

## 1. IME ZDRAVILA

Iroprem 50 mg/ml disperzija za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml disperzije vsebuje kompleks železa(III) s karboksimaltozo, ki ustreza 50 mg železa.

Ena 2-mililitrska viala vsebuje kompleks železa(III) s karboksimaltozo, ki ustreza 100 mg železa.

Ena 10-mililitrska viala vsebuje kompleks železa(III) s karboksimaltozo, ki ustreza 500 mg železa.

Ena 20-mililitrska viala vsebuje kompleks železa(III) s karboksimaltozo, ki ustreza 1000 mg železa.

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom

En ml disperzije vsebuje do 5,5 mg (0,24 mmol) natrija, glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Disperzija za injiciranje/infundiranje. Temno rjava, neprosojna vodna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Iroprem je indicirano za zdravljenje pomanjkanja železa, kadar (glejte poglavje 5.1):

- so peroralni pripravki železa neučinkoviti,
- peroralnih pripravkov železa ni mogoče uporabiti,
- obstaja klinična potreba po hitrem vnosu železa.

Diagnoza pomanjkanja železa mora temeljiti na laboratorijskih testih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Zdravilo Iroprem 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 vsakem dajanju zdravila Iroprem (glejte poglavje 4.4).

### Odmerjanje

Zdravilo Iroprem se odmerja postopno:

- [1] določanje individualne potrebe po železu,
- [2] izračun in dajanje odmerka (odmerkov) železa, in
- [3] ocena zapolnitve železa.

Ti koraki so opisani v nadaljevanju:

#### **1. korak: določanje potrebe po železu**

Individualno potrebo po železu za zapolnitev z železom z uporabo zdravila Iroprem določimo na podlagi bolnikove telesne mase in ravni hemoglobina (Hb). Glejte preglednico 1 za določitev skupne

potrebe po železu. Za zapolnitev skupne potrebe po železu bosta morda potrebna 2 odmerka. Glejte 2. korak za največje posamezne odmerke železa:

Pomanjkanje železa je treba potrditi z laboratorijskimi testi, kot je navedeno v poglavju 4.1.

### **Preglednica 1: Določanje skupne potrebe po železu**

<b>Hb</b>		<b>Bolnikova telesna masa</b>		
<b>g/dl</b>	<b>mmol/l</b>	<b>pod 35 kg</b>	<b>35 kg do &lt; 70 kg</b>	<b>70 kg in več</b>
< 10	< 6,2	30 mg/kg telesne mase	1500 mg	2000 mg
10 do < 14	6,2 do < 8,7	15 mg/kg telesne mase	1000 mg	1500 mg
≥ 14	≥ 8,7	15 mg/kg telesne mase	500 mg	500 mg

### **2. korak: izračun in dajanje največjega individualnega odmerka (odmerkov) železa**

Na podlagi skupne potrebe po železu se ustrezen (ustrezni) odmerek (odmerki) zdravila Iroprem uporabi(jo) z upoštevanjem sledečega:

*Odrasli in mladostniki, stari 14 let in več*

Posamični odmerek zdravila Iroprem ne sme preseči:

- 15 mg železa/kg telesne mase (za intravensko injiciranje) ali 20 mg železa/kg telesne mase (za intravensko infundiranje)
- 1000 mg železa (20 ml zdravila Iroprem)

Največji priporočeni kumulativni odmerek zdravila Iroprem je 1000 mg železa (20 ml zdravila Iroprem) na teden. Če je skupna potreba po železu višja, mora do dajanja dodatnega odmerka miniti vsaj 7 dni od prvega odmerka.

*Otroci in mladostniki, stari od 1 do 13 let*

Posamičen odmerek zdravila Iroprem ne sme preseči:

- 15 mg železa/kg telesne mase
- 750 mg železa (15 ml zdravila Iroprem)

Največji priporočeni kumulativni odmerek zdravila Iroprem je 750 mg železa (15 ml zdravila Iroprem) na teden. Če je skupna potreba po železu višja, mora do dajanja dodatnega odmerka miniti vsaj 7 dni od prvega odmerka.

### **3. korak: ocena zapolnitve z železom**

Ponovno oceno mora opraviti zdravnik na podlagi stanja posameznega bolnika. Raven hemoglobina (Hb) se lahko ponovno oceni šele po 4 tednih od zadnje uporabe zdravila Iroprem, da se zagotovi dovolj časa za eritropoezo in izrabo železa. Če ima bolnik še vedno potrebe po zapolnitvi z železom, je treba te potrebe znova izračunati (glejte poglavje 1. korak)

### **Otroci, mlajši od 1 leta**

Učinkovitosti in varnosti zdravila Iroprem pri otrocih, mlajših od 1 leta, niso raziskali. Zato uporaba zdravila Iroprem pri otrocih v tej starostni skupini ni priporočljiva.

### *Bolniki s kronično ledvično boleznijo, ki jo zdravijo s hemodializo*

Pri odraslih bolnikih in mladostnikih, starih 14 let in več, s kronično ledvično boleznijo, ki so odvisni od hemodialize, posamičnega največjega dnevnega odmerka 200 mg železa ni dovoljeno preseči (glejte poglavje 4.4).

Pri otrocih, starih od 1 do 13 let, s kronično ledvično boleznijo, ki potrebujejo hemodializo, učinkovitost in varnost zdravila Iroprem nista bili raziskani. Zato uporaba zdravila Iroprem ni priporočljiva pri otrocih, starih od 1 do 13 let, s kronično ledvično boleznijo, ki potrebujejo hemodializo.

### Način uporabe

Zdravilo Iroprem smemo dajati samo po intravenski poti:

- z injekcijo, ali
- z infuzijo, ali
- med hemodializo, ko dajemo nerazredčeno zdravilo neposredno v venski krak dializatorja.

Zdravila Iroprem ni dovoljeno dajati po subkutani ali intramuskularni poti.

### *Intravenska injekcija*

Zdravilo Iroprem lahko apliciramo v obliki intravenske injekcije z nerazredčeno disperzijo. Pri odraslih in mladostnikih, starih 14 let in več, je največji posamični odmerek 15 mg železa/kg telesne mase, vendar ne sme preseči 1000 mg železa. Pri otrocih, starih od 1 do 13 let, je največji enkratni odmerek 15 mg železa/kg telesne mase, vendar ne sme preseči 750 mg železa.

Čas aplikacije je prikazan v preglednici 2:

**Preglednica 2: Čas aplikacije za intravensko injiciranje zdravila Iroprem**

Potrebna količina zdravila Iroprem			Enakovredni odmerek železa			Čas aplikacije/najkrajši čas dajanja zdravila
2	do	4 ml	100	do	200 mg	najkrajši čas ni določen
> 4	do	10 ml	> 200	do	500 mg	100 mg železa/min
> 10	do	20 ml	> 500	do	1000 mg	15 minut

### *Intravenska infuzija*

Zdravilo Iroprem se lahko uporablja za intravensko infundiranje, v tem primeru mora biti razredčeno. Pri odraslih in mladostnikih, starih 14 let in več, je največji posamični odmerek 20 mg železa/kg telesne mase, vendar ne sme preseči 1000 mg železa. Pri otrocih, starih od 1 do 13 let, je največji enkratni odmerek 15 mg železa/kg telesne mase, vendar ne sme preseči 750 mg železa.

V primeru infuzije smemo zdravilo Iroprem razredčiti le s sterilno 0,9-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida, kot je prikazano v preglednici 3. Opozorilo: razredčitve zdravila Iroprem do koncentracij, nižjih od 2 mg železa/ml, zaradi stabilnosti niso dovoljene (kar ne vključuje količine disperzije kompleksa železa(III) s karboksimaltozo). Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

**Preglednica 3: Shema razredčevanja zdravila Iroprem za intravensko infuzijo**

Potrebna količina zdravila Iroprem			Enakovredni odmerek železa			Največja količina sterilne 0,9-% m/V raztopine natrijevega klorida	Najkrajši čas dajanja zdravila
2	do	4 ml	100	do	200 mg	50 ml	najkrajši čas ni določen
> 4	do	10 ml	> 200	do	500 mg	100 ml	6 minut
> 10	do	20 ml	> 500	do	1000 mg	250 ml	15 minut

### 4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Iroprem je kontraindicirana v primerih:

- preobčutljivosti na učinkovino, zdravilo Iroprem ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- znane hude preobčutljivosti na druga parenteralna zdravila, ki vsebujejo železo;
- anemije, ki je ne pripisujemo pomanjkanju železa, npr. druge mikrocitne anemije;
- znakov preobremenitve z železom ali motene izrabe železa.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### *Preobčutljivostne reakcije*

Parenteralno dana zdravila, ki vsebujejo železo, lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije, vključno z resnimi anafilaktičnimi 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 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 Iroprem 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 oživiljanje. Zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov je treba vsakega bolnika opazovati vsaj 30 minut po vsakem dajanju zdravila Iroprem. Če se med injiciranjem pojavijo preobčutljivostne reakcije ali znaki intolerance, je potrebno zdravljenje takoj ustaviti. Na voljo mora biti oprema za kardiopulmonalno oživiljanje in za ravnanje z akutnimi anafilaktičnimi reakcijami, vključno z injekcijo raztopine adrenalina v razmerju 1:1000. Po potrebi je treba izvesti dodatno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi.

#### *Hipofosfatemična osteomalacija*

O simptomatski hipofosfatemiji, ki vodi do osteomalacije in zlomov, ki zahtevajo klinično intervencijo, vključno z operativnim posegom, so poročali po začetku trženja zdravila. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo vse večjo utrujenost z mialgijami ali bolečinami v kosteh.

Pri bolnikih, ki prejemajo večkratne velike odmerke, pri dolgotrajnem zdravljenju ter pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za hipofosfatemijo je treba spremljati vrednosti fosfatov v serumu. V primeru vztrajne hipofosfatemije je treba ponovno ovrednotiti zdravljenje s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo.

#### *Okvara jeter ali ledvic*

Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter smemo dati parenteralno železo le po skrbni oceni razmerja med tveganjem in koristjo. Parenteralni uporabi železa se moramo izogibati pri bolnikih z motenim delovanjem jeter, pri katerem je sprožilni dejavnik preobremenitev z železom, posebno še *Porphyria Cutanea Tarda* (PCT). Skrbno moramo spremljati status železa, da se izognemo preobremenitvi z železom.

Varnostnih podatkov o zdravljenju bolnikov s kronično boleznijo ledvic, ki so odvisni od hemodialize, s posamičnim odmerkom, večjim od 200 mg železa, ni na razpolago.

#### *Infekcija*

Parenteralno železo moramo previdno uporabljati v primeru akutnih ali kroničnih infekcij, astme, ekcemov ali atopičnih alergij. Pri bolnikih s prisotno bakteriemijo je zdravljenje z zdravilom Iroprem

priporočljivo prekiniti. Zato moramo pri bolnikih s kroničnimi okužbami oceniti razmerje med koristjo in tveganjem in pri tem upoštevati supresijo eritropoeze.

#### *Ekstravazacija*

Pri dajanju zdravila Iroprem moramo biti previdni, da se izognemo paravenskemu izlivu zdravila Iroprem. Paravenski izliv zdravila Iroprem na mestu dajanja lahko povzroči draženje kože in potencialno dolgotrajno rjavo obarvanje kože na mestu dajanja. V primeru paravenskega izliva moramo dajanje zdravila Iroprem nemudoma prekiniti.

#### *Pomožne snovi*

Zdravilo Iroprem vsebuje do 5,5 mg (0,24 mmol) natrija na ml nerazredčene disperzije.

Ena 2-ml viala vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Ena 10-ml viala vsebuje do 55 mg natrija, kar je enako 2,8 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Ena 20-ml viala vsebuje do 110 mg natrija, kar je enako 5,5 % 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**

Absorpcija peroralnega železa se zmanjša ob sočasnem jemanju s parenteralnimi železovimi pripravki. Zato peroralnega zdravljenja z železom, če je potrebno, ni dovoljeno začeti prej kot vsaj 5 dni po zadnjem dajanju zdravila Iroprem.

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

#### Nosečnost

Na voljo so omejeni podatki o uporabi zdravila Iroprem pri nosečnicah (glejte poglavje 5.1). Pred uporabo zdravila v nosečnosti je potrebna skrbna ocena razmerja med tveganjem in koristjo. Zdravila Iroprem med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je nujno potrebno.

Pomanjkanje železa v prvem trimesečju nosečnosti je v mnogih primerih mogoče zdraviti s peroralnim jemanjem železa. Zdravljenje z zdravilom Iroprem 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.

Študije na živalih kažejo, da železo, ki se sprošča iz zdravila Iroprem, lahko prehaja placentarno bariero in da lahko njegova uporaba v nosečnosti vpliva na razvoj okostja pri plodu (glejte poglavje 5.3).

#### Dojenje

Klinične študije so pokazale, da je prehod železa iz zdravila Iroprem v materino mleko pri ljudeh zanemarljiv ( $\leq 1\%$ ). Na podlagi omejenih podatkov pri doječih ženskah ni verjetno, da bi zdravilo Iroprem predstavljalo tveganje za dojenega otroka.

#### Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Iroprem na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih (glejte poglavje 5.3) so pokazale, da zdravljenje z zdravilom Iroprem ni imelo vpliva na plodnost.

#### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Iroprem zmanjševalo sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

#### 4.8 Neželeni učinki

V preglednici 4 so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi študijami, v katerih je zdravilo Iroprem prejelo > 9000 preiskovancev (vključno z > 100 otroki in mladostniki, starimi od 1 do 17 let), in o katerih so poročali v času po pridobitvi dovoljenja za promet (več podrobnosti je v opombah preglednice).

Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo, je slabost (ki se pojavlja pri 3,2 % preiskovancev), sledijo reakcije na mestu injiciranja/infundiranja, hipofosfatemija, glavobol, zardevanje, omotica in hipertenzija. Reakcije na mestu injiciranja/infundiranja vključujejo več neželenih učinkov, ki so posamično občasni ali redki. Najresnejši neželeni učinek so anafilaktične reakcije (redke); poročali so o smrtnih izidih. Za več informacij glejte poglavje 4.4.

**Preglednica 4: Neželeni učinki, opaženi med kliničnimi preskušnji in po pridobitvi dovoljenja za promet**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (≥ 1/10 000 do &lt; 1/1000)</b>	<b>Neznana pogostnost<sup>(1)</sup></b>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		preobčutljivost	anafilaktične reakcije	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipofosfatemija			
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol, omotica	disgevizija, parestezija,		izguba zavesti <sup>(1)</sup>
<b>Psihiatrične motnje</b>			anksioznost <sup>(2)</sup>	
<b>Srčne bolezni</b>		tahikardija		Kounisov sindrom <sup>(1)</sup>
<b>Žilne bolezni</b>	zardevanje, hipertenzija	hipotenzija	presinkopa <sup>(2)</sup> , sinkopa <sup>(2)</sup> , flebitis	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispnea	bronhospazem <sup>(2)</sup>	
<b>Bolezni prebavil</b>	slabost	bolečina v trebuhu, bruhanje, zaprtje, driska, dispepsija	flatulenca	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj <sup>(3)</sup> , pruritus, urtikarija, eritem	angioedem <sup>(2)</sup> , sprememba obarvanosti kože na mestu oddaljenem od mesta dajanja zdravila <sup>(2)</sup> , bledica <sup>(2)</sup> ,	edem obraza <sup>(1)</sup>
<b>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</b>		artralgija, mialgija, bolečina v okončinah, bolečina v hrbtu, mišični krči		hipofosfatemična osteomalacija <sup>(1)</sup>

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti (≥ 1/100 do &lt; 1/10)</b>	<b>Občasni (≥ 1/1000 do &lt; 1/100)</b>	<b>Redki (≥ 1/10 000 do &lt; 1/1000)</b>	<b>Neznana pogostnost<sup>(1)</sup></b>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	reakcije na mestu injiciranja/infundiranja <sup>(4)</sup>	pireksija, utrujenost, mrzlica, bolečina v prsni, periferni edemi, splošno slabo počutje	influenca podobna bolezen (ki lahko nastopi po nekaj urah ali nekaj dneh) <sup>(2)</sup>	
<b>Preiskave</b>		zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi		

1 Neželeni učinki, o katerih so poročali izključno v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet; ocenjeni kot redki.

2 Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet, ki jih opažajo tudi v kliničnem okolju.

3 Vključuje naslednje prednostne izraze: izpuščaj (posamezni neželeni učinek določen kot občasen) in eritematozni, generalizirani, makularni, makulopapularni, pruritični izpuščaj (vsi posamezni neželeni učinki določeni kot redki).

4 Med drugim vključuje naslednje prednostne izraze: bolečina, hematoma, obarvanje, ektravazacija, draženje, reakcija na mestu injiciranja/infundiranja (vsi posamezni neželeni učinki določeni kot občasni) in parestezija na mestu injiciranja/infundiranja (posamezni neželeni učinek določen kot redek).

### Pediatrična populacija

Varnostni profil za otroke in mladostnike, stare od 1 do 17 let, je primerljiv s profilom pri odraslih. V 7 kliničnih študijah je zdravilo Iroprem prejelo 110 pediatričnih bolnikov. O resnih neželenih učinkih niso poročali. Neresni neželeni učinki, o katerih so poročali, so bili hipofosfatemija (n = 5), urtikarija (n = 5), reakcije na mestu injiciranja/infundiranja (n = 4), bolečine v trebuhu (n = 2), zardevanje (n = 2), glavobol (n = 2), pireksija (n = 2), zvišanje jetrnih encimov (n = 2) in izpuščaj (n = 2). O zaprtju, gastritisu, hipertenziji, pruritusu in žeji so poročali le enkrat.

### 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](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)

spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si)

## 4.9 Preveliko odmerjanje

Uporaba zdravila Iroprem v količinah, večjih od količine, potrebne za popravek primanjkljaja železa v času uporabe, lahko povzroči kopičenje železa v telesnih zalogah, kar lahko povzroči hemosiderozo. Spremljanje parametrov železa, na primer serumskega feritina in saturacije transferina (TSAT), lahko pomaga prepoznati kopičenje železa. Če je prišlo do nakopičenja železa, zdravite v skladu s standardno medicinsko prakso, npr. razmislite o uporabi kelatorja železa.

## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s trivalentnim železom za parenteralno uporabo, oznaka ATC: B03AC.

Disperzija zdravila Iroprem za injiciranje/infundiranje je koloidna raztopina kompleksa železa(III) s karboksimaltozo.

Kompleks je zasnovan tako, da nadzirano sprošča železo, ki ga lahko vežejo beljakovine, ki prenašajo (transferin) in skladiščijo (feritin) železo v telesu.

Po 24 dneh po odmerku je bila izraba <sup>59</sup>Fe iz radioaktivno označenega zdravila Iroprem v eritrocitih med 91 % in 99 % pri preiskovancih s pomanjkanjem železa in med 61 % in 84 % pri preiskovancih z ledvično anemijo.

Zdravljenje z zdravilom Iroprem povzroči povečanje števila retikulocitov, ravni serumskega feritina in nasičenosti transferina (TSAT) na normalne vrednosti.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Iroprem so preučevali na različnih terapevtskih področjih, pri katerih je potrebno intravensko dajanje železa za odpravljanje pomanjkanja železa. Glavne študije so podrobneje opisane v nadaljevanju.

#### Kardiologija

##### *Kronično srčno popuščanje*

Študija CONFIRM-HF je bila dvojno slepa, randomizirana študija z dvema krakoma, v kateri so v obdobju zdravljenja, ki je trajalo 52 tednov, primerjali zdravilo Iroprem (n = 150) proti placebo (n = 151) pri preiskovancih s kroničnim srčnim popuščanjem in pomanjkanjem železa. 1. dan in 6. teden (popravna faza) so preiskovanci prejeli zdravilo Iroprem v skladu s poenostavljeno shemo odmerjanja glede na izhodiščno vrednost Hb in telesno maso pri presejanju (glejte poglavje 4.2), placebo ali pa odmerka niso prejeli. 12., 24. in 36. teden (vzdrževalna faza) so preiskovanci prejeli zdravilo Iroprem (500 mg železa) ali placebo, če je bil serumski feritin < 100 ng/ml ali 100–300 ng/ml in vrednost TSAT < 20 %. Koristi zdravljenja z zdravilom Iroprem v primerjavi s placebom so se pokazale v primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti, spremembi pri 6-minutnem testu hoje (6MTH) glede na izhodišče do 24. tedna (33 ± 11 metrov, p = 0,002). Ta učinek se je ohranil v času trajanja študije do 52. tedna (36 ± 11 metrov, p < 0,001).

Študija EFFECT-HF je bila odprta (s slepo oceno opazovanega dogodka), randomizirana študija z dvema krakoma, v kateri so v obdobju zdravljenja, ki je trajalo 24 tednov, primerjali zdravilo Iroprem (n = 86) proti standardni oskrbi (n = 86) pri preiskovancih s kroničnim srčnim popuščanjem in pomanjkanjem železa. 1. dan in 6. teden (popravna faza) so preiskovanci prejeli zdravilo Iroprem v skladu s poenostavljeno shemo odmerjanja glede na izhodiščno vrednost Hb in telesno maso pri presejanju (glejte poglavje 4.2) ali standardno oskrbo. 12. teden (vzdrževalna faza) so preiskovanci prejeli zdravilo Iroprem (500 mg železa) ali standardno oskrbo, če je bil serumski feritin < 100 ng/ml ali od 100 do 300 ng/ml in vrednost TSAT < 20 %. Koristi zdravljenja z zdravilom Iroprem v primerjavi s standardno oskrbo so se pokazale v primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti,

spremembi pri najvišji vrednosti prilagojene telesne mase  $VO_2$  glede na izhodišče do 24. tedna (mediana najmanjših kvadratov  $1,04 \pm 0,44$ ,  $p = 0,02$ ).

### Nefrologija

#### *Od hemodialize odvisna kronična ledvična odpoved*

Študija VIT-IV-CL-015 je bila odprta, randomizirana študija z vzporednima skupinama, v kateri so pri preiskovancih z anemijo zaradi pomanjkanja železa, ki so na hemodializi, primerjali zdravilo Iroprem ( $n = 97$ ) in železovo saharozo ( $n = 86$ ). Preiskovanci so prejeli zdravilo Iroprem ali železovo saharozo 2–3-krat na teden v posamičnih odmerkih 200 mg železa neposredno v dializator, dokler ni bil dosežen posamično izračunan kumulativni odmerek železa (povprečni kumulativni odmerek železa v obliki zdravila Iroprem: 1700 mg). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil odstotek preiskovancev, pri katerih se je Hb zvišal za  $\geq 1,0$  g/dl v 4 tednih od izhodišča. Po 4 tednih od izhodišča se je na zdravljenje z zdravilom Iroprem odzvalo 44,1 % bolnikov (tj. povečanje Hb za  $> 1,0$  g/dl), v primerjavi s 35,3 %, ki so prejeli železovo saharozo ( $p = 0,2254$ ).

#### *Od hemodialize neodvisna kronična ledvična odpoved*

Študija 1VIT04004 je bila odprta, randomizirana študija z aktivno kontrolo, v kateri so preučevali varnost in učinkovitost zdravila Iroprem ( $n = 147$ ) v primerjavi s peroralnim železom ( $n = 103$ ). Preiskovanci v skupini z zdravilom Iroprem so prejeli 1000 mg železa ob izhodišču in 500 mg železa po 14 in 28 dneh, če je bila vrednost TSAT  $< 30$  % in serumski feritin  $< 500$  ng/ml ob vsakem obisku. Preiskovanci v skupini s peroralnim železom so prejeli 65 mg železa v obliki železovega sulfata trikrat na dan od izhodišča do 56. dneva. Preiskovance so spremljali do 56. dneva. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil odstotek preiskovancev, pri katerih se je Hb zvišal za  $\geq 1,0$  g/dl kadarkoli med izhodiščem in koncem študije ali časom intervencije. Do tega je prišlo pri 60,54 % preiskovancev, ki so prejeli zdravilo Iroprem, in 34,7 % preiskovancev iz skupine, ki je prejelo peroralno železo ( $p < 0,001$ ). Povprečna sprememba hemoglobina do 56. dneva/konca študije je bila 1,0 g/dl v skupini, ki je prejela zdravilo Iroprem, in 0,7 g/dl v skupini, ki je prejela peroralno železo ( $p = 0,034$ , 95-odstotni IZ: 0,0; 0,7).

### Gastroenterologija

#### *Vnetna črevesna bolezen*

Študija VIT-IV-CL-008 je bila randomizirana, odprta študija, v kateri so primerjali učinkovitost zdravila Iroprem in peroralnega železovega sulfata pri zmanjševanju anemije zaradi pomanjkanja železa pri preiskovancih z vnetno črevesno boleznijo (VČB). Preiskovanci so prejeli bodisi zdravilo Iroprem ( $n = 111$ ) v posamičnih odmerkih do 1000 mg železa enkrat na teden, dokler niso dosegli posamezno izračunanega odmerka železa (po Ganzonijevi formuli) (povprečni kumulativni odmerek železa: 1490 mg), ali 100 mg železa v obliki železovega sulfata dvakrat na dan ( $n = 49$ ) 12 tednov. Pri preiskovancih, ki so prejeli zdravilo Iroprem, je prišlo do povprečnega zvišanja Hb od izhodišča do 12. tedna za 3,83 g/dl, kar ni bilo slabše od 12-tedenskega dvakrat dnevnega zdravljenja z železovim sulfatom (3,75 g/dl,  $p = 0,8016$ ).

Študija FER-IBD-07-COR je bila randomizirana, odprta študija, v kateri so primerjali učinkovitost zdravila Iroprem in železove saharoze pri preiskovancih z remitentno ali blago VČB. Preiskovanci, ki so prejeli zdravilo Iroprem, so dobivali odmerke v skladu s poenostavljeno shemo odmerjanja glede na izhodiščno vrednost Hb in telesno maso (glejte poglavje 4.2) v posamičnih odmerkih do 1000 mg železa, preiskovanci, ki so prejeli železovo saharozo, pa so dobivali odmerke v skladu s posamezno izračunanimi odmerki železa po Ganzonijevi formuli v odmerkih po 200 mg železa, dokler ni bil dosežen kumulativni odmerek železa. Preiskovance so spremljali 12 tednov. Do 12. tedna je do odziva (opredeljenega kot zvišanje Hb  $\geq 2$  g/dl) prišlo pri 65,8 % preiskovancev, ki so prejeli zdravilo Iroprem ( $n = 240$ ; povprečni kumulativni odmerek železa: 1414 mg), in pri 53,6 % preiskovancev, ki so prejeli železovo saharozo ( $n = 235$ ; povprečni kumulativni odmerek 1207 mg;  $p = 0,004$ ). Pri 83,8 % preiskovancih, zdravljenih z zdravilom Iroprem, in 75,9 % preiskovancih, zdravljenih z železovo saharozo, se je vrednost Hb zvišala za  $\geq 2$  g/dl oziroma so do 12. tedna dosegli normalne vrednosti ( $p = 0,019$ ).

## Žensko zdravje

### *Po porodu*

Študija VIT-IV-CL-009 je bila randomizirana, odprta študija enakovrednosti, v kateri so primerjali učinkovitost zdravila Iroprem (n = 227) in železovega sulfata (n = 117) pri ženskah, ki so imele poporodno anemijo. Preiskovanke so prejemale bodisi zdravilo Iroprem v posamičnih odmerkih do 1000 mg železa, dokler ni bil dosežen njihov posamezno izračunan kumulativni odmerek železa (po Ganzonijevi formuli), ali 100 mg železa v obliki peroralnega železovega sulfata dvakrat na dan 12 tednov. Preiskovanke so spremljali 12 tednov. Povprečna sprememba Hb od izhodišča do 12. tedna je bila 3,37 g/dl v skupini, ki je prejemale zdravilo Iroprem (n = 179; povprečni kumulativni odmerek železa: 1347 mg), in 3,29 g/dl v skupini, ki je prejemale železov sulfat (n = 89), kar je pokazalo, da sta zdravljenci enakovredni.

### *Nosečnost*

Intravenskih železovih zdravil med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Zdravljenje z zdravilom Iroprem je treba omejiti na drugo in tretje trimesečje nosečnosti, če se oceni, da koristi odtehtajo možna tveganja tako za mater kot za plod (glejte poglavje 4.6).

Omejeni podatki o varnosti zdravila pri nosečnicah so dobljeni na podlagi študije FER-ASAP-2009-01, randomizirani, odprti študiji, v kateri so v obdobju zdravljenja, ki je trajalo 12 tednov, primerjali zdravilo Iroprem (n = 121) in peroralni železov sulfat (n = 115) pri nosečnicah v drugem in tretjem trimesečju, ki so imele anemijo zaradi pomanjkanja železa. Preiskovanke so zdravilo Iroprem prejemale v kumulativnih odmerkih 1000 mg ali 1500 mg železa (povprečni kumulativni odmerek: 1029 mg železa) glede na vrednost Hb in telesno maso pri presejanju, ali 100 mg železa v obliki peroralnega železa dvakrat na dan 12 tednov. Pojavnost neželenih učinkov, ki so izhajali iz zdravljenja, je bila podobna v skupini žensk, zdravljenih z zdravilom Iroprem (11,4 %), in v skupini, zdravljeni s peroralnim železom (15,3 %). Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili slabost, bolečine v zgornjem delu trebuha in glavobol. Ocene Apgar in parametri železa pri novorojenčkih so bili v obeh skupinah podobni.

### Pediatrična populacija

Mladostniki, stari 14 let ali več, so bili vključeni v 4 študije pri odraslih. Poleg tega so bile izvedene pediatrične študije pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 do 17 let, z anemijo zaradi pomanjkanja železa. Najpogostejše etiologije anemije zaradi pomanjkanja železa so bile bolezni prebavil (npr. vnetna črevesna bolezen, gastritis, ki ga povzroča bakterija *Helicobacter pylori*, celiakija) in močne krvavitve iz maternice.

V prospektivni farmakokinetični/farmakodinamični študiji 2. faze (1VIT13036) je bilo 35 otrok z mediano starosti 9,8 let (razpon: 1,5–17,5 let) zdravljenih v skupinah z 2 zaporednima odmerkoma s posameznimi odmerki zdravila Iroprem 7,5 mg železa/kg telesne mase (n = 16) ali zdravila Iroprem 15 mg železa/kg telesne mase (n = 19), pri čemer je bil največji odmerek 750 mg železa. Hb, feritin in TSAT so se povečali v odvisnosti od odmerka. 35. dan po injiciranju je bilo povprečno (SD) zvišanje Hb 1,9 (1,38) g/dl pri zdravilu Iroprem 7,5 mg železa/kg in 2,8 (1,15) g/dl pri zdravilu Iroprem 15 mg železa/kg. Glejte tudi poglavje 4.8.

V prospektivni, odprti študiji 3. faze z vzporednimi skupinami (1VIT17044) so učinkovitost in varnost zdravila Iroprem primerjali s peroralnim zdravljenjem z železom. 40 otrok z mediano starosti 14,5 let (razpon: od 1 do 17 let) je bilo zdravljenih z 2 odmerkoma zdravila Iroprem 15 mg železa/kg telesne mase v 7-dnevem intervalu (največji enkratni odmerek je znašal 750 mg), 39 otrok z mediano starosti 14,0 let (razpon: od 1 do 17 let) pa je bilo zdravljenih 28 dni s peroralnim železovim sulfatom. Podobno zvišanje Hb so opazili tako po zdravljenju z zdravilom Iroprem kot po zdravljenju s peroralnim železovim sulfatom. Zvišanje Hb od izhodišča do 35. dne (povprečje LS [95-% IZ]) je bilo 2,22 [1,69; 2,75] g/dl po zdravilu Iroprem in 1,92 [1,43; 2,41] g/dl po peroralnem železovem sulfatu. Skupaj je 87,5 % bolnikov v skupini, ki je prejemale intravensko železo, doseglo zvišanje Hb >1 g/dl ob koncu študije. Zvišanje feritina in TSAT, ki se uporabljata kot merilo za obnavljanje zaloga železa,

je bilo večje po zdravljenju z zdravilom Iroprem v primerjavi s peroralnim zdravljenjem z železovim sulfatom, s povečanjem feritina od izhodišča do 35. dne (povprečje LS [95-% IZ]) 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml po jemanju zdravila Iroprem in 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml po jemanju peroralnega železovega sulfata. Ustrezno povečanje TSAT je bilo 24,3 [19,19; 29,41] % oziroma 8,7 [3,70; 13,63] %. Glejte tudi poglavje 4.8.

### **Spremljanje feritina po nadomestnem zdravljenju**

Obstajajo omejeni podatki, pridobljeni v študiji VIT-IV-CL-008, ki kažejo, da ravni feritina hitro upadajo 2–4 tedne po nadomestitvi, kasneje pa upadajo počasneje. V 12 kontrolnih tednih študije povprečne ravni feritina niso upadle na ravni, ko bi bilo treba razmisliti o ponovnem zdravljenju. Tako razpoložljivi podatki ne podajajo nedvoumnega optimalnega časa za ponovno merjenje feritina, vseeno pa se zdi ocenjevanje ravni feritina prej kot po 4 tednih po nadomestnem zdravljenju prenašljivo. Priporočljivo je, da nadaljnjo ponovno oceno feritina opravi zdravnik na podlagi stanja posameznega bolnika.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Porazdelitev

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da se  $^{59}\text{Fe}$  in  $^{52}\text{Fe}$  iz zdravila Iroprem hitro odstranjujeta iz krvi, prenašata v kostni mozeg in odlagata v jetrih in vranici.

Po uporabi posamičnega odmerka zdravila Iroprem s 100 do 1000 mg železa pri preiskovancih s pomanjkanjem železa so skupne koncentracije železa v serumu dosegle najvišje vrednosti od 37  $\mu\text{g/ml}$  do 333  $\mu\text{g/ml}$  po 15 minutah oziroma 1,21 ure. Volumen centralnega razdelka se ujema z volumnom plazme (okrog 3 litri).

### Izločanje

Injicirano ali infundirano železo se hitro očisti iz plazme, končni razpolovni čas je od 7 do 12 ur, srednji čas zadrževanja (MRT) pa od 11 do 18 ur. Odstranjevanje železa skozi ledvici je zanemarljivo.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti zdravila Iroprem v odmerku 15 mg železa/kg so bile podobne tistim pri odraslih bolnikih s pomanjkanjem železa. Serumsko železo se je povečalo sorazmerno z odmerkom po enkratnem odmerku 7,5 mg železa/kg ali 15 mg železa/kg. Po enkratnem odmerku zdravila Iroprem 15 mg železa/kg telesne mase (največ 750 mg) so bile po 1,12 ure izmerjene povprečne najvišje vrednosti celotnega serumskega železa 310  $\mu\text{g/ml}$ . Končni razpolovni čas je bil 9,8 ure, volumen porazdelitve, ocenjen s populacijsko farmakokinetično analizo, pa od 0,42 do 3,14 l. Na podlagi simulacij, ki temeljijo na modelu, so imeli pediatrični preiskovanci običajno nižjo sistemsko izpostavljenost (nižja AUC<sub>0-72h</sub>) v primerjavi z odraslimi (mediana na starostno skupino: 3340  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (od 1 do 2 let), 4110  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (od 3 do 12 let), 4740  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (od 13 do 17 let), 8864  $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$  (odrasli)).

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Predklinične študije kažejo, da železo, ki se sprošča iz zdravila Iroprem, prehaja placentarno bariero in se izloča v mleko v omejenih, nadziranih količinah. V študijah vpliva na sposobnost razmnoževanja, v katerih so uporabili kunce z zapolnjenimi zalozami železa, je bilo zdravilo Iroprem povezano z manjšimi nenormalnostmi plodovega skeleta. Študija plodnosti na podganah ni pokazala vplivov na plodnost pri živalih obeh spolov. Dolgoročnih študij na živalih za ovrednotenje kancerogenega potenciala zdravila Iroprem niso opravili. Znakov alergijskega ali imunotoksičnega potenciala niso opazili. Kontroliran test *in vivo* ni pokazal navzkrižne reaktivnosti zdravila Iroprem s protitelesi proti dekstranu. Po intravenski uporabi niso opazili lokalnega draženja ali neprenašanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. Kompatibilnost z vsebniki, razen polipropilenskimi, polietilenskimi in steklenimi, ni znana.

### **6.3 Rok uporabnosti**

*Rok uporabnosti zdravila, pakiranega za prodajo:*  
4 leta

*Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika:*

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravke za parenteralno uporabo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje odgovoren uporabnik. Dajanje zdravila mora potekati v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih. Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za 7 dni pri 30 °C.

*Rok uporabnosti v polietilenskih in polipropilenskih vsebnikih po razredčenju s sterilno 0,9-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida:*

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravke za parenteralno uporabo uporabiti takoj po razredčenju s sterilno 0,9-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne presegajo 24 ur pri od 2 do 8 °C. Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za 72 ur pri 30 °C, za koncentraciji 2 mg/ml in 5 mg/ml.

*Rok uporabnosti v polipropilenski brizgi (nerazredčeno zdravilo):*

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas shranjevanja med uporabo in pogoje pred uporabo odgovoren uporabnik in običajno ne presegajo 24 ur pri od 2 do 8 °C. Kemična in fizikalna stabilnost zdravila med uporabo je bila dokazana za 72 ur pri 30 °C.

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

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.  
Za pogoje shranjevanja po redčenju ali prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

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

Zdravilo Iroprem je dobavljeno v viali (steklo tipa I) z gumijastim zamaškom (bromobutil) in aluminijastim pokrovčkom ter vsebuje:  
- 2 ml disperzije. Velikost pakiranja: 1, 2 ali 5 vial.  
- 10 ml disperzije. Velikost pakiranja: 1, 2 ali 5 vial.  
- 20 ml disperzije. Velikost pakiranja: 1 viala.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pred uporabo preglejte vialo in se prepričajte, da v njej ni usedline in da niso poškodovane. Uporabite samo tiste, ki vsebujejo homogeno disperzijo brez usedline.

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

Ena viala zdravila Iroprem je namenjena samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Iroprem smemo mešati samo s sterilno 0,9-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida. Drugih intravenskih raztopin za razredčevanje in drugih zdravil ne smemo uporabljati, ker bi lahko prišlo do obarjanja in/ali interakcije. Za navodila za razredčevanje glejte poglavje 4.2.

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

Vifor France  
100-101 Terrasse Boieldieu  
Tour Franklin La Défense 8  
92042 Paris La Défense Cedex  
Francija  
Tel. +33 (0)1 41 06 58 90  
Faks +33 (0)1 41 06 58 99

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/10/01915/001 (1 x 2 ml)  
H/10/01915/002 (5 x 2 ml)  
H/10/01915/003 (2 x 2 ml)  
H/10/01915/004 (1 x 10 ml)  
H/10/01915/005 (2 x 10 ml)  
H/10/01915/006 (5 x 10 ml)  
H/10/01915/007 (1 x 20 ml)

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

Datum prve odobritve: 12. 07. 2010  
Datum zadnjega podaljšanja: 15. 10. 2012

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

22. 5. 2025