

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

Venotrix 20 mg/ml injektioneste, liuos/infuusio-konsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos/infuusio-konsentraatti, liuosta varten.

Venotrix on tummanruskea, läpinäkymätön vesiliuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Venotrix on tarkoitettu raudanpuutostilan hoitoon seuraavissa tilanteissa:

- suun kautta otettavien rautavalmisteen 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 saturatio).

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-injektion jälkeen potilasta on tarkkailtava haittavaikutusten varalta vähintään 30 minuutin ajan (ks. kohta 4.4).

Annostus

Aikuiset ja vanhuksat:

Rautavajauksen kokonaismäärää (mg) vastaava kumulatiivinen kokonaismäärä 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]

= potilaan paino [kg] x (tavoite-Hb - nykyinen Hb) [g/l] x 0,24* + 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 %, verentilavuus ≈ 7 % potilaan painosta, muuntokerroin grammoista milligrammoiksi = 1000)

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.

Kumulatiivinen annos Venotrix-valmistetta annetaan yksittäisinä 100-200 mg:n rauta-annoksina (yksi Venotrix-ampulli) korkeintaan kolme kertaa viikossa. Jos potilaan hoito vaatii raudan antamista nopeasti elimistön rautavarastoihin, annosta voidaan lisätä, mutta korkeintaan kolme kertaa viikossa kerralla annettava kokonaisannos ei saa ylittää 200 mg rautaa.

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 vain 0,9 % natriumkloridiliuokseen (fysiologiseen keittosuolaliuokseen).

Laimentaminen tulee tehdä juuri ennen infuusion antoa alla olevan taulukon mukaisesti.

Säilyvyssyistä alhaisempia Venotrix-pitoisuuksia ei saa käyttää.

Venotrix-annos (mg rautaa)	Venotrix-annos (ml Venotrixia)	Laimennukseen käytettävän 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

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-valmisteele 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 rautasakkaroosin, rutiininomaisten annosten jälkeen. Useissa tutkimuksissa, joissa tutkittavilla potilailla oli ollut aiemmin yliherkkyysreaktio rautadekstraanille tai rautaglukonaatille, rautasakkaroosi osoittautui kuitenkin 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).

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 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 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, kudosten nekroosin sekä ihon värjäytymistä ruskeaksi.

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-injektioista.

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.

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

Rautasakkaroosissa tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin raportoitu haittavaikutus oli makuhäiriö, jonka yleisyys oli 4,5 tapausta per 100 tutkittavaa. Merkittävimmät rautasakkaroosiin liittyvät vakavat haittavaikutukset ovat yliherkkyysreaktiot, joiden yleisyys kliinisissä tutkimuksissa oli 0,25 tapausta per 100 tutkittavaa.

Alla olevassa taulukossa esitetään haittavaikutukset, joita raportoitiiin 4 046 tutkittavalle tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa rautasakkaroosin annon jälkeen sekä markkinoille tulon jälkeisessä käytössä.

Elinjärjestelmä	Yleiset (>1/100, <1/10)	Melko harvinaiset (>1/1 000, <1/100)	Harvinaiset (>1/10 000, <1/1 000)	Yleisyys tuntematon ¹⁾
Infektiot			Keuhkokuume	
Veri ja imukudos		Polysyttemia ²⁾		
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys		Anaflaktoidiset reaktiot, angioedeema
Aineenvaihdunta ja ravitus			Rautaylikuormitus	
Hermosto	Makuhäiriö	Päänsärky, heitehuimaus, polttava tunne, parestesia, hypoestesia	Synkopee, migreeni, uneliaisuus	Tajunnan tason aleneminen, sekavuus, tajunnanmenetykset, ahdistuneisuus, vapina
Sydän			Sydämentykytykset	Bradykardia, takykardia
Verisuonisto	Hypotensio, hypertensio	Flebiitti	Punastuminen	Verenkierron romahtaminen, pinnallinen laskimotromboosi, tromboflebiitti
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		Dyspnea		Bronkospasmi
Munuaiset ja virtsatiet		Kromaturia		
Ruoansulatuselimi stöt	Pahoinvointi	Oksentelu, vatsakipu, ripuli, ummetus	Suun kuivuus	
Iho ja ihonalainen kudos		Kutina, ihottuma		Urtikaria, eryteema
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihaskrampit, myalgia, artralgia, raajakipu, selkäkipu	Raajojen epämukavuus, lihaskrampit	Hypotonia
Yleisoireet ja	Injektiokohtaan	Vilunväristykset,	Kuumuuden tunne,	Liikahikoilu,

antopaikassa todettavat haitat	kipu	injektiokohdan reaktiot, injektiokohdan ärsytys, injektiokohdan ekstravasaatio, injektiokohdan värimuutos, injektiokohdan kuumotus, astenia, väsymys, kipu	rintakipu, kuume, injektiokohdan kutina, injektiokohdan mustelma	kylmä hiki, huonovointisuus, kalpeus. Influenssan kaltaiset oireet, joiden alkamisaika voi vaihdella muutamasta tunnista useisiin päiviin
Tutkimukset		Kohonnut glutamyylitransferaasi, kohonnut alaniiniaminotransferaasi, kohonnut aspartaattiaminotransferaasi, maksan toimintakokeiden epänormaalit tulokset.	Kohonnut seerumin ferritiini ²⁾ , kohonnut veren kreatiniini, kohonnut veren laktaattidehydrogenaasi.	

¹⁾ Markkinoille tulon jälkeiset spontaanit raportit

²⁾ Mahdollisesti raudan yliannostuksen tai rautaylikuormituksen seuraus

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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: Anemialääkkeet, rauta, parenteraaliset valmisteet, ATC-koodi: B03AC

Vaikutusmekanismi

Rautasakkarooosi, Venotrixin vaikuttava aine, koostuu moniytimisestä rauta(III)hydroksiytimestä, 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 proteiineilla, 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 valmisteeella 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 valmisteenä 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 Farmakokinetiikka

Jakautuminen

Rautasakkaroosin ⁵²Fe:llä ja ⁵⁹Fe:llä merkittyjä ferrokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin kuudella anemialla ja kroonisella 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 rautasakkaroosiannoksen 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 maksan, pernan ja luuytimen retikuloendoteliaalijärjestelmään. 4 viikon antamisen jälkeen punasolujen raudan hyödyntämisaste oli 59–97 %.

Eliminaatio

Rautasakkaroosikompleksin 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 jäättyä. 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 Kesto aika.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alternova A/S
Lodshusvej 11
4230 Skælskør
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

21590

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12.02.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.11.2018