

## **PREPARATOMTALE**

## PREPARATOMTALE

### 1. LEGEMIDLETS NAVN

Monofer 100 mg/ml injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning

### 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Én ml oppløsning inneholder 100 mg jern som jern(III)derisomaltose.

1 ml ampulle/ hetteglass inneholder 100 mg jern som jern(III)derisomaltose

2 ml ampulle/ hetteglass inneholder 200 mg jern som jern(III)derisomaltose

5 ml ampulle/ hetteglass inneholder 500 mg jern som jern(III)derisomaltose

10 ml ampulle/ hetteglass inneholder 1000 mg jern som jern(III)derisomaltose

En jerdose på 100 mg inneholder opptil 9,4 mg (0.41mmol) natrium, se avsnitt 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

### 3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning.

Oppløsningen er mørkebrun, ikke transparent.

### 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

#### 4.1 Indikasjoner

Monofer anvendes til behandling av jernmangel ved følgende indikasjoner:

- Når orale jernpreparater ikke kan benyttes på grunn av manglende effekt eller ikke kan brukes av andre årsaker
- Ved klinisk behov for hurtig tilførsel av jern.

Diagnosen må baseres på laboratorieprøver. Når det gjelder akutt blodtap, er hemoglobin tilstrekkelig som diagnostisk laboratorieprøve.

#### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienter skal nøye overvåkes for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner under og etter hver administrasjon av Monofer. Monofer skal kun administreres når personell som har fått opplæring i å vurdere og behandle anafylaktiske reaksjoner, er i umiddelbar nærhet, i et miljø der det finnes komplett gjenopplivingsutstyr. Pasienten bør observeres for bivirkninger i minst 30 minutter etter hver administrasjon med Monofer (se pkt.4.4).

Hver jernadministrasjon er assosiert med en risiko for en overfølsomhetsreaksjon. Således, for å minimere risikoen, bør antallet enkelte intravenøse jernadministrasjoner holdes på et minimum.

#### Dosering

Doseringen av Monofer gjøres trinnvis: [1] bestemmelse av det individuelle jernbehovet, og [2] utregning og administrasjon av jern dosen(e). Trinnene kan gjentas etter [3] vurdering av jernoppfylling etter jern-tilskudd.

*Trinn 1: Bestemmelse av jernbehov:*

Jernbehovet kan bestemmes enten ved den forenklete tabellen (i) eller ved Ganzoni-formelen under (ii).

Jernbehovet er uttrykt i mg elementært jern.

i. Forenklet tabell:

Tabell 1. Forenklet tabell:

| Hb (g/dl) | Hb (mmol/l) | Pasienter med kroppsvekt < 50 kg | Pasienter med kroppsvekt 50 kg til <70 kg | Pasienter med kroppsvekt ≥70 kg |
|-----------|-------------|----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------|
| ≥10       | ≥6,2        | 500 mg                           | 1000 mg                                   | 1500 mg                         |
| <10       | <6,2        | 500 mg                           | 1500 mg                                   | 2000 mg                         |

ii. Ganzoni-formelen:

Tabell 2. Ganzoni formel

|                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{Jernbehov} = \text{Kroppsvekt}^{(A)} \times (\text{Ønsket Hb}^{(D)} - \text{Målt Hb})^{(B)} \times 2,4 + \text{Jern i depoter}^{(C)}$ <p>[mg jern]                      [kg]                                      [g/dl]                                      [mg jern]</p> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

- (A) Det anbefales å benytte pasientens idealvekt for overvektige pasienter eller vekten før graviditeten for gravide kvinner. For alle andre pasienter brukes aktuell kroppsvekt. Ideell kroppsvekt kan beregnes på flere måter f.eks. ved å beregne vekt ved BMI 25 dvs. ideell kroppsvekt =  $25 \times (\text{høyde i m})^2$
- (B) For å konvertere Hb [mM] til Hb [g/dl] skal man multiplisere Hb [mM] med en faktor på 1,61145
- (C) Hos en person med kroppsvekt over 35 kg utgjør jernlagrene 500 mg eller høyere. Jernlager på 500 mg er nedre grense, men normalt for kvinner med lav kroppsvekt. Noen retningslinjer foreslår å bruke 10-15 mg jern/kg kroppsvekt.
- (D) Standard Hb-mål for ønsket hemoglobinverdi er 15 g/dl i Ganzoni-formelen. I spesielle tilfeller, for eksempel graviditet, kan det vurderes å bruke et lavere hemoglobin-mål.

iii. Fast jernbehov:

Det gis en standard dose på 1000 mg, og pasienten revurderes for ytterligere behov for jern tilskudd i henhold til “Trinn 3: Vurdering av jernoppfyllingen etter jern tilskudd”. For pasienter som veier mindre enn 50 kg, bruk Forenklet tabell eller Ganzoni-formelen til beregning av jernbehov.

*Trinn 2: Utregning og administrering av jern dosen(e):*

Basert på jernbehovet bestemt over skal riktig(e) dose(r) Monofer gis ved å ta følgende med i betraktningen:

Den totale dosen per uke må ikke overstige 20 mg jern/kg kroppsvekt.  
En enkelt infusjon med Monofer skal ikke overstige 20 mg jern/kg kroppsvekt.  
En enkelt bolusinjeksjon med Monofer skal ikke overstige 500 mg jern.

*Trinn 3: Vurdering av jernoppfyllingen etter jern-tilskudd:*

Revurdering, inkludert blodprøver, skal utføres av legen basert på den enkelte pasients tilstand. For å vurdere effekten av intravenøs jernbehandling skal Hb-nivået revurderes tidligst 4 uker etter siste Monofer-tilskudd for å tillate tilstrekkelig tid til erytropoiesen og jernutnyttelsen. Dersom pasienten trenger ytterligere påfyll av jern må behovet utregnes på nytt.

#### *Barn og unge:*

Monofer bør ikke anvendes til barn og unge <18 år da det ikke foreligger tilstrekkelig dokumentasjon for virkning og sikkerhet.

#### Administrasjonsmåte:

Monofer må gis intravenøst, enten som injeksjon eller som infusjon. Monofer bør ikke gis samtidig med oral jernbehandling da absorpsjonen av oralt jern kan bli redusert (se pkt. 4.5).

#### *Intravenøs bolusinjeksjon:*

Monofer kan tilføres som intravenøs bolusinjeksjon i doser opp til 500 mg per injeksjon opptil tre ganger per uke. Injeksjonshastigheten kan være opp til 250 mg jern per minutt. Monoferdosen kan gis ufortynnet eller fortynnes med maksimalt 20 ml steril 0,9% natriumkloridoppløsning

Tabell 3: Administrasjonshastighet for intravenøs bolusinjeksjon

| Volum av Monofer | Ekvivalent jerdose | Administrasjonshastighet/<br>Minste administrasjons-tid | Frekvens          |
|------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|-------------------|
| ≤5 ml            | ≤500 mg            | 250 mg jern/minutt                                      | 1-3 ganger pr uke |

#### *Intravenøs infusjon:*

Jernbehovet kan administreres som engangsinfusjon med Monofer opptil 20 mg jern/kg kroppsvekt, eller som ukentlige infusjoner til det kumulative jernbehovet er administrert.

Dersom jernbehovet overskrider 20 mg jern/kg kroppsvekt må den deles opp i to administreringer med minst 1 ukes mellomrom. Det anbefales, når det er mulig, å gi 20 mg jern/kg kroppsvekt i første administrasjon. Avhengig av klinisk skjønn kan den andre administrasjonen avvente oppfølgende laborieprøver.

Tabell 4: Administrasjonshastighet for intravenøs infusjon

| Jerdose  | Minste administrasjons-tid |
|----------|----------------------------|
| ≤1000 mg | Mer enn 15 minutter        |
| >1000 mg | 30 minutter eller mer      |

Monofer skal infunderes ufortynnet eller fortynnet med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. Av stabilitetshensyn bør Monofer ikke fortynnes til konsentrasjoner under 1 mg jern/ml (ikke inkludert volumet av jernerisomaltoseløsningen), og aldri fortynnes i mer enn 500 ml. Se pkt. 6.6.

#### *Injeksjon under hemodialyse:*

Monofer kan tilføres under hemodialyse ved injeksjon direkte inn i veneslangen i dialysatoren ved hemodialyse. Samme prosedyre som beskrevet for intravenøs bolusinjeksjon benyttes.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

- Overfølsomhet overfor virkestoffet i Monofer eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Kjent alvorlig overfølsomhet overfor andre parenterale jernprodukter.
- Anemi uten at det foreligger jernmangel (for eksempel hemolytisk anemi)

- For høyt jernnivå eller forstyrrelser i kroppens utnyttelse av jern (for eksempel hemokromatose, hemosiderose)
- Dekompensert leversykdom

#### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

Parenteralt administrerte jernpreparater kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner, inkludert alvorlige og potensielt dødelige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner. Det er også meldt om overfølsomhetsreaksjoner etter tidligere bivirkningsløse doser av parenterale jernkomplekser. Det har blitt rapportert overfølsomhetsreaksjoner som har utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriespasme som kan resultere i hjerteinfarkt, se pkt. 4.8).

Risikoen er økt for pasienter med kjente allergier, inkludert legemiddelallergier, herunder pasienter som tidligere har hatt alvorlig astma, eksem eller annen atopisk allergi.

Det finnes også økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner overfor parenterale jernkomplekser hos pasienter med autoimmune eller inflammatoriske tilstander (f.eks. systemisk lupus erythematosus, revmatoid artritt).

Monofer skal kun administreres når personell som har fått opplæring i å vurdere og behandle anafylaktiske reaksjoner, er i umiddelbar nærhet, i et miljø der det finnes komplett gjenopplivingsutstyr. Hver pasient bør observeres for bivirkninger i minst 30 minutter etter hver injeksjon med Monofer. Hvis det oppstår overfølsomhetsreaksjoner eller tegn på intoleranse under administrasjon, må behandlingen stoppes umiddelbart. Utstyr for hjerte/åndedretts-gjenopplivning og utstyr for håndtering av akutte anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner skal være tilgjengelig, inkludert en injiserbar 1:1000-adrenalinoppløsning. Ytterligere behandling med antihistaminer og/eller kortikosteroider skal gis ved behov.

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, skal parenteralt jern kun administreres etter en grundig nytte-/risikovurdering. Parenteral jernadministrering skal unngås hos pasienter med hepatisk dysfunksjon (alaninaminotransferase og/eller aspartataminotransferase >3 ganger øvre normalgrense) der jernoverskudd er en utløsende faktor, spesielt ved Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Grundig overvåkning av jernstatus anbefales for å unngå jernoverskudd.

Parenteral jernbehandling bør brukes med forsiktighet hvis det foreligger akutt eller kronisk infeksjon.

Monofer bør ikke gis til pasienter med bakteriemi.

Overfølsomhetsreaksjoner kan oppstå hvis intravenøs injeksjon/infusjon skjer for raskt.

Det skal utvises forsiktighet for å unngå paravenøs lekkasje ved administrering av Monofer. Paravenøs lekkasje av Monofer på injeksjonsstedet kan føre til hudirritasjon og potensielt langvarig brun misfarging på injeksjonsstedet. Ved paravenøs lekkasje må administreringen av Monofer avbrytes øyeblikkelig.

Monofer inneholder opptil 9,4 mg (0.41mmol) natrium per jerdose på 100 mg, som tilsvarer 0,47 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak på 2 g natrium for en voksen person.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Som med alle andre parenterale jernpreparater, vil opptaket av orale jernpreparater reduseres hvis produktene gis samtidig.

Det har vært rapportert at store doser parenteralt jern (mer enn 5 ml) gir brunfarget misfarging av serum i prøver som har vært tatt 4 timer etter jernadministrasjon.

Parenteralt jern kan forårsake falskt forhøyede verdier for serumbilirubin og falsk reduksjon av verdiene for serumkalsium.

#### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

##### Graviditet

Det er begrenset data på bruk af Monofer hos gravide kvinner, dette fra en studie med 100 behandlede gravide kvinner. En grundig nytte/risiko-vurdering er påkrevd før bruk under graviditet.

Jernmangelanemi som oppstår i første trimester av en graviditet, kan i mange tilfeller behandles med oralt jern. Behandling med Monofer bør begrenses til andre og tredje trimester hvis fordelene anses å oppveie den potensielle risikoen for både mor og foster.

Føtal bradykardi kan oppstå etter administrasjon av parenterale jernpreparater. Det er vanligvis forbigående og en konsekvens av en overfølsomhetsreaksjon hos moren. Fosteret skal overvåkes nøye under intravenøs administrering av parenterale jernpreparater hos gravide kvinner.

##### Amming

En klinisk studie har vist at svært lite jern overføres til morsmelk ved bruk av Monofer. I terapeutiske doser av Monofer forventes ingen (negative) effekter hos diende nyfødte/småbarn.

##### Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data for påvirkning av human fertilitet ved bruk av Monofer. Fertilitet ble ikke påvirket etter behandling med Monofer i dyrestudier (se pkt 5.3).

#### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

Tabellen viser rapporterte bivirkninger under behandling med Monofer og erfaringer registrert etter markedsføring.

Akutte, alvorlige overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme ved tilførsel av parenterale jernpreparater. De opptrer vanligvis i løpet av de første minuttene etter oppstart av infusjon og er karakterisert ved plutselig innsettende respirasjonsbesvær og/eller sirkulasjonssvikt; dødsfall er rapportert. Andre, mindre alvorlige symptomer på akutt overfølsomhet, slik som elveblest og kløe, kan også oppstå. Ved graviditet kan føtal bradykardi forekomme ved bruk av parenterale jernpreparater.

«Fishbane» reaksjon karakterisert ved rødhet i ansiktet, akutte brystmerter og/eller ryggmerter og følelse av tranghet i brystet kan forekomme under behandling med intravenøs jern (forekommer sjelden). Dette kan ligne på tidlige symptomer på en anafylaktoid/anafylaktisk reaksjon. Infusjonen bør stoppes og pasientens vitale parametre måles. Symptomene forsvinner kort tid etter at administreringen av jern er stanset. De vender vanligvis ikke tilbake dersom administreringen startes på nytt ved en lavere infusjonshastighet.

Misfarging av huden er også rapportert etter markedsføring etter at jern er gitt intravenøst.

##### **Bivirkninger som er observert i kliniske studier og rapporter etter markedsføring:**

| Organklassesytem | Vanlige ( $\geq 1/100$ til $< 1/10$ ) | Mindre vanlige ( $\geq 1/1000$ til $< 1/100$ ) | Sjeldne ( $\geq 1/10000$ til $< 1/1000$ ) | Ikke kjent |
|------------------|---------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------|
| Forstyrrelser i  |                                       | Overfølsomhet,                                 | Anafylaktoide/                            |            |

|                                                                  |                                 |                                                                                   |                                                |                     |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|---------------------|
| <b>immunsystemet</b>                                             |                                 | inkludert alvorlige reaksjoner                                                    | anafylaktiske reaksjoner                       |                     |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>              |                                 | Hypofosfatemi                                                                     |                                                |                     |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                                    |                                 | Hodepine, parestesi, dysgeusi, uklart syn, bevissthetstap, svimmelhet, utmattelse | Dysfoni, kramper, tremor, endret mental status |                     |
| <b>Hjertesykdommer</b>                                           |                                 | Takykardi                                                                         | Arytmi                                         | Kounis syndrom      |
| <b>Karsykdommer</b>                                              |                                 | Hypotensjon, hypertensjon                                                         |                                                |                     |
| <b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>    |                                 | Brystsmerter, dyspné, bronkospasme                                                |                                                |                     |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                               | Kvalme                          | Magesmerter, brekninger, dyspepsi, forstoppelse, diaré                            |                                                |                     |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                                | Utslett                         | Pruritus, urtikaria, rødhet, svetting, dermatitt                                  | Angioødem                                      | Misfarging av huden |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>                 |                                 | Ryggsmerter, myalgi, artralgi, muskelkramper                                      |                                                |                     |
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> | Reaksjoner på injeksjonsstedet* | Pyreksi, frysninger/skjelvinger, infeksjon, lokal flebitt, eksfoliering av hud    | Malaise, influensalignende sykdom**            |                     |
| <b>Undersøkelser</b>                                             |                                 | Forhøyede leverenzymmer                                                           |                                                |                     |

\* Inkluderer følgende foretrukne termer, dvs. erytem, hevelse, sviende følelse, smerter, blåmerker, misfarging, ekstrasvasjon, irritasjon og/eller reaksjon på injeksjonsstedet.

\*\* Influensalignende sykdom der debuten kan variere fra noen få timer til flere dager.

#### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Forsinkede hypersensitivitetsreaksjoner kan forekomme etter intravenøs jern og kan være alvorlige. De er karakterisert ved leddsmarter, muskelsmerter og av og til feber. Debut varierer fra noen timer inntil fire dager etter infusjon. Symptomene varer vanligvis 2-4 dager og kan gå tilbake spontant eller etter bruk av vanlige smertestillende medikamenter.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Jern(III)derisomaltose i Monofer har lav toksisitet. Preparatet tolereres godt og har minimal risiko for utilsiktet overdosering.

Overdosering kan føre til opphopning av jern i jernlagrene og kan føre til hemosiderose. Kontroll av jern-parametre som serumferritin kan være til hjelp for å identifisere unormal jernakkumulering. Behandling med jernchelaterende midler kan brukes ved påvist jernakkumulering.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Jern injeksjonspreparater, Ferrioksidektrankompleks.  
ATC kode: B03AC

Monofer injeksjonsvæske/infusjonsvæske, oppløsning er et kolloid med sterkt bundet jern i sfæriske jern-karbohydrat partikler.

Formuleringen i Monofer inneholder jern i et kompleks som gir mulighet for en kontrollert og langsom frigivelse av biotilgjengelig jern til jernbindende proteiner med liten risiko for fritt jern.

Hvert partikkel består av en matrix av jern(III)-atomer og pentamerer av derisomaltose med en gjennomsnittlig molekylvekt på 1000 dalton og en smal molekylvektdistribusjon nesten uten mono- og disakkarider.

INN navn: Jern(III)derisomaltose (også kjent som jern(III) isomaltosid 1000).

Chelatiseringen av jern(III) med karbohydrat gir partikkelen en struktur som ligner ferritin og som antas å beskytte mot toksisitet av ubundet, uorganisk jern(III).

Jernet er tilgjengelig i en ikke-ionisk vannoppløselig form i en vandig løsning med pH mellom 5,0 og 7,0.

Terapeutisk effekt av injeksjonen kan observeres få dager etter injeksjonen som en økning av antallet retikulocyter. På grunn av den langsomme frigivelsen av biotilgjengelig jern når serumferritin en topp noen dager etter en intravenøs dose Monofer, og går langsomt tilbake til baseline etter noen uker.

### Klinisk effekt

Effekten av Monofer er studert på ulike terapeutiske områder der det er nødvendig med intravenøst jern for å korrigere jernmangel. De viktigste studiene er beskrevet mer detaljert nedenfor.

### Jernmangelanemi ved andre sykdommer enn kronisk nyresykdom (CKD)

P-Monofer-IDA-01-studien var en åpen komparativ, randomisert, multisenter, ikke-underlegenhetsstudie utført på 511 pasienter med jernmangelanemi, randomisert 2:1 til enten Monofer eller jernsukrose. 90 % av pasientene som ble rekruttert, var kvinner. Dosering av Monofer ble beregnet med forenklet doseringstabell som beskrevet i avsnitt 4.2 ovenfor, og dosering av jernsukrose ble beregnet etter Ganzoni-formelen og administrert som infusjoner av 200 mg. Det primære endepunktet var andelen pasienter med en Hb-økning  $\geq 2$  g/dl fra baseline når som helst



mellom uke 1 og 5. En høyere andel av pasienter behandlet med Monofer sammenliknet med jernsukrose nådde det primære endepunkt, henholdsvis 68,5% mot 51,6% (FAS,  $p < 0.0001$ ).

P-Monofer-IDA-03 studien var en åpen, komparativ, randomisert, multisenterstudie utført på 1512 pasienter med jermangelanemi, randomisert 2:1 til enten Monofer 1000 mg infundert i løpet av 20 minutter (1009 pasienter), eller jernsukrose administrert som 200 mg intravenøse injeksjoner gjentatt til en kumulativ dose på 1000 mg (503 pasienter).

For det primære effekt-endepunktet var endringen i Hb fra baseline til uke 8 2,49 g/dl i Monofer-gruppen og 2,49 g/dl i jernsukrosegruppen. Den estimerte behandlingsforskjellen [95% KI] for jern isomaltoside – jernsukrose var 0,00 g/dl [-0,13;0,13].

Da den nedre grensen for 95 % KI var over -0,5 g/dl, ble det konkludert med ikke-underlegenhet. For det primære sikkerhetsendepunktet ble totalt 3 alvorlige eller sterke hypersensitivetsreaksjoner hos 989 pasienter (0,3 %) bedømt og bekreftet av bedømmelseskomiteen å være knyttet til jernisomaltosidgruppen. 95 % KI ble [0,06 %;0,88 %] og da den øvre grensen var  $< 3$  %, ble det primære sikkerhetsmålet ansett nådd. 2 behandlinger som gav alvorlige eller sterke hypersensitivetsreaksjoner av 494 pasienter (0,4 %) ble bedømt eller bekreftet av bedømmelseskomiteen å være knyttet til jernsukrose. Risikoforskjellen mellom jernisomaltosid og jernsukrose ble estimert til - 0,10 % [95% KI: -0,91;0,71].

### Nefrologi

#### *Ikke-dialyseavhengig kronisk nyresykdom*

P-Monofer-CKD-02-studien var en åpen, komparativ, randomisert, multisenter, ikke-underlegenhetsstudie av 351 pasienter med jernmangel og ikke-dialyseavhengig (NDD) kronisk nyresykdom (CKD), randomisert 2:1 til enten Monofer eller oralt jernsulfat administrert som 100 mg elementært oralt jern to ganger daglig (200 mg daglig) i 8 uker. Pasientene i Monofergruppen ble randomisert til å motta infusjon av 1000 mg som en enkelt dose eller bolusinjeksjon av 500 mg. Monofer var ikke-underlegent oralt jern ved uke 4 ( $p < 0,001$ ) og viste også en overlegen økning i Hb sammenliknet med oralt jern fra uke 3 til slutten av studien i uke 8 ( $p = 0,009$  ved uke 3).

P-Monofer-CKD-04-studien var en åpen, komparativ, randomisert, multisenterstudie utført på 1538 NDD-CKD pasienter med jernmangelanemi, randomisert 2:1 til enten Monofer 1000 mg infundert i løpet av 20 minutter (1027 pasienter) eller jernsukrose administrert som 200 mg intravenøse injeksjoner gjentatt til en kumulativ dose på 1000 mg (511 pasienter). For det primære effekt-endepunktet var endringen i Hb fra baseline til uke 8 på 1,22 g/dl i Monofer-gruppen og 1,14 g/dl i jernsukrosegruppen. Den estimerte behandlingsforskjellen var 0,08 g/dl [95% KI: -0,06;0,23]. Da den nedre grensen for 95 % KI var over -0,5 g/dl, ble det konkludert med ikke-underlegenhet. For det primære sikkerhetsendepunktet ble totalt 3 alvorlige eller sterke hypersensitivetsreaksjoner hos 1019 pasienter (0,3 %) bedømt og bekreftet av bedømmelseskomiteen å være knyttet til jernisomaltosidgruppen. 95 % KI ble [0,06 %;0,86 %] og da den øvre grensen var  $< 3$  %, ble det primære sikkerhetsmålet ansett nådd.

Ingen alvorlige eller sterke hypersensitivetsreaksjoner ble bedømt eller bekreftet av bedømmelseskomiteen å være knyttet til jernsukrosegruppen. Risikoforskjellen mellom jernisomaltosid og jernsukrose ble estimert til 0,29 % [95% KI: -0,19;0,77].

#### *Hemodialyseavhengig kronisk nyresykdom*

P-Monofer-CKD-03-studien var en åpen komparativ, randomisert, multisenter, ikke-underlegenhetsstudie av 351 pasienter som fikk hemodialyse, randomisert 2:1 til enten Monofer eller jernsukrose. Pasientene ble randomisert til enten å motta en enkelt injeksjon av Monofer 500 mg eller Monofer 500 mg i splittet dose eller jernsukrose 500 mg i splittet dose. Begge behandlingene var like effektive med mer enn 82 % av pasientene med Hb innenfor målområdet (ikke-underlegenhet,  $p = 0,01$ ).

### Onkologi

#### *Kreftrelatert anemi*

P-Monofer-CIA-01-studien var en åpen, komparativ, randomisert, multisenter, ikke-underlegenhetsstudie av 350 kreftpasienter med anemi, randomisert 2:1 til enten Monofer eller oralt jernsulfat administrert som 100 mg elementært oralt jern to ganger daglig (200 mg daglig) i 12 uker. Pasientene i Monofer-gruppen ble randomisert til enten en infusjon av maks 1000 mg enkeltdoser i løpet av 15 min eller bolusinjeksjoner på 500 mg i løpet av 2 min. Det primære endepunktet var endring i Hb-konsentrasjoner fra baseline til uke 4. Monofer var ikke-underlegent i forhold til oralt jern ved uke 4 ( $p < 0,001$ ) og en raskere Hb-respons ble observert ved infusjon av Monofer.

### Gastroenterologi

#### *Inflammatorisk tarmsykdom*

P-Monofer-IBD-01-studien var en åpen, komparativ, randomisert, multisenter, ikke-underlegenhetsstudie av 338 pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD), som ble randomisert 2:1 til å få enten Monofer eller oralt jernsulfat administrert som 100 mg elementært oralt jern to ganger daglig i 8 uker (200 mg daglig). Pasientene i Monofer-gruppen ble randomisert til enten en infusjon av maks 1000 mg enkeltdoser i løpet av 15 min eller bolusinjeksjoner på 500 mg i løpet av 2 min. En modifisert Ganzoni-formel ble benyttet til å beregne behovet for intravenøst jern med en mål-Hb på bare 13 g/dl, noe som resulterte i en gjennomsnittlig jerndose på 884 mg elementært jern sammenlignet med oralt jern administrert som 200 mg oralt jernsulfat én gang daglig i 8 uker (11 200 mg elementært oralt jern totalt). Det primære endepunktet var endring i Hb-konsentrasjoner fra baseline til uke 8. Pasientene opplevde en lett til moderat sykdomsaktivitet. Det var ikke mulig å påvise ikke-underlegenhet i endring av Hb til uke 8. Sammenhengen mellom dosering og respons som ble påvist ved bruk av Monofer antyder at det faktiske jernbehovet ved intravenøst jern ble undervurdert av den modifiserte Ganzoni-formelen. Responsraten for Hb (Hb økning  $\geq 2$  g/dl) var 93 % for pasientene som fikk  $>1000$  mg Monofer.

### Kvinner helse

#### *Etter fødsel*

P-Monofer-PP-01-studien var en åpen, komparativ, randomisert, enkeltcenter studie av 200 friske kvinner med blødninger etter fødsel som overstiger 700 ml og  $\leq 1000$  ml eller blødninger etter fødsel  $>1000$  ml og Hb  $>6,5$  g/dl målt  $>12$  timer etter fødselen. Kvinnene ble randomisert 1:1 til å motta enten en enkeltdose på 1200 mg Monofer eller standard medisinsk behandling. Det primære endepunktet var den totale endringen i fysisk utmattelse innen 12 uker etter fødselen. Forskjellen i samlet endring knyttet til skår for fysisk utmattelse innen 12 uker etter fødsel var  $-0,97$  ( $p=0,006$ ), til fordel for Monofer.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Monofer inneholder jern i et sterkt bundet kompleks som gir en kontrollert og langsom frigivelse av biotilgjengelig jern til jernbindende proteiner med liten risiko for toksisitet relatert til fritt jern. Etter administrasjon av en enkeltdose Monofer på 100 til 1000 mg jern i farmakokinetiske studier, var plasmahalveringstiden 1 til 4 dager for jernet som ble injisert/infundert. Utskillelsen via nyrene var minimal.

Etter intravenøs administrering tas jern(III)derisomaltose raskt opp av celler i det retikuloendoteliale systemet (RES), fremfor alt i lever og milt som så frisetter jernet langsomt.

Sirkulerende jern fjernes fra plasma av celler i det retikuloendoteliale system som splitter komplekset i komponentene jern og derisomaltose. Jernet bindes umiddelbart til tilgjengelige proteinstrukturer og danner hemosiderin eller ferritin, de fysiologiske lagringsformene for jern. En mindre del bindes til transportmolekylet transferrin. Det fysiologiske jernet brukes til dannelse av hemoglobin og til oppbygning av de uttømte jerndepoter.

Jern utskilles ikke lett fra kroppen og opphopning av jern kan være toksisk. På grunn av kompleksets størrelse, kan ikke Monofer utskilles gjennom nyrene. Små mengder jern utskilles i urin og feces.

Derisomaltose blir enten metabolisert eller utskilt.

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Jernkomplekser har vært rapportert å være teratogent og embryocidalt hos ikke-anemiske, drektige dyr som har vært tilført høye enkeltdoser over 125 mg jern/kg kroppsvekt. Den høyeste dosen anbefalt ved klinisk bruk er 20 mg jern/kg kroppsvekt.

I en fertilitetsstudie hos rotter som fikk Monofer ble det ikke sett noen påvirkning av fertilitet hos hunner eller reproduksjon eller spermatogenese hos hanner ved dosene som ble testet.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker  
Natriumhydroksid (for pH-justering)  
Saltsyre (for pH-justering)

### 6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

### 6.3 Holdbarhet

*Holdbarhet av ampuller i salgspakning:*  
3 år.

*Holdbarhet av hetteglass i salgspakning:*  
3 år.

*Holdbarhet etter åpning av beholder (ufortynnet):*  
Fra en mikrobiologisk synsvinkel bør produktet brukes umiddelbart hvis ikke åpningen er utført slik at fare for mikrobiologisk forurensning er eliminert.

Hvis produktet ikke brukes umiddelbart, er det brukeren selv som er ansvarlig for oppbevaringstiden og oppbevaringsforholdene før bruk.

*Holdbarhet etter fortynning med steril 9 mg/ml natriumkloriopløsning:*  
Fra en mikrobiologisk synsvinkel bør produktet brukes umiddelbart.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet behøver ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

For oppbevaring etter preparering og fortynning, se avsnitt 6.3.

### 6.5 Emballasje (type og innhold)

Type 1 glassampulle.  
Pakningsstørrelser: 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

Type 1 hetteglass med klorobutyl gummikork og aluminiumshette  
Pakningsstørrelser: 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

Ikke alle pakningsstørrelser er pålagt markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Inspiser hetteglass/ ampuller visuelt for eventuelt sediment og skade før bruk. Bruk bare beholdere som inneholder sedimentfri, homogen oppløsning.

Monofer er til engangsbruk og eventuell ubrukt oppløsning kasseres i overensstemmelse med lokale krav.

Monofer skal bare blandes med steril 9 mg/ml natriumkloridoppløsning. Ingen andre intravenøse fortynningsoppløsninger skal brukes. Ingen andre terapeutiske produkter skal tilsettes. For retningslinjer om fortynning, se pkt. 4.2.

Fortynnet oppløsning skal inspiseres visuelt før bruk. Bruk kun klare oppløsninger uten sediment.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pharmacosmos A/S  
Roervangsvej 30  
DK-4300 Holbæk  
Danmark

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

08-6145

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

16-06-2010 / 26-11-2014

## **10. OPPDATERINGSDATO**

08.04.2025