

**VALMISTEYHTEENVETO**

## VALMISTEYHTEENVETO

### 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 injektiopullo/ampulli sisältää rauta(III) derisomaltoosi vastaten 100 mg rautaa  
2 ml injektiopullo/ampulli sisältää rauta(III) derisomaltoosi vastaten 200 mg rautaa  
5 ml injektiopullo/ampulli sisältää rauta(III) derisomaltoosi vastaten 500 mg rautaa  
10 ml injektiopullo/ampulli 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 laboratoriotuloksiin.

#### 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 hättävaikeuksien 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

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

- (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)<sup>2</sup>
- (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). Erytyistapauksissa, 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. Stabiiliussyistä vuoksi Monofer-valmistetta ei saa laimentaa rautapitoisuuteen alle 1 mg/ml (ilman rautaderisomaaltoosiliuoksen 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 vaiheita 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-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja yhdestä tutkimuksesta, johon osallistui 100 altistunutta naista. Raskauden aikainen käyttö vaatii ensin huolellisen riski/hyöty-arvion.

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 hidasllyöntisyyttä.

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 vitiaalimerkit 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**

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleinen (<math>\geq 1/100</math>, &lt; <math>1/10</math>)</b>	<b>Melko harvinainen (<math>\geq 1/1\ 000</math>, &lt; <math>1/100</math>)</b>	<b>Harvinainen (<math>\geq 1/10\ 000</math>, &lt; <math>1/1\ 000</math>)</b>	<b>Tuntematon</b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>		yliherkkyys, myös vaikeat	anafylaktoidiset/	

		reaktiot	anafylaktiset reaktiot	
<b>Hermosto</b>		päänsärky, parestesiat, makuhäiriö, näön hämärtyminen, tajunnanmenetys, huimaus, uupumus	äänihäiriö, kouristuskohtaus, vapina, mielentilan muutokset	
<b>Sydän</b>		takykardia	rytmihäiriöt	Kounisin oireyhtymä
<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 kudokset</b>	ihottuma	kutina, nokkosihottuma, punastuminen, hikoilu, dermatiitti	angioedeema	ihon värjäytyminen etäällä antokohdasta
<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/lihasvärinä, infektio, paikallinen laskimotulehdusreaktio, ihon hilseily	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 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](http://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)isomaltoosidikompleksiä).

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,  $p < 0,0001$ ).



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 rautasakkarosia 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 rautasakkarosiryhmässä 24,9 g/l. Rautaisomaltosidihoidon ja rautasakkarosihoidon 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 yliherkkyysoireita (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. Rautasakkarosiryhmässä 494 tutkittavan joukossa todettiin 2 hoidon aikana ilmennyttä vakavaa tai vaikea-asteista yliherkkyysoireita (0,4 %), jotka ratkaisulautakunta arvioi ja vahvisti. Riskin eroksi rautaisomaltosidin ja rautasakkarosin 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 rautasakkarosia 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 rautasakkarosiryhmässä 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 yliherkkyysoireita (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 rautasakkarosiryhmässä yhtään hoidon aikana ilmennyttä vakavaa tai vaikea-asteista yliherkkyysoireita. Riskin eroksi rautaisomaltosidin ja rautasakkarosin 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 rautasakkarosia. 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  $\geq 20$  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  $\leq 1000$  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 lääkettä. 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 sikiöitä tappavia tiineillä eläimillä, joilla ei ole anemioita. 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 kestoika*  
3 vuotta

*Pakattujen injektioipullojen kestoika*  
3 vuotta

*Kestoaika säiliön ensimmäisen avaamisen jälkeen (laimentamaton):*

Mikrobiologisesti kannalta, paitsi jos avaamista 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 kestoika:*

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 pakkauskoiko (pakkauskoiko)**

Tyyppi I lasiampulli.

Pakkauskoiko: 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

Tyyppi I lasinen injektiopullo, jossa on kumikorkki klooributyylistä ja alumiinisuljin.

Pakkauskoiko: 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 pakkauskoikoja 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**

13.07.2022



## **PRODUKTRESUMÉ**

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Monofer 100 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter lösning innehåller 100 mg järn i form av järn(III)derisomaltos.

1 ml injektionsflaska/ampull innehåller 100 mg järn i form av järn(III)derisomaltos  
2 ml injektionsflaska/ampull innehåller 200 mg järn i form av järn(III)derisomaltos  
5 ml injektionsflaska/ampull innehåller 500 mg järn i form av järn(III)derisomaltos  
10 ml injektionsflaska/ampull innehåller 1 000 mg järn i form av järn(III)derisomaltos

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning  
Mörkbrun lösning, ogenomskinlig

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

**Monofer är indicerat för behandling av järnbrist vid följande tillstånd:**

- När perorala järnpreparat är ineffektiva eller inte kan användas
- Vid kliniskt behov av snabb tillförsel av järn

Diagnosen järnbrist måste baseras på tillämpliga laboratorieprover.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Övervaka patienter noga med avseende på tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner under och efter varje administrering av Monofer. Monofer ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat är tillgängliga. Patienten ska observeras med avseende på biverkningar under minst 30 minuter efter varje administrering av Monofer (se avsnitt 4.4).

Varje administrering med intravenöst järn är associerad med en risk för överkänslighetsreaktion. För att minska risken för överkänslighetsreaktioner bör antalet intravenösa järnadministreringar hållas till ett minimum.

Dosering

Dosering av Monofer görs enligt följande steg: [1] beräkning av individens järnbehov och [2] beräkning och administrering av järndosering(ar). Dessa steg kan upprepas efter [3] uppföljning av järnbehandlingens effekt.

### Steg 1: Beräkning av järnbehovet

Järnbehovet kan beräknas antingen enligt Förenklad tabell (i) eller enligt Ganzoni-formeln nedan (ii).

Järnbehovet uttrycks i elementärt järn.

#### i. Förenklad tabell:

Tabell 1. Förenklad tabell

Hb (g/l)	Hb (mmol/l)	Patienter med kroppsvikt <50 kg	Patienter med kroppsvikt 50 kg till <70 kg	Patienter med kroppsvikt ≥70 kg
≥100	≥ 6,2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<100	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg

#### ii. Ganzoni-formeln

Tabell 2. Ganzoni-formeln

$$\text{Järnbehov} = \text{kroppsvikt}^{(A)} \times (\text{mål-Hb}^{(D)} - \text{aktuellt Hb})^{(B)} \times 0,24 + \text{järn i järndepåer}^{(C)}$$

[mg järn]                      [kg]                      [g/l]                      [mg järn]

- (A) Det rekommenderas att patientens ideala kroppsvikt används vid fetma och att vikt före graviditet används för gravida kvinnor. För alla andra patienter används aktuell kroppsvikt. Den ideala kroppsvikten kan beräknas på flera olika sätt, t.ex. med hjälp av BMI (vid BMI 25 blir den ideala kroppsvikten =  $25 \times (\text{kroppslängd i meter})^2$ )
- (B) Hb [mM] ändras till Hb [g/l] genom att multiplicera Hb [mM] med en faktor på 1,61145
- (C) För patienter med vikt > 35 kg är järndepåerna 500 mg eller högre. Järndepåer på 500 mg utgör lägsta behovet för en kvinna med låg kroppsvikt. Vissa riktlinjer föreslår att man räknar med 10–15 mg järn/kg kroppsvikt
- (D) Standard mål-Hb är 150 g/l i Ganzoni-formeln. Vid speciella tillfällen, så som graviditet, kan ett lägre mål-Hb övervägas.

#### iii. Fast järnbehov:

En fast dos på 1000 mg administreras och patienten utvärderas på nytt enligt ”Steg 3: Uppföljning av järnbehandlingens effekt”. För patienter med vikt <50 kg använd Förenklad tabell eller Ganzoni-formeln för beräkning av järnbehovet.

### Steg 2: Beräkning och administrering av den maximala individuella järndoseringen:

Baserat på det uträknade järnbehovet enligt ovan, administreras Monofer med hänsyn tagen till följande:

Den totala dosen per vecka bör inte överstiga 20 mg/kg kroppsvikt.  
Dosen vid varje enskild Monofer-infusion bör inte överstiga 20 mg/kg kroppsvikt.  
Dosen vid varje enskild bolusinjektion av Monofer bör inte överstiga 500 mg järn.

### Steg 3: Uppföljning av järnbehandlingens effekt:

Utvärdering inklusive blodprover bör utföras av vårdpersonal utifrån patientens tillstånd. För att



utvärdera effekten av intravenös järnbehandling bör Hb mätas tidigast 4 veckor efter sista Monofer-administreringen. Detta för att ge tillräckligt med tid för erytropoesen och kroppens nyttjande av tillfört järn. Om patienten behöver ytterligare järnbehandling, bör järnbehovet uträknas på nytt.

#### *Barn och ungdomar:*

Monofer rekommenderas inte till barn och ungdomar <18 år beroende på otillräckliga data avseende säkerhet och effekt.

#### Administreringssätt:

Monofer skall administreras intravenöst genom injektion eller infusion.

Monofer bör inte ges samtidigt med perorala järnpreparat eftersom detta kan minska absorptionen av peroralt järn (se avsnitt 4.5).

#### *Intravenös bolusinjektion:*

Monofer kan ges som en intravenös bolusinjektion på upp till 500 mg högst tre gånger i veckan och med en injektionshastighet av upp till 250 mg järn/minut. Det kan ges utspätt eller spädas med maximalt 20 ml steril 0,9% natriumkloridlösning (9 mg/ml).

Tabell 3. Administrering av intravenös bolusinjektion

Monofer-volym	Motsvarande järndos	Administreringshastighet/ Kortast administreringstid	Frekvens
≤ 5 ml	≤ 500 mg	250 mg järn/minut	1-3 ggr per vecka

#### *Intravenös infusion:*

Järnbehovet kan administreras som en enda Monofer-infusion om högst 20 mg järn/kg kroppsvikt eller som veckovisa infusioner till dess att det önskvärda kumulativa järnbehovet har administrerats.

Om järnbehovet överskrider 20 mg järn/kg kroppsvikt måste dosen delas upp på två administreringar med minst en veckas mellanrum. Det rekommenderas, där det är möjligt, att ge 20 mg/kg kroppsvikt vid den första administrationen. Beroende på klinisk bedömning kan den andra administreringen invänta uppföljande laborietester.

Tabell 4. Administrering av intravenös infusion

Järndos	Kortast administreringstid
≤ 1000 mg	Mer än 15 minuter
> 1000 mg	30 minuter eller längre

Monofer kan ges som utspädd infusion eller spädas med steril 0,9% natriumkloridlösning (9 mg/ml). Av stabilitetsskäl får Monofer inte spädas till mindre än 1 mg järn/ml (exkluderat volymen av järnderisomaltos-lösningen) och aldrig spädas i mer än 500 ml. Se avsnitt 6.6.

#### *Injektion via dialys:*

Monofer kan administreras under en hemodialysbehandling direkt i blodslangen på vensidan av dialysatorn på samma sätt som beskrivs för intravenös bolusinjektion.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, Monofer eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Konstaterad allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnprodukter.
- Anemi som inte orsakas av järnbrist (t.ex. hemolytisk anemi)
- Järnöverbelastning eller rubbning i kroppens användning av järn (t.ex. hemokromatos, hemosideros)
- Dekompenserad leversjukdom

### 4.4 Varningar och försiktighet

Parenteralt administrerade järnpreparat kan ge upphov till överkänslighetsreaktioner inklusive allvarliga och potentiellt dödliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner. Överkänslighetsreaktioner har även rapporterats när tidigare doser av parenterala järnkomplex inte har resulterat i några oönskade effekter. Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har utvecklats till Kounis syndrom (akut allergisk koronar artärspasm som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Risken är större för patienter med konstaterade allergier inklusive läkemedelsallergier, däribland patienter med svår astma, eksem eller andra atopiska allergier i anamnesen. Det finns även en ökad risk för överkänslighetsreaktioner mot parenterala järnkomplex hos patienter med immunologiska eller inflammatoriska tillstånd (t.ex. systemisk lupus erythematosus, reumatoid artrit).

Monofer ska endast administreras när personal som är utbildad i att bedöma och hantera anafylaktiska reaktioner finns tillhands, i en miljö där lokaler och utrustning för återupplivning garanterat finns tillgängliga. Varje patient ska observeras avseende biverkningar under minst 30 minuter efter varje injektion av Monofer. Om överkänslighetsreaktioner eller tecken på intolerans uppkommer under administrering måste behandlingen stoppas omedelbart. Lokaler för hjärt-lungräddning och utrustning för hantering av akuta anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska finnas tillgängliga, inklusive en injicerbar 1:1000 adrenalinslösning. Ytterligare behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider ges efter behov.

Hos patienter med kompenserad leverdysfunktion ska parenteralt järn endast administreras efter noggrann nytta/riskbedömning. Administrering av parenteralt järn ska undvikas hos patienter med leverdysfunktion (alaninaminotransferas och/eller aspartataminotransferas >3 gånger högre än den övre gränsen för normalnivå) där järnöverskott är en förvärrande faktor, särskilt vid porfyria cutanea tarda (PCT). Noggrann övervakning av järnstatus rekommenderas för att undvika järnöverskott.

Parenteralt järn bör användas med försiktighet vid akut eller kronisk infektion.

Monofer bör inte användas hos patienter med pågående bakteriemi.

Hypotensiva reaktioner kan uppträda om den intravenösa injektionen ges för snabbt.

Försiktighet bör vidtas för att undvika paravenöst läckage vid administrering av Monofer. Paravenöst läckage av Monofer kan leda till hudirritation och eventuellt långvarig brun missfärgning vid injektionsstället. Vid paravenöst läckage måste administreringen av Monofer avbrytas omedelbart.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Som med alla parenterala järnpreparat minskar absorptionen av peroralt järn om dessa ges samtidigt.

Stora doser av parenterala järnpreparat (5 ml eller mer) har rapporterats ge brun färg åt serum från

blodprov som tagits fyra timmar efter administrering.

Parenterala järnpreparat kan orsaka falskt förhöjda värden av serumbilirubin och falskt sänkta värden av serumkalcium.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns endast begränsade data från användning av Monofer hos gravida kvinnor tillgängliga från en studie med 100 exponerade gravida kvinnor. En noggrann nytta/risk-bedömning krävs därför före användning under graviditet.

Järnbristanemi som uppträder under den första trimestern kan i många fall behandlas med perorala järnpreparat. Behandling med Monofer ska begränsas till andra och tredje trimestern om nyttan bedöms uppväga den potentiella risken för både modern och fostret.

Fosterbradykardi kan förekomma efter administrering av parenteralt järn. Tillståndet är vanligtvis övergående och är en följd av en överkänslighetsreaktion hos modern. Det ofödda barnet ska övervakas noggrant under intravenös administrering av parenteralt järn till gravida kvinnor.

##### Amning

En klinisk studie visade att överföringen av järn från Monofer till bröstmjolk var mycket låg. Vid terapeutiska doser av Monofer förväntas inga effekter hos det ammade barnet.

##### Fertilitet

Det finns inga data avseende effekten av Monofer på human fertilitet. Fertiliteten påverkades inte av Monofer-behandling i djurstudier (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Inga studier har utförts

#### **4.8 Biverkningar**

I tabellen redovisas de läkemedelsbiverkningar (ADRs) som rapporterats under behandling med Monofer i kliniska studier samt erfarenheter efter marknadsgodkännande.

Akuta allvarliga överkänslighetsreaktioner kan uppträda med parenterala järnpreparat. De uppträder oftast inom de första minuterna av administreringen och kännetecknas i allmänhet av plötsliga andningssvårigheter och/eller kardiovaskulär kollaps, dödsfall har rapporterats. Andra mindre allvarliga manifestationer av omedelbar överkänslighet, så som urtikaria och klåda, kan förekomma. Vid graviditet kan associerad fetal bradykardi uppträda med parenterala järnpreparat.

Fishbane-reaktion, som karakteriseras av blodvallningar i ansiktet, akut bröst- och/eller ryggsmärta samt trånghets känsla ibland tillsammans med dyspné, i samband med intravenös järnbehandling kan förekomma (mindre vanligt). Detta kan likna tidiga symtom på en anafylaktoid/anafylaktisk reaktion. Infusionen skall stoppas och patientens vitala symtom skall bedömas. Symtomen försvinner strax efter att järnadministreringen stoppats. De återkommer vanligtvis inte om administreringen startas igen med en lägre infusionshastighet.

Missfärgning av hud avlägsen från injektionsstället efter behandling med intravenöst järn har också rapporterats efter marknadsgodkännande.

#### **Läkemedelsbiverkningar som observerats under kliniska studier och erfarenheter efter**

**marknadsgodkännande:**

<b>Klassificering av organsystem</b>	<b>Vanliga (<math>\geq 1/100</math> till <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mindre vanliga (<math>\geq 1/1\ 000</math> till <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Sällsynta (<math>\geq 1/10\ 000</math> till <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Okänd</b>
<b>Immunsystemet</b>		Överkänslighet, inklusive allvarliga reaktioner	Anafylaktoida/ anafylaktiska reaktioner	
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>		Huvudvärk, parestesi, dysgeusi, dimsyn, medvetandeförlust, yrsel, trötthet	Dysfoni, krampanfall, skakningar, förändrat mentalt status	
<b>Hjärtat</b>		Takykardi	Arytmi	Kounis syndrom
<b>Blodkärl</b>		Hypotension, hypertension		
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>		Bröstmärta, dyspné, bronkospasm		
<b>Magtarmkanalen</b>	Illamående	Magsmärtor, kräkningar, dyspepsi, förstoppning, diarré		
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Utslag	Pruritus, urtikaria, blodvallningar, svettningar, dermatit	Angioödem	Missfärgning av hud avlägsen från injektionsstället
<b>Metabolism och nutrition</b>		Hypofosfatemi		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>		Ryggsmärta, myalgi, artralgi, muskelspasmer		
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Reaktioner vid injektionsstället*	Pyrexia, frossbrytningar, infektion, lokal flebitisk reaktion, avlagring av hud	Sjukdomskänsla, influensaliknande sjukdom**	
<b>Undersökningar</b>		Ökad halt av hepatiskt enzym		

\* Inkluderar följande, t.ex. erytem, svullnad, brännande känsla, smärta, blåmärke, missfärgning, utgjutning, extravasering, irritation samt reaktion vid injektionsstället.

\*\* Influensaliknande sjukdom som kan uppstå inom några timmar upp till flera dagar efter injektion.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Det kan också förekomma fördröjda reaktioner med parenterala järnpreparat som kan vara allvarliga. De karakteriseras av artralgi, myalgi och ibland feber. De kan uppstå inom några timmar upp till flera dagar efter administrering. Symptomen varar vanligtvis i två till fyra dagar och försvinner spontant eller efter användning av vanliga analgetika.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

I Finland:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

I Sverige:

Läkemedelsverket, Box 26, 751 03 Uppsala.

[www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## **4.9 Överdoser**

Järn(III)derisomaltos i Monofer har låg toxicitet. Preparatet är väl tolererat och risken för oavsiktlig överdosering är minimal.

Överdoser kan orsaka järnupplagring i järndepåerna, vilket kan leda till hemosideros. Övervakning av järnparametrar såsom serumferritin kan bidra till upptäckt av järnupplagring. Järnkelerande medel kan användas för behandling av överdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Järn, parenterala preparat, ATC-kod: B03AC

Monofer injektionsvätska, lösning, är en kolloid med starkt bundet järn i sfäroida järnkolhydratpartiklar.

Monofer-formuleringen innehåller järn i ett komplex som möjliggör en kontrollerad och långsam frisättning av biotillgängligt järn till järnbindande proteiner med en liten risk för fritt järn.

Varje partikel består av ett matrix av järn(III)atomer och derisomaltos med en genomsnittlig molekylvikt av 1000 Da och liten molekylviktsfördelning som är nästan helt fri från mono- och disackarider. INN-namn: järn(III)derisomaltos (även känd som järn(III)isomaltosid 1000).

Kelering av järn(III) med kolhydrat ger partiklarna en struktur som liknar ferritin vilken antas skydda mot toxiciteten hos obundet oorganiskt järn(III).

Järnet är tillgängligt i en icke-jonisk vattenlöslig form i en vattenlösning med pH-värde 5–7.

Bevis på behandlingsvar i form av en ökning av antalet retikulocyter kan ses några dagar efter administrering av Monofer. På grund av den långsamma frisättningen av biotillgängligt järn når serumferritin sin högsta nivå inom några dagar efter en intravenös dos Monofer och återgår därefter långsamt till baseline efter några veckor.

## Klinisk effekt

Monofers effekt har studerats i olika terapeutiska områden där intravenöst järn är nödvändigt för att korrigera järnbrist. De viktigaste studierna beskrivs mer detaljerat nedan.

### Järnbristanemi utanför kronisk njursjukdom

P-Monofer-IDA-01-studien var en öppen, jämförande, randomiserad, multicenter, non-inferiority studie som genomfördes på 511 patienter med järnbristanemi randomiserade 2:1 till antingen Monofer eller järnsackaros. 90 % av de inkluderade patienterna var kvinnor. Monofer doserades efter den förenklade tabellen som beskrivs i avsnitt 4.2 och dosen för järnsackaros beräknades enligt Ganzoni-formeln och administrerades som 200 mg infusioner. Primär endpoint var andelen patienter med en Hb-ökning på  $\geq 2$  g/dl från baseline till någon gång mellan vecka 1 och 5. En högre andel patienter som behandlades med Monofer uppnådde primär endpoint jämfört med patienter som behandlades med järnsackaros, 68,5% vs 51,6% (FAS,  $p < 0,0001$ ).

P-Monofer-IDA-03-studien var en öppen, jämförande, randomiserad, multicenterstudie som genomfördes på 1512 patienter med järnbristanemi randomiserade 2:1 till Monofer 1000 mg infusion administrerad under 20 minuter (1009 patienter) eller järnsackaros 200 mg administrerad som upprepade intravenösa injektioner 200 mg till en kumulativ dos av 1000 mg (503 patienter). Co-primär effekt-endpoint, förändring i Hb från baseline till vecka 8, var 2,49 g/dl i Monofer-gruppen och 2,49 g/dl i järnsackaros-gruppen. Beräknad effektskillnad [95 % CI] mellan järnisomaltosid och järnsackaros var 0,00 g/dl [-0,13;0,13]. Då den lägre gränsen av 95% CI för effektskillnad var över -0,5 g/dl, visade studien non-inferiority. För co-primär säkerhets-endpoint, blev totalt 3 behandlingskrävande allvarliga eller svåra överkänslighetsreaktioner hos 989 patienter (0,3%) adjudicerade och bekräftade av adjudiceringskommittén i järnisomaltosid-gruppen. 95% CI var [0,06 %;0,88 %] och då den övre gränsen var  $< 3\%$  uppnåddes primär säkerhets-endpoint. I järnsackarosgruppen blev 2 behandlingskrävande allvarliga eller svåra överkänslighetsreaktioner hos 494 (0,4%) adjudicerade och bekräftade av adjudiceringskommittén. Skillnaden i risk mellan järnisomaltosid och järnsackaros var beräknad till -0,10% [95% CI: -0,91;0,71].

## Nefrologi

### *Icke-dialysberoende kronisk njursjukdom*

P-Monofer-CKD-02-studien var en öppen, jämförande, randomiserad, multicenter, non-inferiority studie som genomfördes på 351 patienter med järnbrist och icke-dialysberoende kronisk njursjukdom (CKD). Patienterna randomiserades 2:1 till antingen Monofer eller oralt järnsulfat administrerat som 100 mg elementärt oralt järn två gånger per dag (200 mg dagligen) under 8 veckor. Patienterna som behandlades med Monofer randomiserades till singelinfusion på 1000 mg eller till bolusinjektioner på 500 mg. Monofer visade non-inferioritet till oralt järn vid vecka 4 ( $p < 0,001$ ) samt bibehöll även en överlägsen ökning av Hb jämfört med oralt järn från vecka 3 till slutet av studien vid vecka 8 ( $p = 0,009$  vid vecka 3).

P-Monofer-CKD-04-studien var en öppen, jämförande, randomiserad, multicenterstudie som genomfördes på 1538 icke dialysberoende patienter med kronisk njursjukdom och järnbristanemi, vilka randomiserades 2:1 till antingen Monofer 1000 mg infusion given under 20 minuter (1027 patienter) eller järnsackaros 200 mg administrerad som upprepade intravenösa injektioner till en kumulativ dos av 1000 mg (511 patienter). Co-primär effekt-endpoint, förändring av Hb från baseline till vecka 8, var 1,22 g/dl i Monofer-gruppen respektive 1,14 g/dl i järnsackaros-gruppen. Beräknad effektskillnad var 0,08 g/dl [95% CI: -0,06;0,23]. Då den lägre gränsen av 95% CI för effektskillnad var över -0,5 g/dl, visade studien non-inferiority. För co-primär säkerhets-endpoint, blev totalt 3 behandlingskrävande svåra eller allvarliga överkänslighetsreaktioner hos 1019 patienter (0,3%) adjudicerade och bekräftade av adjudiceringskommittén i järnisomaltosid-gruppen. 95% CI var [0,06 %;0,86 %] och då den övre gränsen var  $< 3\%$  uppnåddes primära säkerhets-endpoint. Inga behandlingskrävande svåra eller allvarliga överkänslighetsreaktioner adjudicerades och bekräftades av adjudiceringskommittén i järnsackarosgruppen. Skillnaden i risk mellan järnisomaltosid och

järnsackaros var beräknad till -0,29% [95% CI: -0,19;0,77].

#### *Hemodialysberoende kronisk njursjukdom*

P-Monofer-CKD-03-studien var en öppen, jämförande, randomiserad, multicenter, non-inferiority studie som genomfördes på 351 hemodialyspatienter randomiserade 2:1 till antingen Monofer eller järnsackaros. Patienterna randomiserades till antingen singelinjektion 500 mg Monofer alternativt 500 mg Monofer i uppdelade doser eller till 500 mg järnsackaros i uppdelade doser. Båda behandlingarna visade liknande effekt där mer än 82 % av patienterna uppnådde Hb inom målområdet (non-inferiority,  $p=0,01$ ).

#### Onkologi

##### *Cancerrelaterad anemi*

P-Monofer-CIA-01-studien var en öppen, jämförande, randomiserad, multicenter, non-inferiority studie som genomfördes på 350 cancerpatienter med anemi randomiserade 2:1 till antingen Monofer eller oralt järnsulfat administrerat som 100 mg elementärt oralt järn två gånger per dag (200 mg dagligen) under 12 veckor. Patienterna i Monofer-gruppen randomiserades till antingen en singelinfusion på max 1000 mg under 15 min eller bolusinjektioner på 500 mg under 2 min. Primär endpoint var förändring av Hb-koncentration från baseline till vecka 4. Monofer visade non-inferioritet jämfört med oralt järn vid vecka 4 ( $p<0,001$ ) samt så observerades ett snabbare påslag av Hb-respons med Monofer-infusioner.

#### Gastroenterologi

##### *Inflammatorisk tarmsjukdom*

P-Monofer-IBD-01-studien var en öppen, jämförande, randomiserad, multicenter, non-inferiority studie som genomfördes på 338 patienter med inflammatorisk tarmsjukdom (IBD) randomiserade 2:1 till antingen Monofer eller oralt järnsulfat administrerat som 100 mg elementärt oralt järn två gånger per dag (200 mg dagligen) i 8 veckor. Patienterna i Monofer-gruppen randomiserades till antingen en singelinfusion på max 1000 mg under 15 min eller bolusinjektioner på 500 mg under 2 min. En modifierad Ganzoni-formel användes för att beräkna behovet av intravenöst järn med ett mål-Hb på endast 13 g/dl, vilket resulterade i en genomsnittlig järndos på 884 mg elementärt järn jämfört med oralt järn administrerat som 200 mg oralt järnsulfat per dag i 8 veckor (totalt 11 200 mg elementärt oralt järn). Primär endpoint var förändring av Hb-koncentration från baseline till vecka 8. Patienterna hade mild till måttlig sjukdomsaktivitet. Non-inferioritet av Hb-förändringar fram till vecka 8 kunde inte påvisas. Dos-responsförhållandet som observerades med Monofer antyder att det verkliga järnbehovet av intravenöst järn underskattades av den modifierade Ganzoni-formeln. Responsgraden för Hb (Hb-ökning  $\geq 2$  g/dl) var 93 % för patienter som fick Monofer-doser  $>1000$  mg.

#### Kvinnors hälsa

##### *Postpartum*

P-Monofer-PP-01-studien var en öppen, jämförande, randomiserad, singelcenterstudie som genomfördes på 200 friska gravida kvinnor med en postpartumblödning på över 700 ml och  $\leq 1000$  ml eller postpartumblödning  $>1000$  ml samt Hb  $>6,5$  g/dl uppmätt  $>12$  timmar efter förlossning. Kvinnorna randomiserades 1:1 till antingen en singeldos Monofer på 1200 mg eller standardsjukvård. Primär endpoint var den totala förändringen i fysisk trötthet inom 12 veckor postpartum. Skillnaden i total förändring i fysisk trötthet inom 12 veckor postpartum var -0,97 ( $p=0,006$ ) till Monofers fördel.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

Monofers formulering innehåller järn som är starkt bundet till komplexet vilket möjliggör långsam och kontrollerad frisättning av biologiskt tillgängligt järn till järnbindande proteiner med liten risk för toxicitet orsakat av fritt järn. Efter administrering av Monofer-doser på 100 till 1000 mg järn i farmakokinetiska studier, eliminerades det injicerade eller infunderade järnet från plasman med en halveringstid på 1 till 4 dagar. Den renala elimineringen av järn var försumbar.

Efter intravenös administrering tas järn(III)derisomaltos snabbt upp av cellerna i det

retikuloendoteliala systemet (RES), speciellt i levern och mjälten varifrån järnet långsamt frigörs.

Cirkulerande järn elimineras ur plasma av cellerna i det retikuloendoteliala systemet som sönderdelar komplexet i järn och derisomaltos. Järnet binds omedelbart till tillgängliga proteiner och bildar därmed hemosiderin eller ferritin, vilka är de fysiologiska formerna av järn som lagras i kroppen, samt binds i mindre omfattning till transportmolekylen transferrin. Denna järnform som regleras fysiologiskt fyller på hemoglobin och uttömda järndepåer.

Järn elimineras inte så lätt från kroppen och järnupplagring kan vara toxisk. På grund av komplexets storlek elimineras Monofer inte via njurarna. Små mängder järn elimineras via urin och avföring.

Derisomaltos metaboliseras eller utsöndras.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Järnkomplex har rapporterats vara teratogena och embryocidala hos icke-anemiska dräktiga djur vid höga engångsdoser över 125 mg järn/kg kroppsvikt. Den högsta rekommenderade dosen vid klinisk användning är 20 mg järn/kg kroppsvikt.

I en fertilitetsstudie på råttor hittades ingen påverkan på kvinnlig fertilitet eller den manliga reproduktionen eller på spermatogena parametrar vid testade dosnivåer med Monofer.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vatten för injektionsvätskor  
Natriumhydroxid (pH-reglerare)  
Saltsyra (pH-reglerare)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns under avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

*Hållbarhet för ampuller i oöppnad förpackning*  
3 år

*Hållbarhet för injektionsflaskor i oöppnad förpackning*  
3 år

*Hållbarhet i öppnad förpackning (outspätt)*

Ur mikrobiologisk synpunkt skall produkten användas omedelbart såvida inte öppningssättet utesluter risken för mikrobiologisk kontaminering.

Om produkten inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsvillkoren användarens ansvar.

*Hållbarhetstid efter spädning med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml*

Ur mikrobiologisk synpunkt skall produkten användas omedelbart.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**



Inga särskilda förvaringsanvisningar.

För förvaringsanvisningar för färdigberedd och utspädd produkt, se avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Ampull av typ 1-glas.

Förpackningsstorlekar:

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

Injektionsflaska av typ 1-glas med gummipropp av klorbutyl och aluminiumkapsyl.

Förpackningsstorlekar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Kontrollera före användning att det inte finns fällning i injektionsflaskorna/ampullerna och att de inte är skadade. Använd endast injektionsflaskor/ampuller där lösningen är homogen och utan fällning.

Monofer är endast avsedd för engångsadministrering. Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Monofer får endast blandas med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml. Inga andra intravenösa spädninglösningar eller läkemedel får användas. För anvisningar om spädning, se avsnitt 4.2.

Rekonstituerad injektionslösning skall kontrolleras visuellt före användning. Använd endast lösning utan fällning.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Pharmacosmos A/S  
Roervangsvej 30  
DK-4300 Holbaek  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

27791

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännandet: 22 januari 2010

Förnyat godkännande: 26 november 2014

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

13.07.2022