bei einer einzelnen Bolusinjektion von MonoFer sollte eine Menge von 500 mg Eisen nicht überschritten werden.

Schritt 3: Kontrolle nach Eisensubstitution:

Ausgehend vom Zustand des jeweiligen Patienten sollte vom behandelnden Arzt eine erneute Beurteilung einschließlich Bluttests durchgeführt werden. Um die Wirkung der Behandlung mit intravenösem Eisen zu beurteilen, sollte der Hb-Wert frühestens 4 Wochen nach der letzten Gabe von MonoFer erneut bestimmt werden, um ausreichend Zeit für die Erythropoese und Verwertung des Eisens zu lassen. Falls der Patient eine weitere Eisenverabreichung benötigt, ist der Eisenbedarf neu zu berechnen.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von MonoFer bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da noch nicht genügend Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vorliegen.

Art der Anwendung:

MonoFer ist intravenös entweder durch Injektion oder Infusion zuzuführen.

MonoFer sollte nicht gleichzeitig mit oralen Eisenpräparaten angewendet werden, da die Resorption des oral verabreichten Eisens reduziert werden könnte (siehe Abschnitt 4.5).

Intravenöse Bolusinjektion:

MonoFer kann als intravenöse Injektion von bis zu 500 mg bis zu drei Mal pro Woche verabreicht werden (maximal: 250 mg Eisen/Minute). Es kann unverdünnt oder verdünnt (in maximal 20 ml steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung) verabreicht werden.

Siehe Tabelle 3

Tabelle 1: Eisenbedarf

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Patienten mit einem Körpergewicht von < 50 kg	Patienten mit einem Körpergewicht von 50 kg bis < 70 kg	Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 70 kg
≥ 10	≥ 6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 10	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

Tabelle 2: Ganzoni-Formel

$$\text{Eisenbedarf [mg Eisen]} = \frac{\text{Körpergewicht}^{(A)} \times (\text{Ziel Hb}^{(D)} - \text{Hb-Ist})^{(B)} \times 2,4 + \text{Eisen für Eisenspeicher}^{(C)}}{1}$$

- (A) Es wird empfohlen, bei übergewichtigen Patienten das Idealgewicht bzw. bei Schwangeren das Gewicht vor der Schwangerschaft einzusetzen. Bei allen übrigen Patienten ist das tatsächliche Körpergewicht zu verwenden. Es gibt verschiedene Möglichkeiten, das Idealgewicht zu bestimmen, z. B. indem das Körpergewicht berechnet wird, das einem BMI von 25 entspricht: Idealgewicht = 25 * (Körpergröße in m)²
- (B) Zur Umrechnung von Hb [mmol/l] in Hb [g/dl] den Hb-Wert [mmol/l] mit dem Faktor 1,61145 multiplizieren.
- (C) Bei Personen mit einem Körpergewicht von mehr als 35 kg beträgt der Eisenspeicher 500 mg oder mehr. Eisenspeicher von 500 mg entsprechen dem unteren Normbereich für kleine Frauen. Einige Leitlinien empfehlen 10 bis 15 mg Eisen pro kg Körpergewicht.
- (D) Standard-Ziel-Hb in der Ganzoni Formel ist 15 g/dl. In besonderen Fällen, z. B. bei Schwangeren, kann ein niedrigerer Zielwert für Hämoglobin erwogen werden.

Tabelle 3: Injektionsrate bei intravenöser Bolusinjektion

MonoFer-Menge	Äquivalente Eisendosis	Injektionsrate	Häufigkeit
≤ 5 ml	≤ 500 mg	250 mg Eisen/Minute	1 – 3 Mal pro Woche

Intravenöse Infusion:

Die benötigte Eisenmenge kann mit einer einzigen MonoFer-Infusion von bis zu 20 mg Eisen pro kg Körpergewicht oder als wöchentliche Infusionen bis zum Erreichen des kumulativen Eisenbedarfs verabreicht werden.

Falls der Eisenbedarf 20 mg/kg Körpergewicht übersteigt, muss die Dosis auf zwei Verabreichungen aufgeteilt werden, zwischen denen ein zeitlicher Abstand von mindestens einer Woche eingehalten werden muss. Es wird empfohlen, wann immer möglich bei der ersten Verabreichung 20 mg Eisen/kg Körpergewicht zu verabreichen. Abhängig von der klinischen Beurteilung kann mit der zweiten Verabreichung bis zum Vorliegen der anschließenden Labortests abgewartet werden.

Tabelle 4: Infusionsrate bei intravenöser Infusion

Eisendosis	Mindestdauer der Infusion
≤ 1000 mg	mehr als 15 Minuten
> 1000 mg	30 Minuten oder mehr

MonoFer sollte unverdünnt oder in steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung verdünnt verabreicht werden. Aus Stabilitätsgründen sollte MonoFer nicht auf Konzentrationen unter 1 mg Eisen/ml (ohne Berücksichtigung des Volumens der Eisen(III)-Derisomaltose-Lösung) und nie in mehr als 500 ml verdünnt werden. Siehe Abschnitt 6.6.

Injektion in ein Dialysegerät:

MonoFer kann während einer Hämodialyse-sitzung direkt in den venösen Arm des Dialysegeräts injiziert werden. Dabei ist wie bei einer intravenösen Bolusinjektion vorzugehen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen MonoFer oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere bekannte Überempfindlichkeit gegen andere parenterale Eisenpräparate.
- Andere Anämieformen als eine Eisenmangelanämie (z. B. hämolytische Anämie)
- Eisenüberladung oder Störungen der Eisenverwertung (z. B. Hämochromatose, Häm siderose)
- Dekompensierte Lebererkrankung

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Parenteral verabreichte Eisenpräparate können Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerwiegende und potenziell tödlich verlaufende anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen hervorrufen. Auch nach vorherigen komplikationslos vertragenen Injektionen parenteraler Eisenpräparate wurde über Überempfindlichkeitsreaktionen berichtet. Es liegen Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen vor, die sich zu einem Kounis-Syndrom entwickelt haben (akute allergische Koronararterienspasmen, die zu einem Myokardinfarkt führen können, siehe Abschnitt 4.8).

Das Risiko ist erhöht bei Patienten mit bekannten Allergien, einschließlich Arzneimittel-

allergien, sowie bei solchen mit schwerem Asthma, Ekzem oder anderer atopischer Allergie in der Vorgeschichte.

Bei Patienten mit immunologischen oder inflammatorischen Erkrankungen (z. B. systemischer Lupus Erythematoses, rheumatoide Arthritis) besteht ebenfalls ein erhöhtes Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen bei der parenteralen Anwendung von Eisenkomplex-Präparaten.

MonoFer sollte nur angewendet werden, wenn in der Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen geschulte Fachkräfte unverzüglich verfügbar sind und die kardio-pulmonale Reanimation durch eine entsprechende Ausrüstung sichergestellt ist. Jeder Patient sollte für mindestens 30 Minuten nach jeder MonoFer-Injektion hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen beobachtet werden. Wenn während der Behandlung Überempfindlichkeitsreaktionen oder Anzeichen einer Unverträglichkeit auftreten, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden. Eine Ausrüstung zur kardio-pulmonalen Reanimation sowie zur Behandlung einer akuten anaphylaktischen/anaphylaktoiden Reaktion sollte verfügbar sein, einschließlich einer injizierbaren 1:1.000 Adrenalinlösung. Falls erforderlich, sollte eine zusätzliche Behandlung mit Antihistaminika und/oder Kortikosteroiden erfolgen.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte parenterales Eisen erst nach eingehender Nutzen-/Risiko-Abwägung verabreicht werden. Die Anwendung parenteralen Eisens sollte bei Patienten mit Leberdysfunktion vermieden werden (Alanin-Aminotransferase und/oder Aspartat-Aminotransferase > 3-fache der Obergrenze des Normalbereichs), bei denen Eisenüberladung als auslösender Faktor gilt, insbesondere Porphyrria Cutanea Tarda (PCT). Sorgfältige Überwachung des Eisenstatus wird zur Vermeidung von Eisenüberladung empfohlen.

Parenterales Eisen ist bei akuten und chronischen Infektionen mit Vorsicht anzuwenden.

MonoFer sollte bei Patienten mit aktueller Bakteriämie nicht angewendet werden.

Bei zu schneller intravenöser Injektion kann es zu hypotensiven Episoden kommen.

MonoFer ist vorsichtig zu verabreichen, damit paravenöser Austritt vermieden wird. Paravenöser Austritt von MonoFer an der Injektionsstelle kann zur Reizung der Haut und potenziell langanhaltender Braunverfärbung im Bereich der Injektionsstelle führen. Die Verabreichung von MonoFer muss sofort unterbrochen werden, wenn es zum paravenösen Austritt kommt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wie bei allen parenteralen Eisenpräparaten ist die Resorption von oralen Eisenpräparaten verringert, wenn diese gleichzeitig verabreicht werden.

Es wurde beschrieben, dass hohe Dosen an parenteralem Eisen (5 ml oder mehr) bei Blutproben, die vier Stunden nach der Verabrei-

chung entnommen wurden, eine bräunliche Färbung des Serums verursachen.

Parenterales Eisen kann zu falsch-erhöhten Werten für die Bilirubin-Serumkonzentration und falsch-erniedrigten Werten für die Calcium-Serumkonzentration führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von MonoFer bei Schwangeren aus einer Studie mit 100 schwangeren Frauen, die MonoFer erhalten haben, vor. Daher ist vor der Anwendung in der Schwangerschaft eine sorgfältige Nutzen-/Risiko-Abwägung erforderlich.

Eine Eisenmangelanämie im ersten Schwangerschaftsdrittel kann in vielen Fällen mit oral verabreichtem Eisen behandelt werden. Die Behandlung mit MonoFer sollte auf das zweite und dritte Trimester begrenzt werden, sofern der Nutzen der Therapie höher als das potenzielle Risiko für Mutter und Fötus eingeschätzt wird.

Nach parenteraler Eisengabe kann es zu fetaler Bradykardie kommen. Diese ist in der Regel vorübergehend und tritt infolge einer Überempfindlichkeitsreaktion der Mutter auf. Das ungeborene Kind sollte während einer intravenösen Verabreichung parenteraler Eisenpräparate an schwangere Frauen sorgfältig überwacht werden.

Stillzeit
Eine klinische Studie zeigte, dass der Übergang von MonoFer in die menschliche Muttermilch sehr gering ausfiel. Bei therapeutischen Dosen von MonoFer werden keine Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kleinkind erwartet.

Fertilität
Es liegen keine Daten zur Auswirkung von MonoFer auf die Fertilität beim Menschen vor. In Tierstudien blieb die Fertilität nach der MonoFer-Behandlung unbeeinflusst (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

In der Tabelle werden die während der MonoFer-Behandlung in klinischen Studien und im Rahmen der Markterfahrung gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aufgeführt.

Bei der parenteralen Verabreichung von Eisenpräparaten kann es zu akuten und schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen kommen. Für gewöhnlich treten diese in den ersten Minuten der Verabreichung auf und sind üblicherweise durch plötzlich einsetzende Atemprobleme und/oder kardiovaskulären Kollaps charakterisiert; es wurde über Todesfälle berichtet. Andere, weniger schwere Manifestationen einer Sofortreaktion, wie Urtikaria und Juck-

reiz, können ebenfalls auftreten. Während der Schwangerschaft kann es bei der parenteralen Verabreichung von Eisenpräparaten zur einhergehenden fetalen Bradykardie kommen.

Im Zusammenhang mit einer Behandlung mit intravenösem Eisen kann es zu einer Fishbane-Reaktion kommen. Diese ist gekennzeichnet durch Erröten des Gesichts, akute Brust- und/oder Rückenschmerzen und Engegefühl, manchmal mit Atemnot (gelegentliches Vorkommen). Dies kann den frühen Symptomen einer anaphylaktoiden/anaphylaktischen Reaktion ähneln. Die Infusion muss unterbrochen und die Vitalparameter des Patienten bestimmt werden. Diese Symptome klingen kurz nach Abbruch der Eisenverabreichung ab. In der Regel treten sie nicht erneut auf, wenn die Verabreichung mit einer geringeren Infusionsrate wiederaufgenommen wird.

Nach der Markteinführung wurde nach Verabreichung von intravenösem Eisen auch über Hautverfärbungen in einiger Entfernung von der Einstichstelle berichtet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die während klinischer Studien und der Post-Marketing-Erfahrung beobachtet wurden

Siehe Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verspätete Reaktionen können ebenfalls bei der parenteralen Verabreichung von Eisenpräparaten auftreten und schwerwiegend sein. Anzeichen dafür sind Arthralgie, Myalgie und in einigen Fällen Fieber. Der Zeitpunkt des Einsetzens ist unterschiedlich – die Reaktionen können einige Stunden bis vier Tage nach der Verabreichung auftreten. Die Symptome dauern für gewöhnlich zwei bis vier Tage an und gehen spontan oder nach Gabe einfacher Analgetika zurück.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn. Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Eisen(III)-Derisomaltose in MonoFer hat eine geringe Toxizität. Das Präparat wird gut vertragen und es besteht ein minimales Risiko für eine versehentliche Überdosierung.

Eine Überdosierung kann zur Anreicherung von Eisen in den Eisenspeichern und schließlich zu einer Hämosiderose führen. Eine Eisenanreicherung lässt sich durch Überwachung der Eisenparameter wie der Ferritin-Serumkonzentration nachweisen. Es können supportive Maßnahmen wie Chelatbildner eingesetzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Eisen, parenterale Zubereitungen, ATC-Code B03AC

MonoFer-Injektionslösung ist ein Kolloid, in dem das Eisen fest in kugelförmigen Eisen-Kohlenhydrat-Partikeln gebunden ist.

In der MonoFer-Formulierung ist das Eisen in einem Komplex gebunden. Diese Formulierung ermöglicht eine kontrollierte und langsame Freisetzung von biologisch verfügbarem Eisen an Eisenbindungsproteine. Das Risiko für das Auftreten von freiem Eisen ist dabei gering.

Die Partikel bestehen jeweils aus einer Matrix von Eisen(III)-Atomen und Derisomaltose mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 1000 Da und einer geringen Streubreite des Molekulargewichts, das fast völlig frei von Mono- und Disacchariden ist. In-

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10000 bis < 1/1000)	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit, einschließlich schwerwiegender Reaktionen	Anaphylaktoide/anaphylaktische Reaktionen	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Parästhesie, Dysgeusie, verschwommenes Sehen, Bewusstseinsverlust, Schwindel, Müdigkeit	Dysphonie, Krampfanfälle, Tremor, Veränderungen des Bewusstseins	
Herzerkrankungen		Tachykardie	Arrhythmien	Kounis-Syndrom
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Brustschmerzen, Dyspnoe, Bronchospasmus		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Abdominelle Schmerzen, Erbrechen, Dyspepsie, Obstipation, Diarrhö		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Pruritus, Urtikaria, Rötungen, Schwitzen, Dermatitis	Angioödem	Hautverfärbungen in einiger Entfernung von der Injektionsstelle
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypophosphatämie		
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Myalgie, Arthralgie, Muskelkrämpfe		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Reaktionen an der Injektionsstelle*	Pyrexie, Kältegefühl/Schüttelfrost, Infektion, lokale Phlebitis, Desquamation	Unwohlsein, grippeähnliche Symptome**	
Untersuchungen		Erhöhte Leberenzymwerte		

* Umfasst die folgenden bevorzugten Begriffe: Erythema, Schwellungen, Brennen, Schmerzen, Hämatome, Verfärbung, Extravasation, Reizungen, Reaktionen im Bereich der Injektionsstelle.

** Grippeähnliche Symptome, die innerhalb weniger Stunden oder mehrerer Tage einsetzen können.

ternationaler Freiname: Eisen(III)-Derisomal-tose.

Die Chelatbildung von Eisen(III) mit Kohlenhydrat verleiht den Partikeln eine Struktur, die der des Ferritins ähnelt und vor den toxischen Wirkungen von nicht gebundenem anorganischem Eisen(III) schützen soll.

Das Eisen liegt in einer nicht ionischen wasserlöslichen Form in einer wässrigen Lösung mit einem pH-Wert zwischen 5,0 und 7,0 vor.

Ein therapeutisches Ansprechen lässt sich innerhalb weniger Tage nach Verabreichung von MonoFer in Form eines Anstiegs der Retikulozytenzahlen erkennen. Aufgrund der langsamen Freisetzung von biologisch verfügbarem Eisen erreicht die Ferritin-Serumkonzentration wenige Tage nach einer intravenösen MonoFer-Dosis ihr Maximum und kehrt nach einigen Wochen langsam auf den Ausgangswert zurück.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von MonoFer wurde in verschiedenen therapeutischen Bereichen untersucht, in denen die intravenöse Verabreichung von Eisen zur Behandlung von Eisenmangel erforderlich war. Die Hauptstudien werden nachstehend detaillierter beschrieben.

Eisenmangelanämie ohne CKD

Die P-Monofer-IDA-01 Studie war eine offene, vergleichende, randomisierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie, bei der 511 Patienten mit Eisenmangelanämie randomisiert (2:1) und entweder mit MonoFer oder Eisensaccharose behandelt wurden. 90 % der rekrutierten Patienten waren weiblich. Die Dosierung von MonoFer erfolgte gemäß der oben in Abschnitt 4.2 beschriebenen vereinfachten Tabelle und die Dosierung der Eisensaccharose wurde gemäß Ganzoni berechnet und als 200-mg-Infusionen verabreicht. Der primäre Endpunkt war der Anteil an Patienten mit einer Steigerung des Hb-Wertes ≥ 2 g/dl vom Ausgangswert zwischen Woche 1 und 5. Ein größerer Anteil an Patienten, die mit MonoFer behandelt wurden, erreichte den primären Endpunkt im Vergleich zu Patienten, die Eisensaccharose erhielten. Das Verhältnis betrug 68,5 % zu 51,6 %. (FAS, $p < 0,0001$).

Die Studie P-Monofer-IDA-03 war eine vergleichende, randomisierte, multizentrische Open-Label-Studie, an der 1512 Patienten mit Eisenmangelanämie teilnahmen. Die Patienten wurden 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine Infusion von 1000 mg MonoFer innerhalb von 20 min (1009 Patienten) oder Eisensaccharose verabreicht als i. v. Injektionen von jeweils 200 mg, die bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von 1000 mg wiederholt wurden (503 Patienten). Im co-primären Endpunkt betrug die Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 8 2,49 g/dl in der MonoFer-Gruppe und 2,49 g/dl in der Eisensaccharose-Gruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied [95 % CI] zwischen Eisen(III)-Derisomal-tose und Eisensaccharose betrug 0,00 g/dl [-0,13; 0,13]. Da die untere Grenze des 95 % CI für den Behandlungsunterschied über -0,5 g/dl lag, wurde eine Nichtunterlegenheit geschlussfolgert. Beim co-primären Sicher-

heitsendpunkt wurden in Folge der Behandlung insgesamt 3 schwere oder schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen in 989 Patienten (0,3 %) in der Eisen(III)-Derisomal-tose-Gruppe festgestellt und durch das Auswertungskomitee bestätigt. Das 95 % CI betrug [0,06 %; 0,88 %] und da die obere Grenze von 3 % unterschritten wurde, wurde der primäre Sicherheitsendpunkt erreicht. In der Eisensaccharose-Gruppe wurden in Folge der Behandlung 2 schwere oder schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen in 494 Patienten (0,4 %) festgestellt und durch das Auswertungskomitee bestätigt. Der Risikounterschied zwischen Eisen(III)-Derisomal-tose und Eisensaccharose wurde mit -0,10 % [95 % CI: -0,91;0,71] angegeben.

Nephrologie

Nichtdialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz

Die P-Monofer-CKD-02-Studie war eine offene, vergleichende, randomisierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie, bei der 351 Patienten mit Eisenmangel und nicht dialysepflichtiger (NDD) chronischer Niereninsuffizienz (CKD) randomisiert (2:1) und entweder mit MonoFer oder einem oralen Eisensulfat (zweimal täglich 100 mg elementares Eisen [200 mg täglich] über 8 Wochen) behandelt wurden. Die Patienten in der MonoFer-Gruppe erhielten randomisiert 1000 mg als Einzeldosis oder 500 mg als Bolusinjektionen. Die MonoFer-Behandlung war sowohl in Woche 4 ($p < 0,001$) dem oralen Eisen nicht unterlegen und zeigte zudem einen stärkeren Anstieg des Hb-Wertes im Vergleich zu oralem Eisen ab Woche 3 bis zum Ende der Studie in Woche 8 ($p = 0,009$ in Woche 3).

Die Studie P-Monofer-CKD-04 war eine vergleichende, randomisierte, multizentrische Open-Label-Studie, an der 1538 Patienten mit NDD-CKD teilnahmen. Die Patienten wurden 2:1 randomisiert und erhielten entweder eine Infusion von 1000 mg MonoFer innerhalb von 20 min (1027 Patienten) oder Eisensaccharose verabreicht als i. v. Injektionen von jeweils 200 mg, die bis zum Erreichen einer Gesamtdosis von 1000 mg wiederholt wurden (511 Patienten). Beim co-primären Wirksamkeitsendpunkt betrug die Veränderung des Hb-Wertes von Baseline bis Woche 8 1,22 g/dl in der MonoFer-Gruppe und 1,14 g/dl in der Eisensaccharose-Gruppe. Der geschätzte Behandlungsunterschied betrug 0,08 g/dl [95 % CI: -0,06; 0,23]. Da die untere Grenze des 95 % CI über -0,5 g/dl betrug, wurde Nichtunterlegenheit festgestellt. Beim co-primären Sicherheitsendpunkt wurden insgesamt 3 behandlungsbedingte schwere oder schwerwiegende Hypersensitivitätsreaktionen in 1019 Patienten (0,3 %) in der Eisen(III)-Derisomal-tose-Gruppe festgestellt und durch das Auswertungskomitee bestätigt. Das 95 % CI betrug [0,06 %; 0,86 %] und da die obere Grenze von < 3 % unterschritten wurde, wurde der primäre Sicherheitsendpunkt erreicht. Keine behandlungsbedingten schweren oder schwerwiegenden Hypersensitivitätsreaktionen wurden in der Eisensaccharose-Gruppe festgestellt und durch das Auswertungskomitee bestätigt. Der Risikounterschied zwischen Eisen(III)-Deri-

somal-tose und Eisensaccharose wurde auf 0,29 % [95 % CI: -0,19; 0,77] beurteilt.

Hämodialysepflichtige chronische Niereninsuffizienz

Die P-Monofer-CKD-03 Studie war eine offene, vergleichende, randomisierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie, bei der 351 Hämodialyse-Patienten randomisiert (2:1) und entweder mit MonoFer oder Eisensaccharose behandelt wurden. Den Patienten wurde randomisiert entweder eine Einzelinjektion aus 500 mg MonoFer oder 500 mg MonoFer in aufgeteilten Dosen oder 500 mg Eisensaccharose in aufgeteilten Dosen verabreicht. Beide Behandlungen zeigten ähnliche Wirksamkeit mit über 82 % der Patienten mit einem Hb-Wert im Zielbereich (Nichtunterlegenheit, $p = 0,01$).

Onkologie

Krebsbedingte Anämie

Die P-Monofer-CA-01-Studie war eine offene, vergleichende, randomisierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie, bei der 350 Krebspatienten mit Anämie randomisiert (2:1) und entweder mit MonoFer oder einem oralen Eisensulfat (zweimal täglich 100 mg elementares orales Eisen [200 mg täglich] über 12 Wochen) behandelt wurden. Die Patienten in der MonoFer-Gruppe erhielten randomisiert entweder eine Infusion von maximal 1000 mg als Einzeldosis über 15 Minuten oder 500 mg als Bolusinjektionen über 2 Minuten. Der primäre Endpunkt war eine Veränderung der Hb-Konzentration vom Ausgangswert bis Woche 4. MonoFer war dem oralen Eisen in Woche 4 nicht unterlegen ($p < 0,001$) und bei der MonoFer-Infusion wurde ein schnelleres Einsetzen der Hb-Veränderung beobachtet.

Gastroenterologie

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Die P-Monofer-IBD-01-Studie war eine offene, vergleichende, randomisierte, multizentrische Nichtunterlegenheitsstudie, bei der 338 Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) randomisiert (2:1) wurden und entweder MonoFer oder ein orales Eisensulfat erhielten, das als 100 mg elementares orales Eisen zweimal täglich (200 mg täglich) für 8 Wochen verabreicht wurde. Die Patienten in der MonoFer-Gruppe waren randomisiert und erhielten entweder eine einmalige Infusion von maximal 1000 mg innerhalb von 15 min oder 500 mg als Bolusinjektion innerhalb von 2 min. Um zu berechnen, wieviel intravenöses Eisen für das Erreichen eines Hb-Zielwertes von nur 13 g/dl benötigt wird, wurde eine modifizierte Ganzoni-Formel verwendet. Sie ergab eine durchschnittliche Dosis von 884 mg elementarem Eisen im Vergleich zu oralen Eisenpräparaten in Form von 200 mg oralem Eisensulfat, einmal täglich, 8 Wochen lang (insgesamt 11.200 mg elementares orales Eisen). Der primäre Endpunkt war eine Veränderung der Hb-Konzentration vom Ausgangswert bis Woche 8. Die Patienten zeigten niedrige bis moderate Krankheitsaktivität. Die Nichtunterlegenheit der Veränderung des Hb-Wertes bis Woche 8 konnte nicht nachgewiesen werden. Das bei MonoFer beobachtete Dosis-Wirkungs-Verhältnis deutet darauf hin, dass der wahre Eisenbedarf an intravenösem Eisen durch

die modifizierte Ganzoni-Formel unterschätzt wurde. Die Hb-Reaktionsrate (Hb-Zunahme ≥ 2 g/dl) betrug 93 % bei Patienten, die > 1000 mg MonoFer erhielten.

Frauengesundheit

Post partum

Die P-Monofer-PP-01 Studie war eine offene, vergleichende, randomisierte, monozentrische Nichtunterlegenheitsstudie, die an 200 gesunden Frauen mit postpartalen Blutungen von > 700 ml und ≤ 1000 ml oder PP-Blutung > 1000 ml bei Hb-Werten $> 6,5$ g/dl, gemessen > 12 Stunden nach der Entbindung, durchgeführt wurde. Die Frauen erhielten randomisiert 1:1 entweder eine Einzeldosis von 1200 mg MonoFer oder die medizinische Standardbehandlung. Der primäre Endpunkt war die Gesamtveränderung der körperlichen Ermüdung innerhalb von 12 Wochen post partum. Die Differenz der Gesamtveränderung des Wertes der körperlichen Ermüdung innerhalb von 12 Wochen post partum betrug $-0,97$ ($p = 0,006$), zugunsten von MonoFer.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

In der MonoFer-Formulierung ist das Eisen fest in einem Komplex gebunden. Diese Formulierung ermöglicht eine kontrollierte und langsame Freisetzung von biologisch verfügbarem Eisen an Eisenbindungsproteine. Das Risiko für das Auftreten von toxischem freiem Eisen ist dabei gering. Nach Verabreichung einer Einzeldosis MonoFer mit 100 bis 1000 mg Eisen in pharmakokinetischen Studien wurde das injizierte oder infundierte Eisen mit einer Halbwertszeit von 1 bis 4 Tagen aus dem Plasma ausgeschieden. Die renale Elimination des Eisens war vernachlässigbar.

Nach intravenöser Verabreichung wird die Eisen(III)-Derisomaltose schnell von den Zellen des retikulohistiozytären Systems (RHS) – insbesondere der Leber und Milz – aufgenommen. Dort wird das Eisen langsam freigesetzt.

Das zirkulierende Eisen wird von den Zellen des retikulohistiozytären Systems aus dem Plasma entfernt, die den Komplex in seine Bestandteile Eisen und Komplexhülle aufspalten. Das Eisen wird sofort von den verfügbaren Proteinen gebunden, wodurch Hämosiderin oder Ferritin, die physiologischen Speicherformen des Eisens, entstehen. In geringerem Maße findet eine Bindung an das Transportmolekül Transferrin statt. Dieses Eisen, das der physiologischen Kontrolle unterliegt, füllt das Hämoglobin und die entleerten Eisenspeicher auf.

Eisen wird nicht leicht vom Körper eliminiert und seine Anreicherung kann toxisch sein. Wegen der Größe des Komplexes wird MonoFer nicht über die Nieren eliminiert. Kleine Mengen an Eisen werden in Urin und Stuhl ausgeschieden.

Derisomaltose wird entweder metabolisiert oder ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Für Eisenkomplexe wurden bei nicht anämischen trächtigen Tieren unter hohen Einzeldosen von mehr als 125 mg Eisen/kg Körpergewicht teratogene und embryozide

Wirkungen beschrieben. Die für die klinische Anwendung empfohlene Höchstdosis beträgt 20 mg Eisen/kg Körpergewicht.

Bei einer Fertilitätsstudie mit MonoFer an Ratten wurden bei keiner Dosierungsstufe Auswirkungen auf die weibliche Fertilität oder männliche Fortpflanzungsleistung und spermatischen Parameter bei den getesteten Dosen gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wasser für Injektionszwecke
Natriumhydroxid (zur pH-Wert Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit der Ampullen im unversehrten Behältnis:
3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit der Durchstechflaschen im unversehrten Behältnis:
3 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses (unverdünnt):
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Präparat sofort verabreicht werden, es sei denn, die Methode des Öffnens schließt eine mikrobielle Kontamination aus.

Wenn das Präparat nicht sofort verabreicht wird, liegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders.

Dauer der Haltbarkeit nach Verdünnung in steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung:
Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Lagerungsbedingungen der verdünnten Lösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ampullen aus Typ-I-Glas.
Packungsgrößen: 5 \times 1 ml, 10 \times 1 ml, 5 \times 2 ml, 10 \times 2 ml, 2 \times 5 ml, 5 \times 5 ml, 2 \times 10 ml, 5 \times 10 ml

Durchstechflaschen aus Typ-I-Glas mit Chlorobutyl-Gummistopfen und Aluminiumbördelkappe.
Packungsgrößen: 1 \times 1 ml, 5 \times 1 ml, 10 \times 1 ml, 5 \times 2 ml, 10 \times 2 ml, 1 \times 5 ml, 2 \times 5 ml, 5 \times 5 ml, 1 \times 10 ml, 2 \times 10 ml, 5 \times 10 ml

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die Durchstechflaschen/Ampullen vor der Anwendung optisch auf Sediment und Beschädigung kontrollieren. Nur Behältnisse mit sedimentfreier, homogener Lösung verwenden.

MonoFer ist ausschließlich für die einmalige Anwendung bestimmt. Nicht verwendete Lösung ist zu verworfen.

MonoFer darf nur mit steriler 0,9%iger Natriumchloridlösung gemischt werden. Es dürfen keine anderen intravenösen Lösungen zur Verdünnung verwendet werden. Es dürfen keine weiteren Arzneimittel hinzugefügt werden. Hinweise zur Verdünnung siehe Abschnitt 4.2.

Die rekonstituierte Injektionslösung muss vor der Anwendung optisch kontrolliert werden. Nur klare Lösung ohne Sediment verwenden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Dänemark

Pharmazeutischer Unternehmer

Pharmacosmos GmbH
Klingholzstraße 7
D-65189 Wiesbaden
Tel: 0611 97774 512
E-mail: info@pharmacosmos.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

75060.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. November 2009
Datum der Verlängerung der Zulassung:
26. November 2014

10. STAND DER INFORMATIONEN

18.07.2023

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt