

Venofer[®]

R_x F_f

Vifor Pharma

Injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml
(mörkbrun, ogenomskinlig)

Intravenöst järnpreparat

Aktiv substans:

Järnsackaros

ATC-kod:

B03AC

Läkemedel från Vifor Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2022-03-21

Indikationer

Venofer är indicerat för behandling av järnbrist vid följande indikationer:

- När det finns kliniskt behov av snabb tillförsel av järn,
- Då perorala järnpreparat inte tolereras av patienten och vid bristande följsamhet,
- Aktiv inflammatorisk tarmsjukdom hos patienter då perorala järnpreparat är ineffektiva,
- Vid kronisk njursjukdom när perorala järnpreparat är mindre effektiva.

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

Kontraindikationer

Användning av Venofer är kontraindicerad vid följande tillstånd:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, Venofer eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll,

- Konstaterad allvarlig överkänslighet mot andra parenterala järnprodukter,
- Anemi som inte beror på järnbrist,
- Tecken på järnöverskott eller nedärvd störning i utnyttjandet av järn.

Dosering

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

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 är tillgängliga. Patienten ska observeras med avseende på biverkningar under minst 30 minuter efter varje administration av Venofer (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

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

Beräkning av dos

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

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

- 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 = $0,0034 \times 0,07 \times 1000$ (Järnhalten i hemoglobin ca 0,34% / blodvolym ca 7% av kroppsvikt / faktor 1000 = omvandling från g till mg)

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

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

Kroppsvikt	Total mängd Venofer som ska administreras			
	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
*Under 35 kg kroppsvikt:			Mål-Hb = 130 g/l	
35 kg kroppsvikt och över:			Mål-Hb = 150 g/l	

Kroppsvikt	Total mängd Venofer som ska administreras			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
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
*Under 35 kg kroppsvikt:			Mål-Hb = 130 g/l	
35 kg kroppsvikt och över:			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 administrationen delas upp i flera tillfällen.

Dosering

Vuxna

5–10 ml Venofer (100–200 mg järn) 1 till 3 gånger i veckan. För administrationstid och utspädning, se "Administreringssätt".

Pediatrisk population

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

Administreringssätt

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 0,9 % m/V 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 0,9 % m/V natriumkloridlösning	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 är spädning av Venofer till lägre koncentrationer inte tillåtet.

Intravenös injektion

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

Venofer kan under en hemodialys-session administreras direkt i dialysmaskinens venösa slang, under samma förhållanden som för en intravenös injektion.

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 Biverkningar). 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 järnprodukter, se avsnitt Kontraindikationer.

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, reumatoid artrit).

Venofer 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 stoppas omedelbart. Lokaler för hjärt-lungräddning och utrustning för hantering av akuta anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner ska finnas tillgängliga, inklusive en injicerbar 1:1 000 adrenalinlösning. Ytterligare behandling med antihistaminer och/eller kortikosteroider ges efter behov.

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

Parenteralt järn ska användas med försiktighet vid fall av akut eller kronisk infektion. Det rekommenderas att administrering av järnsackaros avbryts till patienter med bakteriemi. För patienter med kronisk infektion skall 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.

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

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.

Graviditet

Det finns inga data om användning av järnsackaros på gravida kvinnor under den första trimestern. Data (303 graviditetsutfall) från användning av Venofer på gravida kvinnor i den andra och tredje trimestern 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 Varningar och försiktighet).

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.

Djurförsök indicerar inte direkta eller indirekta skadliga effekter när det gäller fortplantningstoxicitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Amning

Det finns begränsad information om utsöndring av järn i bröstmjolk efter administrering av intravenöst 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/småbarn 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.

Trafik

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

Biverkningar

Den vanligast rapporterade biverkningen under kliniska försök med Venofer var dysgeusi, vilket förekom hos 4,5 av 100 patienter. De viktigaste biverkningar relaterade till Venofer var överkänslighetsreaktioner, som förekom hos 0,25 av 100 patienter vid kliniska prövningar. Anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner rapporterades endast efter marknadsintroduktion (uppskattas vara sällsynta); dödsfall har rapporterats. Se avsnitt Varningar och försiktighet.

De negativa läkemedelsreaktioner som rapporterades efter administrering av Venofer till 4 064 patienter under kliniska studier, såväl som de som rapporterades efter godkännande för försäljning, presenteras i tabellen nedan.

Organklass	Vanlig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanlig ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Sällsynt ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	Ingen känd frekvens ¹⁾
Immunsystemet		Överkänslighet		Anafylaktoida/anafylaktiska reaktioner, angioödem
Centrala och perifera nervsystemet	Dysgeusi	Huvudvärk, yrsel, parestesi, hypoestesi	Synkope, dåsighet	Minskad medvetandegrad, förvirring, medvetslöshet, ångest, darrningar
Hjärtat			Hjärtklappning	Bradykardi, takykardi, Kounis syndrom
Blodkärl	Hypotension, hypertension	Blodvallning, 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, myalgia, artralgi, smärta i armar och ben, ryggont		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Reaktioner på injektions-/infusionsstället ²⁾	Frossa, asteni, trötthet, perifert ödem, smärta	Bröstsmärta, svettningar, pyrexia	Kallsvettningar, obehag, blekhet, influensaliknande sjukdom ³⁾
Undersökningar		Alanin-aminotransferas ökat, aspartat-aminotransferas ökat, gamma-glutamyltransferas ökat, serumferritin ökat	Blodlaktat-dehydrogenas ökat	

1) Spontana rapporter efter marknadsintroduktion; uppskattas vara sällsynta

2) Möjligtvis som en konsekvens av järnöverdos eller järnöverskott

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

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

En överdos kan orsaka järnöverskott, vilket kan visa sig som hemosideros. Överdoser ska behandlas, enligt behandlande läkares gottfinnande, med en järnkellerande agent eller enligt standard medicinsk praxis.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Järnsackaros, det aktiva innehållsämnet 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- och lagringsproteiner för järn i kroppen (d.v.s. transferrin respektive ferritin). Efter intravenös administrering tas den polynukleära järnkärnan från komplexet i huvudsak upp av det retikuloendoteliala systemet i levern, mjälten och benmärgen. I ett andra steg används järnet för syntes av Hb, 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 ($Hb >8$ och $<11,0$ g/dl, TSAT $<20\%$ och serumferritin <300 µg/l) som behandlades med rHuEPO. $Hb \geq 11$ g/dl uppnåddes hos 60/77 patienter. Den genomsnittliga ökningen av serumferritin och TSAT var signifikant från baslinjen till slutet av behandlingen (dag 24) samt 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 ($Hb \leq 11,0$ g/dl, serumferritin ≤ 300 µg/l och TSAT $\leq 25\%$) med eller utan rHuEPO. Ett kliniskt svar (definierat som en ökning av $Hb \geq 1,0$ g/dl och en ökning av ferritin ≥ 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

En randomiserad, kontrollerad studie jämförde Venofer (intravenös singeldos 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 <11,5 g/dl). I slutet av behandlingen hade 66% av patienterna i Venofer-gruppen fått en ökning av Hb $\geq 2,0$ g/dl jämfört med 47% i den perorala järngruppen ($p=0,07$).

Post-partum

En randomiserad, kontrollerad prövning på kvinnor med järnbrist anemi efter förlossning (Hb <9 g/dl och serumferritin <15 µg/l 24–48 timmar efter förlossning) jämförde 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 2,5 g/dl i Venofer-gruppen och 0,7 g/dl i den perorala järngruppen ($p<0,01$).

Graviditet

I en randomiserad, kontrollerad studie randomiserades kvinnor i den tredje graviditetstrimestern med järnbristanemi (Hb 8 till 10,5 g/dl 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 dag 28 och vid förlossningen ($p<0,01$).

Farmakokinetik

Distribution

Ferrokinetiken för järnsackaros märkt med ^{52}Fe och ^{59}Fe undersöktes hos 6 patienter med anemi och kronisk njursvikt. Under de första 6-8 timmarna togs ^{52}Fe upp av levern, mjälten och benmärgen. Det radioaktiva upptaget till den makrofagiska mjälten anses vara representativt för retikuloendotelialt järnupptag.

Efter intravenös injektion av en singeldos på 100 mg järnsackaros till friska frivilliga uppnåddes maximala totala serumjärnkonzentrationer 10 minuter efter injektionen med en genomsnittlig koncentration av 538 µmol/l. Distributionsvolymen för Venofer var ungefär likvärdig med plasmavolymen (ca 3 liter).

Metabolism

Efter injektion frigörs det mesta av sackarosmolekylerna och den polynukleära järnkärnan tas i huvudsak upp av det retikuloendoteliala systemet i levern, mjälten och benmärgen. Fyra veckor efter administrering en var upptaget av järn i de röda blodkropparna mellan 59 och 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 injektion 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 den administrerade dosen.

Prekliniska uppgifter

Prekliniska data uppvisar inga särskilda risker för människor, baserat på gängse studier avseende toxicitet vid upprepade dos, genotoxicitet och toxicitet för fortplantning och utveckling.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

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

En ampull Venofer à 5 ml innehåller 100 mg järn i form av järnsackaros [järn(III)-hydroxid-sackaroskomplex].

En injektionsflaska Venofer à 5 ml innehåller 100 mg järn i form av järnsackaros [järn(III)-hydroxid-sackaroskomplex].

Hjälpämne med känd effekt

Venofer innehåller upp till 7 mg natrium per ml.

Förteckning över hjälpämnen

Vatten för injektionsvätskor
Natriumhydroxid (för pH-justering).

Blandbarhet

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel, förutom de som nämns i avsnitt Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering. Det finns 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.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

Hållbarhet i öppnad förpackning

3 år.

Hållbarhet efter första öppnandet av behållaren

Från mikrobiologisk synpunkt skall produkten användas omedelbart.

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

Mikrobiologiskt sett bör produkten användas omedelbart efter spädning med steril natriumkloridlösning 9 mg/ml.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Förvaras vid högst 25°C. Får ej frysas. För förvaringsförhållanden efter spädning eller efter att man först har öppnat läkemedlet, se avsnitt Hållbarhet.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Kontrollera före användning att det inte finns fällning i ampullerna eller i injektionsflaskan och att de inte är skadade.

Använd endast de som innehåller en sedimentfri och homogen lösning.

Venofer får inte blandas med andra läkemedel, förutom spädning i steril 0,9 % m/V natriumkloridlösning.

För anvisningar och spädning av produkten före administrering, se avsnitt Dosering.

Den utspädda lösningen skall vara brun och klar till utseende.

Varje ampull eller injektionsflaska med Venofer är avsedd endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel eller avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Injektionsvätska, lösning/koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Venofer är en mörkbrun, ogenomskinlig vattenlösning.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska/koncentrat till infusionsvätska, lösning 20 mg/ml (mörkbrun, ogenomskinlig)

5 x 5 milliliter injektionsflaska, 821:10, F

5 x 5 milliliter ampull (fri prissättning), *tillhandahålls ej*