

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

Ferrum Lek, 50 mg/ ml süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks ampull (2 ml süstelahust) sisaldab toimeainena 100 mg rauda raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleksina.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus
Pruuni värvusega, opaakne süstelahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ferrum Lek'i kasutatakse rauavaegusaneemia raviks, kui suukaudne ravi ei sobi ja/või on ebaefektiivne.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ferrum Lek süstelahust tohib manustada ainult intramuskulaarselt. Preparaati ei tohi manustada intravenoosse infusiooni ega süstetena.

Jälgige patsiente hoolikalt Ferrum Lek manustamise ajal ja järel ülitundlikkusreaktsioonide tunnuste ja sümptomite suhtes.

Ferrum Lek'i tohib manustada ainult anafülaktiliste reaktsioonide hindamises ja käsitlemises väljaõppe saanud personali olemasolul ning tingimustes, kus on tagatud kõik võimalused täielikuks reanimatsiooniks. Pärast iga Ferrum Lek süstet tuleb patsienti vähemalt 30 minuti jooksul kõrvaltoimete suhtes jälgida (vt lõik 4.4).

Annuse kalkuleerimine

a) Asendatava rauakoguse kalkuleerimine rauavaegusaneemia korral

Ferrum Lek'i annus tuleb määrata individuaalselt arvestades kogu raua defitsiiti, mis on arvatud järgmise valemi alusel:

Asendatav raua kogus [mg] =
kehakaal [kg] x (vajalik hemoglobiin [g/l] - tegelik hemoglobiin [g/l]) x 0,24 + depooraud [mg]

Kehakaal kuni 35 kg: vajalik hemoglobiini kontsentratsioon = 130 g/L ja depooraud = 15 mg/kg kehakaalu kohta.

Kehakaal üle 35 kg: vajalik hemoglobiini kontsentratsioon = 150 g/L ja depooraud = 500 mg.

Faktor 0,24 = 0.0034 × 0.07 × 1000

(Raua sisaldus hemoglobiinis = 0,34%; vere koguhulk = 7% kehamassist; faktor 1000 = on vajalik üleminekuks g-delt mg-dele).

Näide:

Patsient kehakaaluga 70 kg:

Hemoglobiini tegelik kontsentratsioon: 80 g/L

Asendatav raud hemoglobiini sünteesiks: 70 x (150 – 80) x 0,24 = 1200 mg Fe

Depooraud: 500 mg Fe

Kogu raua defitsiit = 1700 mg Fe

Manustatavate Ferrum Lek'i ampullide arv = $\frac{\text{Kogu raua defitsiit [mg]}}{100 \text{ mg}}$

Kui Ferrum Lek'i ampullide arv, mis tuleks manustada, on suurem kui maksimaalne ööpäevane annus, tuleb ampullide arv jagada mitmele manustamiskorrale. Kui 1...2 nädalase Ferrum Lek'i ravi käigus hematoloogilised näitajad ei parane, tuleb esialgset diagnoosi kontrollida.

Tabelis on toodud Ferrum Lek'i ampullide arv, mida peaks patsiendile manustama, vastavalt tegelikule hemoglobiini väärtusele ja kehakaalule:

Kehakaal (kg)	Manustatavate Ferrum Lek'i ampullide arv:			
	Hgb 60 g/l	Hgb 75 g/l	Hgb 90 g/l	Hgb 105 g/l
5	1,5	1,5	1,5	1,0
10	3,0	3,0	2,5	2,0
15	5,0	4,5	3,5	3,0
20	6,5	5,5	5,0	4,0
25	8,0	7,0	6,0	5,5
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10,0	9,0
40	13,5	12,0	11,0	9,5
45	15,0	13,0	11,5	10,0
50	16,0	14,0	12,0	10,5
55	17,0	15,0	13,0	11,0
60	18,0	16,0	13,5	11,5
65	19,0	16,5	14,5	12,0
70	20,0	17,5	15,0	12,5
75	21,0	18,5	16,0	13,0
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17,0	14,0
90	24,5	21,5	18,0	14,5

b) Asendatava rauakoguse kalkuleerimine verekaotuse korral

Rauadefitsiidi kompenseerimiseks vajalik Ferrum Lek'i ampullide arv arvutatakse välja alljärgneva valemi alusel:

• **kui kaotatud vere kogus on teada:**

200 mg raua manustamine i.m. (2 ampulli Ferrum Lek'i) põhjustab hemoglobiini hulga suurenemise, mis on ekvivalentne 1 vereühikuga (400 ml verd sisaldab hemoglobiini 150 g/l).

Asendatav raud (mg) = kaotatud vereühikute arv x 200 või

vajalike Ferrum Lek'i i.m. ampullide arv = kaotatud vereühikute arv x 2.

• **kui alanenud hemoglobiini väärtus on teada:**

kasutada eelnevat valemit arvestades, et depoorauda ei pea taastama.

Asendatav raud (mg) = kehakaal [kg] x (vajalik hemoglobiin [g/l] - tegelik hemoglobiin [g/l]) x 0,24

Patsient kehakaaluga 60 kg, hemoglobiini defitsiidiga 10 g/l tuleb asendada 150 mg rauda, s.t vajalik on 1,5 ampulli Ferrum Lek'i.

Tavapärased Ferrum Lek'i annused

Ferrum Lek'i süstelahust tohib manustada ainult intramuskulaarselt (mitte kunagi intravenoosselt). Seda süstitakse ülepäeviti sügavale lihasesse, vahelduvalt vasakusse ja paremasse tuharasse.

Täiskasvanud

1...2 Ferrum Lek'i ampulli (100...200 mg rauda) ööpäevas sõltuvalt hemoglobiini tasemest.

Eripopulatsioonid

Lapsed

0,06 ml Ferrum Lek'i intramuskulaarselt 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas (3 mg rauda/ kg/ ööpäevas).

Eakad

Vt täiskasvanud.

Maksimaalsed talutavad Ferrum Lek'i annused ööpäevas

Täiskasvanud

4 ml (2 ampulli) Ferrum Lek'i.

Lapsed

0,14 ml (7 mg rauda/kg) Ferrum Lek'i intramuskulaarselt 1 kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Manustamisviis

Väga oluline on manustada lihasesisest süstet hoolikalt ja sobival viisil vältimaks valu ja naha märdumist.

Ferrum Lek'i lihasesisene süste tehakse tuhara ülemisse lateraalsesse neljandikku. Täiskasvanutel kasutatakse minimaalselt 5 cm pikkust nõela, ülekaalulistel patsientidel kasutatakse minimaalselt 8...10 cm pikkust nõela ja lastel kasutatakse 3,2 cm pikkust nõela. Enne süstimist tuleb nahk puhastada ja nahaalust kudet tõmmata 2 cm võrra allapoole, et vältida hilisemat manustatud preparaadi leket. Pärast süstimist vabastatakse alla tõmmatud kude ning surutakse süstekohale umbes 1 minuti jooksul.

4.3 Vastunäidustused

Ferrum Lek on vastunäidustatud patsientidel, kellel on:

- anamneesis ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiane suhtes;
- teadaolev ülitundlikkus teiste süstitavate rauapreparaatide suhtes;
- aneemia, mis ei ole põhjustatud raua defitsiidist (k.a hemolüütiline aneemia);
- raualiig või raua kasutamisega seotud häired (hemokromatoos, hemosideroos).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Parenteraalselt manustatud rauapreparaadid võivad põhjustada ülitundlikkusreaktsioone, kaasa arvatud raskeid ja potentsiaalselt surmaga lõppevaid anafülaktilisi/anafülaktoidseid reaktsioone.

Ülitundlikkusreaktsioonidest on teatatud ka pärast varasemaid tüsistusteta kulgenud rauakomplekside manustamisi.

Risk on suurem teadaolevate allergiatega, sh ravimiallergiatega patsientidel, k.a patsiendid, kellel on anamneesis raske astma, ekseem või muu atoopiline allergia.

Suurem risk ülitundlikkusele rauakomplekside parenteraalsel manustamisel on ka immuun- või põletikuliste haigustega (nt süsteemne erütematoosne luupus, reumatoidartriit) patsientidel.

Ferrum Lek'i tohib manustada ainult anafülaktiliste reaktsioonide hindamises ja käsitlemises väljaõppe saanud personali olemasolul ning tingimustes, kus on tagatud kõik võimalused täielikuks reanimatsiooniks. Pärast iga Ferrum Lek süstet tuleb patsienti vähemalt 30 minuti jooksul

kõrvaltoimete suhtes jälgida. Kui manustamise ajal tekivad ülitundlikkusreaktsioonid või talumatuse tunnused, tuleb ravi kohe lõpetada. Käepärast peavad olema vahendid kardiopulmonaalseks elustamiseks ja varustus ägeda anafülaktilise/anafülaktoitse reaktsiooni kupeerimiseks, sh adrenaliini süstelahus vahekorras 1 : 1000. Vajaduse korral tuleb lisaraviks kasutada antihistamiinikume ja/või kortikosteroide.

Maksafunktsiooni häirega patsientidele tohib parenteraalset rauda manustada ainult pärast hoolikat riski ja kasu suhte hindamist. Parenteraalse raua manustamist tuleb vältida neile patsientidele, kelle puhul võib raua liig olla hepaatilist düsfunktsiooni soodustav tegur, eriti *porphyria cutanea tarda* (PCT) puhul. Rauda liia vältimiseks on soovitatav patsiente rauasisalduse suhtes hoolikalt jälgida.

Ägeda või kroonilise põletiku korral tuleb parenteraalse raua kasutamisel olla ettevaatlik. Soovitatav on lõpetada Ferrum Lek manustamine baktereemiaga patsientidele. Kroonilise infektsiooniga patsientide puhul tuleb hinnata riski ja kasu suhet, võttes arvesse erütropoesi supressiooni.

Rauda ja süsivesikute komplekside intramuskulaarselt ja subkutaanselt väga suurtes annustes manustamine loomkatsetes põhjustas sarkoomi rottidel, hiirtel, küülikutel ning võimalik, et ka hamstritel, kuid mitte merisigadel. Kogunenud teave ja sõltumatu hinnang viitavad minimaalsele sarkoomi tekkeriskile inimesel.

Lapsed

Väheste kasutamiskogemuste tõttu ei tohi Ferrum Lek süstelahust kasutada alla 4-kuu vanustel lastel.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ferrum Lek'i ei tohi manustada samal ajal suukaudsete rauapreparaatidega, sest sel juhul väheneb suukaudse raua imendumine. Suukaudset ravi rauapreparaatidega ei tohi alustada varem kui 5 päeva pärast viimast parenteraalselt manustatud rauaannust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Rasedatel naistel ei ole Ferrum Lek'iga piisavaid ja hästi kontrollitud uuringuid tehtud. Seega on nõutav enne raseduse ajal Ferrum Lek'i kasutamist hoolikas riski/kasu suhte hindamine ja Ferrum Lek'i tohib rasedatel kasutada ainult väga selge vajaduse korral (vt lõik 4.4).

Raseduse esimesel trimestril tekkiv rauapuudusaneemia on paljudel juhtudel ravitav suukaudsete rauapreparaatidega. Ravi Ferrum Lek'iga peab piirduma teise ja kolmanda trimestriga, kui sellest saadav kasu arvatakse kaaluvat üles võimalikud riskid nii emale kui ka lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas raua-dekstraani kompleks eritub inimese või looma rinnapiima. Ferrum Lek'i kasutamine imetamise ajal ei ole soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Pärast Ferrum Lek'i manustamist tekkivate sümptomitega, nagu pearinglus, ei tohi patsiendid kuni sümptomite möödumiseni autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimeid võib esineda 5%-l patsientidel. Need on peamiselt seotud annustega.

Anafülaktoideid reaktsioone võib esineda aeg-ajalt ning nendeks on düspnoe, utrikaaria, lööve, kihelus, iiveldus, värisemine.

Anafülaktoidsete reaktsioonide esinemise korral tuleb ravimi manustamine koheselt katkestada.

Ägedad, rasked anafülaktoised reaktsioonid on väga harvad. Need ilmnevad tavaliselt esimestel manustamisminutitel ning enamasti on neile iseloomulik äkki alanud hingamisraskus ja/või kardiovaskulaarne kollaps; teatatud on ka surmajuhtumitest.

Hilinenud reaktsioonid on hästi uuritud ja võivad olla tõsised. Neile on iseloomulikud liigesevalu, lihasevalu, mõnikord palavik. Nende algus kõigub mõnest tunnist kuni nelja päeva möödumiseni ravimi kasutamisest. Sümptomid kestavad tavaliselt kaks kuni neli päeva ja kaovad iseenesest või peale tavaliste valuvaigistavate preparaatide tarvitamist.

Reumatoidartriidi puhul võivad ägeneda liigesevalud. Lokaalsetest reaktsioonidest on kirjeldatud süstekoha või selle ümbruse valulikkust, põletikku ja paikset flebiiti.

Lihastesise süstekoha komplikatsioonidest on esinenud naha värvuse muutust, veritsemist, steriilsete villide teket, kudede nekroosi või atroofiat ja valu. Allpool toodud kõrvaltoimete esinemissagedus on defineeritud järgmise konventsiooni järgi:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$, $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$), ei ole teada (ei saa hinnata olemasolevate andmete põhjal).

Organsüsteem	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Ei ole teada
Vere ja lümfisüsteemi häired			hemolüüs	
Immuunsüsteemi häired	Anafülaktoised reaktsioonid (düspnoe, urtikaaria, lööve, kihelus, iiveldus ja värisemine)		Ägedad, rasked anafülaktoised reaktsioonid (äkki alanud hingamisraskus ja/või kardiovaskulaarne kollaps)	
Psühhiaatrilised häired		Vaimse seisundi muutused		
Närvisüsteemi häired	Hägune nägemine, tuimus	Teadvuse kaotus, krampid, pearinglus, rahutus, treemor	Peavalu, parasteesia, mööduvad maitsetundlikkuse häired	
Kõrva ja labürindi häired			Mööduv kurtus	
Südame häired		Arütmia, tahhükardia	Loote baradükardia	
Vaskulaarsed häired	Õhetus	Hüpotensioon	Hüpertensioon	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Bronhospasm, düspnoe			
Seedetrakti häired	Iiveldus, oksendamine, kõhuvalu	Kõhulahtisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Kihelus; urtikaaria; lööve	Angioödeem, higistamine		
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Lihaskrambid	Müalgia		Liigesevalu
Neeru- ja				Kromatuuria

kuseteede häired				
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Kuumatunne	Väsimus, valu ja pingetunne rinnus		Palavik
		Valu ja pruun pigmentatsioon süstekohas		

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamine võib põhjustada ägedat raua liiga, mis võib väljenduda hemosideroosina. Vajaduse korral võib üleannustamist ravida raua kelaativa ainega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: raud(III), parenteraalsed preparaadid, raudoksiidi ja dekstraani kompleks, ATC-kood: B03AC06

Ferrum Lek'i intramuskulaarse süstimise järgselt osa raud(III)hüdrosiidist liidetakse ferritiini koostisesse, mida toodetakse maksarakkude mitokondrites. Ferritiin koosneb proteiinest kattest – apoferritiinist, mille sees esineb raud raudoksiidina fosfaatkompleksi koostises.

Vereplasmas transformeeritakse raud transferrini koostisesse. See on beeta-globuliin, mida sünteesitakse maksas. Iga transferrini molekul seob kaks raua aatomit. Transferriniga seondunud raud viiakse laiali organismi rakkudesse, kus seda kasutatakse hemoglobiini, müoglobiini ja teatud ensüümide tootmiseks. Kaudselt osaleb transferrin ka organismi kaitsemehhanismides infektsioonide vastu.

Raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleksi parenteraalse manustamise järgselt suureneb hemoglobiini kontsentratsioon kiiremini kui raud(II)-soolade suukaudse manustamise järgselt, kuigi raua kasutamise kineetika ei sõltu manustamisviisist.

Raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleks on küllalt suur, vältimaks eritumist neerude kaudu. Selline kompleks on stabiilne ning füsioloogilistes tingimustes sellest ionset raua ei vabane. Raud kuulub polünukleaarsesse kompleksi ning on seotud sarnasel viisil nagu ta on seotud füsioloogiliselt ferritiini koostisesse.

Ekspérimentaalsed uurimused on näidanud, et Ferrum Lek'i manustamisel toimuvad organismis sarnased muutused nagu raua suukaudsel manustamisel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleks imendub peamiselt lümfisüsteemi kaudu ning difundeerub süsteemsesse vereringesse ligikaudu kolme päeva jooksul. Kuigi biosaadavusandmed puuduvad, on teada, et küllaltki suur kogus intramuskulaarselt manustatud raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleksist ei imendu lihaskoest väga pika aja jooksul. Raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleksi bioloogiline poolväärtusaeg on 3...4 päeva.

Makromolekul raud(III)hüdrosiidi ja dekstraani kompleks võetakse üle retikulo-endoteliaalsüsteemi poolt, mille rakkudes lahutatakse raua- ja polüisomaltoosi komponendid. Raud seotakse seejärel ferritiini ja hemosideriini koostisesse ning väiksemal määral ka transferriniga. Sel viisil seotud raua kasutatakse seejärel luuüdis hemoglobiini sünteesiks s.o erütropoeesi käigus.

Dekstraan kas metaboliseeritakse või eritub organismist.

Raud eritub organismist ebaolulistest kogustes.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

On andmeid, et rauddekstraan toimib tetratoogeenselt ja embrüotoksiliselt hiirtele, rottidele, küülikutele, koertele ja ahvidele, kellele manustati intravenoosselt maksimaalsest inimannusest umbes kolm korda suurem annus.

Hiirtel, rottidel, küülikutel, koertel ja ahvidel ei täheldatud püsivaid kahjulikke mõjusid lootele, kui neile manustati 50 mg rauda/kg või vähem. Ahvide puhul avaldus toksilisus lootele ja emasloomale intravenoosses annuses 90 mg rauda/kg manustatuna 14 päeva jooksul. Sarnast toimet täheldati ka hiirtel ja rottidel, kui neile manustati ühekordne annus 125 mg/kg. Rottide ja koerte loote väärarengut täheldati annuste 250 mg rauda/kg ja suuremate korral. Uuringutes kasutatud loomadel ei esinenud rauavaegust.

Ravimi tungimine läbi platsenta: mitmed loomadel ja rasedatel inimestel teostatud uuringud ei ole andnud ebaselgeid tulemusi selle kohta, kas rauddekstraan tungib platsentast läbi raudtekstraanina. On ilmnenu, et mõni raud jõuab looten, kuid selge ei ole veel see vorm, millena raud platsentsat läbi tungib.

Tavaliste loomkatsete korduvtoksilisuse ja genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei olenäidanud kahjulikku toimet.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid (pH-taseme korrigeerimiseks), vesinikkloriidhape (pH-taseme korrigeerimiseks), süstevesi

6.2 Sobimatus

Ferrum Lek süstelahust ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Mitte lasta külmuda.

Ferrum Lek'i ampullide ebaõigel säilitamisel võib süstelahuses tekkida sade.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Värvitust klaasist ampullid, hüdrolüütiline klaas tüüp I.

Süstelahus intramuskulaarseks manustamiseks, 2 ml ampullis, 5 tk või 50 tk karbis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Enne kasutamist tuleb ampulle visuaalselt kontrollida sademe ja homogeensuse osas; ampullid peavad olema vigastamata. Kasutada tohib ainult ilma sademeta ampulle, mis sisaldavad homogeenset lahust. Kui Ferrum Lek'i ampull on avatud, siis tuleb see manustada kohe.

Ferrum Lek'i intramuskulaarselt manustatavaid ampulle ei tohi segada teiste ravimitega.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Lek Pharmaceuticals d.d

Verovškova 57
Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

290499

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

17.12.1999/22.10.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014