

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venofer 20 mg rautaa /ml injektioneste, liuos tai infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi millilitra liuosta sisältää rautasakkarosin [rauta(III)-hydroksidi-sakkarosii-kompleksi] vastaten 20 mg rautaa.

Jokainen 5 ml Venofer-ampulli sisältää 100 mg rautaa.

Jokainen 5 ml Venofer-injektiopullo sisältää 100 mg rautaa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Venofer sisältää enintään 7 mg natriumia per ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos
tai infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Venofer on tummanruskea, läpinäkymätön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Venofer on indisoitu raudanpuutostilan hoitoon seuraavin indikaatioin:

- Kliininen tarve nopealle raudan saannille,
- Potilailla, jotka eivät siedä oraalista rautahoitoa tai joilta puuttuu hoitomyöntyvyys,
- Potilaalla on aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus, jolloin oraaliset rautavalmisteet ovat tehottomia,
- Krooninen munuaissairaus, kun suun kautta otettavat rautavalmisteet eivät ole yhtä tehokkaita.

Raudanpuutosdiagnoosin tulee perustua asianmukaisiin laboratoriotutkimuksiin (esim. hemoglobiini, seerumin ferritiini, TSAT, seerumin rauta jne).

(Hb tarkoittaa hemoglobiinia ja TSAT transferriniasaturaatiota)

4.2 Annostus ja antotapa

Jokaisen Venofer-valmisteen antamisen aikana ja sen jälkeen on tarkkailtava huolellisesti, ilmeneekö potilaalla yliherkkyyksireaktioista johtuvia merkkejä tai oireita.

Venofer-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Venofer-annoksen jälkeen potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan (ks. kohta 4.4).

Annostus

Kumulatiivinen Venofer-annos tulee laskea kullekin potilaalle yksilöllisesti, eikä sitä saa ylittää.

Annostuksen laskeminen

Rautavajauksen kokonaismäärää (mg) vastaava kumulatiivinen kokonaisannos Venoferia määritetään potilaan hemoglobiinitason (Hb) ja ruumiinpainon (paino) perusteella. Venofer-annos tulee laskea kullekin potilaalle yksilöllisesti seuraavan Ganzonin kaavan mukaan laskettavan kokonaisrautavajauksen mukaisesti; seuraavassa on esimerkki:

$$\text{Rautavajauksen kokonaismäärä [mg]} = \text{potilaan paino [kg]} \times (\text{tavoite-Hb} - \text{nykyinen Hb}) [\text{g/l}] \times 0,24^* + \text{varastorauta [mg]}$$

- Potilaan paino < 35 kg: tavoite-Hb = 130 g/l ja varastorauta = 15 mg/kg potilaan painoa.
- Potilaan paino ≥ 35 kg: tavoite-Hb = 150 g/l ja varastorauta = 500 mg.

*Kerroin 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (Hemoglobiinin rautapitoisuus ≅ 0,34 %, veren tilavuus ≅ 7 % potilaan painosta, muuntokerroin grammoista milligrammoiksi = 1000)

$$\text{Annosteltavan Venoferin kokonaismäärä (ml)} = \frac{\text{Rautavajauksen kokonaismäärä [mg]}}{20 \text{ mg rautaa/ml}}$$

Annosteltavan Venoferin kokonaismäärä (ml) painon, nykyisen Hb-pitoisuuden ja tavoite-Hb-pitoisuuden mukaan*:

Potilaan paino	Annosteltavan Venoferin kokonaismäärä (20 mg rautaa/ml)			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
30 kg	47.5 ml	42.5 ml	37.5 ml	32.5 ml
35 kg	62.5 ml	57.5 ml	50 ml	45 ml
40 kg	67.5 ml	60 ml	55 ml	47.5 ml
45 kg	75 ml	65 ml	57.5 ml	50 ml
50 kg	80 ml	70 ml	60 ml	52.5 ml
55 kg	85 ml	75 ml	65 ml	55 ml
60 kg	90 ml	80 ml	67.5 ml	57.5 ml
65 kg	95 ml	82.5 ml	72.5 ml	60 ml
70 kg	100 ml	87.5 ml	75 ml	62.5 ml
75 kg	105 ml	92.5 ml	80 ml	65 ml
80 kg	112.5 ml	97.5 ml	82.5 ml	67.5 ml
85 kg	117.5 ml	102.5 ml	85 ml	70 ml
90 kg	122.5 ml	107.5 ml	90 ml	72.5 ml

* Potilaan paino < 35 kg: Tavoite-Hb = 130 g/l
Potilaan paino ≥ 35 kg: Tavoite-Hb = 150 g/l

Hb (mM) -arvon muuntamiseksi Hb (g/l) -arvoksi on edellinen kerrottava 16:lla.

Jos välttämätön kokonaisannos ylittää suurimman sallitun kerta-annoksen, annosteltava määrä täytyy jakaa annettavaksi useampana annoksena.

Annostus

Aikuiset

5–10 ml Venoferia (100–200 mg rautaa) 1–3 kertaa viikossa. Annon kesto ja laimennussuhde, ks. kohta ”Antotapa”.

Pediatriset potilaat

Venoferin käyttöä lapsilla ei ole tutkittu riittävästi ja siksi Venoferin käyttöä lapsilla ei suositella.

Antotapa

Venoferin saa antaa vain laskimoon. Se voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon, infuusiona laskimoon tai suoraan hemodialyysikoneen laskimopuolelta.

Laskimonsisäinen infuusio

Venofeer tulee laimentaa ainoastaan steriilillä 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella (NaCl). Laimentaminen tulee tehdä juuri ennen infuusiota ja liuos tulee annostella seuraavasti:

Venofeer-annos (mg rautaa)	Venofeer-annos (ml Venoferia)	Laimennukseen käytettävän steriilin 9 mg/ml NaCl-liuoksen enimmäismäärä	Infuusion vähimmäiskesto
50 mg	2,5 ml	50 ml	8 minuuttia
100 mg	5 ml	100 ml	15 minuuttia
200 mg	10 ml	200 ml	30 minuuttia

Alhaisempia Venofeer-pitoisuuksia ei stabiiliussyistä saa käyttää.

Laskimonsisäinen injektio

Venofeer voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon nopeudella 1 ml laimentamatonta liuosta minuutissa ja korkeintaan 10 ml Venoferia (200 mg rautaa) yhdessä injektiossa.

Injektio hemodialyysikoneen laskimopuolelle

Venofeer voidaan annostella hemodialyysin aikana suoraan hemodialyysikoneen laskimopuolelta käyttäen laskimonsisäisen injektion annostelusta annettuja ohjeita.

4.3 Vasta-aiheet

Venofeer on kontraindisoitu seuraavissa olosuhteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, Venofeer-valmisteelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- tunnettu vakava yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmisteille
- anemia, joka ei johdu raudanpuutteesta
- näyttö rautaylikuormituksesta tai perinnölliset häiriöt elimistön raudankäytössä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Parenteraalisesti annostellut rautavalmisteet saattavat aiheuttaa yliherkkyysreaktioita, mukaan luettuna vakava ja mahdollisesti kuolemaan johtava anafylaktinen/anafylaktoidinen reaktio. Yliherkkyysreaktioita on myös ilmoitettu aiempien parenteraalisten rautayhdistelmien, myös rautasakkaroosin, rutiininomaisten annosten jälkeen. Ilmoituksia on tehty yliherkkyysreaktioista, jotka ovat edenneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepelvaltimospasmi, joka voi aiheuttaa sydäninfarktin, ks. kohta 4.8). Useissa tutkimuksissa, joissa tutkittavilla potilailla oli ollut aiemmin yliherkkyysreaktio rautadekstraanille tai rautaglukonaatille, Venofeer osoittautui hyvin siedetyksi. Tunnettu vakava yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmisteille, ks. kohta 4.3.

Yliherkkyysreaktioiden 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 yliherkkyysreaktoriski potilailla, joilla on immunologinen sairaus tai tulehdustila (kuten systeeminen lupus erythematosus tai nivelreuma).

Venofeer-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Venofeer-

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.

Maksan toimintahäiriötä sairastavilla potilailla tulee parenteraalista rautaa annostella ainoastaan huolellisen riski-/hyötyarvion jälkeen. Raudan parenteraalista annostelua tulee välttää maksan toimintahäiriötä sairastavilla potilailla, jolloin äkillinen raudan ylikuormitus voi olla mahdollinen, erityisesti kun kyseessä on Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Rautastatuksen huolellista tarkkailua suositellaan raudan liiallisen määrän välttämiseksi.

Parenteraalista rautaa tulee käyttää varoen akuuteissa tai kroonisissa infektiotapauksissa. Venoferin annostelun lopettamista suositellaan potilailla, jotka sairastavat bakteremiaa. Kroonista infektiota sairastavilla potilailla tulee tehdä riski-/hyötyarvio.

Paravenoosia vuotoa on vältettävä, sillä Venoferin vuoto injektiopaikassa voi aiheuttaa kipua, tulehduksen sekä ihon värjäytymistä ruskeaksi.

Venofer sisältää enintään 7 mg natriumia per ml, joka vastaa 0,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kuten muitakaan parenteraalisia rautavalmisteita, Venoferia ei tule antaa samanaikaisesti suun kautta otettavien rautavalmisteiden kanssa, koska tällöin suun kautta otettavan raudan imeytyminen heikentyy. Siksi suun kautta otettava rautahoito tulisi aloittaa vasta vähintään 5 päivän kuluttua viimeisestä Venofer-injektiosta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja rautasakkaroosin käytöstä raskaana oleville naisille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Tiedot (303 raskaudesta) Venoferin käytöstä raskaana oleville naisille toisen ja kolmannen raskauskolmanneksen aikana eivät osoittaneet turvallisuusriskejä äidille tai vastasyntyneelle. Raskauden aikainen käyttö vaatii ensin huolellisen riski-/hyöty-arvion, eikä Venofer-valmistetta pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole selvästi välttämätöntä (ks. kohta 4.4).

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

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.

Eläinkokeet eivät osoita lisääntymistoksisuuteen liittyviä suoria tai välillisiä haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Imetys

On vain vähän tietoa raudan erittymisestä ihmisen rintamaitoon rautasakkaroosin laskimonsisäisen annon jälkeen. Yhdessä kliinisessä tutkimuksessa 10 tervettä imettävää äitiä, joilla oli raudanpuutos, sai 100 mg rautaa rautasakkaroosina. Neljä päivää hoidon jälkeen rintamaidon rautapitoisuus ei ollut suurentunut, eikä eroa kontrolliryhmään (n = 5) ollut. Vastasyntyneiden/imeväisten altistumista Venoferistä peräisin olevalle rintamaitoon erittyneelle raudalle ei voida sulkea pois, joten riskit ja hyödyt on arvioitava.

Prekliiniset tiedot eivät osoita imetettävään lapseen kohdistuvia suoria tai välillisiä haitallisia vaikutuksia. Imettävillä rotilla, joita hoidettiin ⁵⁹Fe:llä merkityllä rautasakkaroosilla, raudan erittyminen maitoon ja siirtyminen poikasiin oli vähäistä. Metabolisoitumaton rautasakkaroosi ei todennäköisesti siirry äidinmaitoon.

Hedelmällisyys

Rautasakkaroosihoidolla ei havaittu olevan vaikutuksia rottien hedelmällisyyteen ja parittelun onnistumiseen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Jos heitehuimauksen, sekavuuden tai pyörrytyksen oireita esiintyy Venoferin annostelun jälkeen, potilaiden ei tule ajaa tai käyttää koneita ennen kuin oireet ovat loppuneet.

4.8 Haittavaikutukset

Venofेरilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli makuhäiriö, jonka yleisyys oli 4,5 tapausta per 100 tutkittavaa. Merkittävimmät Venoferiin liittyvät vakavat haittavaikutukset ovat yliherkkyysoireet, joiden yleisyys kliinisissä tutkimuksissa oli 0,25 tapausta per 100 tutkittavaa. Anafylaktoidisia/anafylaktisia reaktioita raportoitiin vain markkinoille tulon jälkeisessä käytössä (yleisyydeksi arvioitu harvinainen). Kuolemantapauksia on raportoitu. Ks. kohta 4.4.

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita raportoitiin 4 064 tutkittavalle tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Venoferin annon jälkeen sekä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yleisyys tuntematon¹⁾
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktoidiset/ anafylaktiset reaktiot, angioedeema
Hermosto	Makuhäiriö	Päänsärky, heitehuimaus, parestesia, hypoestesia	Synkopee, uneliaisuus	Tajunnan tason aleneminen, sekavuus, tajunnanmenetyk- s, ahdistuneisuus, vapina
Sydän			Sydämentykytykset	Bradykardia, takykardia, Kounisin oireyhtymä

Elinjärjestelmä	Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Yleisyys tuntematon ¹⁾
Verisuonisto	Hypotensio, hypertensio	Punastuminen, flebiitti		Verenkierron romahtaminen, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dyspnea		Bronkospasmi
Munuaiset ja virtsatiet			Kromaturia	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi	Oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma		Urtikaria, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit, myalgia, artralgia, raajakipu, selkäkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektio-/infuusiopaikan reaktiot ²⁾	Vilunväristykset, astenia, väsymys, perifeerinen edeema, kipu	Rintakipu, liihakihkoilu, kuume	Kylmä hiki, huonovointisuus, kalpeus, influenssan kaltaiset oireet ³⁾
Tutkimukset		Kohonnut alaniiniaminotransferaasi, kohonnut aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut gammaglutamyylitransferaasi, kohonnut seerumin ferritiini	Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi	

¹⁾ Markkinoille tulon jälkeiset spontaanit raportit; yleisyydeksi arvioitu harvinainen

²⁾ Useimmin raportoidut ovat: injektio-/infuusiopaikan reaktio kuten kipu, ekstravasatio, ärsytys, värimuutos, hematooma, kutina.

³⁾ Alkamisaika voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Yliannostus voi aiheuttaa rautaylikuormituksen, joka voi ilmetä hemosideroosina. Yliannostusta tulee hoitaa, jos hoitava lääkäri katsoo sen tarpeelliseksi, rautaa kelatoivalla aineella tai vakiintuneen hoitokäytännön mukaisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anemialääkkeet, rauta, parentaaliset valmisteet, ATC-koodi: B03AC

Vaikutusmekanismi

Rautasakkarooosi, Venoferin vaikuttava aine, koostuu moniytimisestä rauta(III)hydroksidiytimeistä, jota ympäröi ei-kovalentein sidoksin suuri joukko sakkarooosimolekyylejä. Kompleksin painokeskimääräinen molekyyli­massa (Mw) on noin 43 kDa. Moniytimisellä rautaytimellä on samankaltainen rakenne, kuin fysiologisella, rautaa varastoivalla proteiinilla, ferritiinillä. Kompleksi on suunniteltu tarjoamaan kontrolloidusti hyödynnettävää rautaa kehon rautaa kuljettaville (transferrini) ja varastoiville (ferritiini) proteiineille.

Laskimoon annon jälkeen kompleksin moniytiminen rautaydin imeytyy ensisijaisesti maksan, pernan ja luuytimen retikuloendoteliaalijärjestelmään. Toisessa vaiheessa rautaa käytetään hemoglobiinin, myoglobiinin ja muiden rautaa sisältävien entsyymien synteesiin tai se varastoituu ensisijaisesti maksaan ferritiinin muodossa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Krooninen munuaistauti

Tutkimus LU98001 oli yhden tutkimushaaran tutkimus, jossa tutkittiin 100 mg:n rauta-annoksen tehoa ja turvallisuutta annettuna Venoferin muodossa enintään 10 kertaa 3–4 viikon aikana raudanpuuteanemiasta kärsiville hemodialyysipotilaille (Hb >80 ja <110 g/l, TSAT <20 % ja seerumin ferritiinipitoisuus ≤300 µg/l), jotka saivat rHuEPO-hoitoa. Hb nousi tasolle ≥110 g/l 60:llä 77 potilaasta. Seerumin ferritiinin ja transferrinisaturaation keskiarvo nousi merkittävästi lähtöarvosta hoidon aikana (päivä 24): Ero lähtöarvoon oli merkitsevä myös 2 ja 5 viikon seurantakäyntien kohdalla.

Tutkimus 1VEN03027 oli satunnaistettu tutkimus, jossa verrattiin Venoferia (1 000 mg jaetuissa annoksissa 14 päivän aikana) ja suun kautta annettua rautasulfaattia (325 mg 3 kertaa päivässä 56 päivän ajan) ei-dialyysiriippuvaisilla, kroonisesta munuaistaudista kärsivillä potilailla (Hb ≤110 g/l, seerumin ferritiinipitoisuus ≤300 µg/l ja transferrinisaturaatio ≤25 %) rHuEPO:n kanssa tai ilman sitä. Kliininen vaste (määriteltynä Hb:n lisäyksenä ≥10 g/l ja seerumin ferritiinipitoisuuden lisäyksenä ≥160 µg/l) havaittiin useammin Venoferilla hoidetuilla potilailla (31/79; 39,2 %) kuin suun kautta rautaa saaneilla (1/82; 1,2 %); p <0,0001.

Tulehduksellinen suolistosairaus

Satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin Venoferia (yksi laskimonsisäinen 200 mg:n annos rautaa kerran viikossa tai kerran kahdessa viikossa, kunnes saavutettiin kumuloituva annos) suun kautta annettuun rautaan (200 mg kahdesti päivässä 20 viikon ajan) tulehduksellisesta suolistosairaudesta ja anemiasta kärsivillä potilailla (Hb <115 g/l). Hoidon lopussa 66 %:lla Venofer-ryhmän potilaista Hb oli lisääntynyt ≥20 g/l, kun vastaava osuus suun kautta annetun raudan ryhmässä oli 47 % (p = 0,07).

Synnytyksen jälkeen

Satunnaistetussa, kontrolloidussa tutkimuksessa raudanpuuteanemiasta synnytyksen jälkeen kärsivillä naisilla (Hb <90 g/l ja seerumin ferritiinipitoisuus <15 µg/l 24–48 tuntia synnytyksen jälkeen) verrattiin 2 × 200 mg:n rauta-annosta annettuna Venoferina päivinä 2 ja 4 (n = 22) ja 200 mg:n rauta-annosta annettuna rautasulfaattina kahdesti päivässä 6 viikon ajan (n = 21). Keskimääräinen Hb:n lisäys lähtöarvosta päivään 5 oli 25 g/l Venofer-ryhmässä ja 7 g/l suun kautta annetun raudan ryhmässä (p <0,01).

Raskaus

Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa naiset, jotka olivat raskauden kolmannella kolmanneksella ja kärsivät raudanpuuteanemiasta (Hb 80–105 g/l ja seerumin ferritiinipitoisuus <13 µg/l) satunnaistettiin Venofer-ryhmään (yksilöllisesti laskettu kokonaisannos rautaa annettuna 5 päivän aikana) tai rauta-polymaltoosi-kompleksia suun kautta saavaan ryhmään (100 mg 3 kertaa päivässä synnytykseen asti). Hb:n lisäys lähtöarvosta oli merkittävästi suurempi Venofer-ryhmässä kuin suun kautta annetun raudan ryhmässä päivänä 28 ja synnytyksen aikaan (p <0,01).

5.2 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Rautasakkarooisiin ⁵²Fe:llä ja ⁵⁹Fe:llä merkittyjä ferrokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin kuudella anemialla ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla. Ensimmäisten 6-8 tuntien aikana ⁵²Fe oli siirtynyt maksaan, pernaan ja luuytimeen. Paljon makrofageja sisältävän pernan radioaktiivista kertymää pidetään tyypillisenä retikuloendoteliaalijärjestelmän raudan kertymälle.

Yhden laskimoon annetun 100 mg rautaa sisältävän rautasakkarooosiannoksen injektion jälkeen terveillä vapaaehtoisilla suurimmat seerumin kokonaisrautapitoisuudet saavutettiin 10 minuutin kuluttua injektioista keskimääräisen konsentraation ollessa 538 µmol/l. Keskitilan jakautumisen määrä vastaa hyvin plasman määrää (noin 3 litraa).

Biotransformaatio

Laskimoon annetun injektion jälkeen sakkaroosi suurelta osin hajoaa ja moniytiminen rautaydin imeytyy ensisijaisesti maksaan, pernaan ja luuytimen retikuloendoteliaalijärjestelmään. 4 viikon antamisen jälkeen punasolujen raudan hyödyntämisaste oli 59–97 %.

Eliminaatio

Rautasakkarooosikompleksin painokeskimääräinen molekyyli massa (Mw) on noin 43 kDa, mikä riittää estämään eliminaation munuaisten kautta. Raudan eliminaatio munuaisten kautta, joka tapahtui ensimmäisten 4 tunnin aikana 100 mg rautaa sisältävän Venofer-annoksen antamisesta, vastasi alle 5 %:ia annoksesta. 24 tunnin kuluttua seerumin kokonaisrautapitoisuus oli vähentynyt annosta edeltävälle tasolle. Sakkaroosin eliminaatio munuaisten kautta oli noin 75 % annoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Injektionesteisiin käytettävä vesi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Sekoittaminen muiden liuosten tai lääkevalmisteiden kanssa aiheuttaa saostumis- ja/tai yhteisvaikutusriskin. Yhteensopivuutta muiden säilytysastiamateriaalien kuin lasin, polyetyleenin ja PVC:n kanssa ei ole osoitettu.

6.3 Kesto aika

Tuotteen kesto aika avaamattomassa myyntipakkauksessa

3 vuotta.

Tuotteen kesto aika pakkauksen avaamisen jälkeen

Mikrobiologisista syistä tuote tulee käyttää välittömästi.

Kesto aika 9 mg/ml steriilillä natriumkloridiliuoksella (NaCl) laimentamisen jälkeen

Mikrobiologisista syistä tuote tulee käyttää välittömästi steriilillä 9 mg/ml natriumkloridiliuoksella laimentamisen jälkeen.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C. Ei saa jäätyä. Säilytä alkuperäispakkauksessa.
Laimennetun tai avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

5 ml liuosta yhdessä ampullissa (I tyyppin lasia) 5 kpl:n pakkauksissa.
5 ml liuosta yhdessä injektiopullossa (I tyyppin lasia) 5 kpl:n pakkauksissa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Tarkista ampullit tai injektiopullot ennen käyttöä ettei niissä ole näkyvää saostumaa eivätkä ne ole vaurioituneet. Käytä vain sellaisia ampulleja tai injektiopulloja, joissa ei ole sakkaa ja joiden liuos on homogeenista.

Venoferia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa lukuun ottamatta laimennuksessa käytettävää steriiliä 9 mg/ml natriumkloridiliuosta. Ohjeet valmisteen laimentamisesta ennen antoa, ks. kohta 4.2.

Laimennettu liuos on ruskea ja kirkas.

Kaikki Venofer-ampullit ja -injektiopullot on tarkoitettu ainoastaan kertakäyttöön.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Ranska
Tel. +33 (0)1 41 06 58 90
Fax +33 (0)1 41 06 58 99

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

14727

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.01.2001 / 20.05.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.12.2020