

VALMISTEYHTEENVETO

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-sakkarooosi-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 yliherkkyysoireita 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

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

Venofer-annos (mg rautaa)	Venofer-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 Venofer-pitoisuuksia ei stabiiliussyistä saa käyttää.

Laskimonsisäinen injektio

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

Injektio hemodialyysikoneen laskimopuolelle

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

4.3 Vasta-aiheet

Venofer on kontraindisoitu seuraavissa olosuhteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, Venofer-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, Venofer 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).

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-injektion jälkeen jokaista potilasta olisi tarkkailtava häiritsevien vaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan. Jos yliherkkyysreaktioita 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 injektio paikassa 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 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.

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 imettävään 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 pyöräytyksen 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 tuntematon ¹⁾
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot, angioedeema
Hermosto	Makuhäiriö	Päänsärky, heitehuimaus, parestesia, hypoestesia	Synkopee, uneliaisuus	Tajunnan tason aleneminen, sekavuus, tajunnanmenetykset, ahdistuneisuus, vapina
Sydän			Sydämentykytykset	Bradykardia, takykardia, Kounisin oireyhtymä
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 kudokset		Kutina, ihottuma		Urtikaria, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit, myalgia, artralgia, raajakipu, selkäkipu		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Injektio-/infuusioipaikan reaktiot ²⁾	Vilunväristykset, astenia, väsymys, perifeerinen edeema, kipu	Rintakipu, lihahikoilu, kuume	Kylmä hiki, huonovointisuus, kalpeus, influenssan kaltaiset oireet ³⁾
Tutkimukset		Kohonnut alaniiniaminotransferaasi, kohonnut aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut gammaglutamyltransferaasi, kohonnut seerumin ferritiini	Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi	

- 1) Markkinoille tulon jälkeiset spontaanit raportit; yleisyydeksi arvioitu harvinainen
- 2) Useimmin raportoidut ovat: injektio-/infuusioipaikan reaktio kuten kipu, ekstrasvasaatio, 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 tutkimuskeskusten ammattilaisia 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

Rautasakkaroosi, Venoferin vaikuttava aine, koostuu moniytimisestä rauta(III)hydroksidiytimestä, jota ympäröi ei-kovalentein sidoksin suuri joukko sakkaroosimolekyyliä. Kompleksin painokeskimääräinen molekyyli massa (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 retikuloendotelialijärjestelmään. Toisessa vaiheessa rautaa käytetään hemoglobiinin, myoglobiinin ja muiden rautaa sisältävien entsyymien synteisiin 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 \leq 110 g/l, seerumin ferritiinipitoisuus \leq 300 μ g/l ja transferriniisaturaatio \leq 25 %) rHuEPO:n kanssa tai ilman sitä. Kliininen vaste (määriteltynä Hb:n lisäyksenä \geq 10 g/l ja seerumin ferritiinipitoisuuden lisäyksenä \geq 160 μ g/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 \geq 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 μ g/l 24–48 tuntia synnytyksen jälkeen) verrattiin 2 \times 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 μ g/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 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Rautasakkarosin ^{52}Fe :llä ja ^{59}Fe :llä merkittyjä ferrokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin kuudella anemialla ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla. Ensimmäisten 6-8 tuntien aikana ^{52}Fe 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 injektiosta keskimääräisen konsentraation ollessa 538 µmol/l. Keskitilan jakautumisen määrä vastaa hyvin plasman määrää (noin 3 litraa).

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Rautasakkarooosikompleksin painokeskimääräinen molekyylimassa (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. Sakkarooosin 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 pakkaus koko (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 pakkauskojoja 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

18.10.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Venofer 20 mg järn/ml injektionsvätska, lösning eller koncentrat till infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En milliliter lösning innehåller järnsackaros [järn(III)-hydroxidsackaroskomplex] motsvarande 20 mg järn.

Varje Venofer ampull på 5 ml innehåller 100 mg järn.

Varje Venofer injektionsflaska på 5 ml innehåller 100 mg järn.

Hjälpämne med känd effekt

Venofer innehåller upp till 7 mg natrium per ml.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning
eller koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Venofer är en mörkbrun, ogenomskinlig vattenlösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Venofer är indicerat för behandling av järnbrist vid följande indikationer:

- Kliniskt behov av snabb tillförsel av järn,
- Hos patienter som inte tolererar perorala järnpreparat eller som har bristande följsamhet,
- Aktiv inflammatorisk tarmsjukdom hos patienter då perorala järnpreparat är ineffektiva,
- Kronisk njursjukdom när perorala järnpreparat är mindre effektiva.

Diagnosen järnbrist ska baseras på laboratorieprover (t.ex. Hb, serumferritin, TSAT, serumjärn, osv.).

(Hb betyder hemoglobin och TSAT transferrinmättnad)

4.2 Dosering och administreringsätt

Övervaka patienter noga med avseende på tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner under och efter varje administrering av Venofer.

Venofor 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 Venofor (se avsnitt 4.4).

Dosering

Den kumulativa dosen av Venofor måste beräknas individuellt för varje patient och får inte överskridas.

Beräkning av dos

Total kumulativ dos av Venofor, motsvarande den totala järnbristen (mg), bestäms utifrån hemoglobinnivå (Hb) och kroppsvikt. Dos av Venofor måste beräknas individuellt för varje patient utifrån den totala järnbristen, beräknad med följande Ganzoni-formel, till exempel:

$$\text{Total järnbrist [mg]} = \text{kroppsvikt [kg]} \times (\text{mål-Hb} - \text{aktuellt Hb}) [\text{g/l}] \times 0,24^* + \text{depåjärn [mg]}$$

- Kroppsvikt < 35 kg: mål-Hb = 130 g/l och depåjärn = 15 mg/kg kroppsvikt
- Kroppsvikt ≥ 35 kg: mål-Hb = 150 g/l och depåjärn = 500 mg

* Faktor 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (Järnhalten i hemoglobin ≅ 0,34 %, blodvolym ≅ 7 % av kroppsvikt, omvandlingsfaktor från gram till milligram = 1000)

$$\text{Total mängd Venofor som ska administreras (ml)} = \frac{\text{Total järnbrist [mg]}}{20 \text{ mg järn/ml}}$$

Total mängd Venofor (ml) som ska administreras baserat på kroppsvikt, aktuell Hb-nivå och mål-Hb-nivå*:

Kroppsvikt	Total mängd Venofor som ska administreras (20 mg järn/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

*Kroppsvikt > 35 kg:
Kroppsvikt ≥ 35 kg:

Mål-Hb = 130 g/l
Mål-Hb = 150 g/l

För att omvandla Hb (mM) till Hb (g/l), multiplicera Hb (mM) med 16.

Om den totala behövda dosen överstiger den maximalt tillåtna engångsdosen måste den administrerade mängden delas upp i flera doser.

Dosering

Vuxna

5–10 ml Venofer (100–200 mg järn) 1–3 gånger i veckan. För administrationstid och utspädningsfaktor, se ”Administreringsätt”.

Pediatrisk population

Venofer har inte undersökts tillräckligt hos barn. Därför rekommenderas Venofer inte till barn.

Administreringsätt

Venofer får endast administreras intravenöst. Detta kan ske genom en långsam intravenös injektion, genom intravenös infusion eller direkt i dialysmaskinens venösa slang.

Intravenös infusion

Venofer får endast spädas i en steril 9 mg/ml natriumkloridlösning (NaCl). Spädning måste utföras omedelbart före infusion och lösningen bör administreras enligt följande:

Venofer-dos (mg järn)	Venofer-dos (ml Venofer)	Maximal spädningsvolym med steril 9 mg/ml NaCl- lösning	Minsta infusionstid
50 mg	2,5 ml	50 ml	8 minuter
100 mg	5 ml	100 ml	15 minuter
200 mg	10 ml	200 ml	30 minuter

Av stabilitetsskäl får lägre koncentrationer av Venofer inte användas.

Intravenös injektion

Venofer kan ges som långsam intravenös injektion med en hastighet av 1 ml utspädd lösning per minut och högst 10 ml Venofer (200 mg järn) per injektion.

Injektion i dialysmaskinens venösa slang

Venofer kan under en hemodialyssession administreras direkt i dialysmaskinens venösa slang, genom att följa instruktioner för en intravenös injektion.

4.3 Kontraindikationer

Venofer är kontraindicerad vid följande tillstånd:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, mot Venofer eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- konstaterad allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnpreparat
- anemi som inte beror på järnbrist

- tecken på järnöverskott eller nedärvd störning i utnyttjandet av järn.

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, inklusive järnsackaros, har tolererats väl. 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). I flera studier som utfördes med patienter som tidigare uppvisade överkänslighetsreaktioner mot järndextran eller järnglukonat visade sig Venofer vara väl tolererat. För känd allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnpreparat, se avsnitt 4.3.

Risken för överkänslighetsreaktioner 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 eller reumatoid artrit).

Venofers 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 Venofer. Om överkänslighetsreaktioner eller tecken på intolerans uppkommer under administrering måste behandlingen avbrytas omedelbart. Lokaler för hjärt-lungräddning och utrustning för hantering av akuta anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska finnas tillgängliga, inklusive en injicerbar 1:1 000 adrenalinslösning. Ytterligare behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider ges efter behov.

Till patienter med nedsatt leverfunktion ska parenteralt järn administreras endast efter noggrann bedömning av nytta/risk. Administrering av parenteralt järn ska undvikas till patienter med nedsatt leverfunktion när järnöverskott är en utlösande faktor, i synnerhet vid Porfyria Cutanea Tarda (PCT). Noggrann övervakning av järnstatus rekommenderas för att undvika järnöverskott.

Parenteralt järn ska användas med försiktighet vid fall av akut eller kronisk infektion. Det rekommenderas att administrering av Venofer avbryts till patienter med bakteriemi. För patienter med kronisk infektion ska bedömning av nytta/risk utföras.

Paravenöst läckage måste undvikas, eftersom läckage av Venofer vid injektionsstället kan leda till smärta, inflammation och brun missfärgning av huden.

Venofers innehåller upp till 7 mg natrium per ml, motsvarande 0,4 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Som övriga parenterala järnpreparat bör Venofer inte ges tillsammans med perorala järnpreparat, eftersom detta minskar absorptionen av peroralt järn. Därför bör peroral järnbehandling inte påbörjas förrän tidigast 5 dagar efter den sista Venofer-injektionen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga data från användning av järnsackaros i gravida kvinnor under graviditetens första trimester. Data (303 graviditeter) från användning av Venofer i gravida kvinnor under graviditetens andra och tredje trimester visade ingen påverkan på säkerhet för moder eller det nyfödda barnet. Det krävs en noggrann risk/nytta-bedömning före användning under graviditet. Venofer skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Järnbristanemi som uppträder under graviditetens första trimester kan i många fall behandlas med peroralt järn. Behandling med Venofer 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.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Det finns begränsad information om utsöndring av järn i bröstmjolk efter intravenös administrering av järnsackaros. I en klinisk studie fick 10 friska ammande mammor med järnbrist 100 mg järn i form av järnsackaros. Fyra dagar efter behandlingen hade järnhalten i bröstmjölken inte ökat, och det fanns ingen skillnad jämfört med kontrollgruppen (n = 5). Det kan inte uteslutas att nyfödda/spädbarn kan exponeras för järn från Venofer genom bröstmjölken, och därför bör man utvärdera riskerna/fördelarna.

Prekliniska data tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på det ammande barnet. Hos diande råttor som behandlats med ⁵⁹Fe-märkt järnsackaros observerade man en låg utsöndring av järn i mjölken och överföring till avkomman. Det är inte troligt att icke-metaboliserat järnsackaros överförs till bröstmjölken.

Fertilitet

Inga effekter på fertiliteten och parningsbeteendet har observerats hos råttor som behandlats med järnsackaros.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

I fall av yrsel, förvirring eller omtöckning efter administrering av Venofer, ska patienten inte köra bil eller använda maskiner förrän symtomen har avtagit.

4.8 Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkningen i kliniska studier med Venofer var dysgeusi, vilket förekom hos 4,5 av 100 patienter. De viktigaste allvarliga biverkningarna relaterade till Venofer var överkänslighetsreaktioner, som förekom hos 0,25 av 100 patienter i kliniska studier. Anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner rapporterades endast vid användning efter marknadsföring (uppskattas vara sällsynta). Dödsfall har rapporterats. Se avsnitt 4.4.

Biverkningarna som rapporterades efter administrering av Venofer till 4 064 patienter i kliniska studier, såväl som de som rapporterades vid användning efter marknadsföring, presenteras i tabellen nedan.

Organklass	Vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens¹⁾
Immunsystemet		Överkänslighet		Anafylaktiska/anafylaktiska reaktioner, angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	Huvudvärk, yrsel, parestesi, hypoestesi	Synkope, dåsighet	Minskad medvetandegrad, förvirring, medvetlöshet, ångest, darrningar
Hjärtat			Hjärtklappning	Bradykardi, takykardi, Kounis syndrom
Blodkärl	Hypotension, hypertension	Rodnad, flebit		Kollaps av cirkulationssystemet, tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Dyspné		Bronkospasm
Njurar och urinvägar			Kromaturi	
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar, buksmärtor, diarré, förstoppning		
Hud och subkutan vävnad		Klåda, utslag		Urtikaria, erytem
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelspasmer, myalgi, artralgi, smärta i armar och ben, ryggont		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället	Reaktioner på injektions-/infusionsstället ²⁾	Frossa, asteni, trötthet, perifert ödem, smärta	Bröstsmärta, svettningar, feber	Kallsvettningar, sjukdomskänsla, blekhet, influensaliknande symtom ³⁾

Organklass	Vanliga ($\geq 1/100$, < $1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, < $1/100$)	Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, < $1/1\ 000$)	Ingen känd frekvens ¹⁾
Undersökningar		Alanin-aminotransferas ökat, aspartataminotransferas ökat, gamma-glutamyltransferas ökat, serumferritin ökat	Blodlaktatdehydrogenas ökat	

¹⁾ Spontana rapporter efter marknadsföring; uppskattas vara sällsynta.

²⁾ De mest frekvent rapporterade är: reaktion på injektions-/infusionstället såsom smärta, blodutgjutning, irritation, missfärgning, hematom, klåda.

³⁾ Kan uppstå inom några timmar upp till flera dagar.

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Överdoser kan orsaka järnöverskott, vilket kan visa sig som hemosideros. Överdoser ska behandlas om den behandlande läkaren anser det vara befogat, med en järnkelrande agent eller enligt standard medicinsk praxis.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid järnbristanemier, järn, parenteralt preparat, ATC-kod: B03AC

Verkningsmekanism

Järnsackaros, den aktiva substansen i Venofer, består av en polynukleär järn(III)-hydroxidkärna omgiven av ett stort antal icke-kovalent bundna sackarosmolekyler. Komplexet har en genomsnittlig molekylvikt (Mw) på cirka 43 kDa. Den polynukleära järnkärnan har en struktur som påminner om kärnan hos det fysiologiska järnlagringsproteinet ferritin. Komplexet är utformat för

att på ett kontrollerat sätt frisätta användbart järn till transport- (transferrin) och lagringsproteiner för järn (ferritin) i kroppen.

Efter intravenös administrering tas den polynukleära järnkärnan från komplexet huvudsakligen upp av det retikuloendoteliala systemet i levern, mjälten och benmärgen. I ett andra steg används järnet för syntes av hemoglobin, myoglobin och andra enzymer som innehåller järn, eller lagras primärt i levern i form av ferritin.

Klinisk effekt och säkerhet

Kronisk njursvikt

Studie LU98001 var en okontrollerad studie för att undersöka effekt och säkerhet för 100 mg järn som Venofer i upp till 10 sessioner under 3–4 veckor hos hemodialyspatienter med järnbristanemi (Hb >80 och <110 g/l, TSAT <20 % och serumferritin ≤300 µg/l) som behandlades med rHuEPO. Hb ≥110 g/l uppnåddes hos 60 av 77 patienter. Den genomsnittliga ökningen av serumferritin och TSAT var signifikant från baslinjen till slutet av behandlingen (dag 24): skillnaden från baslinjen var signifikant även vid uppföljningsbesöken i vecka 2 och 5.

Studie 1VEN03027 var en randomiserad studie som jämförde Venofer (1 000 mg i doser uppdelade över 14 dagar) med peroralt järnsulfat (325 mg 3 gånger dagligen i 56 dagar) hos patienter med kronisk njursvikt som inte var dialysberoende (Hb ≤110 g/l, serumferritin ≤300 µg/l och TSAT ≤25 %) med eller utan rHuEPO. Ett kliniskt svar (definierat som en ökning av Hb ≥10 g/l och en ökning av serumferritin ≥160 µg/l) observerades oftare hos patienter som behandlades med Venofer (31/79; 39,2 %) jämfört med peroralt järn (1/82; 1,2 %); p < 0,0001.

Inflammatorisk tarmsjukdom

I en randomiserad, kontrollerad studie jämfördes Venofer (intravenös engångsdos på 200 mg en gång per vecka eller varannan vecka tills den ackumulerade dosen uppnåddes) med peroralt järn (200 mg två gånger dagligen under 20 veckor) hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och anemi (Hb <115 g/l). I slutet av behandlingen hade 66 % av patienterna i Venofer-gruppen fått en ökning av Hb ≥20 g/l jämfört med 47 % i den perorala järngruppen (p = 0,07).

Post-partum

I en randomiserad, kontrollerad studie på kvinnor med järnbristanemi efter förlossning (Hb <90 g/l och serumferritin <15 µg/l 24–48 timmar efter förlossning) jämfördes 2 × 200 mg järn givet i form av Venofer på dag 2 och 4 (n = 22) med 200 mg peroralt järn givet i form av järnsulfat två gånger dagligen i 6 veckor (n = 21). Den genomsnittliga ökningen av Hb från baslinjen till dag 5 var 25 g/l i Venofer-gruppen och 7 g/l i den perorala järngruppen (p < 0,01).

Graviditet

I en randomiserad, kontrollerad studie randomiserades kvinnor i den tredje graviditetstrimestern med järnbristanemi (Hb 80–105 g/l och serumferritin <13 µg/l) till Venofer (individuellt beräknad totaldos av järn administrerat under 5 dagar) eller peroralt järnpolyaltoskomplex (100 mg 3 gånger dagligen fram till förlossningen). Ökningen av Hb från baslinjen var signifikant högre i Venofer-gruppen jämfört med den perorala järngruppen på dag 28 och vid förlossningen (p < 0,01).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Ferrokinetiken för järnsackaros märkt med ⁵²Fe och ⁵⁹Fe undersöktes hos 6 patienter med anemi och kronisk njursvikt. Under de första 6-8 timmarna togs ⁵²Fe upp av levern, mjälten och

benmärgen. Det radioaktiva upptaget till den makrofagiska mjälten anses vara representativt för retikuloendotelialt järnupptag.

Efter intravenös injektion av en engångsdos på 100 mg järnsackaros till friska frivilliga uppnåddes maximala totala serumjärnkonzentrationer 10 minuter efter injektionen med en genomsnittlig koncentration av 538 µmol/l. Distributionsvolymen motsvarar väl plasmavolymen (ca 3 liter).

Metabolism

Efter intravenös injektion frigörs det mesta av sackarosmolekylerna och den polynukleära järnkärnan tas huvudsakligen upp av det retikuloendoteliala systemet i levern, mjälten och benmärgen. Fyra veckor efter administreringen var upptaget av järn i de röda blodkropparna 59–97 %.

Eliminering

Järnsackaroskomplex har en genomsnittlig molekylvikt (Mw) på cirka 43 kDa, vilket är tillräckligt för att förhindra renal eliminering. Renal eliminering av järn, under de första 4 timmarna efter administrering av en Venofer-dos på 100 mg järn, motsvarar mindre än 5 % av dosen. Efter 24 timmar hade den totala serumjärnkonzentrationen minskat till den nivå som rådde före dosen. Renal eliminering av sackaros motsvarade cirka 75 % av dosen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, genotoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Det finns en risk för fällning och/eller interaktion vid blandning med andra lösningar eller läkemedel. Kompatibiliteten med andra behållare än glas, polyetylen och PVC har inte dokumenterats.

6.3 Hållbarhet

Hållbarhet av läkemedlet i öppnad förpackning

3 år.

Hållbarhet av läkemedlet efter första öppnandet av förpackningen

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning med steril 9 mg/ml natriumkloridlösning (NaCl)

Av mikrobiologiska skäl ska produkten användas omedelbart efter spädning med steril 9 mg/ml natriumkloridlösning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Får ej frysas. Förvaras i originalförpackningen.
Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning eller öppnande, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

5 ml lösning i en ampull (typ I-glas) i förpackningar om 5 ampuller.
5 ml lösning i en injektionsflaska (typ I-glas) i förpackningar om 5 injektionsflaskor.

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 ampullerna eller i injektionsflaskorna och att de inte är skadade. Använd endast ampuller och injektionsflaskor där lösningen är homogen och utan fällning.

Venofen får inte blandas med andra läkemedel förutom steril 9 mg/ml natriumkloridlösning som används vid spädning. Anvisningar om spädning av läkemedlet före administrering, se avsnitt 4.2.

Den utspädda lösningen ska vara brun och klar.

Varje ampull och injektionsflaska med Venofen är avsedd endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

14727

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

15.01.2001/20.05.2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.10.2022

