

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MONOFER® 100 mg/ml enjeksiyon/infüzyon çözeltisi içeren ampul  
Steril

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

1 ml çözelti 100 mg demire eşdeğer 417 mg demir (III) izomaltoz 1000 içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum hidroksit.....(ph ayarlayıcı olarak)

Yardımcı maddeler için, 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk/İnfüzyonluk çözelti  
Koyu kahverengi, şeffaf olmayan çözelti.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

MONOFER®, demir eksikliği tedavisi için aşağıdaki durumlarda kullanılır:

- Gastrointestinal sistemden demir emiliminin bozulduğu durumlarda gelişen demir eksikliği anemisinde
- Aktif gastrointestinal kanaması olan hastalarda gelişen demir eksikliği anemisinde,
- Total veya subtotal gastroektomili hastalarda gelişen demir eksikliği anemisinde,
- Oral demir tedavisini tolere edemeyen demir eksikliği anemisi olgularında,
- Oral demir tedavisine dirençli demir eksikliği anemisinde,
- Hızlı bir şekilde demir sağlanması için klinik ihtiyacın olduğu durumlarda,
- Kronik böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz tedavisi uygulanan eritropoetin (EPO) kullanan hastalarda Hgb<10 g/dL olması durumunda başlanır ve Hgb>11.5 g/dL veya ferritin>500 ng/dL oluncaya kadar kullanılır.

Tanı, laboratuvar testleri baz alınarak yapılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji, uygulama sıklığı ve süresi:

Kümülatif demir ihtiyacının hesaplanması:

Demir eksikliği olan hastalarda demir eksikliğini giderme:

MONOFER® dozu elementer demirin mg cinsinden ifadesidir. Gerekli olan demir ve uygulama planı her hasta için ayrı ayrı belirlenmelidir. Optimal hemoglobin hedefi seviyesi

ve demir depoları farklı hasta gruplarında ve hastalar arasında çeşitlilik gösterebilir.

Demir eksikliği anemisi, tüm demir depoları tükeninceye dek görülmez. Bu nedenle, hemoglobin demiri ve demir depolarının her ikisi de demir tedavisiyle takviye edilmelidir.

Mevcut demir eksikliğinin tedavisinden sonra, hedeflenen hemoglobin seviyesinin ve istenilen diğer demir parametrelerinin uygun olarak devamı için, MONOFER® ile idame tedaviye ihtiyaç olabilir.

Kümülatif demir ihtiyacı, ya aşağıdaki Ganzoni formülü (1) ile ya da aşağıdaki tablo (2) ile belirlenebilir. Anoreksiya nervoza (yeme bozukluğu), kaşeksi (iştahsızlık), obezite, gebelik veya kanamaya bağlı anemi gibi kişisel doz ayarlaması gereken hastalarda, Ganzoni formülünün kullanılması önerilmektedir.

Hemoglobin, Hgb olarak kısaltılmıştır.

#### 1. Ganzoni formülü:

$$\text{Gerekli demir [mg demir]} = \text{Vücut ağırlığı}^{(A)} [\text{kg}] \times (\text{Hedef Hgb}^{(E)} - \text{Gerçek Hgb})^{(B)} [\text{g/dL}] \times 2,4^{(C)} + \text{Demir depoları için demir}^{(D)} [\text{mg demir}]$$

(A) Obez hastalarda, hastanın ideal vücut ağırlığı veya gebe kadınlarda gebelik öncesi ağırlığının kullanılması önerilir. İdeal vücut ağırlığı çeşitli şekillerde hesaplanabilir, örneğin BMI 25'e göre: ideal vücut ağırlığı = 25 x (m cinsinden uzunluk)<sup>2</sup>

(B) Hgb [mM]'yi Hgb [g/dL]'ye dönüştürmek için, Hgb [mM] 1,61145 katsayısı ile çarpılmalıdır.

(C) 2,4 katsayısı = 0,0034 x 0,07 x 10,000

0,0034: Hemoglobindeki demir içeriği %0,34'tür.

0,07: Vücut ağırlığındaki kan hacmi 70 ml/kg ≈ vücut ağırlığının %7'si

10.000: Dönüşüm katsayısı 1 g/dL = 10.000 mg/L

(D) 35 kg'ın üzerinde vücut ağırlığı olan bir insan için demir depoları 500 mg veya üstündedir. Minyon tipli kadınlarda 500 mg demir deposu alt limitte normaldir. Bazı kılavuzlar 10-15 mg demir/kg vücut ağırlığı kullanımını önermektedir.

(E) Ganzoni formülünde olağan Hgb hedefi 15 g/dL'dir. Gebelik gibi özel durumlarda, daha düşük bir hemoglobin hedefi düşünülebilir.

#### 2. Basitleştirilmiş tablo:

##### Demir ihtiyacı

Hgb (g/dL)	Vücut ağırlığı 50 kg ile < 70 kg arasında olan hastalar	Vücut ağırlığı ≥ 70 kg olan hastalar
≥10	1000 mg	1500 mg
<10	1500 mg	2000 mg

Tedavi etkisi kan testleri ile izlenmelidir. Hedef Hb seviyesine ulaşmak için, kümülatif demir dozunun ayarlanması gerekebilir.

Kan kaybında demir replasmanı:

Kan kaybı olan hastalardaki demir tedavisinde, kan kaybındaki demire eşdeğer miktarda demir sağlanmalıdır.

- Eğer Hgb seviyesi düştüyse: Depo demirin eski haline getirilmesi gerekmediğini varsayarak Ganzoni formülünü kullanınız:

$$\text{Gerekli demir [mg demir]} = \text{Vücut ağırlığı [kg]} \times (\text{Hedef Hgb} - \text{Gerçek Hgb}) [\text{g/dL}] \times 2,4$$

- Eğer kaybedilen kan hacmi biliniyorsa: 200 mg MONOFER® uygulaması, 1 ünite kana eşdeğer hemoglobin artışını sağlar:

$$\text{Yerine konması gereken demir [mg demir]} = \text{Kaybedilen kanın ünite sayısı} \times 200$$

### **Uygulama şekli:**

MONOFER® uygulaması sırasında ve her bir uygulamayı takiben, aşırı duyarlılık reaksiyonlarının semptomları ve belirtileri açısından hastalar dikkatlice takip edilmelidir.

MONOFER® sadece anafilaktik reaksiyonları acilen değerlendirme ve yönetme eğitimi almış personelin varlığında, tüm resüsitasyon araçlarının sağlandığı yerlerde uygulanmalıdır. Her MONOFER® enjeksiyonunu takiben hasta en az 30 dakika boyunca advers etkiler açısından gözlemlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Her IV demir uygulaması aşırı duyarlılık reaksiyonu riskini taşımaktadır. Bu sebeple, riski azaltmak için tek IV demir uygulama sayısını en aza indirmek gerekir.

MONOFER®, ya intravenöz bolus enjeksiyonu, intravenöz damla infüzyonu ya da diyaliz cihazının venöz kolundan direkt enjeksiyon olarak verilebilir.

MONOFER®, oral demir absorpsiyonunu azaltabileceğinden, oral demir preparatları ile birlikte uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

**İntravenöz bolus enjeksiyonu:**

MONOFER®, uygulama hızı 250 mg demir/dakika olacak şekilde, haftada 3 kez 500 mg'a kadar intravenöz bolus enjeksiyonu şeklinde uygulanabilir. Seyreltilmeden ya da en fazla 20 ml steril % 0,9'luk sodyum klorür içerisinde seyreltilerek uygulanabilir.

**İntravenöz damla infüzyonu:**

Gereken kümülatif demir dozu, tek bir MONOFER® infüzyonu ile 20 mg demir/kg vücut ağırlığı olacak şekilde ya da kümülatif demir dozuna ulaşmaya kadar haftalık infüzyon şeklinde uygulanabilir.

Eğer hesaplanan kümülatif demir dozu 20 mg demir/kg vücut ağırlığı dozunu geçiyor ise bu doz aralarında en az 1 hafta olan iki uygulamaya bölünmelidir. İlk uygulamada 20 mg demir/ kg vücut ağırlığı vermek mümkün olduğunda önerilir. Klinik karara bağlı olarak ikinci uygulama, takip laboratuvar testlerini bekleyebilir.

1000 mg'a kadar olan demir dozları, 15 dakikadan fazla sürede uygulanmalıdır.

1000 mg'ı aşan dozlar, 30 dakikadan fazla sürede uygulanmalıdır.

MONOFER<sup>®</sup>, en fazla 500 ml steril % 0,9'luk sodyum klorüre ilave edilmelidir. (Bkz. Bölüm 6.3. ve 6.6.)

Diyaliz cihazı içinden enjeksiyon:

MONOFER<sup>®</sup>, hemodiyaliz seansı sırasında diyaliz cihazının venöz kolundan direkt olarak, intravenöz bolus enjeksiyonu için belirlenen aynı prosedürler ile uygulanabilir.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Veri yoktur.

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır. Dekompanse karaciğer sirozu ve hepatit olması halinde kontredikedir.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı, güvenlik ve etkililik açısından yeterli bilgi bulunmaması nedeniyle önerilmemektedir.

#### **Geriatrik popülasyon:**

Bu popülasyonda ayrıca bir doz ayarlaması gerekmemektedir.

MONOFER<sup>®</sup> intravenöz bolus enjeksiyonu ve intravenöz damla infüzyonu olarak ya da diyaliz cihazının venöz kolundan direkt enjeksiyon yoluyla uygulanabilir.

MONOFER<sup>®</sup>, oral demir absorpsiyonunu azalabileceğinden dolayı oral demir preparatları ile birlikte uygulanmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Etkin maddeye veya herhangi bir yardımcı maddeye olan aşırı duyarlılık,
- Demir eksikliğine bağlı olmayan anemiler (örn. hemolitik anemi),
- Aşırı demir yüklemesi ya da demir yararlanımındaki bozukluk (örn. hemokromatoz, hemosideroz),
- Dekompanse karaciğer sirozu ve hepatit,
- Diğer parenteral demir ilaçlarına karşı bilinen aşırı duyarlılık,
- Gebeliğin 1. trimesteri.

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Parenteral olarak uygulanan demir ilaçları, ciddi ve potansiyel fatal anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonları içeren aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Parenteral demir komplekslerinin önceden sorunsuz seyreden dozlarından sonra da aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Şiddetli astım, egzema veya diğer atopik allerji öyküsü ile ilaç alerjisi olduğu bilinen hastalarda risk artmaktadır. İmmün sistem hastalıkları ya da enfeksiyon durumlarında (örn. sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit) parenteral demir komplekslerine karşı aşırı duyarlılık reaksiyonlarında da artış olmaktadır.

MONOFER<sup>®</sup> sadece anafilaktik reaksiyonları acilen değerlendirme ve yönetme eğitimi almış personelin varlığında, tüm resüsitasyon araçlarının sağlandığı yerlerde uygulanmalıdır. Her MONOFER<sup>®</sup> enjeksiyonunu takiben hasta en az 30 dakika boyunca

advers etkiler açısından gözlemlenmelidir. Uygulama esnasında aşırı duyarlılık reaksiyonları veya intolerans belirtileri meydana gelirse tedavi hemen durdurulmalıdır. Akut anafilaktik/anafilaktoid reaksiyonları yönetmek için, kalp-solunum resüsitasyon araçları ve 1:1000 enjektabl adrenalin çözeltisini de içeren malzemeler hazır bulundurulmalıdır. Gerekli olduğu durumlarda, antihistaminikler ve/veya kortikosteroidler ek tedavi olarak verilebilir.

Kompanse karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda, parenteral demir sadece dikkatli bir yarar/risk değerlendirilmesi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır. Demir yüklenmesinin oluşumunda bir rol oynadığı özellikle Porphria Cutanae Tarda (PCT) gibi hepatik disfonksiyonu olan hastalarda (alenin amino transferaz ve/veya aspartat amino transferaz'ın normalin 3 katından fazla olması) durumlarında parenteral demir uygulanmasından kaçınılmalıdır. Aşırı demir yüklenmesini önlemek için demir durumunun dikkatli bir şekilde izlenmesi tavsiye edilir.

Parenteral demir, akut veya kronik enfeksiyon olması durumunda dikkatli kullanılmalıdır.

MONOFER<sup>®</sup>, devam eden bakteremisi olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Eğer intravenöz enjeksiyon çok hızlı bir şekilde uygulanırsa hipotansiyon epizotları meydana gelebilir.

MONOFER<sup>®</sup>'in uygulanması sırasında paravenöz sızıntıyı önlemek için dikkatli olunmalıdır. MONOFER<sup>®</sup>'in enjeksiyon bölgesinde paravenöz sızıntısı, deride tahrişe yol açabilir ve enjeksiyon bölgesinde potansiyel olarak uzun süreli kahverengi bir renk oluşumuna yol açabilir. Paravenöz sızıntı durumunda, MONOFER<sup>®</sup> uygulaması derhal durdurulmalıdır.

6 yaş altı çocuklarda demir içeren ürünlerin yanlışlıkla alınması/yutulması fatal (ölümcül) zehirlenmelere yol açar. Bu nedenle bu ilaçları çocukların erişemeyeceği yerlerde saklayınız. Aşırı dozda alındığında doktorunuzu ya da zehir danışmayı derhal arayınız.

MONOFER<sup>®</sup> her “doz”unda 1 mmol (23 mg)’dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Tüm parenteral demir preparatlarında olduğu gibi, birlikte uygulandığı zaman oral demir preparatlarının emilimi azalır. Oral demir tedavisi, uygulanan son MONOFER<sup>®</sup> enjeksiyonu sonrasında 5 günden daha önce başlatılmamalıdır.

Parenteral demirin büyük dozlarının (5 ml veya fazlası), uygulamadan 4 saat sonra serumdan alınan kan numunesine kahverengi bir renk verdiği bildirilmiştir.

Parenteral demir yanlış olarak yüksek serum bilirubin değerlerine ve yanlış olarak düşük serum kalsiyum değerlerine sebep olabilir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

##### **Pediyatrik popülasyon:**

18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı, güvenilirlik ve etkililik açısından yeterli bilgi bulunmaması nedeniyle önerilmemektedir.

#### 4.6. Gebelik ve laktasyon

##### Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi süresince etkili doğum kontrolü uygulamak zorundadırlar.

##### **Gebelik dönemi**

MONOFER®'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

MONOFER®'in gebe kadınlarda kullanımı ile ilgili yeterli ve iyi kontrol edilmiş çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle gebelik sırasında kullanılmadan önce, dikkatli bir yarar/risk değerlendirilmesi yapılmalı ve açık bir biçimde gerekli değilse gebelik sırasında MONOFER® kullanılmamalıdır.

Hamileliğin ilk trimesterinde ortaya çıkan demir eksikliği anemisi, birçok vakada oral demir ile tedavi edilebilir. MONOFER® ile tedavinin sağlayacağı yarar anne ve fetüse olası yaratacağı potansiyel riskine ağır basacağı kanaatine varılırsa tedavi ikinci veya üçüncü trimester ile sınırlandırılmalıdır. Nadir durumlarda, aşırı duyarlılık reaksiyonları olan gebelerde fetal bradikardi gözlenmiştir. (Bkz. Bölüm 4.8).

##### **Laktasyon dönemi**

MONOFER®'in anne sütüne geçmesi ile ilgili yeterli bir bilgi bulunmamaktadır.

Demir (III) izomaltoz 1000'in insan ya da hayvan sütü ile atılmasına ilişkin yetersiz/sınırlı bilgi mevcuttur. Memedeki çocuk açısından bir risk olduğu göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da MONOFER® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve MONOFER® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Yapılan bir klinik çalışmada, MONOFER® demirinin insan sütüne geçmesinin çok düşük olduğu görülmüştür. MONOFER®'in terapötik dozlarında, emzirilen yeni doğanlar/infantlar üzerinde herhangi bir etki beklenmemektedir.

##### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Bilinen bir etkisi yoktur.

#### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

MONOFER®'in araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Yine de hızlı intravenöz enjeksiyona bağlı olarak gelişebilecek hipotansiyon nedeniyle MONOFER® uygulamasından sonra araç ve makine kullanılması önerilmez.

#### 4.8. İstenmeyen etkiler

MONOFER® için bulunan sınırlı klinik veriler nedeniyle, belirtilen istenmeyen etkilerde diğer parenteral demir çözeltilerinin güvenilirlik verileri temel alınmıştır.

Hastaların %1'inden fazlasında advers etkiler ile karşılaşılması beklenmektedir.

Demir preparatlarının parenteral uygulanması akut ve şiddetli aşırı duyarlılık reaksiyonlarına neden olabilir. Bu reaksiyonlar genelde uygulamanın ilk birkaç dakikasında ortaya çıkar ve genellikle ani solunum güçlüğü ve/veya kardiyovasküler kollaps ile karakterize edilir, ölümler de raporlanmıştır. Ortaya çıkan diğer hafif ani aşırı duyarlılık reaksiyonları da yaygın değildir ve ürtiker, döküntü, kaşıntı, mide bulantısı ve titreme şeklinde görülebilir. Gebelikte parenteral demir preparatları ile ilişkili fetal bradikardi oluşabilir.

Parenteral demir preparatları ile yüzde kızarma, akut göğüs ve / veya sırt ağrısı ve bazen nefes alma güçlüğü ile nefes darlığı görülebilir (yaygın olmayan). Bu durum, bir anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonun erken semptomlarını taklit edebilir. İnfüzyon durdurulmalı ve hastanın yaşamsal belirtileri değerlendirilmelidir. Demir uygulaması durdurulduktan kısa bir süre sonra bu belirtiler kaybolur. Genellikle, uygulama daha düşük bir infüzyon hızında yeniden başlatılırsa tekrarlanmaz.

Yaygınlık değerlendirilmesi: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ); çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, şiddetli reaksiyonlar dahil

Seyrek: Anafilaktoid/anafilaktik reaksiyonlar

#### **Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Baş ağrısı, parestezi, disguzi, bulanık görme, bilinç kaybı, baş dönmesi, yorgunluk

Seyrek: Disfoni, nöbet, titreme, değişken mental durum

#### **Kardiyak hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Taşikardi

Çok seyrek: Aritmi

#### **Vasküler hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, hipertansiyon

#### **Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:**

Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı, dispne, bronkospazm

#### **Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Bulantı

Yaygın olmayan: Karın ağrısı, kusma, hazımsızlık, kabızlık, diyare

#### **Deri ve deri altı doku hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Kaşıntı, ürtiker, kurdeşen, cilt kızarıklığı, terleme, döküntü

Seyrek: Anjiyoödem

**Metabolizma ve beslenme bozukluğu hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Hipofosfatemi

**Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Sırt ağrısı, kas ağrısı, eklem ağrısı, kas spazmları

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:**

Yaygın: Enjeksiyon bölgesi reaksiyonları\*

Yaygın olmayan: Ateş, üşüme/titre, enfeksiyon, lokal flebitik reaksiyon

Seyrek: Halsizlik, grip benzeri semptomlar

**Araştırmalar:**

Yaygın olmayan: Hepatik enzim artması

\*Şu terimler dahil; örn. Enjeksiyon bölgesinde kızarıklık, şişlik, yanma, ağrı, morarma, renklenme, ekstraavazasyon, tahriş, reaksiyon.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Parenteral demir preparatları ile gecikmiş reaksiyonlar da ayrıca ortaya çıkabilir ve şiddetli olabilir. Artralji, miyalji ve bazen ateş ile karakterize edilir. Başlangıç, uygulamadan sonra birkaç saat ila dört gün arasında değişmektedir. Semptomlar genellikle iki ila dört gün sürer ve kendiliğinden ya da basit analjeziklerin kullanımı ile sona erer.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

**4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

MONOFER®'deki demir (III) izomaltos 1000 düşük toksisiteye sahiptir. Preparat, iyi tolere edilebilir ve minimal rastlantısal doz aşımı riskine sahiptir.

Doz aşımı, zamanla depolama bölgelerinde demir birikmesine sebep olarak hemosiderozise yol açabilir. Serum ferritini gibi demir parametrelerinin görüntülenmesi, demir birikiminin fark edilmesinde yardımcı olabilir. Şelat oluşturuç ajanlar gibi destekleyici ölçümler kullanılabilir.

**5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

**5.1. Farmakodinamik özellikleri**

Farmakoterapötik grup: Demir, parenteral preparatlar

ATC kodu: B03AC

MONOFER® çözeltisi, küresel demir-karbonhidrat tanecikleri içeren kuvvetli demir bağına sahip bir kolloidtir. MONOFER® formülasyonu demir bağlayan proteinlere

kontrollü ve yavaş salınan biyoyararlanılabilir demir kompleksi içerdiğinden serbest demir riski düşüktür. Her partikül bir demir (III) çekirdeği ve çekirdeği saran ve stabilize eden izomaltöz karbonhidrat kılıftan oluşur. Karbonhidrat kılıflı demir (III) şelasyonu partiküllere ferritin benzeri yapı sunar ve bu da serbest inorganik demir (III) toksisitesine karşı korur.

Demir, pH'ı 5,0 ve 7,0 arasında olan sulu bir çözeltide, iyonik olmayan suda çözülebilir bir formda bulunur. Terapötik cevabın belirtisi, MONOFER®'in uygulanmasından sonraki birkaç gün içinde retikülosit sayısındaki artış olarak görülebilir.

Biyoyararlanılabilir demirin yavaş salınması nedeniyle, intravenöz bir MONOFER® dozundan sonraki günler içinde serum ferritini pik verir ve haftalar sonra yavaş yavaş taban çizgisine geri döner.

#### Klinik etkililik

Demir eksikliğini gidermek için IV demir uygulaması gerektiren farklı terapötik alanlarda MONOFER®'in etkililiği çalışılmıştır. Temel çalışmalar aşağıda daha ayrıntılı olarak açıklanmaktadır.

#### Kronik Böbrek Hastalığı (CKD) dışında demir eksikliği anemisi

P-Monofer-IDA-01 çalışması, 511 demir eksikliği anemisi olan hastada, randomize 2:1 MONOFER® ya da demir sükroz ile açık etiketli, karşılaştırmalı, randomize, çok merkezli bir yeterlilik (non-inferiority) çalışmasıdır. Çalışmaya dahil edilen hastaların % 90'ı kadındır. MONOFER® dozlaması, 4.2 bölümünde tanımlandığı gibi Basitleştirilmiş Doz Tablosu'na göre yapılmış ve demir sükrozun dozu Ganzoni formülüne göre hesaplanmış ve 200 mg'lık infüzyonlar şeklinde uygulanmıştır. Birincil sonlanım noktası, 1 ila 5. haftalar arasında herhangi bir zamanda Hb'nin taban seviyesinden  $\geq 2$  g / dL artan hastaların oranıdır. MONOFER® ile tedavi edilen hastaların demir sükroz ile tedavi edilen hastalardan daha yüksek oranda sırasıyla % 68,5 vs % 51,6 olarak birincil sonlanım noktasına ulaşmıştır. FAS, (p <0.0001).

#### Nefroloji

##### *Diyalize bağımlı olmayan kronik böbrek hastalığı*

P-Monofer-CKD-02 çalışması, 351 demir eksikliği olan diyalize bağlı olmayan (NDD) kronik böbrek hastalığı (KBH) olan hastalarda, açık etiketli, karşılaştırmalı, çok merkezli, randomize 2:1 MONOFER® ya da 8 hafta boyunca günde iki kez 100 mg elemental demir (200 mg/gün) şeklinde uygulanan bir yeterlilik çalışmasıdır. MONOFER® grubundaki hastalar, 1000 mg tek doz veya 500 mg bolus enjeksiyonunun infüzyonuna randomize edilmiştir. MONOFER® 4.haftada oral demir ile yeterli etkililiğe sahipti (p < 0.001) ve aynı zamanda 3.haftadan çalışmanın bitimine olan 8.haftaya kadar oral demire kıyasla Hb'de istatistiksel olarak anlamlı bir artış göstermiştir. (3. haftada p = 0.009).

##### *Hemodiyalize bağımlı kronik böbrek hastalığı*

P-Monofer-03 çalışması, 351 hemodiyaliz hastasında, açık etiketli, karşılaştırmalı, çok merkezli hastaların 2:1 MONOFER® veya demir sükroz ile randomize edildiği bir yeterlilik çalışmasıdır. Hastalar ya tek doz 500 mg'lık MONOFER®, ya bölünmüş dozlarda 500 mg'lık MONOFER® ya da bölünmüş dozlarda 500 mg'lık demir sükroz ile randomize edilmiştir. Her iki tedavide hastaların %82'sinden fazlasında Hb'yi hedef aralığına getirecek benzer etki gösterilmiştir (yeterlilik, p = 0.01).

## Onkoloji

### *Kansere bağlı anemi*

P-Monofe-CIA-01 alışması, anemisi olan 350 kanser hastasında, açık etiketli, karşılaştırmalı, çok merkezli randomize 2:1 MONOFER® veya 12 hafta boyunca günde iki kez 100 mg (200 mg/gün) oral demir sülfat uygulanan bir yeterlilik çalışmasıdır. MONOFER® grubundaki hastalar, 15 dakika boyunca maksimum 1000 mg tek dozluk bir infüzyon veya 2 dakika boyunca 500 mg bolus enjeksiyonlarına randomize edilmiştir. Primer sonlanım, başlangıç noktasından 4. haftaya kadar Hb konsantrasyonlarındaki değişimdir. MONOFER®, 4. haftada (p <0.001) oral demir ile benzer etkililik göstermiştir ve MONOFER® ile infüzyonda Hb yanıtının daha hızlı olduğu gözlenmiştir.

## Gastroenteroloji

### *Enflamatuar bağırsak hastalığı*

P-Monofe-IBD-01 alışması, 338 enflamatuar bağırsak hastasında (IBH), 2: 1 randomize MONOFER® veya oral demir sülfat ile açık etiketli, karşılaştırmalı, randomize, çok merkezli bir yeterlilik çalışması olarak 8 hafta boyunca günde iki kez 100 mg elemental oral demir (günde 200 mg) şeklinde uygulanmıştır. MONOFER® grubundaki hastalar, 15 dakika boyunca maksimum 1000 mg tek dozluk bir infüzyon veya 2 dakika boyunca 500 mg bolus enjeksiyonlarına randomize edilmiştir. Serumda 13g/dl seviyesinde bir Hb hedeflendiğinde modifiye edilmiş Ganzoni formülü kullanılarak hesaplanan IV demir ihtiyacı ortalama 884 mg elemental demir olarak hesaplanmıştır. Aynı hesap ile oral demir sülfat verilmek istendiğinde 8 hafta boyunca günde 200 mg uygulanması gerektiği tespit edilmiştir (toplam 11.200 mg elemental oral demir). Primer sonlanım noktası, başlangıçtan 8. haftaya kadar olan Hb konsantrasyonundaki değişiklidir. Hastalar hafif ila orta dereceli hastalık aktivitesine sahipti. Hb'nin 8. haftadaki değişiminde benzer yeterlilik gösterilememiştir. MONOFER®'de görülmüş olan doz-cevap ilişkisi, modifiye Ganzoni formülü ile hesaplanmış olan gerçek parenteral demir ihtiyacının eksik değerlendirilmiş olduğunu düşündürmektedir. 1000 mg'ın üzerinde MONOFER® alan hastalarda Hb yanıt oranı % 93'tür.

## Kadın sağlığı

### *Doğum sonrası*

P-Monofe-PP-01 alışması, postpartum 48 saat içinde 700 ml kanamayı aşan 200 sağlıklı kadında yapılmış olan açık etiketli, karşılaştırmalı, randomize, tek merkezli bir yeterlilik çalışmasıdır. Kadınlar 1:1 randomize şeklinde tek doz 1200 mg MONOFER® veya standart tıbbi bakım almıştır. Primer sonlanım noktası, doğumdan sonraki 12 hafta içinde fiziksel yorgunluktaki toplu değişimdir. Doğum sonrası 12 hafta içinde fiziksel yorgunluk sayısındaki toplam değişim farkı, MONOFER® lehine -0,97'dir (p = 0.006).

## **5.2. Farmakokinetik özellikleri**

MONOFER® formülasyonu, güçlü bağlı komplekste demir içerir. Bu kompleks biyoyararlanımı olan formda demirin, demir bağlayıcı proteinlere kontrollü ve yavaş salınımına olanak verir. Serbest demir riski çok düşüktür. Farmakokinetik çalışmalarda 100 ila 1000 mg demir içeren tek doz MONOFER® uygulanmasından sonra, enjeksiyon veya infüzyonla uygulanan demir, 1 ila 4 gün arasında değişen bir yarı ömür ile plazmadan temizlenmiştir. Demirin renal eliminasyonu ihmal edilebilir düzeydedir.

#### Emilim:

Demir izomaltoz 1000, intravenöz uygulamayı takiben özellikle demirin yavaşça salındığı karaciğer ve dalakta retiküloendotelyal sistem (RES)'deki hücreler tarafından hızlıca tutulur.

#### Dağılım:

Demir, hemosiderin veya ferritin (demirin fizyolojik olarak depolandığı formlar) oluşturmak için veya daha az yer kaplamak ve taşıyıcı transferrin molekülü için uygun protein kısımlarıyla hızlıca bağ yapar.

#### Biyotransformasyon:

Fizyolojik kontrole tabi olan demir, hemoglobini ve boşalmış demir depolarını yeniler.

#### Eliminasyon:

Plazma yarılanma ömrü, dolaşımdaki demir için 5 saat ve toplam demir (bağlı ve dolaşımda olan) için 20 saattir. Dolaşımdaki demir, bu kompleksi demir ve izomaltoz 1000 bileşenlerine ayıran retiküloendotelyal sistem hücreleri tarafından plazmadan uzaklaştırılır.

Kompleksin büyüklüğü nedeniyle MONOFER<sup>®</sup>, böbrekler aracılığıyla uzaklaştırılmamaktadır. Az miktarda demir idrar ve feçes ile atılabilir.

İzomaltoz 1000, ya metabolize edilir ya da boşaltımla atılır.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

MONOFER<sup>®</sup> için doğrusallık/doğrusal olmayan ya da spesifik farmakokinetik parametrelerin tayini için özel bir çalışma yapılmamıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Demir komplekslerinin; anemisi olmayan gebe hayvanlarda 125 mg demir/kg vücut ağırlığının üstündeki tekli dozlarda, teratojenik ve embriyosidal olduğu kaydedilmiştir. Klinik kullanımda tavsiye edilen en yüksek doz 20 mg demir/kg vücut ağırlığı şeklindedir.

Sıçanlarda yapılan bir fertilité çalışmasında, test edilen doz seviyelerinde dişi doğurganlığı veya erkek üreme performansı ve spermatojenik parametreler üzerinde herhangi bir etki görülmemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Enjeksiyonluk su  
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcı)  
Hidroklorik asit (pH ayarlayıcı)

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

### **6.3. Raf ömrü**

Kapalı ampul raf ömrü 36 aydır.

Ampul ilk kez açıldıktan sonraki raf ömrü (seyreltilmemiş):

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, açma yöntemi mikrobiyal kontaminasyonu engelleyici olsa bile, ürün hemen kullanılmalıdır.

Eğer hemen kullanılmaz ise, geçerli saklama süresi ve şartları kullanıcının sorumluluğundadır.

Steril % 0,9'luk sodyum klorür çözeltisi ile seyreltikten sonraki raf ömrü: 30°C'deki kimyasal ve fiziksel olarak geçerli stabilitesinin, steril %0,9'luk sodyum klorür ile 1:250 = (0,4 mg/ml)'ye kadar olan seyreltmelerde 48 saat olduğu gösterilmiştir.

Mikrobiyolojik açıdan bakıldığında, ürün hemen kullanılmalıdır.

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

Bu tıbbi ürün herhangi bir özel saklama koşulu gerektirmez.

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, serin ve kuru yerde muhafaza ediniz.

Yeniden yapılandırılan ve seyreltilen çözeltilerin saklama koşulları için bölüm 6.3'e bakınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Tip 1 cam ampul.

Ambalaj boyutları: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

"Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Ampuller kullanılmadan önce çökelti ve hasar için görsel olarak kontrol edilmelidir. Yalnızca çökelti içermeyen, homojen çözeltiler kullanılmalıdır.

MONOFER<sup>®</sup>, sadece tek kullanım içindir ve kullanılmayan çözelti yasal gerekliliklere göre atılmalıdır.

MONOFER<sup>®</sup>, yalnızca steril %0,9'luk sodyum klorür ile karıştırılmalıdır. Başka herhangi bir intravenöz seyreltme çözeltisi kullanılmamalıdır. Başka terapötik ajanlar ilave edilmemelidir. Seyreltme yönlendirmeleri için, Bölüm 4.2.'ye bakınız.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

Ümraniye, İstanbul, Türkiye.

Tel: 216 612 9191

Fax: 216 612 9192

### **8. RUHSAT NUMARASI**

2017/712

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 22.09.2017

Ruhsat yenileme tarihi: .././....

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**  
.././....