

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

### 1. IME ZDRAVILA

Ferrologic 20 mg/ml raztopina za injiciranje/koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Vsak mililiter raztopine vsebuje 20 mg železa v obliki železovega saharata [železov (III) oksid saharat]. Vsaka 5 ml ampula vsebuje 100 mg železa v obliki železovega saharata [železov (III) oksid saharat].

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje/koncentrat za raztopino za infundiranje.  
Zdravilo Ferrologic je temno rjava, netransparentna vodna raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ferrologic se uporablja za parenteralno zdravljenje pomanjkanja železa, ko peroralni železovi pripravki niso ustrezni, pri bolnikih:

- ki ne prenašajo peroralnih železovih pripravkov,
- ki ne jemljejo predpisanih peroralnih železovih pripravkov,
- pri klinični potrebi, ko je treba hitro napolniti zaloge železa,
- pri katerih je absorpcija peroralnih železovih pripravkov nezadostna (npr. zaradi aktivne vnetne črevesne bolezni).

Diagnoza pomanjkanja železa mora temeljiti na ustreznih laboratorijskih preiskavah (npr. serumski feritin, serumsko železo, saturacija transferina, hemoglobin, hematokrit, število eritrocitov in parametri hipokromatičnih rdečih celic ali rdečih krvnih celic: MCV, MCH, MCHC).

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Skrbno spremljajte bolnike zaradi znakov in simptomov za preobčutljivostne reakcije med in po vsakem dajanju zdravila Ferrologic.

Zdravilo Ferrologic se sme dajati samo, kadar je lahko takoj na voljo osebje, usposobljeno za oceno in obravnavo anafilaktičnih reakcij, v okolju, kjer se lahko zagotovi vsa oprema za oživljanje. Bolnika je treba opazovati zaradi neželenih učinkov še vsaj 30 minut po vsakem injiciranju zdravila Ferrologic (glejte poglavje 4.4).

Izračun odmerkov

### Odrasli in starejši

Celotni kumulativni odmerek zdravila Ferrologic je enak celotni količini pomanjkanja železa (v mg) in ga določimo na osnovi nivoja hemoglobina in telesne mase. Odmerek in interval odmerjanja zdravila Ferrologic moramo oceniti za vsakega bolnika posebej. Izračunamo ga na osnovi izračuna celotnega pomanjkanja železa:

Celotna količina pomanjkanja železa [mg] = telesna masa [kg] x (želena koncentracija Hb – dejanska koncentracija Hb) [g/l] x 0,24\* + količina železa za zapolnitev zaloga [mg]

Do 35 kg telesne mase: želena koncentracija Hb = 130 g/l oziroma količina železa za zapolnitev zaloga = 15 mg/kg telesne mase

Nad 35 kg telesne mase: želena koncentracija Hb = 150 g/l oziroma količina železa za zapolnitev zaloga = 500 mg

\* faktor = 0,0034 x 0,07 x 1000 (količina železa v hemoglobinu 0,34%; volumen krvi je 7% telesne teže; dejavnik 1000 = preračunavanje iz g v mg)

Celokupno količino zdravila Ferrologic, ki naj jo bolnik prejme, določimo z zgoraj opisanim izračunom ali pa pa iz spodnje tabele (ki temelji na želeni koncentraciji hemoglobina 130 g/l pri telesni masi ≤ 35 kg in 150 g/l pri telesni masi > 35 kg):

Telesna masa [kg]	Skupno število ampul zdravila Ferrologic, ki naj jih bolnik prejme:			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
30	9.5	8.5	7.5	6.5
35	12.5	11.5	10	9
40	13.5	12	11	9.5
45	15	13	11.5	10
50	16	14	12	10.5
55	17	15	13	11
60	18	16	13.5	11.5
65	19	16.5	14.5	12
70	20	17.5	15	12.5
75	21	18.5	16	13
80	22.5	19.5	16.5	13.5
85	23.5	20.5	17	14
90	24.5	21.5	18	14.5

Če želite pretvoriti Hb (mM) v Hb (g/l), pomnožite vrednost s 16,1145.

Če skupni potrebni odmerek presega največji dovoljeni dnevni odmerek, ga je treba razdeliti.

Če se po 1-2 tednih zdravljenja hematološki parametri ne izboljšajo, je treba ponovno preveriti prvotno diagnozo.

### Izračun odmerka, ki naj ga bolnik prejme po krvavitvi ali po avtotransfuziji

*Če je znana količina izgubljene krvi:*

Po aplikaciji 200 mg železa (= 2 ampuli zdravila Ferrologic) se koncentracija hemoglobina poveča enako, kot če bi dali bolniku 1 enoto krvi (= 400 ml s koncentracijo hemoglobina 150 g/l).

Količina železa, ki jo je potrebno nadomestiti [mg] = število enot izgubljene krvi x 200, ali

Število ampul Ferrologic, ki naj jih bolnik prejme = število enot izgubljene krvi x 2

*Če je količina hemoglobina zmanjšana:*

Uporabimo prej omenjeni izračun, le da ne upoštevamo nadomestitve zalog železa v telesu.

Količina železa, ki jo je potrebno nadomestiti [mg] = telesna masa [kg] x 0,24 x (želena koncentracija Hb – dejanska koncentracija Hb) [g/l]

Npr.: telesna masa = 60 kg, pomanjkanje Hb = 10 g/l  $\Rightarrow$  količina železa, ki jo moramo nadomestiti = 150 mg = potrebujemo 1,5 ampule (= 7,5 ml) zdravila Ferrologic.

### Odmerjanje

#### *Odrasli in starejši*

Kumulativni odmerek zdravila Ferrologic dajemo kot enkratni odmerek po 100 mg železa (ena ampula zdravila Ferrologic), ne več kot trikrat na teden, odvisno od vrednosti hemoglobina. Če pa se klinično izkaže, da je treba hitro napolniti zaloge železa v telesu, lahko odmerek povečamo na 200 mg železa, ne več kot trikrat na teden.

Največji dovoljeni aplicirani odmerek je: 200 mg železa (dve ampuli zdravila Ferrologic), ki ga injiciramo v najmanj 10 minutah ali 0,35 ml zdravila Ferrologic/kg telesne mase (= 7 mg železa/kg telesne mase), in ne sme preseči 5 ampul/dan (500 mg železa) razredčenih v 500 ml fiziološke raztopine, ki se dajejo z intravensko infuzijo v najmanj 3,5 urah, enkrat na teden.

#### *Otroci*

Ker pri otrocih uporabe zdravila Ferrologic niso ustrezno preverjali, uporabe zdravila Ferrologic ne priporočamo pri otrocih.

#### *Posebne skupine bolnikov*

Ni znano, v kolikšni meri ledvična ali jetrna disfunkcija vpliva na farmakološke lastnosti kompleksa železov (III) oksid saharat.

### Način uporabe

Zdravilo Ferrologic dajemo samo intravensko. Dajemo lahko s počasno intravensko injekcijo ali z intravensko kapalno infuzijo. Dajanje z intravensko kapalno infuzijo je prednostni način dajanja, saj zmanjša nevarnost hipotenzivnih epizod in izlivanja ob veno. Zdravilo Ferrologic je močno alkalna raztopina (pH 10,5 – 11,1) in se zato **nikoli ne sme dajati subkutano ali intramuskularno**, prav tako ni primeren za TDI (infuzija celotnega odmerka), kjer bolnik z enkratnim odmerkom prejme celotno potrebno količino železa, enako celotni količini pomanjkanja železa.

Pred uporabo moramo ampule vizualno pregledati zaradi usedlin in poškodb. Uporabljamo samo tiste ampule, ki ne vsebujejo usedlin in v katerih je homogena raztopina. Razredčena raztopina mora biti rjava in bistra. Glejte tudi poglavje 6.3 Rok uporabnosti.

#### *Intravenska kapalna infuzija:*

Zdravilo Ferrologic moramo razredčiti samo v 0,9% raztopini natrijevega klorida (normalna raztopina soli). Vsako 5 ml ampulo (100 mg železa) zdravila Ferrologic morate razredčiti v 100 ml 0,9% raztopine soli tik pred infuzijo (t.j. 2 ampuli v 200 ml, itd. do največ 5 ampul v 500 ml raztopine soli). Zaradi stabilnosti ni dovoljeno razredčevati do nižjih koncentracij zdravila Ferrologic. Raztopino dajemo z naslednjo hitrostjo: 100 ml v najmanj 15 minutah; 200 ml v najmanj 30 minutah; 300 ml v najmanj 1,5 uri; 400 ml v najmanj 2,5 urah; 500 ml v najmanj 3,5 urah.

#### *Intravenska injekcija:*

Zdravilo Ferrologic lahko dajemo s počasno intravensko injekcijo s hitrostjo 1 ml nerazredčene raztopine na minuto (t.j. 5 minut na ampulo). Naenkrat lahko damo največ 2 ampuli zdravila Ferrologic (200 mg železa) v intravenski injekciji. Po intravenski injekciji iztegnite in dvignite bolnikovo roko in pritisčajte na mestu injiciranja najmanj 5 minut, da zmanjšate tveganje za izlivanje v okolico vene.

#### *Injekcija v dializator:*

Zdravilo Ferrologic lahko dajemo med hemodializo neposredno v venski kateter dializatorja na enak način, kot je to predpisano za intravensko injekcijo.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Ferrologic je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na **zdravilno učinkovino** zdravila Ferrologic ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- znana huda preobčutljivost na druga parenteralna zdravila, ki vsebujejo železo, anemija, ki ni posledica pomanjkanja železa,
- prevelika količina železa v telesu ali moteno vgrajevanje železa,
- pri bolnikih z astmo v anamnezi, ekcemom ali drugimi atopijskimi alergijami, ker so bolj dovzetni za pojav alergijskih reakcij,
- nosečnost - prvo trimesečje.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Parenteralno dana zdravila, ki vsebujejo železo, lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije, vključno s hudimi anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, ki so lahko smrtne. O preobčutljivostnih reakcijah so poročali tudi po odmerkih parenteralnih kompleksov železa, pri katerih prej ni bilo reakcij.

Tveganje je večje pri bolnikih z znanimi alergijami, vključno z alergijami na zdravila, in pri bolnikih s hudo astmo, ekcemom ali drugo atopično alergijo.

Tveganje za preobčutljivostne reakcije na parenteralno dane komplekse železa je povečano tudi pri bolnikih z imunskimi ali vnetnimi stanji (npr. sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis).

Zdravilo Ferrologic se lahko uporablja le, če je takoj na voljo osebje, ki je usposobljeno za prepoznavanje anafilaktičnih reakcij in zna ustrezno ukrepati v okolju, kjer je zagotovljena vsa oprema za oživljanje. Zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov je treba vsakega bolnika opazovati vsaj 30 minut po injiciranju zdravila Ferrologic. Če se med injiciranjem pojavijo preobčutljivostne reakcije ali znaki intolerance, je potrebno zdravljenje takoj ustaviti. Na voljo mora biti oprema za kardiopulmonalno oživljanje in za ravnanje z akutnimi anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, vključno z injekcijo raztopine adrenalina v razmerju 1:1000. Po potrebi je treba izvesti dodatno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi.

Pri bolnikih z jetrno disfunkcijo lahko damo parenteralne pripravke železa samo po skrbni oceni koristi in tveganja. Pri bolnikih z jetrno disfunkcijo, kjer je presežek železa dejavnik obarjanja, še posebej Porphyruria Cutanea Tarda (PCT), se izogibamo parenteralnemu dajanju železa. Da se izognemo presežku železa, moramo skrbno spremljati nivo železa.

Parenteralne pripravke železa moramo dajati previdno bolnikom z akutno ali kronično okužbo. Pri bolnikih, ki imajo bakteriemijo, priporočamo, da prenehate dajati železov saharat. Pri bolnikih s kronično okužbo moramo narediti oceno koristi in tveganja z upoštevanjem zaviranja eritropoeze.

Pri prehitrem injiciranju se lahko pojavijo hipotenzivne epizode. Ugotovili so, da se alergične reakcije, z večsah prisotno artralgiijo, pogosteje pojavljajo, če je priporočeni odmerek presežen.

Izogibati se moramo izlitju v okolico vene, ker lahko izlitje zdravila Ferrologic na mestu injiciranja povzroči bolečino, vnetje, nekrozo tkiva, sterilni absces in rjavo obarvanost kože.

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Tako kot pri vseh parenteralnih pripravkih železa tudi zdravila Ferrologic ne smemo dajati sočasno s peroralnimi pripravki železa, ker se zmanjša absorpcija peroralnega železa. Peroralne železove pripravke začnemo dajati vsaj pet dni po zadnji injekciji zdravila Ferrologic.

#### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

Ustreznih in dobro kontroliranih preskušanj o uporabi zdravila Ferrologic pri nosečnicah ni na voljo. Pred uporabo zdravila v nosečnosti je potrebna skrbna ocena razmerja med tveganjem in koristjo. Zdravila Ferrologic med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je nujno potrebno (glejte poglavje 4.4).

Uporaba zdravila Ferrologic v prvem trimesečju nosečnosti je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Pomanjkanje železa v prvem trimesečju nosečnosti je v mnogih primerih mogoče zdraviti s peroralnim jemanjem železa. Zdravljenje z zdravilom Ferrologic je treba omejiti na drugo in tretje trimesečje nosečnosti, če se oceni, da koristi odtehtajo možna tveganja tako za mater kot za plod.

Ker je verjetnost, da bi nemetabolizirani železov saharat prehajal v materino mleko, zelo majhna, ni nevarnosti za dojenega otroka. Zato zdravilo Ferrologic lahko uporabljamo med dojenjem.

#### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Če se pojavijo simptomi vrtoglavice, zmedenosti ali omotice, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev dokler simptomi ne izzvenijo.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogostejši neželeni učinki zdravila Ferrologic v kliničnih preizkusih so bila prehodna sprememba okusa, hipotenzija, povišana telesna temperatura in drgetanje, reakcije na mestu injiciranja in slabost, ki so se pojavili v 0,5 do 1,5% bolnikov. Blage anafilaktoidne reakcije so bile redke. Na splošno so anafilaktoidne reakcije potencialno najhujši neželeni učinki (glejte poglavje 4.4). V kliničnih testiranjih so poročali o naslednjih neželenih učinkih, ki so bili časovno povezani z intravenoznim dajanjem železovega saharata, vsaj z naslednjo možno vzročno zvezo:

Neželeni učinki so razvrščeni v okviru posameznega organskega sistema, po vrstah pogostosti, po naslednjem dogovoru:

Zelo pogosti:	( $\geq 1/10$ )
Pogosti:	( $\geq 1/100$ in $< 1/10$ )
Občasni:	( $\geq 1/1.000$ in $< 1/100$ )
Redki:	( $\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$ )

Zelo redki: (<1/10.000)  
Neznani: (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

### ***Bolezni živčevja***

Pogosti: prehodne spremembe okusa (zlasti kovinski okus).

Občasni: glavobol, vrtoglavica.

Redki: parestezija.

Zelo redki: krči (v okviru preobčutljivostne reakcije)

### ***Srčno-žilne bolezni***

Občasni: hipotenzija in kolaps; hipertenzija, tahikardija in palpitacije.

### ***Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora***

Občasni: bronhospazem, dispneja.

### ***Bolezni prebavil***

Občasni: slabost; bruhanje; abdominalna bolečina; driska.

### ***Bolezni kože in podkožja***

Občasni: srbečica; koprivnica; kožni izpuščaji, eksantem, eritem.

### ***Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva***

Občasni: mišični krči, bolečine v mišicah.

### ***Splošne težave in spremembe na mestu injiciranja***

Občasni: povišana telesna temperatura, drgetanje, rdečica; bolečina v prsih in tesnoba. Spremembe na mestu injiciranja kot npr. površinski flebitis, občutek vročine in oteklina.

Redke anafilaktoidne reakcije (z redko prisotno artralgijo); periferni edem; utrujenost, astenija; slabo počutje.

Poleg tega so spontano poročali o naslednjih neželenih učinkih:

Neznani: zmanjšana stopnja zavesti, omotica, zmedenost; angioedem; in otekanje sklepov, hiperhidroza, bolečine v hrbtu.

### **Poročanje o domnevnih neželenih učinkih**

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks. + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Preveliko odmerjanje lahko povzroči akutno preobremenitev z železom, kar se kaže kot hemosideroza.

Preveliko odmerjanje ustrezno zdravimo in po potrebi uporabimo kelatno sredstvo.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s trovalentnim železom za parenteralno uporabo  
ATC koda: B03AC02

Večjedrni kompleks železovega (III) hidroksida na površini obdaja veliko število nekovalentno vezanih molekul saharoze, posledica česar je kompleks, katerega molekulska masa je okrog 43 kD. Kompleks je dovolj velik, da se ne izloči skozi ledvice. V fizioloških pogojih je kompleks obstojen in ne sprošča železovih ionov. Železo v večjedrnem kompleksu je podobno vezano kot železo v feritinu v fizioloških pogojih. Intravensko dajanje železovega saharata vodi do fizioloških sprememb, ki jih spremlja privzem železa.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Porazdelitev

Po intravenski injekciji enkratnega odmerka zdravila Ferrologic zdravim prostovoljcem, ki vsebuje 100 mg železa, so ugotovili največjo povprečno koncentracijo železa 538  $\mu\text{mol/l}$ , 10 minut po injiciranju. Porazdelitveni volumen v osrednjem prostoru je ustrezal volumnu plazme (okoli 3 litre).

### Biotransformacija

Ferokinetika intravensko danega železovega saharata, označenega z  $^{59}\text{Fe}$  in  $^{52}\text{Fe}$ , je bila ocenjena pri 5 bolnikih z anemijo in kronično odpovedjo ledvic. Očistek  $^{52}\text{Fe}$  v plazmi je bil v razponu 60 do 100 minut.  $^{52}\text{Fe}$  se je porazdelil po jetrih, vranici in kostnem mozgu. Dva do štiri tedne po dajanju je bila največja uporaba  $^{59}\text{Fe}$  v rdečih krvničkah v razponu od 62% do 97%.

### Izločanje

Po intravenski injekciji se je železo hitro izločilo iz plazme, njegova končna razpolovna doba je bila približno 6 ur. Porazdelitveni volumen v ravnotežnem stanju je bil okoli 8 litrov, kar kaže na majhno porazdelitev železa v telesnih tekočinah. Zaradi slabše obstojnosti železovega saharata v primerjavi s transferinom so opazili kompetitivno zamenjavo železa na transferin. Posledica tega je bila, da je transferin prenesel okoli 31 mg železa v 24 urah.

Izločanje železa skozi ledvice v prvih 4 urah po injekciji ustreza manj kot 5% celotnega očistka železa. Po 24 urah se koncentracije železa v plazmi zmanjšajo na vrednost železa pred injiciranjem in okoli 75% odmerka saharoze se izloči.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Za predpisovalca ni drugih pomembnih predkliničnih podatkov kot so podatki, navedeni v drugih poglavjih tega SPCja.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije  
natrijev hidroksid

### 6.2 Inkompatibilnosti

**Zdravilo Ferrologic lahko mešamo samo z 0,9 % raztopino natrijevega klorida. Uporabljati ali dodajati ne smete nobenih drugih intravenskih raztopin za redčenje in zdravil, ker lahko nastane usedlina in/ali medsebojno učinkovanje.**

### **6.3 Rok uporabnosti**

2 leti.

#### ***Rok uporabnosti po prvem odprtju:***

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj porabiti.

#### ***Rok uporabnosti po redčenju z 0,9 % raztopino natrijevega klorida:***

Kemijska in fizikalna stabilnost v času uporabe je bila dokazana za 24 ur pri temperaturi  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ . Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno zdravilo takoj porabiti.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte. Za pogoje shranjevanja razredčenega zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

5 ml ampule, steklo hidrolitske odpornosti tip I.

Zdravilo Ferrologic je pakirano v kartonaste škatle po 5 ampul ali kot večkratno pakiranje po 10 pakiranj, v vsakem pakiranju je 5 ampul. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH  
61346 Bad Homburg v.d.H.  
Nemčija

## **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/08/01992/001 -002

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 07. 05.2008

Datum zadnjega podaljšanja: 10.02.2014

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

08.10.2014