

1. LEGEMIDLETS NAVN

Venofer 20 mg jern per ml injeksjonsvæske, oppløsning eller konsentrat til infusjonsvæske.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 5 ml ampulle eller hetteglass Venofer inneholder 100 mg jern som jernsukrose (jern(III)-hydroksid/sukrosekompleks; 20 mg jern per ml).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Venofer inneholder opptil 7 mg natrium per ml.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning eller konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Venofer er en mørkebrun, ikke transparent vandig oppløsning med en pH på 10,5-11,0 og en osmolaritet på 1150-1350 mOsmol/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Venofer er beregnet til behandling av jernmangel ved følgende indikasjoner:

- hvor det er klinisk nødvendig med rask jerntilførsel
- hos pasienter som ikke tåler peroral jernterapi eller ved sviktende etterlevelse
- ved aktiv inflammatorisk tarmsykdom hvor perorale jernpreparater er ineffektive
- ved kronisk nyresykdom når orale jernpreparater er mindre effektivt.

Diagnosen jernmangel må være basert på laboratorieprøver (f.eks. Hb, serumferritin, TSAT, serumjern, osv.).

(Hb-hemoglobin, TSAT-transferrinmetning)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Pasienter skal nøye overvåkes for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner under og etter hver administrasjon av Venofer.

Venofer skal kun administreres når personell som har fått opplæring i å vurdere og behandle anafylaktiske reaksjoner, er i umiddelbar nærhet, i et miljø der det finnes komplett gjenopplivingsutstyr. Pasienten bør observeres for bivirkninger i minst 30 minutter etter hver administrasjon av Venofer (se avsnitt 4.4).

Dosering

Kumulativ dose av Venofer må beregnes for den enkelte pasient individuelt og må ikke overskrides.

Doseberegning

Total kumulativ dose av Venofer, tilsvarende den totale jernmangel (mg), bestemmes ut fra hemoglobinverdi (Hb) og kroppsvekt. Dosen av Venofer må beregnes individuelt for den enkelte pasient gjennom en beregning av den totale jernmangel etter følgende Ganzoniformel, for eksempel:

Total jernmangel [mg] = Kroppsvekt [kg] x (mål-Hb - aktuell Hb) [g/dl] x 2,4* + jernlager [mg]

Kroppsvekt under 35 kg: Mål-Hb = 13 g/dl og jernlager = 15 mg/kg kroppsvekt

Kroppsvekt 35 kg eller mer: Mål-Hb = 15 g/dl og jernlager = 500 mg

* Faktor 2,4 = 0,0034 (jerninnhold av Hb = 0,34 %) x 0,07 (blodvolum = 7 % av kroppsvekt) x 1000 (konversjon av [g] til [mg]) x 10

Total mengde Venofer som skal administreres (i ml) =
$$\frac{\text{Total jernmangel [mg]}}{20 \text{ mg jern/ml}}$$

Total mengde Venofer som skal administreres basert på kroppsvekt, aktuelt Hb-nivå og mål-Hb-nivå*:

Kroppsvekt	Totalt antall ampuller/hetteglass av Venofer (20 mg jern per ml) som skal administreres: (1 ampulle/hetteglass Venofer tilsvarer 5 ml)			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
30 kg	9,5	8,5	7,5	6,5
35 kg	12,5	11,5	10	9
40 kg	13,5	12	11	9,5
45 kg	15	13	11,5	10
50 kg	16	14	12	10,5
55 kg	17	15	13	11
60 kg	18	16	13,5	11,5
65 kg	19	16,5	14,5	12
70 kg	20	17,5	15	12,5
75 kg	21	18,5	16	13
80 kg	22,5	19,5	16,5	13,5
85 kg	23,5	20,5	17	14
90 kg	24,5	21,5	18	14,5

* Kroppsvekt under 35 kg: Mål-Hb = 13 g/dl
Kroppsvekt 35 kg eller mer: Mål-Hb = 15 g/dl

For å forandre Hb (mM) til Hb (g/dl) multipliseres den førstnevnte med 1,6.

Dersom den totale påkrevde dosen overskrider høyeste tillatte enkeltdose, må administreringen deles.

Dosering:

Voksne

5 - 10 ml Venofer (100 - 200 mg jern) 1 til 3 ganger i uken, ikke oftere enn annenhver dag.
For administrasjonstid og fortynningsforhold, se "Administrasjonsmåte".

Pediatrik populasjon

Bruken av Venofer er ikke tilstrekkelig undersøkt hos barn. Venofer anbefales derfor ikke brukt til barn.

Administrasjonsmåte

Venofer skal bare administreres intravenøst som infusjon, langsom injeksjon eller direkte inn i dialyseapparatets veneslange.

Intravenøs infusjon

Venofer skal kun fortynnes med steril 9 mg/ml natriumklorid (NaCl)-oppløsning. Fortynning skal foretas umiddelbart før infusjon og oppløsningen skal administreres som følger:

Venoferdose (mg jern)	Venoferdose (ml Venofer)	Maksimalt fortynningsvolum av steril 9 mg/ml NaCl-oppløsning	Korteste infusjonstid
100 mg	5 ml	100 ml	15 minutter
200 mg	10 ml	200 ml	30 minutter

Fortynning til lavere jernkonsentrasjoner må av stabilitetsårsaker unngås.

Intravenøs injeksjon

Venofers kan administreres som langsom intravenøs injeksjon med en hastighet av 1 ml ufortynnet oppløsning per minutt (dvs. 5 minutter per ampulle eller hetteglass) og med høyst 2 ampuller eller hetteglass Venofer (200 mg jern) per injeksjon.

Injeksjon inn i dialyseapparats veneslange

Venofers kan under en hemodialysebehandling administreres direkte inn i veneslangen på dialyseapparatet ved samme betingelser som for intravenøs injeksjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Venofers er kontraindisert ved følgende tilstander:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet i Venofers eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Kjent alvorlig overfølsomhet overfor andre parenterale jernprodukter
- Anemier som ikke skyldes jernmangel
- Tegn på jernoverbelastning eller arvelige forstyrrelser i kroppens utnyttelse av jern

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Parenteralt administrerte jernpreparater kan forårsake overfølsomhetsreaksjoner, inkludert alvorlige og potensielt dødelige anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner. Det er også meldt om overfølsomhetsreaksjoner etter tidligere bivirkningsløse doser av parenterale jernkomplekser, inkludert jernsukrose. Det har blitt rapportert overfølsomhetsreaksjoner som har utviklet seg til Kounis syndrom (akutt allergisk koronar arteriespasme som kan resultere i hjerteinfarkt, se pkt. 4.8). Flere studier med pasienter som hadde en anamnese med overfølsomhetsreaksjon overfor jerndekstran eller jernglukonat, har vist at Venofers tolereres godt. Ved kjent alvorlig overfølsomhet overfor andre parenterale jernprodukter, se pkt. 4.3.

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

Det er også økt risiko for overfølsomhetsreaksjoner overfor parenterale jernkomplekser hos pasienter med immunitets- eller inflammatoriske tilstander (f.eks. systemisk lupus erytematosus, revmatoid artritt).

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

Hos pasienter med leverdysfunksjon skal parenteralt jern kun administreres etter nøye vurdering av risiko og fordeler. Parenteral administrering av jern skal unngås hos pasienter med leverdysfunksjon der overbelastning med jern er en fremmede faktor, spesielt gjelder dette porphyria cutanea tarda. Grundig overvåking av jernstatus anbefales for å unngå overbelastning med jern.

Parenteralt jern bør brukes med forsiktighet hos pasienter med akutt eller kronisk infeksjon. Det anbefales at administrering av Venofer stoppes hos pasienter med bakteriem. Hos pasienter med kronisk infeksjon bør det foretas en analyse av risiko og fordeler.

Ekstravasal lekkasje må unngås fordi lekkasje av Venofer på injeksjonsstedet kan føre til smerte, inflammasjon og brun misfarging av huden.

Venofe inneholder opptil 7 mg natrium per ml. Dette tilsvarer 0,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Som med alle parenterale jernpreparater, bør ikke Venofer administreres samtidig med perorale jernpreparat, da dette vil minske absorpsjonen av peroralt jern. Peroral jernterapi bør derfor tidligst starte 5 dager etter siste Venofe-injeksjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av jernsukrose hos gravide kvinner i første trimester. Data (303 graviditeter) på bruk av Venofer hos gravide kvinner i andre og tredje trimester viste ingen sikkerhetsproblemer for moren eller det nyfødte barnet.

En grundig nytte/risiko-vurdering er påkrevd før bruk under graviditet. Venofer skal ikke brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig (se pkt. 4.4). Jernmangelanemi som oppstår i første trimester av graviditeten kan i mange tilfeller behandles med oralt jern. Behandling med Venofer bør begrenses til andre og tredje trimester hvis fordelene anses å oppveie den potensielle risikoen for både mor og foster.

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

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Det foreligger begrenset informasjon om utskillelse av jern i morsmelk hos mennesker etter administrasjon av intravenøs jernsukrose. I en klinisk studie fikk 10 friske ammende mødre med jernmangel 100 mg jern i form av jernsukrose. Fire dager etter behandling hadde jerninnholdet i morsmelken ikke økt. Det kan ikke utelukkes at nyfødte/spedbarn kan eksponeres for jern fra Venofer via morsmelken, og nytte/risiko skal derfor vurderes.

Det er ikke sannsynlig at ikke-metabolisert jernsukrose går over i morsmelk. Hos diegivende rotter behandlet med ⁵⁹Fe-merket jernsukrose, ble det observert lav sekresjon av jern til melken og overføring av jern til avkommet.

Fertilitet

Dyrestudier har ikke vist effekter av jernsukrosebehandling på fertilitet eller paringsevne hos rotter.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Dersom symptomene svimmelhet, forvirring eller ørhet oppstår etter administrering av Venofer, skal ikke pasienten kjøre eller bruke maskiner før symptomene har gitt seg.

4.8 Bivirkninger

Den vanligst rapporterte bivirkningen i kliniske studier med Venofer var dysgeusi, som forekom med en frekvens på 4,5 hendelser per 100 forsøkspersoner. De viktigste alvorlige bivirkningene forbundet med Venofer er overfølsomhetsreaksjoner, som forekom med en frekvens på 0,25 hendelser per 100 forsøkspersoner i kliniske studier.

Bivirkningene rapportert etter administrasjon av Venofer til 4064 forsøkspersoner i kliniske studier samt de rapportert etter markedsføring er presentert i tabellen nedenfor.

Organklasser	Vanlige (≥1/100, <1/10)	Mindre vanlige (≥1/1000, <1/100)	Sjeldne (≥1/10 000, <1/1000)	Frekvens ikke kjent ¹⁾
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet		Angioødem, anafylaktoide reaksjoner
Nevrologiske sykdommer	Dysgeusi	Hodepine, svimmelhet, parestesi, hypestesi	Synkope, søvnighet	Nedsatt bevissthetstilstand, forvirringstilstand, bevissthetstap, angst, skjelvinger
Hjertesykdommer			Palpitations	Bradykardi, takykardi, Kounis syndrom
Karsykdommer	Hypotensjon, hypertensjon	Rødme, flebitt		Sirkulasjonssvikt, tromboflebitt
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Dyspné		Bronkospasme
Sykdommer i nyre og urinveier			Kromaturi	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme	Oppkast, magesmerter, diaré, forstoppelse		
Hud- og underhudssykdommer		Pruritus, utslett		Urtikaria, erytem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelspasmer, myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter, rygg smerter		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Reaksjoner på injeksjons-/infusjonsstedet ²⁾	Frysninger, asteni, trøtthet, perifert ødem, smerter	Brystsmerter, feber, hyperhidrose	Kaldsvetting, sykdomsfølelse, blekhet, influensalignende sykdom der debuten kan variere fra et par timer til flere dager
Undersøkelser		Økt alaninaminotransferase, økt aspartataminotransferase, økt gammaglutamyltransferase, økt serumferritin	Økt blodlaktatdehydrogenase	

¹⁾ Spontanrapporter etter markedsføring

²⁾ Hyppigst rapportert er: smerter, ekstravasasjon, irritasjon, reaksjon, misfarging, hematom, pruritus.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Overdosering kan forårsake jernoverbelastning, som kan manifestere seg som hemosiderose. Overdosering behandles, dersom det anses nødvendig av behandlende lege, med en jernkelaterende substans eller i samsvar med standard medisinsk praksis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot anemi, jern, injeksjonspreparater, ATC-kode: B03AC

Virkningsmekanisme

Jernsukrose, virkestoffet i Venofer, består av en polynukleær jern(III)-hydroksidkjerne omgitt av et stort antall ikke-kovalentbundne sukrose molekyler. Komplekset har en gjennomsnittlig molekylvekt (M_w) på ca. 43 kDa. Den polynukleære jernkjernen har en struktur tilsvarende kjernen til det fysiologiske jernlagringsproteinene ferritin. Komplekset er designet for å levere, på en kontrollert måte, jern som kan brukes av jerntransport- og -lagringsproteiner i kroppen (dvs. henholdsvis transferrin og ferritin).

Etter intravenøs administrasjon tas den polynukleære jernkjernen fra komplekset opp hovedsakelig av retikuloendotelialsystemet i lever, milt og benmarg. I neste trinn brukes jernet til syntese av Hb, myoglobin og andre jernholdige enzymer, eller det lagres primært i lever i form av ferritin.

Klinisk effekt og sikkerhet

Kronisk nyresykdom

Studien LU98001 var en enarmet studie for å undersøke effekt og sikkerhet når 100 mg jern som Venofer ble administrert i opptil 10 økter over 3–4 uker til hemodialysepasienter med jernmangelanemi (Hb >8 og <11,0 g/dl, TSAT <20 % og serum-ferritin ≤300 µg/l), som ble behandlet med rHuEPO. En Hb ≥11 g/dl ble oppnådd hos 60/77 pasienter. Den gjennomsnittlige økningen av serum-ferritin og TSAT var signifikant fra baseline til slutten av behandlingen (dag 24), og også på oppfølgingsvisittene etter 2 og 5 uker.

Studien 1VEN03027 var en randomisert studie som sammenlignet Venofer (1000 mg fordelt på doser over 14 dager) og ferrosulfat peroralt (325 mg 3 ganger daglig i 56 dager) til kronisk nyresyke pasienter uten dialyseavhengighet (Hb ≤11,0 g/dl, serum-ferritin ≤300 µg/l og TSAT ≤25 %) med eller uten HuEPO. En klinisk respons (definert som Hb-økning ≥1,0 g/dl og serum-ferritin-økning ≥160 µg/l) ble oftere observert hos pasienter som ble behandlet med Venofer (31/79; 39,2 %), sammenlignet med de som ble behandlet med peroralt jern (1/82; 1,2 %); p<0,0001.

Inflammatorisk tarmsykdom

En randomisert, kontrollert studie sammenlignet Venofer (enkel IV-dose med 200 mg jern én gang i uken eller annenhver uke til den kumulative dosen ble nådd) med peroralt jern (200 mg to ganger daglig i 20 uker) hos pasienter med inflammatorisk tarmsykdom og anemi (Hb < 11,5 g/dl). På slutten av behandlingen hadde 66 % av pasientene i Venofer-gruppen en økning i Hb ≥2,0 g/dl, sammenlignet med 47 % i peroralt jern-gruppen (p=0,07).

Postpartum

En randomisert, kontrollert undersøkelse blant kvinner med postpartum jernmangelanemi (Hb <9 g/dl og serum-ferritin <15 µg/l 24–48 timer etter fødsel) sammenlignet 2 × 200 mg jern gitt som Venofer på

dag 2 og 4 (n=22), og 200 mg peroralt jern gitt som ferrosulfat to ganger daglig i 6 uker (n=21). Gjennomsnittlig økning i Hb fra baseline til dag 5 var 2,5 g/dl i Venofer-gruppen og 0,7 g/dl i peroralt jern-gruppen (p<0,01).

Graviditet

I en randomisert kontrollert studie ble kvinner i tredje trimester av graviditet og med jernmangelanemi (Hb 8 til 10,5 g/dl og serum-ferritin <13 µg/l) randomisert til Venofer (individuell beregnet totaldose med jern administrert over 5 dager) eller peroralt jern-polymaltosekompleks (100 mg 3× daglig frem til fødselen). Økningen i Hb fra baseline var signifikant høyere i Venofer-gruppen sammenlignet med peroralt jern-gruppen ved dag 28 og ved fødsel (p<0,01).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Ferrokinetikken til jernsukrose merket med ⁵²Fe og ⁵⁹Fe ble undersøkt hos 6 pasienter med anemi og kronisk nyresvikt. De første 6–8 timene ble ⁵²Fe tatt opp i lever, milt og benmarg. Det radioaktive opptaket i den makrofagrike milten anses som representativt for det retikuloendoteliale jernopptaket. Etter intravenøs injeksjon av en enkeltdose på 100 mg jernsukrose hos friske forsøkspersoner, ble maksimal total serumjernkonsentrasjon oppnådd 10 minutter etter injeksjon med en gjennomsnittlig konsentrasjon på 538 µmol/l. Distribusjonsvolumet av det sentrale kompartiment samsvarte godt med plasmavolumet (ca. 3 liter).

Biotransformasjon

Etter injeksjon dissosieres sukrose i stor grad, og den polynukleære jernkjernen tas hovedsakelig opp av det retikuloendoteliale systemet i lever, milt og benmarg. 4 uker etter administrasjon varierte røde cellers jernutnyttelse fra 59 til 97 %.

Eliminasjon

Jernsukrosekomplekset har en gjennomsnittlig molekylvekt (Mw) på ca. 43 kDa, som er tilstrekkelig stort til å hindre nyreutskillelse. Nyreutskillelse av jern, som forekommer de første 4 timene etter injeksjon av en Venoferdose på 100 mg jern, tilsvarte mindre enn 5 % av dosen. Etter 24 timer var total serumjernkonsentrasjon redusert til nivå før dosering. Nyreutskillelse av sukrose var ca. 75 % av administrert dose.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet eller reproduksjons- og utviklingstoksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6. Det er risiko for utfelling og/eller interaksjon dersom det blandes med andre oppløsninger eller legemidler. Kompatibilitet med andre beholdere enn glass, polyetylen og PVC er ikke dokumentert.

6.3 Holdbarhet

Holdbarhet for produktet i originalpakning

3 år

Holdbarhet i åpnet pakning

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart etter åpning.

Holdbarhet etter fortynning med steril 9 mg/ml natriumklorid (NaCl)-oppløsning

Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er vist i 24 timer ved 25 °C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør imidlertid produktet brukes umiddelbart etter fortynning. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 til 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 25 °C. Skal ikke fryses. Oppbevares i originalpakningen.

Oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet eller anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml oppløsning i en ampulle (type I glass).

Pakningsstørrelse: 5 glassampuller.

5 ml oppløsning i en hetteglass (type I glass).

Pakningsstørrelse: 5 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før bruk kontrolleres at ampullene og hetteglassene ikke har utfelling eller er skadet. Bruk bare de som inneholder en homogen oppløsning uten utfelling.

Oppløsningen må fremstå som brun og klar.

Hver ampulle/hetteglass med Venofer er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

99-4553

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

02.01.2002

10. OPPDATERINGSDATO

13.12.2021