

VALMISTEYHTEENVETO

VALMISTEYHTEENVETO

Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Monofer 100 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää rauta(III)derisomaltoosi vastaten 100 mg rautaa
1 ml injektioampulli sisältää rauta(III)derisomaltoosi vastaten 100 mg rautaa
2 ml injektioampulli sisältää rauta(III)derisomaltoosi vastaten 200 mg rautaa
5 ml injektioampulli sisältää rauta(III)derisomaltoosi vastaten 500 mg rautaa
10 ml injektioampulli sisältää rauta(III)derisomaltoosi vastaten 1000 mg rautaa
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos. Tummanruskea läpinäkymätön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Monofer on tarkoitettu raudanpuutteen hoitoon seuraavissa tilanteissa:

- Kun suun kautta otettavat rautavalmisteet ovat tehottomia tai niitä ei voida käyttää
- Kun on tarpeen saada rauta elimistöön nopeasti

Diagnoosin pitää perustua laboratoriokokeisiin.

4.2 Annostus ja antotapa

Jokaisen Monofer-valmisteen antamisen aikana ja sen jälkeen on tarkkailtava huolellisesti, ilmeneekö potilaalla yliherkkyysoireita johtuvia merkkejä tai oireita. Monofer-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Monofer-injektion jälkeen potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan (ks. kohta 4.4).

Jokaiseen laskimonsisäiseen (i.v.) raudan antoon liittyy yliherkkyysoireiden riski. Riskin pienentämiseksi yksittäisten raudan laskimoon antokertojen määrä on pidettävä mahdollisimman pienenä.

Annostus

Monofer-annostus on vaiheittainen: 1) potilaan yksilöllisen raudantarpeen määrittäminen ja 2) rauta-annoksen/annosten laskeminen ja antaminen. Näitä vaiheita voidaan toistaa 3) rautavarastojen täydentymisestä tehdyn arvion jälkeen.

Vaihe 1: raudan tarpeen määrittäminen

Raudan tarve voidaan määrittää joko yksinkertaistetun taulukon tai jäljempänä olevan Ganzonin kaavan avulla.

Raudan tarve ilmaistaan milligrammoina (mg) elementaarirautaa.

Yksinkertaistettu taulukko:

Taulukko 1. Yksinkertaistettu taulukko

Hb (g/l)	Hb (mmol/l)	Potilaan paino < 50 kg	Potilaan paino 50 kg – < 70 kg	Potilaan paino ≥ 70 kg
≥ 100	≥ 6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
< 100	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

Ganzonin kaava:

Taulukko 2. Ganzonin kaava

$$\text{Raudan tarve [mg rautaa]} = \text{ruumiinpaino}^{(A)} \text{ [kg]} \times (\text{tavoite Hb}^{(D)} \text{ [g/l]} - \text{todellinen Hb}^{(B)} \text{ [g/l]}) \times 0,24 + \text{rauta varastoja varten}^{(C)} \text{ [mg rautaa]}$$

- (A) Ylipainoisille potilaille suositellaan käytettäväksi potilaan ihannepainoa ja raskaana oleville naisille painoa ennen raskautta. Kaikille muille potilaille käytetään todellista painoa. Ihannepaino voidaan laskea useilla eri tavoilla, esim. laskemalla paino painoindeksin 25 (BMI 25) avulla, toisin sanoen ihannepaino = 25 x (pituus, metriä)²
- (B) Hb [mM] muutetaan Hb [g/l]:ksi kertomalla Hb [mM] kertoimella 1,61145
- (C) Yli 35 kg painavan henkilön varastoraudan määrä on vähintään 500 mg. Pienikokoisilla naisilla 500 mg:n rautavarastot ovat normaalin alarajalla. Joidenkin suositusten mukaan tulee käyttää 10–15 mg rautaa per painokilo.
- (D) Ganzonin kaavassa Hb-tavoiteoletusarvo on 150 g/l (15 g/dl). Erytistapauksissa, esim. raskaus, harkitse alhaisemman hemoglobiinitavoitearvon käyttämistä.

Jatkuva raudan tarve:

Potilaalle annetaan 1000 mg:n vakioannos, ja potilaan raudan lisätarve arvioidaan uudelleen vaiheen 3 Rautavarastojen täydentymisen arviointi mukaisesti. Alle 50 kg:n painoisten potilaiden raudan tarpeen laskemiseen käytetään yksinkertaistettua taulukkoa tai Ganzonin kaavaa.

Vaihe 2: Suurimman yksilöllisen rauta-annoksen laskeminen ja antaminen:

Edellä esitettyyn raudan tarpeen määrittämiseen perustuvien Monofer-annosten antamisessa on huomioitava seuraavat seikat:

Viikon kokonaisannos ei saa ylittää 20 mg:aa rautaa / painokg.

Yksittäisessä Monofer-infuusiossa ei saa ylittää annosta 20 mg rautaa / painokg.

Yksittäisen Monofer-bolusinjektion annos ei saa ylittää 500 mg:aa rautaa.

Vaihe 3: Rautavarastojen täydentymisen arviointi:

Lääkärin on tehtävä uudelleenarviointi ja otettava verikokeet potilaan yksilöllisen tilan perusteella. Hemoglobiiniarvo määritetään uudelleen laskimoon annettavan rautahoidon tehon arvioimiseksi aikaisintaan 4 viikon kuluttua viimeisen Monofer-antokerran jälkeen, jotta erytropoiesille ja raudan hyödyntämiselle on riittävästi aikaa. Jos potilaan rautavarastoja on vielä täydennettävä, raudan tarve on laskettava uudelleen.

Lapset ja nuoret:

Monoferin käyttöä lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille ei suositella, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

Antotapa:

Monofer on annettava joko injektiona tai infuusiona laskimoon.

Monoferia ei saa antaa samanaikaisesti suun kautta annettavien rautavalmisteiden kanssa, koska suun kautta annetun raudan imeytyminen voi vähentyä (ks. kohta 4.5).

Laskimoon annettava bolusinjektio:

Monoferia voidaan antaa korkeintaan 500 mg bolusinjektiona laskimoon enintään kolme kertaa viikossa annostelunopeuden ollessa korkeintaan 250 mg rautaa/minuutti. Se voidaan antaa laimentamattomana tai laimentaa korkeintaan 20 ml:aan steriiliä 0,9 % natriumkloridia.

Taulukko 3: Laskimoon annettavan bolusinjektion antonopeudet

Monofer-tilavuus	Vastaava rauta-annos	Antonopeus / antoaika vähintään	Antotiheys
≤ 5 ml	≤ 500 mg	250 mg rautaa minuutissa	1–3 kertaa viikossa

Infuusio laskimoon:

Tarvittava rauta-annos voidaan antaa Monofer-kertainfuusiona korkeintaan 20 mg rautaa/painokilo tai kerran viikossa annettava infuusiona, kunnes kumulatiivisen raudan tarpeen mukainen annos on annettu.

Jos raudan tarve on enemmän kuin 20 mg/painokilo, annos tulee jakaa kahteen antokertaan, joiden välillä on vähintään viikko. On suositeltavaa antaa 20 mg rautaa/painokilo ensimmäisellä antokerralla aina kun mahdollista. Kliinisestä arviosta riippuen toinen antokerta voi odottaa, kunnes seuraavien laboratoriotestien tulokset on saatu.

Taulukko 4: Laskimoon annettavan infuusion antonopeudet

Rauta-annos	Antoaika vähintään
≤ 1000 mg	Yli 15 minuuttia
> 1000 mg	30 minuuttia tai pidempi

Monofer-infuusio pitää antaa laimentamattomana tai laimennettuna 0,9 % steriiliin natriumkloridiin. Säilyvyyden vuoksi Monofer-valmistetta ei saa laimentaa rautapitoisuuteen alle 1 mg/ml (ilman rautaderisomaltoosiliuoksen tilavuutta), eikä sitä saa koskaan laimentaa yli 500 ml:aan. Ks. kohta 6.6.

Injektio dialyysilaitteeseen:

Monofer voidaan antaa hemodialyysin aikana suoraan dialyysilaitteen laskimoliittymähaaraan samoin kuin on neuvottu bolusinjektion osalta.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, Monofer-valmisteelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Tunnettu vakava yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmisteille.

- Muu kuin raudan puutteesta johtuva anemia (esim. hemolyyttinen anemia)
- Raudan ylimäärä tai häiriöt raudan hyväksikäytössä (esim. hemakromatoosi, hemosideroosi)
- Kompensoitumaton maksasairaus.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Parenteraalisesti annostellut rautavalmisteet saattavat aiheuttaa yliherkkyysoireita, mukaan luettuna vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio.

Yliherkkyysoireita on myös ilmoitettu aiempien parenteraalisten rautayhdistelmien rutiininomaisen annosten jälkeen. Ilmoituksia on tehty yliherkkyysoireista, jotka ovat edenneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepelvaltimospasmi, joka voi aiheuttaa sydäninfarktin, ks. kohta 4.8).

Riski on suurempi potilailla, joilla tiedetään olevan allergioita, mukaan luettuina lääkeallergiat ja potilaat, joilla on ollut vakava astma, ekseema tai muu atooppinen allergia.

Parenteraalisiin rautayhdistelmiin liittyy myös suurentunut yliherkkyysoireiden riski potilailla, joilla on immunologinen sairaus tai tulehdustila (kuten systeeminen lupus erythematosus tai nivelreuma).

Monofer-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Monofer-injektion jälkeen jokaista potilasta olisi tarkkailtava haittavaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan. Jos yliherkkyysoireita tai merkkejä intoleranssista havaitaan valmisteen antamisen aikana, hoito on keskeytettävä välittömästi. Sydän- ja hengitysjärjestelmän elvytykseen tarvittavien laitteiden ja akuuttien anafylaktisten/anafylaktoidisten reaktioiden hoitamiseen tarvittavan välineistön on oltava saatavilla, mukaan luettuna injisoitava adrenaliiniliuos, jonka vahvuus on 1:1000. Lisähoitoa antihistamiineilla ja/tai kortikosteroideilla annetaan tarpeen mukaan.

Jos potilaalla on kompensoitunut maksan toimintahäiriö, parenteraalista rautaa saa antaa ainoastaan huolellisen hyöty-riskiarvion jälkeen. Raudan parenteraalista antoa pitää välttää, jos potilaalla on maksan toimintahäiriö (ALAT- ja/tai ASAT-arvo > 3 kertaa yli viitearvon ylärajan), jota raudan ylikuormitus voi osaltaan edistää, etenkin jos kyseessä on krooninen ihoporfyria. Raudan ylikuormituksen välttämiseksi suositellaan seuraamaan tarkasti potilaan veren rautapitoisuutta.

Parenteraalista rautaa tulisi antaa varoen, jos potilaalla on akuutti tai krooninen infektio.

Monoferia ei tule antaa potilaille, joilla on bakteremia.

Hypotensiivisiä vaihteita voi esiintyä, jos injektio suoneen annetaan liian nopeasti.

Monofer-valmisteen vuotamista laskimon viereen on vältettävä tarkoin annon aikana. Monofer-valmisteen vuotaminen laskimon viereen injektio paikassa voi aiheuttaa ihoärsytystä ja pistoskohdan ihon mahdollisesti pitkäkestoisen värjäytymisen ruskeaksi. Jos valmistetta vuotaa laskimon viereen, Monofer-injektio on lopetettava heti.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kuten kaikkein parenteraalisten rautavalmisteiden kohdalla, suun kautta annetun raudan imeytyminen vähenee, jos sitä annetaan samanaikaisesti.

Suurten parenteraalisten rauta-annosten (5 ml tai enemmän) on ilmoitettu värjäävän seerumia ruskeaksi verinäytteessä, joka on otettu neljä tuntia raudan antamisen jälkeen.

Parenteraalinen rauta voi antaa virheellisesti koholla olevia seerumin bilirubiiniarvoja ja virheellisesti alentuneita seerumin kalsiumin arvoja.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Monofer-valmisteesta ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia raskaana olevilla naisilla. Raskauden aikainen käyttö vaatii ensin huolellisen riski/hyöty-arvion, eikä Monofer-valmistetta pidä käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi välttämätöntä.

Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana ilmenevää raudanpuutetta voidaan usein hoitaa suun kautta annettavalla rautavalmisteella. Mikäli hoidosta saatava hyöty arvioidaan äidille ja sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi, suositellaan tämän hoidon rajoittamista raskauden toiseen ja kolmanteen kolmannekseen.

Parenteraalisten rautavalmisteiden antamisen jälkeen voi esiintyä sikiön bradykardiaa. Se on yleensä ohimenevää ja johtuu äidin yliherkkyysoireista. Syntymättömän lapsen tilaa on seurattava huolellisesti, kun raskaana olevalle naiselle annetaan parenteraalisia rautavalmisteita laskimoon.

Imetys

Kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että Monofer-valmisteesta kulkeutuu hyvin vähäinen määrä rautaa ihmisen rintamaitoon. Monofer-valmisteen terapeuttisilla annoksilla ei ole odotettavissa vaikutuksia imetettävänä olevaan lapseen.

Hedelmällisyys

Monofer-valmisteen vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa Monofer-hoidolla ei ollut vaikutusta hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty.

4.8 Haittavaikutukset

Taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita on ilmoitettu Monofer-hoidon yhteydessä kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Äkillisiä, vaikeita yliherkkyysoireita voi esiintyä annettaessa parenteraalisia rautavalmisteita. Ne alkavat tavallisesti minuuttien kuluessa lääkkeen antamisesta, ja niille ovat tyypillisiä nopeasti ilmenevät hengitysvaikeudet ja/tai kardiovaskulaarinen kollapsi; kuolemantapauksia on ilmoitettu. Myös muita, vaikeusasteeltaan lievempiä välittömiä yliherkkyysoireita, kuten nokkosihottumaa ja kutinaa, voi ilmetä. Kun rautavalmisteita käytetään raskauden aikana parenteraalisesti, sikiöllä saattaa esiintyä siihen liittyvää sydämen hidaslööntisyyttä.

Fishbanen kuvaama reaktio, jolle on tyypillistä kasvojen punoitus, äkillinen rinta- ja/tai selkäkipu sekä puristava tunne rintakehässä, johon voi liittyä hengenahdistusta, voi ilmetä raudan laskimoon annon yhteydessä (yleisyys tuntematon). Nämä oireet voivat olla anafylaktoidisten/anafylaktisten reaktioiden varhaisten oireiden kaltaisia. Infuusio on lopetettava ja potilaan vitaalimerkit arvioitava. Oireet häviävät kuitenkin pian, kun raudan anto lopetetaan. Ne eivät yleensä uusiudu, kun anto aloitetaan uudestaan hitaammalla infuusionopeudella.

Raudan annossa laskimoon on valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoitu myös ihon värjäytymistä etäällä antokohdasta.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä havaitut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Tunteaton
Immuunijärjestelmä		yliherkkyys, myös vaikeat reaktiot	anafylaktoidiset/ anafylaktiset reaktiot	
Hermosto		päänsärky, parestesiat, makuhäiriö, näön hämärtyminen, tajunnanmenetys, huimaus, uupumus	äänihäiriö, kouristuskohtaus, vapina, mielentilan muutokset	
Sydän		takykardia	rytmihäiriöt	Koumissa oireyhtymä
Verisuonisto		hypotensio, hypertensio		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		rintakipu, hengenahdistus, bronkospasmi		
Ruoansulatuselimistö	pahoinvointi	vatsakipu, oksentelu, ylävatsavaivat, ummetus, ripuli		
Iho ja ihonalainen kudokset	ihottuma	kutina, nokkosihottuma, punastuminen, hikoilu, dermatiitti	angioedeema	ihon värjäytyminen etäällä antokohdasta
Aineenvaihdunta ja ravitus		hypofosfatemia		
Luusto, lihakset ja sidekudos		selkäkipu, lihaskipu, nivelkipu, lihasspasmit		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	pistoskohdan reaktiot*	kuume, vilunväristykset/lihasvärinä, infektio, paikallinen laskimotulehdusreaktio, ihon hilseily	huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet**	
Tutkimukset		maksaentsyymiarvojen nousu		

* Sisältää seuraavat termit (Preferred terms): pistoskohdan punoitus, turvotus, polttelu, kipu, mustelmat, värjäytyminen, ekstravasaatio, ärsytys ja reaktiot.

** Influenssan kaltaiset oireet, joiden alkamisaika voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Parenteraaliset rautavalmisteet voivat aiheuttaa myös viivästyneitä reaktioita, jotka voivat olla vakavia. Tyypillisiä oireita ovat nivelkipu, lihaskipu ja joskus kuume. Niiden alku vaihtelee useista tunneista neljään päivään lääkkeen annostelusta. Oireet kestävät yleensä kahdesta neljään päivään, ja ne häviävät itsestään tai tavallisilla kipulääkkeillä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden, haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Monoferin rauta(III)derisomaltoosin toksisuus on vähäinen. Valmiste on hyvin siedetty ja tahattoman yliannoksen vaara on pieni.

Yliannos voi johtaa varastoraudan kertymiseen ja mahdollisesti hemosideroosiin. Rautamääriä kuvaavien suureiden kuten seerumin ferritiinin seuraaminen voi auttaa huomaamaan raudan kumulaation. Tukitoimina voidaan käyttää kelatoivia aineita.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Rauta, parenteraaliset valmisteet, ATC-koodi: B03AC

Monofer injektioeste on kolloidi, jossa rauta on vahvasti sitoutuneena sferoidaalisissa rauta-hiilihydraattipartikkeleissa.

Monofer sisältää rautaa kompleksissa, joka sallii raudan kontrolloidun ja hitaan siirtymisen rautaa kuljettaviin proteiineihin siten, että vapaan raudan riski on vähäinen.

Jokainen partikkeli koostuu kolmiarvoisten rauta-atomien ja derisomaltoosin muodostamasta matriksista, jonka keskimääräinen molekyylipaino on 1000 Da ja molekyylipainojakauma on kapea, eikä siihen liity lähes lainkaan mono- ja disakkarideja.

INN-nimi: rauta(III)derisomaltoosi (tunnetaan myös nimellä rauta(III)isomaltosidikompleksia).

Kolmiarvoisen raudan kelatoituminen hiilihydraattien kanssa muodostaa ferritiiniä muistuttavan rakenteen, minkä uskotaan olevan suojatekijä vapaan epäorgaanisen kolmiarvoisen raudan toksisuutta vastaan.

Rauta on ionisoitumattomana vesiliukoisena muotona vesiliuoksessa, jonka pH on 5,0–7,0.

Osoitus terapeuttisesta tehosta nähdään muutaman päivän kuluessa Monoferin antamisesta retikulosyyttien määrän lisääntymisenä. Raudan hitaan vapautumisen takia seerumin ferritiini on huipussaan muutamia päiviä Monoferin laskimoon annon jälkeen, ja se palautuu hitaasti lähtötasolle joidenkin viikkojen kuluessa.

Klininen teho

Monofer-valmisteen tehoa on tutkittu eri terapia-alueilla, joilla rautaa täytyy antaa laskimoon raudanpuutteen korjaamiseksi. Pääasialliset tutkimukset on kuvattu jäljempänä.

Raudanpuuteanemia, joka ei liity krooniseen munuaistautiin

Tutkimus P-Monofer-IDA-01 oli avoin, vertaileva, satunnaistettu vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittävä monikeskustutkimus, johon osallistui 511 potilasta, joilla oli raudanpuuteanemia ja jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Monofer-valmistetta tai rautasakkaroosia. 90 % tutkimukseen otetuista potilaista oli naisia. Monofer-valmisteen annostus määräytyi edellä kohdassa 4.2 esitetyn yksinkertaistetun taulukon mukaan, ja rautasakkaroosin annos laskettiin Ganzonin

mukaan ja annettiin 200 mg:n infuusiona. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden Hb:n lisäys oli ≥ 20 g/l lähtötilanteeseen verrattuna milloin tahansa viikkojen 1 ja 5 välillä. Ensisijaisen päätetapahtuman saavuttaneiden potilaiden osuus oli Monofer-ryhmässä suurempi kuin rautasakkaroosia saaneessa ryhmässä (68,5 % vs. 51,6 %) (koko populaation analyysi, $p < 0,0001$).

Tutkimus P-Monofer-IDA-03 oli avoin, vertaileva, satunnaistettu monikeskustutkimus, johon osallistui 1512 potilasta, joilla oli raudanpuuteanemia ja jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 1000 mg Monofer-valmistetta 20 minuutin kestoisena infuusiona (1009 tutkittavaa) tai 200 mg rautasakkaroosia injektioina laskimoon, jolloin injektioita annettiin toistuvasti kumulatiiviseen annokseen 1000 mg saakka (503 tutkittavaa). Tehon toinen ensisijainen päätetapahtuma oli hemoglobiiniarvon muutos lähtötilanteesta viikkoon 8, ja muutos oli Monofer-ryhmässä 24,9 g/l ja rautasakkaroosiryhmässä 24,9 g/l. Rautaisomaltosidihoidon ja rautasakkaroosihoidon arvioitu ero (95 %:n luottamusväli) oli 0,0 g/l (-1,3; 1,3). Koska hoitojen eron 95 %:n luottamusvälin alaraja oli yli -5 g/l, hoitojen pääteltiin olevan vertailukelpoisia (non-inferiority). Toisen ensisijaisen turvallisuutta koskevan päätetapahtuman osalta 989 tutkittavan joukossa todettiin yhteensä 3 hoidon aikana ilmennyttä vakavaa tai vaikea-asteista yliherkkyysoiretta (0,3 %), jotka ratkaisulautakunta arvioi ja vahvisti rautaisomaltosidiryhmässä. 95 %:n luottamusväli oli (0,06 %; 0,88 %), ja koska yläraja oli < 3 %, turvallisuutta koskeva ensisijainen tavoite katsottiin saavutetuksi. Rautasakkaroosiryhmässä 494 tutkittavan joukossa todettiin 2 hoidon aikana ilmennyttä vakavaa tai vaikea-asteista yliherkkyysoiretta (0,4 %), jotka ratkaisulautakunta arvioi ja vahvisti. Riskin eroksi rautaisomaltosidin ja rautasakkaroosin välillä arvioitiin -0,10 % (95 %:n luottamusväli: -0,91; 0,71).

Nefrologia

Dialyysistä riippumaton krooninen munuaissairaus

Tutkimus P-Monofer-CKD-02 oli avoin, vertaileva, satunnaistettu vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittävä monikeskustutkimus, johon osallistui 351 dialyysistä riippumatonta kroonista munuaissairautta sairastavaa tutkittavaa, joilla oli raudanpuute. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Monofer-valmistetta tai suun kautta otettavaa rautasulfaattia määrää, joka vastasi 100 mg:aa alkuaainerautaa suun kautta kahdesti vuorokaudessa (200 mg vuorokaudessa) 8 viikon ajan. Monofer-ryhmän potilaat satunnaistettiin saamaan 1000 mg:n kerta-annos tai 500 mg:n bolusannoksia injektioina. Monofer oli vertailukelpoinen suun kautta otettavan raudan kanssa viikolla 4 ($p < 0,001$), ja sen hemoglobiinipitoisuutta suurentava vaikutus pysyi parempana suun kautta otettuun rautaan verrattuna viikosta 3 tutkimuksen päättymiseen (viikko 8) asti ($p = 0,009$ viikolla 3).

Tutkimus P-Monofer-CKD-04 oli avoin, vertaileva, satunnaistettu monikeskustutkimus, johon osallistui 1538 dialyysistä riippumatonta kroonista munuaissairautta sairastavaa tutkittavaa, joilla oli raudanpuuteanemia ja jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko 1000 mg Monofer-valmistetta 20 minuutin kestoisena infuusiona (1027 tutkittavaa) tai 200 mg rautasakkaroosia injektioina laskimoon, jolloin injektioita annettiin toistuvasti kumulatiiviseen annokseen 1000 mg saakka (511 tutkittavaa). Tehon toinen ensisijainen päätetapahtuma oli hemoglobiiniarvon muutos lähtötilanteesta viikkoon 8, ja muutos oli Monofer-ryhmässä 12,2 g/l ja rautasakkaroosiryhmässä 11,4 g/l. Hoitojen arvioitu ero oli 0,8 g/l (95 %:n luottamusväli: -0,6; 2,3). Koska 95 %:n luottamusvälin alaraja oli yli -5 g/l, hoitojen pääteltiin olevan vertailukelpoisia (non-inferiority). Toisen ensisijaisen turvallisuutta koskevan päätetapahtuman osalta 1019 tutkittavan joukossa todettiin yhteensä 3 hoidon aikana ilmennyttä vakavaa tai vaikea-asteista yliherkkyysoiretta (0,3 %), jotka ratkaisulautakunta arvioi ja vahvisti rautaisomaltosidiryhmässä. 95 %:n luottamusväli oli (0,06 %; 0,86 %), ja koska yläraja oli < 3 %, turvallisuutta koskeva ensisijainen tavoite katsottiin saavutetuksi. Ratkaisulautakunta ei arvioinut ja vahvistanut rautasakkaroosiryhmässä yhtään hoidon aikana ilmennyttä vakavaa tai vaikea-asteista yliherkkyysoiretta. Riskin eroksi rautaisomaltosidin ja rautasakkaroosin välillä arvioitiin 0,29 % (95 %:n luottamusväli: -0,19; 0,77).

Hemodialyysistä riippuvainen krooninen munuaissairaus

Tutkimus P-Monofer-CKD-03 oli avoin, vertaileva, satunnaistettu vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittävä monikeskustutkimus, johon osallistui 351 hemodialyysihoitoa saavaa potilasta, jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Monofer-valmistetta tai rautasakkaroosia. Potilaat

satunnaistettiin saamaan Monofer-valmistetta joko yksi 500 mg:n injektio tai 500 mg jaettuina annoksina tai rautasakkarosia 500 mg jaettuina annoksina. Hoitojen teho oli samankaltainen siten, että potilaista yli 82 %:lla Hb oli tavoitealueella (vertailukelpoisuus $p = 0,01$).

Onkologia

Syöpään liittyvä anemia

Tutkimus P-Monofer-CIA-01 oli avoin, vertaileva, satunnaistettu vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittävä monikeskustutkimus, johon osallistui 350 syöpäpotilasta, joilla oli raudanpuute. Tutkittavat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Monofer-valmistetta tai suun kautta otettavaa rautasulfaattia määrä, joka vastasi 100 mg:aa alkuainerautaa, kahdesti vuorokaudessa (200 mg vuorokaudessa) 12 viikon ajan. Monofer-ryhmän potilaat satunnaistettiin saamaan joko enintään 1000 mg:n kerta-annos laskimoon 15 minuuttia kestävästä infuusiona tai 500 mg:n bolusannoksia 2 minuuttia kestävinä injektioina. Ensisijainen päätetapahtuma oli Hb-pitoisuuden muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 4. Monofer oli vertailukelpoinen suun kautta otettavan raudan kanssa viikolla 4 ($p < 0,001$), ja Monofer-infusioita saaneilla potilailla Hb-vaste alkoi nopeammin.

Gastroenterologia

Tulehduksellinen suolistosairaus

Tutkimus P-Monofer-IBD-01 oli avoin, satunnaistettu, vertaileva, satunnaistettu, vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittävä monikeskustutkimus, johon osallistui 338 tulehduksellista suolistosairautta sairastavaa tutkittavaa, jotka satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Monofer-valmistetta tai suun kautta otettavaa rautasulfaattia määrä, joka vastasi 100 mg:aa alkuainerautaa, kahdesti vuorokaudessa (200 mg vuorokaudessa) 8 viikon ajan. Monofer-ryhmän potilaat satunnaistettiin saamaan joko enintään 1000 mg:n kerta-annos laskimoon 15 minuuttia kestävästä infuusiona tai 500 mg:n bolusannoksia 2 minuuttia kestävinä injektioina. Laskimoon annettavan raudan tarve laskettiin muokatulla Ganzonin kaavalla. Kun tavoite-Hb oli vain 130 g/l, keskimääräinen rauta-annos oli 884 mg alkuainerautaa verrattuna suun kautta otettuun rautasulfaattiin, jonka määrä vastasi 200 mg:aa rautaa kerran päivässä 8 viikon ajan (yhteensä 11 200 mg alkuainerautaa suun kautta). Ensisijainen päätetapahtuma oli Hb-pitoisuuden muutos lähtötilanteeseen verrattuna viikolla 8. Potilaiden sairauden aktiivisuus oli lievä tai kohtalainen. Hb-muutoksen vertailukelpoisuutta ei voitu osoittaa viikolla 8. Monofer-valmisteella havaittu annoksen ja vasteen välinen suhde viittaa siihen, että muokatulla Ganzonin kaavalla laskettu laskimoon annettavan raudan tarve on todellista tarvetta pienempi. Monofer-valmistetta > 1000 mg saaneiden potilaiden Hb-vasteluku (Hb:n suureneminen ≥ 20 g/l) oli 93 %.

Naisten terveys

Synnytyksen jälkeen

Tutkimus P-Monofer-PP-01 oli avoin, vertaileva, satunnaistettu, yhdessä tutkimuskeskuksessa toteutettu tutkimus, johon osallistui 200 tervettä naista, joilla oli synnytyksen jälkeen verenvuotoa yli 700 ml mutta ≤ 1000 ml tai synnytyksen jälkeen verenvuotoa yli 1000 ml ja Hb > 65 g/l > 12 tunnin kuluttua synnytyksestä mitattuna. Naiset satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Monofer-valmistetta 1200 mg:n kerta-annos tai tavanomaista läikehoitoa. Ensisijainen päätetapahtuma oli fyysisen uupumuksen kokonaismuutos 12 viikon aikana synnytyksen jälkeen. Fyysistä uupumista osoittavien pisteiden kokonaismuutos 12 viikon aikana synnytyksen jälkeen oli $-0,97$ ($p = 0,006$) Monofer-valmisteen eduksi.

5.2 Farmakokineetiikka

Monofer sisältää rautaa voimakkaasti sitoutuneessa kompleksissa, joka sallii raudan kontrolloidun ja hitaan siirtymisen rautaa kuljettaviin proteiineihin siten, että vapaan raudan toksisuuden riski on vähäinen. Farmakokineettisissä tutkimuksissa, joissa Monofer-valmistetta annettiin kerta-annoksena 100–1000 mg, injisoidun tai infusoidun raudan puoliintumisaika oli 1–4 vuorokautta. Raudan poistuminen munuaisten kautta oli merkityksetöntä.

Suoneen annon jälkeen rauta-derisomaltoosi siirtyy nopeasti retikuloendoteliaaliseen (RES)

järjestelmään, erityisesti maksassa ja pernassa, mistä rauta vapautuu hitaasti.

Kiertävä rauta poistuu plasmasta retikuloendoteliaalijärjestelmän soluihin, joissa kompleksi pilkkoutuu raudaksi ja derisomaltoosi:ksi. Rauta sitoutuu välittömästi saatavilla oleviin proteiineihin muodostaen hemosideriiniä tai ferritiiniä, jotka ovat raudan fysiologisia varastomuotoja, tai vähemmässä määrin kuljetusmolekyylillä transferriniin. Tämä fysiologisesti säädeltävä rauta siirtyy hemoglobiiniin ja rautavarastoihin, joissa on puutetta raudasta.

Rauta ei poistu helposti elimistöstä ja kumulaatio voi aiheuttaa toksisuutta. Kompleksin koon takia Monofer ei poistu munuaisten kautta. Pieniä määriä rautaa poistuu virtsaan ja ulosteisiin.

Derisomaltoosi metaboloituu tai erittyy.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurina, yli 125 mg rautaa/painokilo kerta-annoksina rautakompleksien on raportoitu olevan teratogeenisiä ja sikiötä tappavia tiineillä eläimillä, joilla ei ole anemiaa. Kliinisessä käytössä suurin suositeltu annos on 20 mg rautaa/painokilo.

Monofer-valmisteella rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa ei havaittu vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen tai urosten lisääntymiskäyttäytymiseen tai spermatogeenisiin parametreihin tutkituilla annostasoilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöä varten)
Kloorivetyhappo (pH:n säätöä varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Pakattujen ampullien kesto aika
3 vuotta

Pakattujen injektio pullojen kesto aika
3 vuotta

Kestoaika säiliön ensimmäisen avaamisen jälkeen (laimentamaton):

Mikrobiologisesti kannalta, paitsi jos avaamistapa estää mikrobiologisen kontaminaation riskin, valmiste tulisi käyttää välittömästi.

Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja -tapa ovat käyttäjän vastuulla.

Steriilillä 0,9 %:lla natriumkloridilla laimennetun liuoksen kesto aika:

Mikrobiologisesti kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Tyyppin I lasiampulli.

Pakkauskoot: 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml

Tyyppin I lasinen injektiopullo, jossa on kumikorkki klooributyylista ja alumiinisuljin.

Pakkauskoot: 1 x 1 ml, 5 x 1 ml, 10 x 1 ml, 5 x 2 ml, 10 x 2 ml, 1 x 5 ml, 2 x 5 ml, 5 x 5 ml, 1 x 10 ml, 2 x 10 ml, 5 x 10 ml

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tarkista injektiopullot/ampullit silmämääräisesti ennen käyttöä sakan tai vioittumisen havaitsemiseksi. Käytä vain ne, joiden sisältämässä liuoksessa ei ole sakkaa ja liuos on homogeeninen.

Monofer on tarkoitettu vain kertakäyttöön ja käyttämätön liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Monoferia saa sekoittaa vain 0,9 %:seen natriumkloridiin. Muita suonensisäisiä laimennusliuoksia ei pidä käyttää. Muita lääkkeitä ei saa lisätä. Katso laimennusohjeet kohdasta 4.2.

Injektiota varten valmistettu liuos tulee tarkistaa ennen käyttöä. Käytä vain kirkkaita liuoksia, joissa ei ole sakkaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

25286

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 21.06.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26.11.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.05.2020