

## VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä 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)isomaltosidikompleksia vastaten 100 mg rautaa  
1 ml injektioampulli sisältää rauta(III)isomaltosidikompleksia vastaten 100 mg rautaa  
2 ml injektioampulli sisältää rauta(III)isomaltosidikompleksia vastaten 200 mg rautaa  
5 ml injektioampulli sisältää rauta(III)isomaltosidikompleksia vastaten 500 mg rautaa  
10 ml injektioampulli sisältää rauta(III)isomaltosidikompleksia 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 laboratoriotuloksiin.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Kumulatiivisen raudan tarpeen laskeminen:

*Raudan korvaaminen raudanpuutteessa:*

Monoferin annos on ilmoitettu mg:nä alkuainerautaa. Raudan tarve ja Monoferin antotiheys tulee määrittää yksilöllisesti kullekin potilaalle. Optimaalinen hemoglobiinin tavoitetaso voi olla erilainen eri potilasryhmillä ja yksittäisillä potilailla. Katso virallisia ohjeita.

Raudanpuutteen anemiaa ei esiinny ennen kuin käytännössä kaikki varastorauta on käytetty.

Rautahoidolla pitäisi tämän vuoksi täydentää sekä hemoglobiinin rautaa että varastorautaa.

Kun kokonaisraudan puute on korjattu, potilaat saattavat tarvita jatkuvaa Monofer-hoitoa, jotta voidaan säilyttää hemoglobiinin tavoitetasot ja muut rautaparametrit pysyvät hyväksytyjen rajojen sisällä.

Kumulatiivinen raudan tarve lasketaan käyttäen joko Ganzonin kaavaa (1) tai alla olevaa taulukkoa (2). Ganzonin kaavaa suositellaan käytettäväksi potilailla, jotka todennäköisesti tarvitsevat yksilöllisesti sovitettua annosta (kuten potilaat joilla on anoreksia nervosa, kakeksia tai ylipainoa,

raskaana olevat naiset tai potilaat, joilla on verenvuodosta johtuva anemia).

Hemoglobiinista käytetään lyhennettä Hb.

1. Ganzonin kaava:

$$\text{Raudan tarve} = \text{ruumiinpaino}^{(A)} \times (\text{tavoite Hb}^{(E)} - \text{todellinen Hb})^{(B)} \times 0.24^{(C)} + \text{rauta varastoja varten}^{(D)}$$

[mg rautaa]                      [kg]                      [g/l]                      [mg rautaa]

- (A) Ylipainoisille potilaille suositellaan käytettäväksi potilaan ihannepainoa ja raskaana oleville naisille painoa ennen raskautta. Ihannepaino voidaan laskea useilla eri tavoilla, esim. laskemalla paino painoindeksin 25 (BMI 25) avulla, toisin sanoen ihannepaino = 25 x (pituus, metriä)<sup>2</sup>
- (B) Hb [mM] muutetaan Hb [g/l]:ksi kertomalla Hb [mM] kertoimella 1,61145
- (C) Kerroin 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000  
0,0034: Hemoglobiinin rautapitoisuus on 0,34 %  
0,07: 70 kg painavan verivolyyymi ≈ 7 % ruumiinpainosta  
1000: Muuntokerroin 1 g/l = 1000 mg/l
- (D) 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.
- (E) Ganzonin kaavassa Hb-tavoiteoletusarvo on 150 g/l (15 g/dl). Erytistapauksissa, esim. raskaus, harkitse alhaisemman hemoglobiinitavoitearvon käyttämistä.

2. Yksinkertaistettu taulukko

Raudan tarve

Hb (g/l)	Potilaat, joiden paino on 50 kg - < 70 kg	Potilaat, joiden paino on ≥ 70 kg
≥ 100	1000 mg	1500 mg
< 100	1500 mg	2000 mg

Hoidon vaikutusta on seurattava verikokein. Kumulatiivisen rauta-annoksen säätäminen voi olla tarpeen Hb-tavoitearvon saavuttamiseksi.

*Raudan korvaaminen veren menetyksen yhteydessä:*

Verta menettäneille potilaille tulisi antaa rautaa määränä, joka vastaa veren menetyksen yhteydessä poistuneen raudan määrää.

- Jos Hb on alentunut: Käytä Ganzonin kaavaa ottaen huomioon, että varastorautaa ei tarvitse korvata:

$$\text{Raudan tarve} = \text{ruumiinpaino} \times (\text{tavoite Hb} - \text{todellinen Hb}) \times 0.24$$

[mg rautaa]                      [kg]                      [g/l]

- Jos menetetyn veren määrä tiedetään: 200 mg Monoferia nostaa hemoglobiinia saman verran kuin 1 yksikkö verta:

$$\text{Korvattavan raudan määrä} = \text{menetettyjen veriyksikköjen määrä} \times 200.$$

[mg rautaa]

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.

#### *Lapset ja nuoret:*

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

#### *Aikuiset ja iäkkäät henkilöt:*

Monofer voidaan antaa joko bolusinjektiona suoneen, infuusiona laskimoon tai suorana injektiona dialyysilaitteen laskimoliittymähaaraan.

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

#### *Suoneen annettava bolusinjektio:*

Monoferia voidaan antaa korkeintaan 500 mg bolusinjektiona suoneen 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.

#### *Infuusio laskimoon:*

kumulatiivinen rauta-annos Monoferia voidaan antaa kertainfuusiona korkeintaan 20 mg rautaa/painokilo tai kerran viikossa annettava infuusiona kunnes raudan kumulatiivinen rauta-annos on annettu.

Jos kumulatiivinen rauta-annos 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.

Korkeintaan 1000 mg annokset on annettava yli 15 minuutin kuluessa.

Yli 1000 mg annokset on annettava 30 minuutin tai pitemmän ajan kuluessa.

Monofer tulisi lisätä korkeintaan 500 ml:aan 0,9 % steriiliä natriumkloridia. Katso kohdat 6.3 ja 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 rutiininomaisten annosten jälkeen.

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–riski-arvion 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. Suun kautta annettava rautalääkitys tulee aloittaa aikaisintaan 5 päivää viimeisen Monofer-injektion jälkeen.

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. Sikiön sydämen hidaslöntisyyttä on todettu harvoin tapauksissa, joissa raskaana oleva nainen on saanut yliherkkyysoireita (ks. kohta 4.8).

#### Imetys

Kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että Monofer-valmisteesta kulkeutuu hyvin vähäinen määrä rautaa ihmisen rintamaitoon. Monofer-valmisteen terapeuttisilla annoksilla ei ole odotettavissa vaikutuksia imettävänä 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 koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn 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 hidaslöntisyyttä.

Kasvojen punoitusta, äkillistä rinta- ja/tai selkäkipua sekä puristavaa tunnetta 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.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeisessä käytössä havaitut haittavaikutukset

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, <math>&lt; 1/1000</math>)</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>		yliherkkyys, myös vaikeat reaktiot	anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot
<b>Hermosto</b>		päänsärky, parestesiat, makuhäiriö, näön hämärtyminen, tajunnanmenetys, huimaus, uupumus	äänihäiriö, kouristuskohtaus, vapina, tajunnantason muutokset

<b>Sydän</b>		takykardia	rytmihäiriöt
<b>Verisuonisto</b>		hypotensio, hypertensio	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		rintakipu, hengenahdistus, bronkospasmi	
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	pahoinvointi	vatsakipu, oksentelu, ylävatsavaivat, ummetus, ripuli	
<b>Iho ja ihonalainen kudος</b>		kutina, nokkosihottuma, ihottuma, punastuminen, hikoilu, dermatiitti	angioedeema
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		hypofosfatemia	
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		selkäkipu, lihaskipu, nivelkipu, lihasspasmit	
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	pistoskohdan reaktiot*	kuume, vilunväristykset/vapina, infektio, paikallinen laskimotulehdusreaktio	huonovointisuus, influenssan kaltaiset oireet**
<b>Tutkimukset</b>		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 nivelkivut, lihaskivut ja joskus kuume. Niiden alkua 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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden, haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Monoferin rauta(III) isomaltosidi 1000:n 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 injektioneste 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 isomaltosidipentametrien muodostamasta matriksista. 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.

#### Kliininen 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 infuusioina. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden Hb:n lisäys oli  $\geq 20$  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,  $p < 0,0001$ ).

#### 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 määrä, joka vastasi 100 mg:aa alkuainerautaa 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).

### *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 rautasakkaroosia 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 oli 93 %.

### Naisten terveys

#### *Synnytyksen jälkeen*

Tutkimus P-Monofer-PP-01 oli avoin, vertaileva, satunnaistettu, vertailukelpoisuutta (non-inferiority) selvittävä yhdessä tutkimuskeskuksessa toteutettu tutkimus, johon osallistui 200 tervettä naista, joilla oli synnytyksen jälkeen verenvuotoa yli 700 ml 48 tunnin kuluessa synnytyksestä. Naiset satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Monofer-valmistetta 1200 mg:n kerta-annos tai tavanomaista lääkehoitoa. 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 merkitykseltöntä.



Suoneen annon jälkeen rauta-isomaltosidi 1000 siirtyy nopeasti retikuloendoteliaaliseen (RES) järjestelmään, erityisesti maksassa ja pernassa, mistä rauta vapautuu hitaasti.

Kiertävä rauta poistuu plasmasta retikuloendoteliaalijärjestelmän soluihin, joissa kompleksi pilkkoutuu raudaksi ja isomaltosidi 1000:ksi. Rauta sitoutuu välittömästi saatavilla oleviin proteiineihin muodostaen hemosideriiniä tai ferritiiniä, jotka ovat raudan fysiologisia varastomuotoja, tai vähemmässä määrin kuljetusmolekyylillä transferriniin. Tämä fysiologisesti säädelty 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.

Isomaltosidi 1000 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)  
Suolahappo (pH:n säätöä varten)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

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

### **6.3 Kesto aika**

Pakattujen ampullien kesto aika  
3 vuotta

Pakattujen injektio pullojen kesto aika  
3 vuotta

Kesto aika 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:

Kemiallinen ja fysikaalinen stabiilius on osoitettu 48 tunnin ajan 30 °C:ssa korkeintaan 1:250

laimennuksissa steriiliin 0,9 % :seen natriumkloridiliuokseen.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi.

#### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyypin 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

Tyypin I lasinen injektiopullo, jossa on kumikorkki klorobutyylistä 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

Uudistamispäivämäärä: 26.11.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.05.2019