

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Monofer, 100 mg/ml süste-/infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ml lahust sisaldab 100 mg rauda raud(III)derisomaltoosina.

1 ml viaal/ampull sisaldab 100 mg rauda raud(III)derisomaltoosina.

2 ml viaal/ampull sisaldab 200 mg rauda raud(III)derisomaltoosina.

5 ml viaal/ampull sisaldab 500 mg rauda raud(III)derisomaltoosina.

10 ml viaal/ampull sisaldab 1000 mg rauda raud(III)derisomaltoosina.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahus.

Tumepruun läbipaistmatu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rauapuuduse ravi järgmiste seisundite korral:

- kui suukaudsed rauapreparaadid on ebaefektiivsed või neid ei saa kasutada.
- kui kliiniliselt on vaja kiiresti rauda manustada.

Rauapuuduse diagnoos peab põhinema vastavate laborianalüüside tulemustel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes Monofer'i iga manustamise ajal ja pärast manustamist.

Monofer'i tohib manustada vaid juhul, kui käepärast on elustamisvahendid ning läheduses anafülaktoidsete reaktsioonide hindamise ning elustamise väljaõppega personal. Patsienti tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes vähemalt 30 minutit pärast igakordset Monofer'i süstimist (vt lõik 4.4).

Raua iga intravenoosne manustamine on seotud ülitundlikkusreaktsiooni tekkeriskiga. Seetõttu tuleb riski minimeerimiseks vähendada üksikute intravenoossete manustamiskordade arvu miinimumini.

Annustamine

Monofer'i annustamine toimub järk-järgult: [1] individuaalse rauavajaduse kindlaksmääramine ja [2] rauaannus(t)e arvutamine ja manustamine. Neid etappe saab korrata pärast [3] rauajärgse küllastumise hindamist.

1. samm: rauavajaduse määramine:

Rauavajaduse saab kindlaks määrata kas lihtsustatud tabeli (i) või Ganzoni valemi (ii) abil.

Rauavajadust väljendatakse elementaarses rauas (mg-des).

i. Lihtsustatud tabel:

Tabel 1. Lihtsustatud tabel

Hb (g/dl)	Hb (mmol/l)	Patsiendid kehakaaluga <50 kg	Patsiendid kehakaaluga 50 kg kuni <70 kg	Patsiendid kehakaaluga ≥70 kg
≥10	≥6.2	500 mg	1000 mg	1500 mg
<10	<6.2	500 mg	1500 mg	2000 mg

ii. Ganzoni valem:

Tabel 2. Ganzoni valem

$$\text{Rauavajadus [mg rauda]} = \frac{\text{Kehakaal}^{(A)} \times (\text{Soovitav Hb}^{(D)} - \text{Tegelik Hb})^{(B)} \times 2.4 + \text{Raud rauavarude jaoks}^{(C)}}{[\text{kg}] \quad [\text{g/dl}] \quad [\text{mg rauda}]}$$

- (A) Soovitav on kasutada patsiendi ideaalset kehakaalu ülekaaluliste patsientide puhul või raseduseelset kehakaalu rasedate naiste puhul. Kõigil teistel patsientidel kasutada tegelikku kehakaalu. Ideaalse kehakaalu saab arvutada mitmel moel, nt arvutus kehakaalu ja KMI 25 abil, st ideaalne kehakaal = 25* (pikkus m)²
- (B) Et teisendada väärtus Hb [mmol] väärtuseks Hb [g/dl], peab Hb [mmol] korrutama teguriga 1,61145
- (C) Isikul, kelle kehakaal on üle 35 kg, on rauavarud 500 mg või üle selle. Väiksematel naistel on tavaliselt rauavarude alumiseks piiriks 500 mg. Mõned ravijuhised soovivad kasutada 10...15 mg rauda kehakaalu kg kohta
- (D) Hb vaikumisi soovväärtus on Ganzoni valemis 15 g/dl. Erijuhtudel, näiteks raseduse korral, võiks kaaluda hemoglobiini madalama soovväärtuse kasutamist.

iii. Fikseeritud rauavajadus:

Manustatakse fikseeritud annus 1000 mg ja patsienti hinnatakse uuesti rauavajaduse määramiseks vastavalt 3. etapile: rauajärgse küllastumise hindamine. Alla 50 kg kaaluvate patsientide rauavajaduse arvutamiseks kasutada lihtsustatud tabelit või Ganzoni valemit.

2. samm: raua maksimaals(et)e üksikannus(t)e arvutamine ja manustamine:

Eelnevalt kindlaksmääratud rauavajaduse põhjal tuleb manustada Monofer'i sobiv(ad) annus(ed), võttes arvesse järgmist:

- Koguannus nädalas ei tohi ületada 20 mg rauda kehakaalu kg kohta.
- Üks Monofer'i infusioon ei tohi ületada 20 mg rauda kehakaalu kg kohta.
- Üks Monofer'i boolussüst ei tohi ületada 500 mg rauda.

3. samm: rauajärgse küllastumise hindamine:

Arst peaks tegema taashindamise, sealhulgas vereanalüüsid, lähtudes konkreetse patsiendi seisundist. Intravenoosse rauaravi toime hindamiseks tuleb Hb taset uuesti hinnata mitte varem kui 4 nädalat pärast Monofer'i viimast manustamist, et anda erütropoesile ja raua ärakasutamisele piisavalt aega. Juhul kui patsient vajab edasist rauavarude täiendamist, tuleb rauavajadus ümber arvutada.

Lapsed ja noorukid:

Monofer ei ole lastele ja alla 18-aastastele noorukitele soovitatav, kuna ohutuse ja efektiivsuse andmed on piiratud.

Manustamisviis

Monofer'i tuleb manustada intravenoosselt, kas süstimise või infusiooni teel.

Monofer'i ei tohi manustada samaaegselt suukaudsete rauapreparaatidega, kuna suukaudse raua imendumine võib väheneda (vt lõik 4.5).

Intravenoosne boolussüste:

Monofer'i võib manustada intravenoosete boolussüstetena kuni 500 mg kolm korda nädalas manustamiskiirusega kuni 250 mg rauda minutis. Seda võib manustada lahjendamata või lahjendada maksimaalselt 20 ml steriilse 0,9% naatriumkloriidi lahusega.

Tabel 3. intravenoosse boolussüsti manustamiskiirused

Monofer'i kogus	Ekvivalentne rauaannus	Manustamiskiirus/ Minimaalne manustamisaeg	Sagedus
≤5 ml	≤500 mg	250 mg rauda/minutis	1...3 korda nädalas

Intravenoosne infusioon:

Vajaminev raua annus manustatakse Monofer'i ühekordse infusiooniga annuses kuni 20 mg rauda kehakaalu kg kohta või iganädalase infusioonina kuni kumulatiivne rauavajadus on manustatud.

Kui rauavajadus ületab 20 mg rauda kehakaalu kg kohta, tuleb annus poolitada kahe manustamiskorra vahel intervalliga vähemalt üks nädal. Esimesel manustamisel soovitatakse kui vähegi võimalik manustada 20 mg rauda kehakaalu kg kohta. Sõltuvalt kliinilisest otsusest peaks teise manustamise korral ära ootama laboratoorsete testide tulemused.

Tabel 4. intravenoosse infusiooni manustamiskiirused

Raua annus	Minimaalne manustamise aeg
≤1000 mg	Üle 15 minuti
>1000 mg	30 minutit või kauem

Monofer tuleb infundeerida lahjendamata kujul või lahjendatuna steriilses 0,9% naatriumkloriidi lahuses. Stabiilsuse tagamiseks ei tohi Monofer'i lahjendada kontsentratsioonini, mis on väiksem kui 1 mg rauda/ml (arvestamata raud(III) derisomaltoosi lahuse mahtu), ega lahjendada kunagi rohkem kui 500 ml-ni. Vt lõik 6.6.

Süstimine dialüüsiaparaati:

Monofer'i võib manustada hemodialüüsi seansi ajal otse dialüüsiaparaadi venoossesse voolikusse samal viisil kui kirjeldatud intravenoosse boolussüste korral.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeaine, Monofer'i või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Teadaolev tõsine ülitundlikkus teiste parenteraalsete rauapreparaatide suhtes.

- Mitte-rauapuudusaneemia (nt hemolüütiline aneemia).
- Raua ülekoormus või raua ainevahetushäired (nt hemokromatoos, hemosideroos).
- Dekompenseeritud maksahaigus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Parenteraalselt manustatud rauapreparaadid võivad põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas tõsiseid ja potentsiaalselt fataalseid anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on samuti teatatud pärast eelnevaid ilma reaktsioonideta kulgenud parenteraalsete rauaühendite manustamisi. Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, mis on progresseerunud Kounise sündroomiks (äge allergiline koronaararteri spasm, mis võib põhjustada müokardiinfarkti, vt lõik 4.8).

Risk on suurem patsientidel, kellel teadaolevalt esineb allergiaid, sealhulgas ravimiallergiaid, sealhulgas patsientidel, kellel on anamneesis raske astma, ekseem või teised atoopilised allergiad. Samuti on parenteraalsete rauaühendite suhtes ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk kõrgem patsientidel, kellel on immuunsüsteemi häired või põletikulised sesundid (nt süsteemne erütematoosne luupus, reumatoidartriit).

Monofer'i tohib manustada vaid juhul, kui käepärast on elustamisvahendid ning läheduses anafülaktoidsete reaktsioonide hindamise ning elustamise väljaõppega personal. Iga patsienti tuleb jälgida kõrvaltoimete suhtes vähemalt 30 minutit pärast igakordset Monofer'i süstimist. Kui manustamise ajal ilmnevad ülitundlikkusreaktsioonid või talumatuse nähud, tuleb ravi koheselt peatada. Olemas peavad olema kardiorespiratoorsed elustamisvahendid ja ning varustus ägeda anafülaktilise/anafülaktoidse reaktsiooni raviks, nende seas ka süstitav adrenaliini lahus 1:1000. Vajadusel tuleb lisaravina anda antihistamiinikume ja/või kortikosteroide.

Kompenseeritud maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb parenteraalset rauda manustada ainult pärast hoolikat riski/kasu suhte hindamist. Parenteraalse raua manustamist tuleb vältida maksafunktsiooni häirega patsientidel (alaniinaminotransferaas ja/või aspartaataminotransferaas > 3 korda üle normi), mille korral on raua kuhjumine eriti nahahilisporfüüriat (*Porphyria Cutanea Tarda*, PCT) esilekutsuv faktor. Raua kuhjumise vältimiseks on soovitatav rauadepoode hoolikas jälgimine.

Parenteraalset rauda tuleb kasutada ettevaatusega ägeda või kroonilise infektsiooni korral.

Monofer'i ei tohi kasutada olemasoleva baktereemiaga patsientidel.

Kui intravenoosne manustamine toimub liiga kiiresti, võib esineda hüpotensiooni episoode.

Monofer'i manustamisel tuleb rakendada ettevaatust, vältimaks ravimi paravenoosset lekkimist. Monofer'i paravenoosne lekkimine süstekohal võib põhjustada nahaärritust ja süstekoha pruunikat värvust, mis võib püsida pikka aega. Paravenoosse lekke korral tuleb Monofer'i manustamine koheselt katkestada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Nagu kõigi parenteraalsete rauapreparaatidega, väheneb samaaegse kasutamise korral suukaudse raua imendumine.

On teatatud, et parenteraalse raua suured annused (5 ml või rohkem) annavad neli tundi pärast manustamist vereseerumi proovile pruuni värvuse.

Parenteraalne raud võib põhjustada seerumi bilirubiini väärtuse ekslikku suurenemist ja seerumi kaltsiumi väärtuse ekslikku vähenemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Puuduvad adekvaatsed ja hästikontrollitud uuringud Monofer'i kasutamise kohta rasedatel naistel. Seetõttu on nõutav hoolikas riski/kasu hindamine enne Monofer'i kasutamist raseduse ajal ning seda ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole tingimata hädavajalik.

Raseduse esimesel trimestril tekkinud rauapuudusaneemiat võib enamikel juhtudel ravida suu kaudu manustatava rauaga. Ravi Monofer'iga peaks piirduma raseduse teise ja kolmanda trimestriga, kui kasu on hinnatud suuremaks potentsiaalsest riskist nii emale kui lootele.

Parenteraalsete rauapreparaatide manustamisel võib tekkida loote bradükardia. Tavaliselt see möödub ja on ema ülitundlikkusreaktsiooni tagajärg. Parenteraalsete rauapreparaatide intravenoosse manustamise ajal rasedale tuleb loodet hoolikalt jälgida.

Imetamine

Kliiniline uuring näitas, et Monofer'is oleva raua imendumine inimese rinnapiima oli väga väike. Monofer'i terapeutiliste annuse puhul ei eeldata toimeid imetatavale vastsündinule/imikule.

Fertiilsus

Puuduvad andmed Monofer'i toime kohta inimese fertiilsusele. Loomkatsetes ravi Monofer'iga fertiilsust ei mõjutanud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravimi toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud.

4.8 Kõrvaltoimed

Tabelis on toodud kõrvaltoimed, millest teatati Monofer'i kliiniliste uuringute ja turuletulekujärgse kogemuse käigus.

Parenteraalsete rauapreparaatide manustamisel võivad ilmnedakuutsed rasked ülitundlikkusreaktsioonid. Need tekivad tavaliselt esimeste manustamisminutitega ja neid iseloomustab üldiselt ootamatult tekkiv hingamisraskus ja/või kardiovaskulaarne kollaps, teatatud on surmajuhtumitest. Ilmneda võivad ka teised, vähem rasked vahetu ülitundlikkuse ilmingud, nt urtikaaria ja sügelus. Raseduse ajal võib parenteraalsete rauapreparaatidega kaasneda loote bradükardia.

Intravenoosse rauapreparaadi manustamisel võib esineda (esinemissagedus aeg-ajalt) Fishbane'i reaktsiooni, mida iseloomustab näo õhetus, äge valu rinnus ja/või seljas ning pigistustunne, millega võib mõnikord kaasneda düspnoe. See võib imiteerida anafülaktoidse/anafülaktilise reaktsiooni varaseid sümptomeid. Infusioon tuleb peatada ja hinnata patsiendi elulisi parameetreid. Need sümptomid kaovad varsti pärast rauapreparaadi manustamise lõpetamist. Tavaliselt need sümptomid ei ilmne uuesti, kui manustamist jätkatakse väiksema infusioonikiirusega.

Pärast raua intravenooset manustamist on turuletulekujärgselt teatatud ka naha perifeerses värvimuutusest.

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemuse käigus täheldatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)	Harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$)	Teadmata
----------------------------	---	--	---	-----------------

Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus, sh rasked reaktsioonid	Anafülaktoidsed/ anafülaktilised reaktsioonid	
Närvisüsteemi häired		Peavalu, paresteesia, düsgeusia, ähmane nägemine, teadvuse kaotus, pearinglus, väsimus	Düsfoonia, krambihood, treemor, vaimse seisundi muutused	
Südame häired		Tahhükardia	Arütmia	Kounise sündroom
Vaskulaarsed häired		Hüpotensioon, hüpertensioon		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		Valu rinnus, düspnoe, bronhospasm		
Seedetrakti häired	Iiveldus	Kõhuvalu, oksendamine, düspepsia, kõhukinnisus, kõhulahtisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve	Pruritus, urtikaaria, nahaõhetus, higistamine, dermatiit	Angioödeem	Naha perifeerne värvimuutus
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüpopofateemia		
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu, lihasvalu, liigesevalu, lihaskrambid		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Süstekoha reaktsioonid*	Palavik, külmavärinad/värisemine, infektsioon, lokaalne flebiit, naha koorumine	Halb enesetunne, gripilaadne haigus**	
Uuringud		Maksaensüümide taseme suurenemine		

* Sisaldab järgmisi eelistatud termineid, nt süstekoha erüteem, süstekoha turse, põletustunne süstekohal, valu süstekohal, verevalum süstekohal, süstekoha värvuse muutus, extravasatsioon süstekohal, süstekoha ärritus, süstekoha reaktsioon.

** Gripilaadne haigus, mis võib avalduda paari tunni kuni mitme päeva möödudes pärast ravimi kasutamist.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Parenteraalsete rauapreparaatide manustamisega võivad ilmned ka hilinenud reaktsioonid, mis võivad olla rasked. Neid iseloomustavad liigesevalu, lihasvalu ja mõnikord palavik. Avaldumine varieerub mõnest tunnist kuni nelja päevani pärast manustamist. Sümptomid kestavad tavaliselt kaks kuni neli päeva ja kaovad iseenesest või tavaliste valuvaigistite manustamise järgselt.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Monofer'is sisalduv raud(III) derisomaltooskompleksi toksilisus on madal. Ravim on hästi talutav ja risk juhulikuks üleannustamiseks on minimaalne.

Üleannustamine võib esile kutsuda raua kuhjumist depoodesse, mis põhjustab lõpuks hemosideroosi. Raua parameetrite, nagu seerumi ferritiini jälgimine võimaldab hinnata raua akumulereerumist. Võib kasutada toetavaid meetmeid nagu kelaativad preparaadid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: parenteraalsed raua preparaadid, ATC-kood: B03AC

Monofer süstelahus on sfääriliste raud-karbohüdraadi osakestena rauaga tugevalt seotud kolloid.

Monofer'i ravimvorm sisaldab rauakompleksi, mis tagab bioomastatava raua aeglase ja kontrollitud vabanemise rauda siduvateks valkudeks, samas on vaba raua tekkerisk väike.

Iga osake koosneb raud(III) aatomite maatriksist ja derisomaltoosist, keskmise molekulmassiga 1000 Da ja kitsa molekulmassi jaotusega, milles peaaegu puuduvad mono- ja disahhariidid.
INN nimetus: raud(III) derisomaltoos (tuntud ka kui raud(III) isomaltosiid 1000).

Raud(III) kelaatumine karbohüdraadiga annab osakeatele ferritiiniga sarnase struktuuri, millel on demonstreeritud kaitsvat toimet seondumata anorgaanilise raud(III) mürgistuse suhtes.

Raud on mitteioonilise vesilahustuva vormina leitav vesilahuses, mille pH väärtus on 4,5 ja 7,0 vahel.

Tõendust ravivastuse avaldumise kohta annab retikulotsüütide arvu suurenemine mõne päeva jooksul pärast Monofer'i manustamist. Bioomastatava raua aeglase vabanemise tõttu jõuab seerumi ferritiin maksimumini mõne päevaga pärast Monofer'i veenisese annuse manustamist ja taandub aeglaselt lähteväärtuseni pärast mõnda nädalat.

Kliiniline efektiivsus

Monofer'i efektiivsust on uuritud erinevatel näidustustel, mis vajavad rauavaeguse korrigeerimiseks intravenoosse raua manustamist. Peamised uuringud on kirjeldatud allpool.

Rauapuudusaneemia muul juhul kui krooniline neeruhaigus (KNH)

P-Monofer-IDA-01 oli avatud, võrdlev, randomiseeritud, mitmekeskuseline ja mitte-halvemuse uuring, mis viidi läbi 511 rauapuudusaneemiaga patsiendil, kes randomiseeriti 2:1 saama kas Monofer'i või raudsukroosi. 90% kaasatud patsientidest olid naised. Monofer'i annustati vastavalt lihtsustatud tabelile, mis on toodud ülal lõigus 4.2 ning raudsukroosi annus kalkuleeriti vastavalt Ganzioni'le ja manustati 200 mg infusioonidena. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel Hb tõusis ≥ 2 g/dl algtasemelt ükskõik millal ajavahemikus 1 kuni 5 nädalat. Monofer'i saanud patsientidest saavutas esmase tulemusnäitaja suurem osakaal võrreldes raudsukroosi saanutega (vastavalt 68,5% vs 51,6%; FAS, $p < 0.0001$).

Uuring P-Monofer-IDA-03 oli avatud, võrdlev, randomiseeritud, mitmekeskuseline uuring, mis viidi läbi 1512 rauapuudusaneemiaga patsiendil, kes randomiseeriti suhtega 2:1 saama kas Monofer'i annuses 1000 mg infusioonina 20 minuti jooksul (1009 patsienti) või raudsahharoosi korduvate 200 mg intravenoosete süstetena kuni kumulatiivse annuseni 1000 mg (503 patsienti). Esmane efektiivsuse kaastulemusnäitaja, hemoglobiinisisalduse muutus 8. nädalal võrreldes ravieelsega, oli Monofer'i rühmas 2,49 g/dl ja raudsahharoosi rühmas 2,49 g/dl. Raudisomaltosiidi/raudsahharoosi hinnanguline ravierinevus [95% CI] oli 0,00 g/dl [-0,13; 0,13]. Ravierinevuse 95% usaldusvahemiku alumine piir oli üle -0,5 g/dl, seega järeldati mittehalvemust. Mis puutub ohutuse kaastulemusnäitajat, siis otsustuskomitee tuvastas ja kinnitas raudisomaltosiidi rühmas 989 patsiendil (0,3%) kokku 3 ravitekket tõsist või rasket ülitundlikkusreaktsiooni (0,3%). 95% usaldusvahemik oli [0,06%; 0,88%] ja ülemine piir <3%, seega loeti esmane ohutusemärk saavutatuks. Raudsahharoosi rühma 494 patsiendil tuvastas ja kinnitas otsustuskomitee 2 ravitekket tõsist või rasket ülitundlikkusreaktsiooni (0,4%). Raudisomaltosiidi ja raudsahharoosi rühmade vaheline riski erinevus oli hinnanguliselt -0,10% [95% CI: -0,91; 0,71].

Nefroloogia

Dialüüsist mittesõltuv krooniline neeruhaigus

P-Monofer-CKD-02 oli avatud, võrdlev, randomiseeritud, mitmekeskuseline ja mitte-halvemuse uuring, mis viidi läbi 351 rauapuudusaneemiaga dialüüsist mittesõltuva kroonilise neeruhaigusega (KNH) patsiendil, kes randomiseeriti 2:1 saama kas Monofer'i või suukaudset raudsulfaati, mis manustati 100 mg puhta raua kogusena suukaudselt kaks korda ööpäevas (200 mg ööpäevas) 8 nädalat. Monofer'i rühmas randomiseeriti patsiendid saama ühekordset infusiooni 1000 mg või boolussüste 500 mg. Monofer oli 4. nädalal suukaudse rauaga võrreldes mittehalvem ($p < 0.001$) ning sellega säilis Hb tase paremini võrreldes suukaudse rauaga alates 3. nädalast kuni uuringu lõpuni 8. nädalal ($p = 0.009$ 3. nädalal).

Uuring P-Monofer-CKD-04 oli avatud, võrdlev, randomiseeritud, mitmekeskuseline uuring, mis viidi läbi 1538 rauapuudusaneemiaga dialüüsist mittesõltuva neeruhaigusega patsiendil, kes randomiseeriti suhtega 2:1 saama kas Monofer'i annuses 1000 mg infusioonina 20 minuti jooksul (1027 patsienti) või raudsahharoosi korduvate 200 mg intravenoosete süstetena kuni kumulatiivse annuseni 1000 mg (511 patsienti). Esmane efektiivsuse kaastulemusnäitaja, hemoglobiinisisalduse muutus 8. nädalal võrreldes ravieelsega, oli Monofer'i rühmas 1,22 g/dl ja raudsahharoosi rühmas 1,14 g/dl. Hinnanguline ravierinevus oli 0,08 g/dl [95% CI: -0,06; 0,23]. Ravierinevuse 95% usaldusvahemiku alumine piir oli üle -0,5 g/dl, seega järeldati mittehalvemust. Mis puutub ohutuse kaastulemusnäitajat, siis otsustuskomitee tuvastas ja kinnitas raudisomaltosiidi rühmas 1019 patsiendil kokku 3 ravitekket tõsist või rasket ülitundlikkusreaktsiooni (0,3%). 95% usaldusvahemik oli [0,06%; 0,86%] ja ülemine piir <3%, seega loeti esmane ohutusemärk saavutatuks. Raudsahharoosi rühmas ei tuvastanud ega kinnitanud otsustuskomitee ühtegi ravitekket tõsist või rasket ülitundlikkusreaktsiooni. Raudisomaltosiidi ja raudsahharoosi rühmade vaheline riski erinevus oli hinnanguliselt 0,29% [95% CI: -0,19; 0,77].

Hemodialüüsist sõltuv krooniline neeruhaigus

P-Monofer-CKD-03 oli avatud, võrdlev, randomiseeritud, mitmekeskuseline ja mitte-halvemuse uuring, mis viidi läbi 351 hemodialüüsi patsiendil, kes randomiseeriti 2:1 saama kas Monofer'i või raudsukroosi. Patsiendid randomiseeriti saama kas Monofer'i ühekordset süstet 500 mg või 500 mg jagatud annusena või 500 mg raudsukroosi jagatud annusena. Mõlemad raviviisid näitasid samasugust efektiivsust, kus enam kui 82% patsientidest püsis Hb tase etteseadud piirides (mittehalvemus, $p = 0.01$)

Onkoloogia

Vähist tingitud aneemia

P-Monofer-CIA-01 oli avatud, võrdlev, randomiseeritud, mitmekeskuseline ja mitte-halvemuse uuring, mis viidi läbi 350 aneemiaga vähipatsiendil, kes randomiseeriti 2:1 saama kas Monofer'i või suukaudset raudsulfaati, mis manustati 100 mg puhta raua kogusena suukaudselt kaks korda ööpäevas (200 mg ööpäevas) 12 nädalat. Monofer'i rühmas randomiseeriti patsiendid saama kas maksimaalselt

1000 mg ühekordset infusiooni 15 minuti jooksul või 500 mg boolussüste 2 minuti jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli Hb kontsentratsiooni muutus algtasemelt 4. nädalaks. Monofer ei olnud 4. nädalal suukaudsest rauast halvem ($p < 0.001$) ja Monofer'i infusioonidega täheldati kiiremat Hb muutust.

Gastroenteroloogia

Põletikuline soolehaigus

P-Monofer-IBD-01 oli avatud, võrdlev, randomiseeritud, mitmekeskuseline ja mitte-halvemuse uuring, mis viidi läbi 338 põletikulise soolehaigusega patsiendil, kes randomiseeriti 2:1 saama kas Monofer'i või suukaudset raudsulfaati, mis manustati 100 mg puhta raua kogusena suukaudselt kaks korda ööpäevas 8 nädala jooksul (200 mg ööpäevas). Monofer'i rühmas randomiseeriti patsiendid saama kas maksimaalselt 1000 mg ühekordset infusiooni 15 minuti jooksul või 500 mg boolussüste 2 minuti jooksul. IV raua vajaduse arvutamiseks kasutati Ganzioni modifitseeritud valemite, milles eesmärgiks seatud Hb tase 13 g/dl vajab keskmiselt 884 mg puhast rauda võrreldes suukaudse rauaga, mida manustati 200 mg raudsulfaadina suukaudselt üks kord ööpäevas 8 nädala jooksul (koguannus 11200 mg puhta rauana). Esmane tulemusnäitaja oli Hb kontsentratsiooni muutus algtasemelt 8. nädalaks. Patsientide haigus oli kerge kuni mõõduka aktiivsusega. Mittehalvemust Hb muutuse osas 8. nädalaks ei suudetud tõestada. Annuse-ravivastuse seos, mida täheldati Monofer'iga, viitab sellele, et Ganzioni modifitseeritud valemiga alahinnati IV manustamisel raua tõelist vajadust. Monofer'i >1000 mg saanud patsientidel oli Hb ravivastuse (Hb suurenemine ≥ 2 g/dl) määr 93%.

Naiste tervis

Sünnituse järgselt

P-Monofer-PP-01 oli avatud, võrdlev, randomiseeritud, ühekeskuseline uuring, mis viidi läbi 200 tervel naisel sünnitusjärgse verejooksuga, mis ületas 700 ml ja ≤ 1000 ml või PPH >1000 ml ja Hb > 6,5 g/dl, mõõdetuna >12 tundi pärast sünnitust. Naised randomiseeriti 1:1 saama kas Monofer'i ühekordset annust 1200 mg või standardset ravi. Esmane tulemusnäitaja oli füüsilise väsimuse agregeeritud muutus 12 nädala jooksul sünnituse järgselt. Füüsilise väsimuse agregeeritud muutuse skoori erinevus 12 nädala jooksul sünnituse järgselt oli -0.97 ($p=0.006$) Monoferi kasuks.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Monofer'i ravimvorm sisaldab rauda tugevasti seondunud kompleksi kujul, mis võimaldab biosaadava raua kontrollitud ja aeglast vabanemist raudasiduvatele valkudele, kusjuures risk vaba raua toksilisuse tekkeks on vähene. Farmakokineetilistes uuringutes oli Monofer'i ühekordse annuse (100...1000 mg) manustamiste järgselt süstitud või infundeeritud raua eliminatsiooni poolväärtusaeg vahemikus 1...4 päeva. Raua eritumine neerudega oli ebaoluline.

Intravenoosse manustamise järgselt ühineb raud(III) derisomaltoos kiiresti retikuloendoteliaalse süsteemi (RES) rakkudega, eeskätt maksas ja põrnas, kust raud aeglaselt vabaneb.

Ringlev raud eemaldatakse plasmast retikuloendoteliaalse süsteemi rakkude poolt, mille kompleks lõhestub komponentideks rauaks ja derisomaltoosiks. Raud ühineb kohe vabade valkudega, moodustades hemosideriini või ferritiini (füsioloogilise rauadepoo vormi) või vähemal määral transportmolekul transferiiniga. See raud on füsioloogiliseks täienduseks hemoglobiinile ja vähenenud rauavarudele.

Raud ei ole organismist kergesti eemaldatav ja tema kogunemine võib olla toksiline. Kompleksi suuruse tõttu ei eritu Monofer neerude kaudu. Vähene raua kogus eritub uriini ja väljaheidetega.

Derisomaltoos kas metaboliseerub või eritub.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Suurte üksikannuste korral - üle 125 mg rauda kehakaalu kg kohta - on teatatud raua komplekside teratogeensetest ja embrüotsiidsest toimest mitte-aneemilistele tiinetele loomadele. Kliinilisel kasutamisel on suurim soovitatav annus 20 mg rauda kehakaalu kg kohta.

Rottidel läbi viidud fertiilsuse uuringus Monofer'iga ei leitud ühelgi annustamise tasemel toimet emasloomade viljakusele või isaste sigimisjõudluse ja spermatogeneesi parameetritele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Süstevesi
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Müügipakendis ampullide kõlblikkusaeg
3 aastat

Müügipakendis viaalide kõlblikkusaeg
3 aastat

Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist (lahjendamata)
Kui pakendi avamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada.

Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

Kõlblikkusaeg pärast lahjendamist steriilse 0,9% naatriumkloriidi lahusega

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.
Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud ravimpreparaadi säilitamistingimusi vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist ampull.
Pakendi suurused: 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.

I tüüpi klaasist viaal klorobutüülkummist korgi ja alumiiniumist kaanega.
Pakendi suurused: 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.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist kontrollida visuaalselt viaale/ampulle sademe ja kahjustuste suhtes. Kasuta ainult neid, milles on sademevaba homogeenne lahus.

Monofer on ainult ühekordseks kasutamiseks ja kasutamata lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Monofer'i tohib segada ainult steriilse 0,9% naatriumkloriidi lahusega. Teisi intravenoosseid lahjenduslahuseid ei tohi kasutada. Teisi toimeaineid ei tohi lisada. Lahjendamise juhised vt lõik 4.2.

Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahust tuleb enne tarvitamist visuaalselt kontrollida. Kasutada ainult selget, ilma sademeta lahust.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Pharmacosmos A/S
Roervangsvej 30
DK-4300 Holbaek
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

671910

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.02.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 09.06.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

oktoober 2020