

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Venofeeri 20 mg/ml süstelahus/infusioonilahuse kontsentraat

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab raud(III)hüdrosiid-sahharoos kompleksi koguses, mis vastab 20 mg raud(III)-le.

Teadaolevat toimet omav aine:

1 ml sisaldab kuni 7 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Süstelahus/infusioonilahuse kontsentraat  
Venofeeri on tumepruun läbipaistmatu vesilahus.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Rauapuudusaneemia ravi, kui suukaudne ravi ei ole võimalik või on ebaefektiivne.

Venofeeri võib manustada ainult sel juhul, kui näidustus on sobivate uuringute põhjal kinnitust leidnud.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Jälgida hoolikalt patsiente ülitundlikkusreaktsiooni nähtude ja sümptomite suhtes Venofeeri manustamise ajal ja pärast iga manustamist.

Venofeeri tuleks manustada vaid juhul, kui saadaval on personal, keda on koolitatud hindama ja käsitlema anafülaktilisi reaktsioone ja keskkonnas, kus elustamisvõimaluste kättesaadavus on tagatud. Patsienti tuleb pärast iga Venofeeri manustamiskorda vähemalt 30 minutit kõrvaltoimete tekkimise suhtes jälgida (vt lõik 4.4).

Annustamine

Igale patsiendile tuleb arvutada individuaalne kumulatiivne Venofeeri annus, mida ei tohi ületada.

Annuse arvutamine

Sõltuvalt patsiendi hemoglobiini (Hb) tasemest ja kehakaalust pannakse paika raua defitsiidiga (mg-des) ekvivalentne Venofer'i kogu kumulatiivne annus. Venofer'i annused tuleb välja arvutada individuaalselt iga patsiendi rauapuudusest lähtuvalt, kasutades järgmist Ganzoni valemit, näiteks:

$$\text{Rauapuudus kokku [mg]} = \text{kehamass [kg]} \times (\text{siht-Hb} - \text{tegelik Hb}) [\text{g/dl}] \times 2,4^* + \text{rauavaru [mg]}$$

Kehamassiga alla 35 kg: Siht-Hb = 13 g/dl ja rauavaru = 15 mg kehamassi 1 kg kohta

Kehamassiga 35 kg või rohkem: Siht-Hb = 15 g/dl ja rauavaru = 500 mg

\* Tegur 2,4 = 0,0034 (Hb rauasisaldus = 0,34%) x 0,07 (vere maht = 7% kehamassist) x 1000 ([g] teisendamine [mg-ks]) x 10

$$\text{Kokku manustatav Venofer (ml)} = \frac{\text{Rauapuudus kokku [mg]}}{20 \text{ mg rauda/ml}}$$

Olenevalt kehamassist, tegelikust Hb tasemest ja siht-Hb tasemest kokku manustatav Venoferi ampullide arv:

Kehamass	Kokku manustatav Venoferi ampullide arv (1 ampull vastab 5 ml-le)			
	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

\* Kehamass alla 35 kg: siht-Hb = 13 g/dl  
Kehamass 35 kg või rohkem: siht-Hb = 15 g/dl

Muutmaks hemoglobiini ühikuid mM-lt g/dl-iks, tuleb mM väärtus korrutada 1,6-ga.  
Kui vajalik koguannus ületab maksimaalselt lubatavat üksikannust, tuleb manustamine osadeks jagada.

Annustamine:

*Täiskasvanud*

5–10 ml Venoferi (100–200 mg rauda) 1 kuni 3 korda nädalas.

Manustamisega ja lahjendamisvahekorda vt lõigust „Manustamisviis“.

#### *Lapsed*

Venoferi kasutamist pole lastel piisavalt uuritud ja seepärast ei soovitata Venoferi lastel kasutada.

#### Manustamisviis

Venoferi tohib manustada ainult intravenoosselt, kas tilkinfusioonina, aeglase süstena või dialüsaatoriga otse veeniteesse.

#### Intravenoosne tilkinfusioon

Venoferi tohib lahjendada ainult 0,9% naatriumkloriidi (NaCl) lahuses. Lahjendamine peab toimuma vahetult enne infusiooni ja lahus tuleb manustada järgmiselt:

Venoferi annus (mg rauda)	Venoferi annus (ml Venoferi)	Maksimaalne lahendusmaht steriilse 0,9 massimahuprotsendilise NaCl lahusega	Infusiooni minimaalne kestus
100 mg	5 ml	100 ml	15 minutit
200 mg	10 ml	200 ml	30 minutit

Stabiilsuse huvides ei ole lahjendamine väiksemate kontsentratsioonideni lubatud.

#### Intravenoosne süstimine

Venoferi võib manustada ka lahjendamata kujul aeglase intravenoosse süstena, süstekiirusega 1 ml lahjendamata Venoferi 1 minutis. Ühe süstega võib manustada kuni 10 ml Venoferi (200 mg rauda).

#### Süstimine dialüsaatorisse

Venoferi võib hemodialüüsi ajal süstida ka otse dialüsaatori venoossesse harusse. Manustamisel jälgitakse samasuguseid tingimusi nagu intravenoosel süstimisel.

### **4.3 Vastunäidustused**

Venoferi kasutamine on vastunäidustatud:

- ülitundlikkus toimeaine, Venofer või lõigus 6.1 loetletud mis tahes aine suhtes;
- teadaolev tõsine ülitundlikkus teiste parenteraalsete rauapreparaatide suhtes;
- aneemia, mille tekkepõhjuseks ei ole rauapuudus,
- raua ülekoormus või pärilikud raua ainevahetushäired.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Parenteraalselt manustatud rauapreparaadid võivad põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, sealhulgas tõsiseid ja potentsiaalselt fataalseid anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone. Ülitundlikkusreaktsioonidest on samuti teatatud pärast eelnevaid sündmustevaeseid parenteraalsete rauaühendite, sealhulgas raudsahharoosi manustamisi. Teatatud on ülitundlikkusreaktsioonidest, mis on progresseerunud Kounise sündroomiks (äge allergiline koronaararteri spasm, mis võib põhjustada müokardiinfarkti, vt lõik 4.8). Mitmes uuringus patsientidega, kellel on esinenud ülitundlikkusreaktsiooni rauddekstraani või raudglükonaadi suhtes, tõestati siiski Venoferi head talutavust. Teadaolevaid tõsiseid ülitundlikkusreaktsioone teiste parenteraalsete rauapreparaatide suhtes vt lõik 4.3.

Ülitundlikkusreaktsioonide risk on suurem patsientidel, kellel teadaolevalt esineb allergiaid, sealhulgas ravimiallergiaid, sealhulgas patsientidel, kellel on varemalt olnud tõsist astmat, ekseemi või teisi atoopilisi allergiaid. Samuti on parenteraalsete rauaühendite suhtes ülitundlikkusreaktsioonide tekkerisk kõrgem patsientidel, kellel on immuunsüsteemihäired või põletikunähud (nt süsteemne erütematoosne luupus, reumatoidartriit).

Venoferi tuleks manustada vaid juhul, kui saadaval on personal, keda on koolitatud hindama ja käsitlema anafülaktilisi reaktsioone ja keskkonnas, kus elustamisvõimaluste kättesaadavus on tagatud. Iga patsienti tuleks jälgida kõrvaltoimete suhtes vähemalt 30 minutit pärast igakordset Venoferi süstimist. Kui manustamise ajal ilmnevad ülitundlikkusreaktsioonid või talumatus, tuleks ravi koheselt katkestada. Kättesaadav peaks olema kardiorespiratoorse elustamise varustus ägedate anafülaktiliste/anafülaktoidsete reaktsioonide käsitlemiseks, sealhulgas süstitav 1:1000 adrenaliinilahus. Vajadusel tuleks lisaravina anda antihistamiinikume ja/või kortikosteroide.

Maksa funktsioonihäiretega patsientidele võib parenteraalset rauda manustada ainult pärast hoolikat riski ja kasu suhte hindamist. Parenteraalse raua manustamist tuleb vältida maksafunktsiooni häirega patsientide puhul, kellel on raua ülekoormus vallandav tegur. Raua ülekoormuse vältimiseks on soovitatav raua taset hoolikalt jälgida.

Parenteraalse raua kasutamisel ägeda või kroonilise infektsiooni korral tuleb olla ettevaatlik. Baktereemiaga patsientidel on soovitatav Venoferi manustamine lõpetada. Kroonilise infektsiooniga patsientidel tuleb hinnata riski ja kasu suhet.

Venoferi manustamisel tuleb kindlasti vältida ravimi leket veeni ümbritsevasse kudedesse, kuna see võib süstekohal põhjustada valu, põletikku ja naha värvumist pruuniks.

Venoferi sisaldab kuni 35 mg naatriumi ühes viaalis lahuses (7 mg/ml), mis on võrdne 1,8%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Nagu kõiki parenteraalselt manustatavaid rauapreparaate, ei tohi ka Venoferi manustada samaaegselt suukaudsete rauapreparaatidega, sest sel juhul suukaudselt manustatava raua imendumine võib väheneda.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Rasedus

Raudsahharoosi kasutamise kohta rasedatel esimesel trimestril andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Keskmise hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et Venoferi kasutamine teisel ja kolmandal trimestril ohutusprobleeme emale ega vastsündinule ei põhjusta. Enne kasutamist raseduse ajal on nõutav hoolikas riski ja kasu suhte hindamine ning Venoferi ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik (vt lõik 4.4).

Raseduse esimesel trimestril tekkivat rauapuuduse aneemiat võib paljudel juhtudel ravida suukaudse rauaga. Ravi Venoferiga peab piirduma teise ja kolmanda trimestriga, kui leitakse, et selle kasulikkus ületab võimalikku riski emale ja lootele.

Parenteraalsete rauapreparaatide manustamisel võib tekkida loote bradükardia. Tavaliselt see möödub ja on ema ülitundlikkusreaktsiooni tagajärg. Parenteraalse rauapreparaatide intravenoosse manustamise ajal rasedale tuleb loodet hoolikalt jälgida.

Loomkatsetes ei avaldanud ravim otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivtoksilisusele (vt lõik 5.3).

##### Imetamine

Raua eritumise kohta rinnapiima pärast intravenoosse raudsahharoosi manustamist on vähe andmeid. Ühes kliinilises uuringus manustati 10 tervele imetavale emale, kellel oli rauapuudus, 100 mg rauda raudsahharoosina.

Nelja päeva möödumisel ravist ei olnud rinnapiima rauasisaldus suurenenud ja erinevusi kontrollrühmaga (n = 5) võrreldes ei olnud. Vastsündinute/imikute võimalikku kokkupuudet Venoferist emapiimaga imenduva rauaga ei saa välistada, mistõttu tuleb hinnata riski ja kasu suhet.

Mittekliinilised andmed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet imetatavale lapsele. Lakteerivatel rottidel, keda raviti <sup>59</sup>Fe-mürgistusega raud sahharoosiga, täheldati raua vähest imendumist piima ja raua ülekandumist järglastele. Tõenäoliselt ei eritu raudsahharoos metaboliseerumata kujul rinnapiima.

#### Fertiilsus

Mittekliinilised andmed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rottide fertiilsusele, paljunemisevõimele ja varasele embrüo arengule.

#### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Venofeer tõenäoliselt ei mõjuta autojuhtimise ja masinate kasutamise võimet. Patsiendid, kellel pärast Venoferi manustamist tekivad sellised sümptomid nagu peeringlus, segasus või uimasus, ei tohi siiski juhtida autot ega kasutada masinaid kuni sümptomite kadumiseni.

#### 4.8 Kõrvaltoimed

Kliiniliste ravimiuuringute käigus kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime oli maitsetundlikkuse häire, mida esines sagedusega 4,5 juhtumit 100 uuringus osaleja kohta. Kõige tähtsamad Venofer'iga seostatud tõsised kõrvaltoimed on ülitundlikkusreaktsioonid, mida esines kliinilistes uuringutes sagedusega 0,25 juhtu 100 uuringus osaleja kohta.

Allpool tabelis on esitatud kliinilistes uuringutes 4064 uuringus osalejal Venofer'i manustamisel esinenud kõrvaltoimed, samuti turuletuleku järgselt teatatud kõrvaltoimed.

<b>Sage</b> ≥ 1/100 kuni < 1/10	<b>Aeg-ajalt</b> ≥ 1/1000 kuni < 1/100	<b>Harv</b> ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			
	Ülitundlikkus		Anafülaktoidsed reaktsioonid, angioödeem
<b>Närvisüsteemi häired</b>			
Maitsetundlikkuse häired	Peavalu, peeringlus, paresteesia, hüpoesteesia	Minestus, unisus	Teadvuse nõrgenemine, segasusseisund, teadvuse kaotus, ärevus, treemor
<b>Südame häired</b>			
		Südamepekslemine	Bradükardia, tahhükardia, Kounise sündroom
<b>Vaskulaarsed häired</b>			
Hüpotensioon, hüpertensioon	Õhetus, flebiit		Vereringe kollaps, tromboflebiit
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			
	Düspnoe		Bronhospasm
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>			
		Kromatuuria	

<b>Sage</b> ≥ 1/100 kuni < 1/10	<b>Aeg-ajalt</b> ≥ 1/1000 kuni < 1/100	<b>Harv</b> ≥ 1/10 000 kuni < 1/1000	<b>Teadmata</b> (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)
<b>Seedetrakti häired</b>			
Iiveldus	Oksendamine, kõhuvalu, kõhulahtisus, kõhukinnisus		
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>			
	Kihelus, lööve		Nõgestõbi, erüteem
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			
	Lihasspasmid, müalgia, artralgia, jäsemevalu, seljavalu		
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			
Süste-/infusioonikoha reaktsioonid <sup>1)</sup>	Külmavärinad, asteenia, väsimus, perifeerne ödeem, valu	Valu rindkeres, hüperhidroos, pürektsia	Külm higi, halb enesetunne, kahvatus, gripilaadne haigus, mis võib avalduda paari tunni kuni mitme päeva möödudes peale ravimi kasutamist
<b>Uuringud</b>			
	Alaniini aminotransferaasi taseme tõus, aspartaadi aminotransferaasi taseme tõus, gamma- glutamüültransferaasi taseme tõus, seerumi ferritiinitaseme tõus	Vere laktaatdehüdrogenaasi taseme tõus	

<sup>1)</sup> Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed on järgmised: süste-/infusioonikoha valu, ekstrasatsioon, ärritus, reaktsioon, värvimuutus, hematoom, sügelus.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

Üleannustamine võib põhjustada raua ülekoormust, mis võib avalduda hemosideroosina.

Üleannustamist peab raviarst ravima oma äranägemisel kas rauda kelaativa aine või standardsete ravijuhiste kohaselt.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: aneemiavastased preparaadid, rauapreparaadid, parenteraalsed rauapreparaadid, ATC-kood: B03AC

#### Toimemehhanism

Venofer'is toimeainena sisalduv raudsahharoos koosneb kesksest polünuklearsest raud(III)hüdrosiidist, mida ümbritseb suur arv mittekovalentselt seotud sahharoosi molekule. Kompleksi keskmine molekulmass on ligikaudu 43 kDa. Polünuklearsest rauast põhistruktuur sarnaneb füsioloogilise rauavaru valgu ferritiini põhiosale. Kompleks on koostatud eesmärgiga varustada kontrollitult omastatava rauaga raua transpordi ja säilitamise valke (s.t vastavalt transferrini ja ferritiini).

Pärast intravenooset manustamist omastab kompleksi polünuklearsest raua valdavalt maksa, põrna ja luuüdi retikuloendoteliaalsüsteem. Teise astmena kasutatakse raua Hb, müoglobiini ja teiste raua sisaldavate ensüümide sünteesiks või säilitatakse eelkõige ferritiinina maksas.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

##### Neeruhaigused

###### *Dialüüsisist sõltuv krooniline neeruhaigus*

Uuring LU98001 oli prospektiivne, avatud, ühe ravirühmaga uuring Venofer'i efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks hemodialüüsi saavatel rauapuudusaneemiaga patsientidel (Hb kontsentratsioon > 8 ja < 11,0 g/dl, TSAT < 20%, ja seerumi ferritiinisaldus < 300 µg/l), kes said rHuEPO-ravi. Uuringus osales kokku 77 patsienti [44 (57%) meest; keskmine vanus 62,5 (vahemik: 24–85 aastat)], kellele manustati 100 mg raua Venofer'ina dialüüsivooliku kaudu 3–4 nädala jooksul kuni 10 korral. Manustatud keskmine koguanus oli 983,1 ± 105,63 mg raua Venofer'ina, mis manustati keskmiselt 9,8 ± 1,06 dialüüsikorra vältel. 39/45 (87%; 95% usaldusvahemik 76,5, 96,9) hinnataval patsiendil saavutati Hb ≥ 11 g/dl. Sarnaseid tulemusi täheldati ka ravikavatsuslikus populatsioonis 60/77 (78%; 95% usaldusvahemik 68,5, 87,3). Ravi lõpetamisel Venofer'iga täheldati seerumi ferritiinitaseme maksimaalset tõusu tasemelt 83,6 ± 11,69 µg/l tasemeni 360,3 ± 36,81 µg/l (n = 41). 5. nädala järelkontrolli visiidil täheldati TSAT maksimaalset tõusu tasemelt 17,1 ± 1,5% tasemeni 27,6 ± 2,7% (n = 41).

###### *Dialüüsisist mittesõltuv krooniline neeruhaigus*

Uuring 1VEN03027 oli avatud, randomiseeritud uuring, milles võrreldi Venofer'i kasutamist suukaudse raudsulfaadiga neerupuudulikkuse ja rauapuudusaneemiaga täiskasvanud patsientidel (Hb ≤ 11,0 g/dl, seerumi ferritiinitase ≤ 300 µg/l ja TSAT ≤ 25%) koos rHuEPO-raviga või ilma. Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati 1000 mg raua Venofer'ina (500 mg infusioon 0-päeval ja 14. päeval 3,5 kuni 4 tunni vältel või 200 mg süste 0-päeval ja 14. päeval 2 kuni 5 minuti vältel 5 erineval korral või suukaudset raudsulfaati 325 mg (65 mg raua) 3 korda päevas 56 päeva jooksul. Igasse ravirühma kaasati kokku 91 patsienti. Venofer'i rühmas oli statistiliselt oluliselt suurem (35/79; 44,3%) nende patsientide osakaal, kellel võrreldes suukaudse raua rühmaga (23/82; 28,0%) uuringu vältel suurenes Hb ≥ 1,0 g/dl (p = 0,0344). Kliinilist ravivastust (määratletud Hb taseme tõusuna ≥ 1,0 g/dl ja seerumi ferritiinitaseme tõusuna ≥ 160 µg/l) täheldati sagedamini Venofer'iga ravitud patsientidel (31/79; 39,2%) kui suukaudse raua rühmas (1/82; 1,2%); p < 0,0001.

##### Gastroenteroloogilised haigused

Randomiseeritud, kontrollitud uuringus võrreldi Venofer'i kasutamist suukaudse rauaga 91 patsiendil, kellel oli ärritunud soole sündroom ja aneemia (Hb < 11,5 g/dl). Patsiendid randomiseeriti rühmadesse, kellele manustati kas suukaudseid raudsulfaadi tablette 200 mg kaks korda päevas (n = 46) või Venofer'i (n = 45) kas ühekordse i.v. annusena 200 mg raua üks kord nädalas või igal teisel nädalal 20 nädala jooksul. Venofer'i rühmas osales uuringu lõpuni 43 patsienti võrreldes 35 patsiendiga suukaudse raua rühmas (p = 0,0009). Ravi lõpuks oli 66%

Venofeeri rühma patsientidest Hb tase tõusnud  $\geq 2,0$  g/dl võrreldes 47%-ga suukaudse raua rühmas ( $p = 0,07$ ). Suukaudse raua rühmas oli 41% patsientidest uuringu lõpus aneemia võrreldes 16%-ga Venofeeri rühmas ( $p = 0,007$ ). 42% Venofeeri rühma patsientidest saavutas oma siht-Hb (meestel 15 g/dl ja naistel 13 g/dl) võrreldes 22%-ga suukaudse raua rühmas ( $p = 0,04$ ).

### Sünnitusjärgne periood

Prospektiivses, randomiseeritud, kontrollitud uuringus 43 naisega, kellel oli sünnitusjärgne rauapuudusaneemia (Hb  $< 9$  g/dl ja seerumi ferritiinitase  $< 15$   $\mu\text{g/l}$  24–48 tundi pärast sünnitust) võrreldi 2 x 200 mg raua manustamist Venofeeri rühmas, mida manustati 2. ja 4. päeval ( $n = 22$ ), 200 mg suukaudse raua manustamisega raudsulfaadina, mida manustati kaks korda päevas 6 nädala jooksul ( $n = 21$ ). Venofeeri rühmas täheldati 5. ja 14. päeval oluliselt kõrgemaid Hb-tasemeid võrreldes suukaudse raua rühmaga ( $p < 0,01$ ). Hb-taseme keskmine tõus ravieelselt tasemelt oli 5. päevaks Venofeeri rühmas 2,5 g/dl ja suukaudse raua rühmas 0,7 g/dl. 40. päevaks ravirühmade Hb-tasemetes olulisi erinevusi ei olnud. Venofeeri rühmas tõusis seerumi ferritiinitase oluliselt 5. päevaks ja püsis Venofeeri rühmas kogu uuringu vältel oluliselt kõrgem kui suukaudse raua rühmas (5. ja 14. päeval  $p < 0,01$  ja 40. päeval  $p < 0,05$ ).

### Rasedus

Randomiseeritud, avatud uuringus randomiseeriti 90 naist, kellel oli raseduse kolmandal trimestril rauapuudusaneemia (Hb 8–10,5 g/dl ja seerumi ferritiinitase  $< 13$   $\mu\text{g/l}$ ) rühmadesse, kellele manustati kas Venofeeri ( $n = 45$ ) või suukaudset raudpolümaltoosi kompleksi ( $n = 45$ ). Venofeeri rühmas manustatud individuaalselt arvutatud raua koguanust manustati 5 päeva jooksul, maksimaalse üksikannusega 200 mg, mis manustati infusioonina, ja maksimaalse päevaannusega 400 mg rauda. Suukaudse raua rühmale manustati 100 mg rauda tablettidena kolm korda päevas kuni sünnituseni. Venofeeri rühmas oli Hb muutus ravieelse tasemega 28. päevaks ja sünnituse ajaks võrreldes oluliselt suurem kui suukaudse raua rühmas ( $p < 0,01$ ). Sünnituse ajaks oli siht-Hb saavutanud 43 patsienti (95,6%) ja suukaudse raua rühmas 28 patsienti (62,2%) ( $p < 0,001$ ). Seerumi ferritiinitaseme väärtused suurenesid nii Venofeeri ( $p < 0,05$ ) kui ka suukaudse raua ( $p < 0,05$ ) rühmas aja jooksul oluliselt.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Jaotumine

$^{59}\text{Fe}$ - ja  $^{52}\text{Fe}$ -märgistusega Venofeeri ferrokineetikat hinnati 6 patsiendil, kellel oli aneemia ja krooniline neerupuudulikkus. Esimese 6–8 tunni jooksul omastasid  $^{52}\text{Fe}$ -d maks, põrn ja luuüdi. Radioaktiivsuse omastamine makrofaagiderikka põrna poolt loetakse esindavat raua retikuloendoteliaalset omastamist. Raudsahharoosi ühekordse annuse 100 mg intravenoossel süstimisel tervetele vabatahtlikele saavutati seerumi üldised rauatasemed 10 minuti jooksul pärast süstimist ja keskmine kontsentratsioon oli 538  $\mu\text{mol/l}$ . Tsentraalse jaotusruumi maht vastas vereplasma mahule (ligikaudu 3 l).

### Biotransformatsioon

Pärast süsti sahharoos suure osas laguneb ja polünukleaarse põhiosa raua omastab põhiliselt maksa, põrna ja luuüdi retikuloendoteliaalsüsteem. 4 nädala möödumisel manustamisest oli punaliblede poolt raua omastamine vahemikus 59–97%.

### Eritumine

Raudsahharoosi kompleksi keskmine molekulmass on ligikaudu 43 kDa, mis on piisavalt suur neerudega eritumise vältimiseks. Raua eritumine neerudega esimese 4 tunni jooksul pärast Venofeeri annuse 100 mg rauda süstimist vastas vähem kui 5%-le annusest. 24 tunni möödumisel vähenes seerumi üldine rauakontsentratsioon annuse-eelsele tasemele. Sahharoosi eritus neerudega ligikaudu 75% manustatud annusest.



### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Süstevesi

Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6. Teiste lahuste või ravimitega segamisel esineb oht sadenemiseks ja/või koostoimete tekkeks. Muude ravimipakendite sobivus preparaadiga peale klaasi, polüetüleeni ja PVC ei ole teada.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

Müügipakendis:

3 aastat.

Pärast avamist/lahjendamist:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul temperatuuril kuni 25 °C.

Kui pakendi avamise/preparaadi lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Mitte lasta külmuda. Hoida originaalpakendis.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist või esmast avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi klaasist 5 ml ampullid.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Enne kasutamist tuleb ampulle sademe ning vigastuste puudumise suhtes visuaalselt kontrollida. Kasutada tohib ainult homogeenset, sademeta lahust.

Venofeeri ei tohi segada muude preparaatidega, välja arvatud steriilne 0,9 massi-/mahuprotsendilise naatriumkloriidi lahenduslahus. Ravimpreparaadi enne manustamist lahjendamise juhised vt lõik 4.2.

Lahjendatud lahus peab olema pruuni värvi ja selge.

Iga Venofeeri ampull on mõeldud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Vifor France  
100-101 Terrasse Boieldieu  
Tour Franklin La Défense 8  
92042 Paris La Défense Cedex  
Prantsusmaa  
Tel. +33(0)1 41 06 58 90  
Fax +33(0)1 41 06 58 99  
e-mail: [contact@vifor-france.fr](mailto:contact@vifor-france.fr)

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

454104

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 01.10.2004  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 30.09.2014

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

September 2020