

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Venotrix 20 mg/ml injektioneste, liuos/infuusiokonsentraatti, liusta varten

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 5 ml:n ampulli sisältää 100 mg rautaa rautasakkarosimuodossa [rauta(III)hydroksisakkarosikompleksi]. Yksi millilitra sisältää 20 mg rautaa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos/infuusiokonsentraatti, liusta varten.

Venotrix on tummanruskea, läpinäkymätön vesiliuos.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Venotrix on tarkoitettu raudanpuutostilan hoitoon seuraavissa tilanteissa:

- suun kautta otettavien rautavalmisteiden huono sieto
- kliininen tarve saada nopeasti rautaa varastoihin
- potilaalla on aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus, jolloin oraaliset rautavalmisteet ovat tehottomia
- potilas ei kykene noudattamaan oraalisen rautahoidon ohjeita
- krooninen munuaissairaus, kun suun kautta otettavat rautavalmisteet eivät ole yhtä tehokkaita.

Raudanpuutosdiagnoosin on perustuttava soveltuviin laboratoriotutkimuksiin (esim. hemoglobiini, seerumin ferritiini, seerumin rauta ja transferriniin saturaatio).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

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

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

#### Annostus

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

#### Annostuksen laskeminen

Rautavajauksen kokonaismäärää (mg) vastaava kumulatiivinen kokonaisannos Venotrix-valmistetta

määritetään potilaan hemoglobiiniarvon (Hb) ja ruumiinpainon perusteella. Venotrix-annos tulee määrittää kullekin potilaalle yksilöllisesti seuraavan Ganzonin kaavan mukaan laskettavan kokonaisrautavajauksen mukaisesti:

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)

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

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

Potilaan paino	Annosteltavan Venotrix-valmisteen 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 muuttamiseksi 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 Venotrix-valmistetta (100–200 mg rautaa) 1–3 kertaa viikossa. Annon kesto ja laimennussuhde, ks. kohta ”Antotapa”.

### *Pediatriset potilaat:*

Venotrix-valmisteen käyttöä lapsille ei ole tutkittu riittävästi. Siksi sitä ei suositella lapsille.

## Antotapa

Venotrix-valmistetta saa antaa vain laskimoon. Se voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon, infuusiona laskimoon tai suoraan hemodialyysikoneen laskimopuolelta.

### *Laskimonsisäinen infuusio:*

Venotrix tulee laimentaa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen (fysiologiseen keittosuolaliuokseen). Laimentaminen tulee tehdä juuri ennen infuusion antoa alla olevan taulukon mukaisesti. Säilyvyysyistä alhaisempia Venotrix-pitoisuuksia ei saa käyttää.

<b>Venotrix-annos (mg rautaa)</b>	<b>Venotrix-annos (ml Venotrixia)</b>	<b>Laimennukseen käytettävän 9 mg/ml (0,9 %) NaCl- liuoksen enimmäismäärä</b>	<b>Infuusion vähimmäiskesto</b>
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

### *Laskimonsisäinen injektio:*

Venotrix-liuos annetaan hitaana injektiona laskimoon nopeudella 1 ml laimentamatonta liuosta minuutissa (= 5 min/ampulli) ja korkeintaan 10 ml Venotrix-valmistetta (200 mg rautaa) yhdessä injektiossa.

### *Injektio hemodialyysikoneen laskimopuolelle:*

Venotrix-valmiste voidaan antaa hemodialyysin aikana suoraan hemodialyysikoneen laskimopuolelta käyttäen laskimonsisäisen injektion annostelusta annettuja ohjeita.

## **4.3 Vasta-aiheet**

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, Venotrix-valmistelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- tunnettu vakava yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmisteille
- anemiat, jotka eivät johdu raudanpuutteesta
- rautaylikuormitus tai perinnölliset häiriöt elimistön raudan käytössä.

## **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 rautasakkarosin, rutiininomaisten annosten jälkeen. Useissa tutkimuksissa, joissa tutkittavilla potilailla oli ollut aiemmin yliherkkyysreaktio rautadekstraanille tai rautaglukonaatille, rautasakkarosi osoittautui kuitenkin hyvin siedetyksi. Tunnettu vakava yliherkkyys muille parenteraalisille rautavalmisteille, ks. kohta 4.3. Ilmoituksia on tehty yliherkkyysreaktioista, jotka ovat edenneet Kounisin oireyhtymäksi (akuutti allerginen sepelvaltimospasmi, joka voi aiheuttaa sydäninfarktin, ks. kohta 4.8).

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

Venotrix-valmistetta saa antaa vain tiloissa, joissa on käytettävissä täydet elvytyslaitteet, ja kun anafylaktisten reaktioiden arviointiin ja hoitamiseen koulutettu henkilökunta on välittömästi saatavilla. Jokaisen Venotrix-injektion jälkeen jokaista potilasta olisi tarkkailtava hättävien vaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan. Jos yliherkkyyksireaktioita 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 sairastaville potilaille tulee parenteraalista rautaa antaa ainoastaan huolellisen riski-/hyötyarvion jälkeen. Raudan parenteraalista antoa tulee välttää maksan toimintahäiriötä sairastaville potilaille, 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. Rautasakkaroosin annon lopettamista suositellaan potilaille, jotka sairastavat bakteremiaa. Kroonista infektiota sairastaville potilaille tulee tehdä riski-/hyötyarvio.

Paravenoosia vuotoa on vältettävä, sillä Venotrix-valmisteen vuoto injektio paikassa voi aiheuttaa kipua, tulehduksen sekä ihon värjäytymistä ruskeaksi.

Venotrix sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per ampulli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Kuten muitakaan parenteraalisia rautavalmisteita, Venotrix-valmistetta ei pidä antaa samanaikaisesti suun kautta otettavien rautavalmisteiden kanssa, koska tällöin suun kautta otettavan raudan imeytyminen vähenee. Siksi suun kautta otettava rautalääkitys tulee aloittaa aikaisintaan 5 päivän kuluttua viimeisestä Venotrix-injektiosta.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### *Raskaus*

Ei ole olemassa tietoja rautasakkaroosin käytöstä raskaana oleville naisille ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana. Tiedot (303 raskaudesta) rautasakkaroosin 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 Venotrix-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 rautavalmisteella. Mikäli hoidosta saatava hyöty arvioidaan äidille ja sikiölle mahdollisesti koituvaa riskiä suuremmaksi, suositellaan Venotrix-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 laskimoon 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 Venotrix-valmisteesta 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 <sup>59</sup>Fe: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 koneidenkäyttökykyyn**

Jos heitehuimauksen, sekavuuden tai pyörrytyksen oireita esiintyy Venotrix-valmisteen annon jälkeen, potilaiden ei tule ajaa tai käyttää koneita ennen kuin oireet ovat loppuneet.

### **4.8 Haittavaikutukset**

Rautasakkaroosilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli makuhäiriö, jonka yleisyys oli 4,5 tapausta per 100 tutkittavaa. Merkittävimmät rautasakkaroosiin 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 rautasakkaroosin annon jälkeen sekä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Yleiset (&gt;1/100, &lt;1/10)</b>	<b>Melko harvinaiset (&gt;1/1 000, &lt;1/100)</b>	<b>Harvinaiset (&gt;1/10 000, &lt;1/1 000)</b>	<b>Yleisyys tuntematon<sup>1)</sup></b>
<b>Immuunijärjestelmä</b>		Yliherkkyys		Anafylaktoidiset/anafylaktiset reaktiot, angioedeema
<b>Hermosto</b>	Makuhäiriö	Päänsärky, heitehuimaus, parestesia, hypoestesia	Synkopee, uneliaisuus	Tajunnan tason aleneminen, sekavuus, tajunnanmenetys, ahdistuneisuus, vapina
<b>Sydän</b>			Sydämentykytykset	Bradykardia, takykardia,

				Koumissin oireyhtymä
<b>Verisuonisto</b>	Hypotensio, hypertensio	Punastuminen, flebiitti		Verenkierron romahtaminen, tromboflebiitti
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		Dyspnea		Bronkospasmi
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>			Kromaturia	
<b>Ruoansulatuselimi stö</b>	Pahoinvointi	Oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus		
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>		Kutina, ihottuma		Urtikaria, eryteema
<b>Luusto, lihakset ja sidekudosis</b>		Lihaskrampit, myalgia, artralgia, raajakipu, selkäkipu		
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	Injektio-/infuusioapaikan reaktioat <sup>2</sup>	Vilunväristykset, astenia, väsymys, perifeerinen edeema, kipu	Rintakipu, liikkahikoilu, kuume	Kylmä hiki, huonovointisuus, kalpeus, influenssan kaltaiset oireet <sup>3</sup>
<b>Tutkimukset</b>		Kohonnut alaniiniaminotransferaasi, kohonnut aspartaattiaminotransferaasi, kohonnut gammaglutamyyli transferaasi, kohonnut seerumin ferritiini	Kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi.	

<sup>1)</sup> Markkinoille tulon jälkeiset spontaanit raportit; yleisyydeksi arvioitu harvinainen

<sup>2)</sup> Useimmin raportoidut ovat: injektio-/infuusioapaikan reaktio kuten kipu, ekstravasaatio, ärsytys, värimuutos, hematooma, kutina.

<sup>3)</sup> Alkamisaika voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystenhoollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

Yliannostus voi aiheuttaa äkillisen rautaylikuormituksen, joka voi ilmetä hemosideroosina.

Yliannostusta on hoidettava tukitoimenpitein ja tarpeen vaatiessa rautaa kelatoivalla valmisteella.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Anemia lääkkeet, rauta, parenteraaliset valmisteet, ATC-koodi: B03AC

#### Vaikutusmekanismi

Rautasakkaroozi, Venotrixin vaikuttava aine, koostuu moniytimisestä rauta(III)hydroksiytimeistä, jota ympäröi ei-kovalentein sidoksin suuri joukko sakkaroosimolekyylejä. 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 kompleksi 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 Venotrix-valmistetta vastaavan valmisteen muodossa enintään 10 kertaa 3–4 viikon aikana raudanpuuteanemiasta kärsiville hemodialyysipotilaille (Hb >80 ja <110 g/l, TSAT <20 % ja seerumin ferritiinipitoisuus ≤300 mikrog/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 Venotrix-valmistetta vastaavaa valmistetta (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 Venotrix-valmistetta vastaavalla valmisteella hoidetuilla potilailla (31/79; 39,2 %) kuin suun kautta rautaa saaneilla (1/82; 1,2 %); p <0,0001.

##### *Tulehduksellinen suolistosairaus*

Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin Venotrixia vastaavaa valmistetta (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 Venotrixia vastaavaa valmisteen 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 mikrog/l 24–48 tuntia synnytyksen jälkeen) verrattiin 2 x 200 mg:n rauta-annosta annettuna Venotrixia vastaavana valmisteena 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 Venotrixia vastaavaa valmistetta saaneiden 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 mikrog/l) satunnaistettiin Venotrixia vastaavaa valmistetta saavien ryhmään (yksilöllisesti laskettu kokonaisannos rautaa annettuna 5 päivän aikana) tai rauta- ja polymaltoosi-kompleksia suun kautta saavaan ryhmään (100 mg 3 kertaa päivässä synnytykseen asti). Hb:n lisäys lähtöarvosta oli merkittävästi suurempi Venotrixia vastaavaa valmistetta saaneilla kuin suun kautta annetun raudan ryhmässä päivänä 28 ja synnytyksen aikaan ( $p < 0,01$ ).

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Jakautuminen

Rautasakkarosin  $^{52}\text{Fe}$ :llä ja  $^{59}\text{Fe}$ :llä merkittyjä ferrokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin kuudella anemiaa ja kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla potilaalla. Ensimmäisten 6–8 tuntien aikana  $^{52}\text{Fe}$  oli siirtynyt maksaan, pernaan ja luuytimeen. Paljon makrofageja sisältävän pernan radioaktiivista kertymää pidetään tyypillisenä retikuloendoteliaalijärjestelmän raudan kertymälle.

Yhden laskimoon annetun 100 mg rautaa sisältävän rautasakkarosinannoksen injektion jälkeen terveillä vapaaehtoisilla suurimmat seerumin kokonaisrautapitoisuudet saavutettiin 10 minuutin kuluttua injektioista keskimääräisen konsentraation ollessa 538  $\mu\text{mol/l}$ . Keskitilan jakautumisen määrä vastaa hyvin plasman määrää (noin 3 litraa).

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

Rautasakkarosinikompleksin 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 Venotrixia vastaavan valmisteen 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

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Venotrix-valmistetta saa sekoittaa vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen. Mitään muita liuoksia tai lääkeaineita ei saa käyttää saostumis- ja/tai yhteisvaikutusvaara vuoksi. Yhteensopivuutta muiden säilytysastiamateriaalien kuin lasin, polyetyleenin ja PVC:n kanssa ei ole osoitettu.



### **6.3 Kestoaika**

Kestoaika avaamattomassa myyntipakkauksessa:

3 vuotta

Kestoaika ampullin avaamisen jälkeen:

Mikrobiologisista syistä tuote tulisi käyttää välittömästi.

Kestoaika, kun tuote on laimennettu 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuoksella:

Laimennoksen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 12 tuntia huoneenlämmössä. Mikrobiologisista syistä laimennettu tulisi käyttää välittömästi valmistamisen jälkeen. Jos sitä ei käytetä välittömästi, säilytysaika ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla eivätkä normaalisti saa ylittää 3 tuntia huoneenlämmössä, mikäli laimentaminen ei ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Kirkas lasiampulli (tyyppi 1).

Pakkauskoko: 5 x 5 ml

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Tarkasta ampullit ennen käyttöä, ettei niissä ole saostumaa eivätkä ne ole vahingoittuneet. Käytä vain sellaisia ampulleja, joissa liuos on homogeenistä ja joissa ei ole havaittavissa sakkaa.

Laimennettu liuos on ruskea ja kirkas. Ks. myös kohta 6.3 Kestoaika.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Alternova A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

21590

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

12.02.2009

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.12.2023

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Venotrix 20 mg/ml injektionsvätska, lösning/infusionskoncentrat för beredning av lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En ampull med 5 ml innehåller 100 mg järn i form av järnsackaros [järn(III)hydroxysackaroskomplex]. En milliliter innehåller 20 mg järn.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning/infusionskoncentrat för beredning av lösning.

Venotrix är en mörkbrun, ogenomskinlig vattenlösning.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Venotrix är avsett för behandling av järnbrist i följande situationer:

- dålig oral tolerans för järnpreparat
- kliniskt behov av snabb upplagring av järn
- patienter med aktiv inflammatorisk tarmsjukdom, då orala järntillskott är ineffektiva
- patienten inte kan följa instruktionerna för oral järnbehandling
- kronisk njursjukdom när orala järntillskott är mindre effektiva.

Diagnosen järnbrist bör baseras på lämpliga laborietester (till exempel hemoglobin, ferritin i serum, järn i serum och transferrinmättnad).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Patienten ska noggrant övervakas under och efter Venotrix-dosen, för att se om patienten har tecken eller symptom på överkänslighet.

Venotrix får endast ges i en miljö där återupplivningsutrustning finns, och där det finns direkt tillgänglig personal, som utbildats i bedömning och hantering av anafylaktiska reaktioner. Efter varje dos Venotrix ska patienten observeras i minst 30 minuter för att upptäcka biverkningar (se avsnitt 4.4).

#### Dosering

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

#### Beräkning av dos

Den totala kumulativa dosen Venotrix som motsvarar den totala järnbristen (mg) bestäms av

patientens hemoglobinvärde (Hb) och kroppsvikt. Venotrixdosen ska anpassas individuellt för varje patient enligt Granzon-formeln för total järnbrist:

Total järnbrist [mg]

$$= \text{patientens vikt [kg]} \times (\text{mål-Hb} - \text{aktuell Hb}) [\text{g/l}] \times 0,24^* + \text{lagrat järn [mg]}$$

- patientvikt < 35 kg: mål-Hb = 130 g/l och lagrat järn = 15 mg/kg patientvikt
- patientvikt ≥ 35 kg: mål-Hb = 150 g/l och lagrat järn = 500 mg

\* Koefficient 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (hemoglobinetts järnhalt ≅ 0,34 %, blodvolym ≅ 7 % av patientens kroppsvikt, omvandlingsfaktor från gram till milligram = 1000)

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

Total volym Venotrix som ska administreras (ml) baserat på kroppsvikt, aktuell Hb-halt och mål-Hb-halt\*:

Patientens vikt	Total mängd Venotrix 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

\* Patientens vikt < 35 kg: Mål-Hb = 130 g/l

Patientens vikt ≥ 35 kg: Mål-Hb = 150 g/l

För att omvandla Hb (mM) till Hb (g/l) ska det föregående värdet multipliceras med 16.

Om den totala erforderliga dosen överskrider den maximala engångsdosen, ska den delas upp i flera doser.

### Dosering

Vuxna

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

*Pediatrik population:*

Venotrix har inte studerats tillräckligt på barn. Preparatet rekommenderas därför inte till barn.

Administreringssätt

Venotrix får endast ges intravenöst. Det kan ges som en långsam intravenös injektion, som en infusion i en ven eller direkt från hemodialysmaskinens intravenösa sida.

*Intravenös infusion:*

Venotrix ska spädas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion (fysiologisk koksaltlösning). Spädningen ska göras omedelbart före infusion enligt tabellen nedan. Av hållbarhetsskäl får lägre halter av Venotrix inte användas.

Venotrix-dos (mg järn)	Venotrix-dos (ml Venotrix)	Högsta mängd natriumkloridlösning för utspädning 9 mg/ml (0,9 %)	Kortaste 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

*Intravenös injektion:*

Venotrix lösning ska ges genom långsam intravenös injektion med en hastighet av 1 ml utspädd lösning per minut (= 5 min/ampull) och högst 10 ml Venotrix (200 mg järn) per injektion.

*Injektion från hemodialysmaskinens intravenösa sida:*

Venotrix kan under hemodialys administreras direkt från hemodialysmaskinens intravenösa sida enligt instruktionerna för intravenös injektion.

### 4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, Venotrix-preparat, eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- känd allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnprodukter
- anemi som inte beror på järnbrist
- överbelastning av järn eller ärftliga störningar i kroppens järnupptagning.

### 4.4 Varningar och försiktighet

Parenteralt administrerade järnprodukter kan orsaka överkänslighetsreaktioner, inklusive allvarliga och potentiellt dödliga anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner. Överkänslighetsreaktioner har också rapporterats efter rutindosering med parenterala järnföreningar, inklusive järnsackaros. Järnsackaros tolererades dock väl i flera studier, hos patienter med tidigare överkänslighet mot järndextran eller järnglukonat. Det har förekommit rapporter om överkänslighetsreaktioner som har övergått till Kounis syndrom (akut allergisk kranskärlsspasm, som kan leda till hjärtinfarkt, se avsnitt 4.8).

Risken för överkänslighetsreaktioner är större hos patienter med kända allergier, inklusive läkemedelsallergier och patienter med svår astma, eksem eller andra atopiska allergier. Parenterala järnkombinationer kan också ge ökad risk för överkänslighetsreaktioner hos patienter med immunologisk sjukdom eller inflammatoriska tillstånd (som systemisk lupus erythematosus eller ledgångsreumatism).

Venotrix får endast ges i en miljö där återupplivningsutrustning finns, och där det finns direkt tillgänglig personal, som utbildats i bedömning och hantering av anafylaktiska reaktioner. Efter varje dos Venotrix ska patienten observeras i minst 30 minuter för att upptäcka biverkningar. Om överkänslighetsreaktioner eller tecken på intolerans observeras under behandlingen, ska den avbrytas omedelbart. Utrustning för hjärt- och lungräddning, och utrustning för hantering av akuta anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner, inklusive 1:1000 adrenalinlösning för injektion, ska finnas tillgänglig. Ytterligare antihistaminer och/eller kortikosteroider ges vid behov.

Patienter med nedsatt leverfunktion bör endast ges parenteralt järn efter en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet. Undvik att ge patienter med nedsatt leverfunktion järn parenteralt, eftersom det kan orsaka plötsligt järnöverskott, särskilt om det gäller Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Noggrann övervakning av järnstatus rekommenderas för att undvika för stort järnintag.

Parenteralt järn ska användas med försiktighet vid akuta eller kroniska infektioner. Hos patienter med bakteriemi rekommenderas utsättning av järnsackaros. En bedömning av nytta-riskförhållandet ska göras för patienter med kronisk infektion.

Paravenöst läckage bör undvikas, eftersom Venotrix läckage på injektionsstället kan orsaka smärta, inflammation och brunfärgning av huden.

Venotrix innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per ampull, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Liksom för andra parenterala järnpreparat ska Venotrix inte ges samtidigt med orala järnpreparat, eftersom det minskar upptagningen av oralt järn. Oral järnbehandling bör därför inte påbörjas förrän tidigast 5 dagar efter den sista injektionen av Venotrix.

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

##### *Graviditet*

Det finns inga data från behandling av gravida kvinnor med järnsackaros. Data (från 303 graviditeter) om användning av järnsackaros hos gravida kvinnor under andra och tredje trimestern tydde inte på säkerhetsrisker för modern eller det nyfödda barnet. Användning under graviditeten kräver en noggrann bedömning av nytta-riskförhållandet. Venotrix bör inte användas under graviditeten om det inte är absolut nödvändigt (se avsnitt 4.4).

Järnbrist som uppträder under graviditetens första trimester kan ofta behandlas med orala järntillskott. Om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för modern och fostret, rekommenderas att behandlingen med Venotrix begränsas till graviditetens andra och tredje trimester.

Fosterbradykardi kan förekomma om parenterala järnpreparat getts. Det är vanligtvis övergående och beror på moderns överkänslighetsreaktion. Noggrann övervakning av det ofödda barnet krävs om parenterala järnprodukter ges intravenöst till en gravid kvinna.

Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3).

##### *Amning*

Det finns begränsade data om utsöndring av järn i bröstmjolk efter intravenös administrering av järnsackaros. I en klinisk studie fick 10 friska ammande mödrar med järnbrist 100 mg järn i form av järnsackaros. Fyra dagar efter behandlingen sågs ingen ökning av järnhalten i bröstmjolk, och det fanns ingen skillnad mot kontrollgruppen (n=5). Exponering av nyfödda/spädbarn för järn som utsöndras i bröstmjolk från Venotrix kan inte uteslutas, och en risk-/nyttobedömning bör därför göras.

Prekliniska uppgifter tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter på det ammade barnet. Hos lakterande råttor som behandlats med <sup>59</sup> Fe-märkt järnsackaros var järnutsöndringen i mjölk och överföringen till avkomman låg. Det är inte sannolikt att ometaboliserad järnsackaros utsöndras i bröstmjöl.

#### Fertilitet

Inga effekter av järnsackarosbehandling på fertilitet och parning observerades hos råttor.

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

Om symtom på yrsel, förvirring eller svimningar uppstår när patienten fått Venotrix ska patienten inte köra bil eller använda maskiner förrän symtomen har upphört.

#### 4.8 Biverkningar

I kliniska studier med järnsackaros var den vanligaste rapporterade biverkningen dysgeusi med en frekvens på 4,5 per 100 försökspersoner. De viktigaste allvarliga biverkningarna som förknippas med järnsackaros är överkänslighetsreaktioner med en frekvens på 0,25 per 100 patienter i kliniska studier. Anafylaktiska/anafylaktiska reaktioner rapporterades endast efter marknadsintroduktion (frekvensen uppskattades till sällsynt). Dödsfall har rapporterats. Se punkt 4.4.

Tabellen nedan visar biverkningar rapporterade hos 4 064 patienter i kliniska prövningar efter administrering av järnsackaros och vid användning efter marknadsintroduktionen.

Organsystemklass	Vanliga (>1/100, <1/10)	Mindre vanliga (> 1/1 000, <1/100)	Sällsynta (>1/10 000, <1/1 000)	Ingen känd frekvens <sup>1)</sup>
Immunsystemet		Överkänslighet		Anafylaktiska/anafylaktiska reaktioner, angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	Huvudvärk, yrsel, parestesi, hypostesi	Synkope, sömnhet	Nedsatt medvetandenivå, förvirring, medvetslöshet, ångest, darrighet
Hjärtat			Hjärtklappning	Bradykardi, takykardi, Kounis syndrom
Blodkärl	Hypotension, hypertoni	Rodnad, flebit		Cirkulatorisk kollaps, tromboflebit
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum		Dyspné		Bronkospasm
Njurar och urinvägar			Kromaturi	
Magtarmkanalen	Illamående	Kräkningar, buksmärta, diarré, förstoppning		
Hud och subkutan vävnad		Klåda, hudutslag		Urtikaria, erytem
Muskuloskeletal systemet och bindväv		Muskelkramper, myalgi, artralgi, smärta i extremiteter, ryggsmärta		

<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Reaktioner vid injektions-/infusionsställe <sup>2</sup>	Frossa, asteni, trötthet, perifert ödem, smärta	Bröstmärta, hyperhidros, feber	Kallsvettning, illamående, blekhet, influensaliknande symtom <sup>3</sup>
<b>Undersökningar</b>		Förhöjt alaninaminotransferas, förhöjt aspartataminotransferas, förhöjt gammaglutamyltransferas, förhöjd ferritinhalt i serum	Ökning av laktatdehydrogenas i blodet.	

<sup>1)</sup> Spontana rapporter efter marknadsintroduktion; frekvensen uppskattad som sällsynt

<sup>2)</sup> De vanligaste rapporterade är: reaktioner vid injektions-/infusionsstället som smärta, extravasering, irritation, missfärgning, hematom, klåda.

<sup>3)</sup> Starttiden kan variera från några timmar 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 via:

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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregisteret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Överdoser kan leda till akut järnöverskott, vilket kan visa sig som hemosideros. Överdoser ska behandlas med understödande åtgärder och vid behov med en järnkelatbildare.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Anemimedicin, järn, parenterala preparat, ATC-kod: B03AC

#### Verkningsmekanism

Järnsackaros, den aktiva substansen i Venotrix, består av en flerkärnig järn(III) hydroxidkärna omgiven av ett stort antal sackarosmolekyler som inte har kovalenta bindningar. Komplexet har en viktgenomsnittlig molekylmassa (Mw) på ungefär 43 kDa. Den flerkärniga järnkärnan har en liknande struktur som det fysiologiska järnlagrande proteinet ferritin. Komplexet är utformat för att kontrollerat utsöndra järn för kroppens järntransporterande (transferrin) och lagrande (ferritin) proteiner.

Efter intravenös administrering absorberas den komplexa flerkärniga järnkärnan primärt i det retikuloendoteliala systemet i lever, mjälte och benmärg. I det andra steget används järn för syntesen av hemoglobin, myoglobin och andra enzymer som innehåller järn eller också lagras det främst i levern i form av ferritin.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Kronisk njursjukdom*

Studie LU98001 var en studie med en forskningsgren, som undersökte effekten och säkerheten hos en 100 mg dos järn motsvarande preparatet Venotrix, administrerat upp till 10 gånger under 3–4 veckor, hos hemodialyspatienter med järnbristanemi (Hb >80 och <110 g/l, TSAT <20 % och ferritinhalt i serum ≤300 µg/l) som behandlades med rHuEPO. Hb ökade till ≥110 g/l hos 60 av 77 patienter. Den genomsnittliga ferritin- och transferrinmättnaden i serum ökade signifikant från utgångsvärdet under behandlingen (dag 24): Skillnaden från utgångsvärdet var också signifikant vid uppföljningsbesöken efter 2 och 5 veckor.

Studie 1VEN03027 var en randomiserad studie som jämförde Venotrix (1 000 mg doser fördelade på 14 dagar) och oralt administrerad järnsulfat (325 mg tre gånger per dag under 56 dagar) hos patienter med kronisk njursjukdom som inte får dialys (Hb ≤110 g/l, ferritinhalt i serum ≤300 µg/l och transferrinmättnad ≤25 %) med eller utan rHuEPO. Kliniskt svar (definierat som en ökning av Hb på ≥10 g/l och ferritinhalt i serum på ≥160 µg/l) observerades oftare hos patienter som behandlades med Venotrix (31/79; 39,2 %) jämfört med patienter som fick oralt administrerat järn (1/82; 1,2 %); p <0,0001.

#### *Inflammatorisk tarmsjukdom*

I en randomiserad kontrollerad studie jämfördes ett preparat motsvarande Venotrix (administrerat som en intravenös dos på 200 mg järn en gång i veckan eller en gång varannan vecka tills en kumulativ dos uppnåddes) med oralt järn (givet som 200 mg två gånger per dag under 20 veckor) hos patienter med inflammatorisk tarmsjukdom och anemi (Hb <115 g/l). I slutet av behandlingen hade 66 % av patienterna i Venotrix-gruppen en ökning av Hb på ≥20 g/l jämfört med 47 % av patienterna i gruppen som fick järn oralt (p = 0,07).

#### *Efter förlossningen*

I en randomiserad, kontrollerad studie på kvinnor med järnbristanemi efter förlossning (Hb <90 g/l och ferritinhalt i serum <15 µg/l 24–48 timmar efter förlossning) jämfördes en dos på 2 x 200 mg Venotrix-ekvivalent dag 2 och 4 (n = 22) med en dos på 200 mg järnsulfat två gånger dagligen under 6 veckor (n = 21). Den genomsnittliga ökningen av Hb vid dag 5 var 25 g/l i gruppen som fick preparat motsvarande Venotrix och 7 g/l i gruppen som fick järn oralt (p <0,01).

#### *Graviditet*

I en randomiserad, kontrollerad studie jämfördes kvinnor med järnbristanemi (Hb 80–105 g/l och ferritinhalt i serum <13 µg/l) under graviditetens tredje trimester med en grupp som fick ett preparat motsvarande Venotrix (total individuell dos av järn administrerat under 5 dagar) eller järn och polymaltoskomplex oralt (100 mg 3 gånger dagligen fram till förlossning). Ökningen av Hb var signifikant större i gruppen som fick preparat motsvarande Venotrix än i gruppen som fick järn oralt vid dag 28 och vid förlossning (p <0,01).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Distribution

Ferrokinetiska egenskaper hos järnsackaros markerade med <sup>52</sup>Fe och <sup>59</sup>Fe utvärderades hos sex patienter med anemi och kronisk njursvikt. Under de första 6–8 timmarna hade <sup>52</sup>Fe överförts till levern, mjälten och benmärgen. Radioaktiv ansamling med ett högt innehåll av makrofager i mjälten anses vara typiskt för järnackumulering i det retikuloendoteliala systemet.

Efter en intravenös injektion av en 100 mg dos järnsackaros hos friska frivilliga uppnåddes maximal total järnhalt i serum 10 minuter efter injektion med en genomsnittlig halt på 538 µmol/l. Distributionsvolymen i centralutrymmet motsvarar väl plasmavolymen (ungefär 3 liter).

### Metabolism

Efter en intravenös injektion bryts sackarosen i stor utsträckning ned och den flerkärniga järnkärnan



absorberas primärt i det retikuloendoteliala systemet i lever, mjälte och benmärg. Efter 4 veckors administrering var de röda blodkropparnas järnupptagning 59–97%.

### Eliminering

Järnsackaroskomplexet har en genomsnittlig molekylvikt (Mw) på ungefär 43 kDa, vilket är tillräckligt för att förhindra eliminering genom njurarna. Elimineringen av järn genom njurarna inom de första 4 timmarna efter administrering av ett 100 mg preparat innehållande järn, motsvarande Venotrix, utgjorde mindre än 5 % av dosen. Efter 24 timmar hade den totala järnhalten i serum minskat till halten före dosering. Renal eliminering av sackaros stod för ungefär 75 % av dosen.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Resultaten från studier avseende toxicitet vid upprepad exponering, gentoxicitet samt reproduktions- och utvecklingstoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vatten för injektionsvätskor  
Natriumhydroxid

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Venotrix ska endast blandas med natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %). Inga andra lösningar eller läkemedel bör användas beroende på risken för utfällning och/eller interaktion. Kompatibilitet med andra behållare än glas, polyeten och PVC har inte visats.

### **6.3 Hållbarhet**

Hållbarhet i oöppnad försäljningsförpackning:

3 år

Hållbarhet efter öppnandet av ampullen:

Av mikrobiologiska skäl bör produkten användas omedelbart.

Hållbarhet efter spädning med 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridlösning:

Det har visats, att den utspädda blandningen är kemiskt och fysikaliskt stabil under 12 timmar vid rumstemperatur. Av mikrobiologiska skäl bör den utspädda blandningen användas omedelbart efter beredningen. Om den inte används omedelbart, ansvarar användaren för förvaringstiden och förvaringsförhållandena före användning, och bör normalt inte överstiga 3 timmar vid rumstemperatur, om spädningen inte har skett under kontrollerade och validerade förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

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

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Klar glasampull (typ 1).  
Förpackningsstorlek: 5 x 5 ml

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

Kontrollera innan användning att ampullerna inte är skadade eller har koagulerat. Använd endast ampuller med en homogen lösning och utan synlig fällning.

Den utspädda lösningen är brun och klar. Se även punkt 6.3 Hållbarhet

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Alternova A/S  
Energivej 15  
5260 Odense S  
Danmark

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

21590

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

2009-02-12

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

19.12.2023