

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

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

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

5 ml raztopine za injiciranje/koncentrata za raztopino za infundiranje (1 ampula) vsebuje 100 mg železa v obliki železovega (III) oksid saharata.

1 ml raztopine za injiciranje/koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 20 mg železa v obliki železovega (III) oksid saharata.

Pomožna snov z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje do 7 mg natrija na ml.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/koncentrat za raztopino za infundiranje

Zdravilo Venofer je temno rjava, neprozorna vodna raztopina, katere pH je 10,5-11,0 in osmolarnost 1250 mOsmol/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Venofer je indicirano za zdravljenje pomanjkanja železa pri naslednjih indikacijah:

- pri klinični potrebi, ko je treba hitro napolniti zaloge železa v telesu,
- pri bolnikih, ki slabo prenašajo zdravljenje s peroralnimi pripravki železa, ali ki odklanjajo zdravljenje,
- kjer peroralni pripravki železa niso učinkoviti (npr. pri aktivni kronični vnetni črevesni bolezni).

Zdravilo Venofer se sme uporabiti samo, kadar je indikacija potrjena z ustreznimi preiskavami.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Med injiciranjem zdravila Venofer in po njem bolnike pazljivo spremljajte za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij.

Zdravilo Venofer 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 bolnika opazovati vsaj 30 minut po dajanju zdravila Venofer (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Kumulativni odmerek zdravila Venofer se mora izračunati za vsakega bolnika posebej in ga ni dovoljeno prekoračiti.

Izračun odmerkov

Celotni kumulativni odmerek zdravila Venofer, ki ustreza celotnemu pomanjkanju železa (mg), določimo z ravniyo hemoglobina (Hb) in telesno maso (BW). Odmerek zdravila Venofer moramo izračunati za vsakega bolnika posebej glede na celotni deficit železa, izračunan z naslednjo Ganzonijevo formulo, na primer:

Celotno pomanjkanje železa [mg] = telesna masa [kg] x (želena koncentracija Hb – določena koncentracija Hb) [g/dl] x 2.4* + količina železa za zapolnitev zalog [mg]

Do 35 kg telesne mase: želena koncentracija Hb = 13 g/dl in količina železa za zapolnitev zalog = 15 mg/kg telesne mase

Nad 35 kg telesne mase: želena koncentracija Hb = 15 g/dl in količina železa za zapolnitev zalog = 500 mg

* Dejavnik 2,4 = 0,0034 (količina železa v hemoglobinu = 0,34 %) x 0,07 (volumen krvi = 7 % telesne mase) x 1000 (preračunanje [g] v [mg]) x 10

Celotna količina zdravila Venofer, ki naj jo bolnik prejme (v ml) = $\frac{\text{celotna količina železa, ki naj jo bolnik prejme [mg]}}{20 \text{ mg železa/ml}}$

(1 ampula zdravila Venofer je enakovredna 5 ml)

Celotna količina zdravila Venofer, ki naj jo bolnik prejme glede na telesno maso, določeno koncentracijo Hb in želeno koncentracijo Hb:

Telesna masa	Skupna količina zdravila Venofer (20 mg železa na ml), ki naj jo bolnik prejme, izražena v ml in številu ampul			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
5 kg	7,5 ml (1,5 ampule)	7,5 ml (1,5 ampule)	7,5 ml (1,5 ampule)	5 ml (1 ampula)
10 kg	15 ml (3 ampule)	15 ml (3 ampule)	12,5 ml (2,5 ampule)	10 ml (2 ampuli)
15 kg	25 ml (5 ampul)	22,5 ml (4,5 ampule)	17,5 ml (3,5 ampule)	15 ml (3 ampule)
20 kg	32,5 ml (6,5 ampule)	27,5 ml (5,5 ampule)	25 ml (5 ampul)	20 ml (4 ampule)
25 kg	40 ml (8 ampul)	35 ml (7 ampul)	30 ml (6 ampul)	27,5 ml (5,5 ampule)
30 kg	47,5 ml (9,5 ampule)	42,5 ml (8,5 ampule)	37,5 ml (7,5 ampule)	32,5 ml (6,5 ampule)
35 kg	62,5 ml (12,5 ampule)	57,5 ml (11,5 ampule)	50 ml (10 ampul)	45 ml (9 ampul)

Telesna masa	Skupna količina zdravila Venofer (20 mg železa na ml), ki naj jo bolnik prejme, izražena v ml in številu ampul			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
40 kg	67,5 ml (13,5 ampule)	60 ml (12 ampul)	55 ml (11 ampul)	47,5 ml (9,5 ampule)
45 kg	75 ml (15 ampul)	65 ml (13 ampul)	57,5 ml (11,5 ampule)	50 ml (10 ampul)
50 kg	80 ml (16 ampul)	70 ml (14 ampul)	60 ml (12 ampul)	52,5 ml (10,5 ampule)
55 kg	85 ml (17 ampul)	75 ml (15 ampul)	65 ml (13 ampul)	55 ml (11 ampul)
60 kg	90 ml (18 ampul)	80 ml (16 ampul)	67,5 ml (13,5 ampule)	57,5 ml (11,5 ampule)
65 kg	95 ml (19 ampul)	82,5 ml (16,5 ampule)	72,5 ml (14,5 ampule)	60 ml (12 ampul)
70 kg	100 ml (20 ampul)	87,5 ml (17,5 ampule)	75 ml (15 ampul)	62,5 ml (12,5 ampule)
75 kg	105 ml (21 ampul)	92,5 ml (18,5 ampule)	80 ml (16 ampul)	65 ml (13 ampul)
80 kg	112,5 ml (22,5 ampule)	97,5 ml (19,5 ampule)	82,5 ml (16,5 ampule)	67,5 ml (13,5 ampule)
85 kg	117,5 ml (23,5 ampule)	102,5 ml (20,5 ampule)	85 ml (17 ampul)	70 ml (14 ampul)
90 kg	122,5 ml (24,5 ampule)	107,5 ml (21,5 ampule)	90 ml (18 ampul)	72,5 ml (14,5 ampule)

Hb (mM) pretvorimo v Hb (g/dl) tako, da Hb (mM) pomnožimo z 1,6.

Če skupni potrebni odmerek presega največji dovoljeni enkratni odmerek, ga je treba razdeliti. Če se po 1 do 2 tednih zdravljenja hematološki parametri ne izboljšajo, je treba ponovno preveriti prvotno diagnozo.

Izračun količine železa, ki naj jo bolnik prejme po krvavitvi in po avtotransfuziji

Potrebni odmerek zdravila Venofer, ki nadomesti pomanjkanje železa, izračunamo po spodnjih enačbah:

Če je znana količina izgubljene krvi: po intravenskem dajanju 200 mg železa (10 ml oziroma 2 ampuli zdravila Venofer) se mora koncentracija hemoglobina zvečati približno enako, kot če bi bolniku dali 1 enoto krvi (= 400 ml s koncentracijo hemoglobina 15 g/dl).

količina železa [mg], ki naj jo bolnik prejme = število enot izgubljene krvi x 200 mg ali
količina zdravila Venofer [ml], ki naj jo bolnik prejme = število enot izgubljene krvi x 10 ml

Če je zaradi izgube krvi koncentracija Hb manjša od zelene: skladno z enačbo se predpostavlja, da zalog železa v telesu ni treba nadomestiti.

Količina železa [mg], ki naj jo bolnik prejme = telesna masa [kg] × 2,4 (želena koncentracija Hb – določena koncentracija Hb) [g/dl]

Primer: za telesno maso = 60 kg in zmanjšanje Hb = 1 g/dl ⇒ ≅ 150 mg železa je treba nadomestiti

⇒ potrebujemo 7,5 ml (1,5 ampule)
zdravila Venofer

Za največji priporočeni enkratni in tedenski odmerek glejte »Običajno odmerjanje« in »Največji priporočeni enkratni in tedenski odmerki«.

Običajno odmerjanje

Odrasli

5-10 ml (1 – 2 ampuli) zdravila Venofer (100 – 200 mg železa) enkrat do trikrat na teden.

Za čas dajanja in razmerje razredčitve glejte »Način uporabe«.

Pediatrična populacija

Pri otrocih je na voljo omejena količina podatkov iz kliničnih študij. Če obstaja klinična potreba, priporočamo, da ne prekoračite odmerka 0,15 ml zdravila Venofer (3 mg železa) na kg telesne mase največ trikrat na teden.

Za čas dajanja in razmerje razredčitve glejte »Način uporabe«.

Največji enkratni in tedenski odmerek, ki ju bolnik še lahko prenese

Odrasli

V obliki injekcije je največji dnevni odmerek, ki ga bolnik prejme največ trikrat na teden in ga še lahko prenese:

- 10 ml (2 ampuli) zdravila Venofer (200 mg železa), ki ga injiciramo najmanj 10 minut.

V obliki infuzije je največji dnevni odmerek, ki ga bolnik prejme največ enkrat na teden in ga še lahko prenese:

- bolniki s telesno maso, večjo od 70 kg: 500 mg železa (25 ml oziroma 5 ampul zdravila Venofer), infuzija mora teči vsaj 3 ure in pol;
- bolniki s telesno maso 70 kg ali manj: 7 mg železa na kg telesne mase, infuzija mora teči vsaj 3 ure in pol.

Treba je strogo upoštevati čase infuzije, prikazane v poglavju »Način uporabe«, četudi bolnik ne prejema največjega dovoljenega enkratnega odmerka.

Način uporabe

Zdravilo Venofer smemo dajati samo intravensko in sicer s kapalno infuzijo, počasno intravensko injekcijo ali neposredno v venski kateter dializnega aparata.

Intravenska kapalna infuzija

Zdravilo Venofer smemo razredčiti samo v sterilni 0,9-odstotni m/v raztopini natrijevega klorida (NaCl). Razredčiti ga morate tik pred infuzijo, raztopino pa morate dati takole:

odmerek zdravila Venofer (mg železa)	odmerek zdravila Venofer (ml zdravila Venofer)	odmerek zdravila Venofer (število ampul)	največji razredčitveni volumen 0,9-odstotne m/v raztopine NaCl	minimalno trajanje infuzije
100 mg	5 ml	1	100 ml	15 minut
200 mg	10 ml	2	200 ml	30 minut
300 mg	15 ml	3	300 ml	1,5 ure
400 mg	20 ml	4	400 ml	2,5 ure
500 mg	25 ml	5	500 ml	3,5 ure

Intravenska injekcija

Zdravilo Venofer lahko dajemo s počasno intravensko injekcijo s hitrostjo 1 ml nerazredčene raztopine na minuto. Z intravensko injekcijo lahko v enkratnem odmerku vbrizgamo največ 10 ml (2 ampuli) zdravila Venofer (200 mg železa).

Injekcija v venski kateter dializnega aparata

Zdravilo Venofer lahko dajemo med hemodializo neposredno v venski kateter dializnega aparata na enak način kot intravensko injekcijo.

4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Venofer je kontraindicirana v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino 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,
- znaki prevelike količine železa v telesu ali dedno moteno vgrajevanje železa.

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. Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki so napredovale do Kounisovega sindroma (akutnega alergijskega koronarnega arteriospazma, ki lahko privede do miokardnega infarkta, glejte poglavje 4.8).

Tveganje preobčutljivostnih reakcij je večje pri bolnikih z znanimi alergijami, vključno z alergijami na zdravila in vključno z bolniki 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 Venofer 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 Venofer. 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.

Bolnikom z motenim delovanjem jeter smemo parenteralno železo dajati samo po skrbni oceni razmerja med tveganjem in koristjo. Dajanju parenteralnega železa se moramo izogniti pri bolnikih z motenim delovanjem jeter, kjer je sprožilni dejavnik preobremenitev z železom, predvsem pri bolezni porphyria cutanea tarda. Priporočljivo je skrbno spremljanje stanja železa, da se izognemo preobremenitvi z železom.

Parenteralno železo moramo uporabljati previdno v primeru akutne ali kronične infekcije. Dajanje zdravila Venofer je priporočljivo prekiniti pri bolnikih z bakteriemijo. Pri bolnikih s kroničnimi infekcijami je treba opraviti oceno razmerja med tveganjem in koristjo.

Preprečiti je treba paravenski izliv, saj izliv zdravila Venofer na mestu injiciranja lahko povzroči bolečino, vnetje in rjavo obarvanost kože.

To zdravilo vsebuje do 7 mg natrija na ml, kar je enako 0,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Tako kot pri vseh parenteralnih pripravkih železa je priporočljivo, da se zdravila Venofer ne daje sočasno s peroralnimi pripravki železa, ker lahko pride do zmanjšane absorpcije peroralnega železa.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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

Pomanjkanje železa v prvem trimesečju nosečnosti je v mnogih primerih mogoče zdraviti s peroralnim jemanjem železa. Zdravljenje z zdravilom Venofer je treba omejiti na drugo in tretje trimesečje nosečnosti, če se oceni, da koristi odtehtajo možna tveganja tako za mater kot za plod.

Po dajanju parenteralnih pripravkov železa se lahko pojavi bradikardija pri plodu. Običajno je prehodna in je posledica preobčutljivostne reakcije pri materi. Med intravenskim dajanjem parenteralnih pripravkov železa nosečnicam je treba nerojenega otroka skrbno nadzorovati.

Raziskave na živalih pa ne kažejo neposrednih ali posrednih neželenih učinkov kar zadeva nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali razvoj otroka po rojstvu. Podatki iz omejenega števila preučevanih nosečnosti pri ljudeh niso pokazali neželenih učinkov železovega saharata na nosečnost ali na zdravje zarodka/novorojenca.

Dojenje

Podatkov o izločanju železa v materino mleko po dajanju intravenskega železovega saharata je malo. V eni od kliničnih študij je 10 zdravih doječih mater s pomanjkanjem železa prejelo po 100 mg železa v obliki železovega saharata. Štiri dni po zdravljenju se vsebnost železa v mleku ni zvečala in se ni razlikovala od kontrolne skupine (n=5). Ni mogoče izključiti, da bi lahko bili

novorojenci/dojenci izpostavljeni železu iz zdravila Venofer preko materinega mleka, zato je treba oceniti razmerje med tveganjem in koristjo.

Predklinični podatki ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na dojenega otroka. Pri doječih podganah, zdravljenih z železovim saharatom, označenim z ^{59}Fe , so opazili majhno sekrecijo železa v mleko in majhen prenos železa na potomce. Na podlagi predkliničnih podatkov ni verjetno, da nemetaboliziran železov saharat prehaja v materino mleko.

Plodnost

Nobenih učinkov zdravljenja z železovim saharatom na plodnost, ploditveno uspešnost in zgodnji razvoj zarodka pri podganah niso opazili.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni verjetno, da bi zdravilo Venofer vplivalo na sposobnost vožnje ali upravljanja s stroji. Če pa se po dajanju zdravila Venofer pojavijo simptomi, kot so vrtoglavost, zmedenost ali omotičnost, prizadeti bolniki ne smejo voziti avta ali uporabljati strojev, dokler simptomi ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinek zdravila, o katerem so v kliničnih preskušanjih zdravila Venofer najpogosteje poročali, je bil disgevizija, ki se je pojavljala s pogostnostjo 4,5 dogodka na 100 preiskovancev. Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila, povezani z zdravilom Venofer, so preobčutljivostne reakcije, ki so se v kliničnih preskušanjih pojavljale s pogostnostjo 0,25 dogodka na 100 preiskovancev.

Neželeni učinki zdravila, o katerih so poročali po dajanju zdravila Venofer 4.064 osebam v kliničnih preskušanjih, pa tudi tisti, o katerih so poročali po uvedbi zdravila na trg, so predstavljeni v naslednji preglednici.

Organski sistem	pogosti ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	občasni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	redki ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	pogostnost ni znana ¹⁾
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost		anafilaktoidne reakcije, angioedem
Bolezni živčevja	disgevizija	glavobol, omotica, parestezije, hipestezija	sinkopa, somnolenca	zožena raven zavesti, stanje zmedenosti, nezavest, anksioznost, tremor
Srčne bolezni			palpitacije	bradikardija, tahikardija, Kounisov sindrom
Žilne bolezni	hipotenzija, hipertenzija	vročinski oblivi, flebitis		kolaps krvnega obtoka, tromboflebitis
Bolezni dihal, prsnega koša in		dispnea		bronhospazem

Organski sistem	pogosti (≥1/100, <1/10)	občasni (≥1/1.000, <1/100)	redki (≥1/10.000, <1/1.000)	pogostnost ni znana¹⁾
mediastinalnega prostora				
Bolezni sečil			kromaturija	
Bolezni prebavil	navzea	bruhanje, bolečine v trebuhu, driska, zaprtost		
Bolezni kože in podkožja		pruritus, izpuščaj		urtikarija, eritem
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi, mialgija, artralgijska bolečina v enem od udov, bolečina v križu		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja/infundiranja ²⁾	mrzlica, astenija, utrujenost, periferni edemi, bolečina	bolečina v prsnem košu, hiperhidroza, pireksija	hladen znoj, splošno slabo počutje, bledica, influenci podobna bolezen, ki lahko nastopi po nekaj urah ali nekaj dneh
Preiskave		zvišana alaninska aminotransferaza, zvišana aspartatna aminotransferaza, zvišana gama-glutamilttransferaza, zvišan serumski feritin	zvišana laktatna dehidrogenaza v krvi	

¹⁾ Spontana poročila po prihodu zdravila na trg.

²⁾ Najpogosteje so poročali o: bolečini na mestu injiciranja/infundiranja, ekstravazaciji, draženju, reakciji, spremembi barve, hematomu, pruritusu.

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 Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje lahko povzroči preobremenitev z železom, kar se lahko odraža kot hemosideroza. Preveliko odmerjanje je treba zdraviti kot presodi lečeči zdravnik, s sredstvom, s katerim železo tvori kelate, ali v skladu s standardno medicinsko prakso.

5. Farmakološke lastnosti

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z železom za parenteralno uporabo, oznaka ATC: B03AC.

Mehanizem delovanja

Železov saharat, zdravilna učinkovina zdravila Venofer, je sestavljen iz večjedrne sredice železovega (III) hidroksida, ki jo na površini obdaja veliko število nekovalentno vezanih molekul saharoze. Povprečna molekulska masa (Mw) kompleksa je okrog 43 kDa. Večjedrna železova sredica je zgrajena podobno kot sredica feritina, fiziološke beljakovine za skladiščenje železa. Kompleks je oblikovan tako, da na nadzorovan način nudi uporabno železo beljakovnam za transport in skladiščenje železa v telesu (t.j. transferinu in feritinu).

Po intravenskem dajanju se večjedrna železova sredica iz kompleksa nalaga predvsem v retikuloendotelijskem sistemu v jetrih, vranici in kostnem mozgu. V naslednjem koraku se železo uporabi za sintezo Hb, mioglobina in encimov, ki vsebujejo železo, ali se shrani predvsem v jetrih v obliki feritina.

Klinična učinkovitost in varnost

Kronična ledvična bolezen

Študija LU98001 je bila neprimerjalna študija, namenjena preverjanju učinkovitosti in varnosti 100 mg železa v obliki zdravila Venofer za do 10 dovajanj v roku 3–4 tednov pri bolnikih na hemodializi z anemijo zaradi pomanjkanja železa (Hb > 8 in < 11,0 g/dl, TSAT < 20 % in feritin v serumu ≤ 300 µg/l), ki so prejeli zdravljenje z rekombinantnim humanim eritropoetinom (rHuEPO). Pri 60 od 77 bolnikov je bila dosežena stopnja hemoglobina (Hb) ≥ 11 g/dl. Povprečna stopnja feritina v serumu in stopnja nasičenosti transferina (TSAT) sta se proti koncu zdravljenja (24. dan) v primerjavi z izhodiščem bistveno povišali, prav tako pa je bilo povišanje zaznati na kontrolnih pregledih v 2. in 5. tednu.

Študija 1VEN03027 je bila randomizirana študija, v kateri so primerjali dovajanje zdravila Venofer (1000 mg v razdeljenih odmerkih v obdobju 14 dni) in peroralnega železovega sulfata (325 mg 3-krat na dan v obdobju 56 dni) pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, ki niso odvisni od dialize (Hb ≤ 11,0 g/dl, feritin v serumu ≤ 300 µg/l in TSAT ≤ 25 %), z ali brez zdravljenja z rekombinantnim humanim eritropoetinom (rHuEPO). Klinični odziv (opredeljen kot povišanje stopnje hemoglobina ≥ 1,0 g/dl in povišanje stopnje feritina v serumu ≥ 160 µg/l) so pogosteje opazili pri bolnikih, ki so jih zdravili z zdravilom Venofer (31/79; 39,2 %) v primerjavi s peroralnim železom (1/82; 1,2 %); p < 0,0001.

Vnetna črevesna bolezen

V randomizirani kontrolirani študiji so primerjali zdravilo Venofer (en sam intravenozno dovanje odmerka 200 mg železa enkrat na teden ali vsak drugi teden, dokler ni bil dosežen kumulativni odmerek) s peroralnim železom (200 mg dvakrat na dan v obdobju 20 tednov) pri bolnikih z

vnetno črevesno boleznijo in anemijo ($Hb < 11,5$ g/dl). Ob koncu zdravljenja se je stopnja hemoglobina povišala pri 66 % bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Venofer ($Hb \geq 2,0$ g/dl), v primerjavi s 47 % v skupini, ki je železo prejela peroralno ($p = 0,07$).

Poporodno obdobje

V randomizirani kontrolirani študiji, v kateri so sodelovale ženske z anemijo zaradi pomanjkanja železa v poporodnem obdobju ($Hb < 9$ g/dl in feritin v serumu < 15 μ g/l v obdobju od 24 do 48 ur po porodu), so primerjali 2×200 mg železa, dovajanega v obliki zdravila Venofer, 2. in 4. dan ($n = 22$), ter 200 mg peroralnega železa, dovajanega v obliki železovega sulfata dvakrat dnevno v obdobju 6 tednov ($n = 21$). Stopnja hemoglobina se je v skupini, ki je prejela zdravilo Venofer, v primerjavi z izhodiščem 5. dan v povprečju povišala za 2,5 g/dl, v skupini, ki je železo prejela peroralno, pa za 0,7 g/dl ($p < 0,01$).

Nosečnost

V randomizirani kontrolni študiji so ženske v tretjem trimestru nosečnosti z anemijo zaradi pomanjkanja železa (Hb od 8 do 10,5 g/dl, feritin v serumu < 13 μ g/l) naključno dodelili v skupino, ki je prejela zdravilo Venofer (individualno preračunan skupni odmerek železa, dovajanega v obdobju 5 dni), ali v skupino, ki je peroralno prejela kompleks železa s polimaltozo (100 mg 3-krat na dan do poroda). Stopnja hemoglobina v primerjavi z izhodiščem se je 28. dan in pri porodu ($p < 0,01$) bistveno povišala pri skupini, ki je prejela zdravilo Venofer, v primerjavi s skupino, ki je železo prejela peroralno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

Ferokinetiko železovega saharata, označenega z ^{52}Fe in ^{59}Fe , so ocenjevali pri 6 bolnicah in bolnikih z anemijo in kronično odpovedjo ledvic. V prvih 6-8 urah je potekal privzem ^{52}Fe v jetra, vranico in kostni mozeg. Menili so, da je privzem radioaktivnosti v vranici, ki je bogata z makrofagi, reprezentativen za retikuloendotelijski privzem železa.

Po intravenski injekciji enkratnega odmerka železovega saharata s 100 mg železa zdravim prostovoljcem so bile dosežene najvišje koncentracije celotnega serumskega železa 10 minut po injiciranju, povprečna najvišja koncentracija je bila 31 mg/l. Porazdelitveni volumen osrednjega razdelka je dobro ustrezal volumnu plazme (približno 3 litre).

Biotransformacija

Po injiciranju saharat večinoma disociira in večjedrno železno sredico privzame predvsem retikuloendotelijski sistem jeter, vranice in kostnega mozga. Štiri tedne po dajanju se je v rdečih krvničkah uporabilo 59 do 97 % železa.

Izločanje

Kompleks železa in saharoze ima povprečno molekulsko maso (M_w) približno 43 kDa, ki je dovolj velika, da prepreči izločanje skozi ledvice. Izločanje železa skozi ledvice, ki je teklo prve 4 ure po injiciranju odmerka zdravila Venofer s 100 mg železa, je ustrezalo manj kot 5 % odmerka. Po 24 urah se je celotna serumska koncentracija železa zmanjšala na raven pred odmerjanjem. Izločanje saharoze skozi ledvice je predstavljalo okrog 75 % danega odmerka.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. Farmaceutski podatki

6.1 Seznam pomožnih snovi

voda za injekcije
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Pri mešanju z drugimi raztopinami ali zdravili obstaja možnost precipitacije in/ali interakcije. Kompatibilnost z drugimi vsebniki razen iz stekla, polietilena in PVC ni znana.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila v pakiranju za prodajo

3 leta

Rok uporabnosti zdravila po prvem odprtju vsebnika

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj porabiti.

Rok uporabnosti zdravila po redčenju s sterilno 0,9 % m/v raztopino natrijevega klorida (NaCl)

Kemijska in fizikalna obstojnost v času uporabe je bila dokazana v obdobju 12 ur pri sobni temperaturi. Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj porabiti. Če ga ne porabite takoj, je za čase shranjevanja med uporabo in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Navadno niso daljši od 3 ur pri sobni temperaturi, razen če je redčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Ne zamrzujte. Shranjujte v originalni ovojnini.

Za pogoje shranjevanja po redčenju ali prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ampula iz brezbarvnega stekla, hidrolitske odpornosti tipa I, škatla s 5 ampulami po 5 ml raztopine za injiciranje.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Pred uporabo je treba ampule vizualno pregledati zaradi usedlin in poškodb. Uporabljati se smejo le ampule, ki ne vsebujejo usedlin in v katerih je homogena raztopina.

Zdravila Venofer ne smemo mešati z drugimi zdravili razen s sterilno 0,9-odstotno m/v raztopino natrijevega klorida za redčenje. Za navodila o redčenju zdravila pred uporabo glejte poglavje 4.2.

Razredčena raztopina mora biti na pogled rjava in bistra.

Vsaka ampula zdravila Venofer je namenjena samo za enkratno uporabo.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/98/02040/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03.02.1998

Datum zadnjega podaljšanja: 22.08.2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

31. 5. 2023