

## 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

**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.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/koncentrat za raztopino za infundiranje

Raztopina za injiciranje/koncentrat za raztopino za infundiranje 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).

#### 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 oživiljanje. Zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov je treba bolnika opazovati vsaj 30 minut po injiciranju zdravila Venofer (glejte poglavje 4.4).

### Načini dajanja

Zdravilo Venofer dajemo samo intravensko s kapalno infuzijo, počasno intravensko injekcijo ali neposredno v venski kateter dializnega aparata. Zdravilo Venofer ni primerno za intramuskularno uporabo in za vensko infuzijo celotnega odmerka (TDI), kjer bolnik prejme celotno potrebno količino železa, ki pomeni celotno pomanjkanje železa pri bolniku.

**Infuzija:** Priporočamo, da zdravilo Venofer dajete predvsem kot kapalno infuzijo (da se zmanjša nevarnost hipotenzivnih epizod in injiciranja ob veno). 1 ml zdravila Venofer (20 mg železa) razredčite v največ 20 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida m/V [5 ml (100 mg železa) v največ 100 ml 0,9 % NaCl m/V itd. do največ 25 ml (500 mg železa) v največ 500 ml 0,9 % NaCl m/V]. Redčenje opravite neposredno pred infuzijo, raztopino pa dajete kot sledi: 100 mg železa vsaj 15 minut; 200 mg železa vsaj 30 minut; 300 mg železa vsaj 1 ½ ure; 400 mg železa vsaj 2 ½ ure in 500 mg železa vsaj 3 ½ ure. Za dajanje največjega enkratnega dovoljenega odmerka 7 mg železa/kg telesne mase, je treba upoštevati čas infuzije najmanj 3 ½ ure ne glede na celotni odmerek.

**Intravenska injekcija:** Zdravilo Venofer lahko dajemo tudi nerazredčenega s počasno intravensko injekcijo z (*običajno*) priporočeno hitrostjo 1 ml zdravila Venofer (20 mg železa) na minuto [5 ml zdravila Venofer (100 mg železa) najmanj 5 minut]. Naenkrat lahko vbrizgamo največ 10 ml zdravila Venofer (200 mg železa) v intravenski injekciji.

**Injekcija v dializni aparat:** Zdravilo Venofer lahko dajemo neposredno v venski kateter dializnega aparata na enak način kot intravensko injekcijo.

### Odmerjanje

#### Izračun odmerkov:

Zdravilo Venofer odmerjamo individualno glede na celotno pomanjkanje železa v telesu, ki ga izračunamo po naslednjem obrazcu:

celotna količina železa, ki naj jo bolnik prejme [mg] = telesna masa [kg] x (želena koncentracija Hb – določena koncentracija Hb) [g/l] x 0,24\* + količina železa za zapolnitev zalog [mg]

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

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

\* Dejavnik 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (količina železa v hemoglobinu  $\cong$  0,34 % / volumen krvi  $\cong$  7 % telesne mase / dejavnik 1000 = preračunanje g v mg)

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

(1 ampula zdravila Venofer je enakovredna 5 ml)

Telesna masa [kg]	Skupno število ampul zdravila Venofer, ki naj jih bolnik prejme			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
5	1,5	1,5	1,5	1
10	3	3	2,5	2
15	5	4,5	3,5	3
20	6,5	5,5	5	4
25	8	7	6	5,5
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 skupni potreben 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:**

Potreben odmerek zdravila Venofer, ki nadomesti pomanjkanje železa, izračunamo po spodnjih obrazcih:

- če je znana količina izgubljene krvi: po intravenskem dajanju 200 mg železa (= 10 ml zdravila Venofer) se koncentracija hemoglobina zveča enako, kot če bi bolniku dali 1 enoto krvi (= 400 ml s koncentracijo hemoglobina 150 g/l).

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

- če je količina Hb manjša: uporabimo prejšnji obrazec, le da ne upoštevamo nadomestitve zaloga železa v telesu.

Količina železa [mg], ki naj jo bolnik prejme = telesna masa [kg] x 0,24 x (želena koncentracija hemoglobina – določena koncentracija hemoglobina) [g/l]

Na primer: telesna masa 60 kg, pomanjkanje hemoglobina = 10 g/l → količina železa, ki jo moramo nadomestiti ≅ 150 mg → 7,5 ml zdravila Venofer.

**Običajno odmerjanje:**

**Odrasli in starejši ljudje:**

5-10 ml zdravila Venofer (100 – 200 mg železa) enkrat do trikrat na teden, odvisno od koncentracije hemoglobina.

**Otroci:**

O otrocih, ki so sodelovali v raziskavi, je le malo podatkov. Če obstaja klinična potreba, priporočamo, da ne prekoračite 0,15 ml zdravila Venofer (3 mg železa) na kg telesne mase enkrat do trikrat na teden, odvisno od koncentracije hemoglobina.

**Največji enkratni odmerek, ki ga bolnik še lahko prenese:****Odrasli in starejši ljudje:**

*V obliki injekcije:* 10 ml zdravila Venofer (200 mg železa), ki ga injiciramo najmanj 10 minut.

*V obliki infuzije:* Kadar je to zahtevalo klinično stanje, smo dajali odmerke do 500 mg.

Največji enkratni odmerek, ki ga bolnik še lahko prenese, je 7 mg železa na kg telesne mase, ki ga dajemo enkrat na teden, vendar največ do 500 mg železa. Kar zadeva čas odmerjanja in hitrost redčenja, glejte poglavje Načini dajanja zdravila Venofer.

Večja pogostnost neželenih učinkov (zlasti hipotenzije), ki so lahko tudi hujši, je povezana z višjimi odmerki. Zato je treba strogo upoštevati čase infuzije, prikazane v poglavju Načini dajanja zdravila Venofer, četudi bolnik ne dobiva največjega dovoljenega enkratnega odmerka.

**4.3 Kontraindikacije**

Uporaba zdravila Venofer je kontraindicirana v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na zdravilno učinkovino (železo) 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.

**4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

Zdravilo Venofer lahko dajemo le, kadar je indikacija za njegovo uporabo potrjena z ustreznimi raziskavami (npr. serumski feritin ali hemoglobin (Hb) ali hematokrit ali rdeča krvna slika ali podatki o rdečih krvnih celicah – MCV, MCH, MCHC).

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 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.

Zdravilo Venofer je treba dajati previdno bolnikom z motnjami v delovanju jeter.

Zdravilo Venofer je treba dajati previdno bolnikom z akutno ali kronično okužbo, pri katerih so vrednosti feritina previsoke, ker lahko parenteralno dano železo negativno vpliva na bakterijsko ali virusno okužbo.

Pri prehitrem injiciranju zdravila Venofer se lahko pojavi hipotenzija.

Pri injiciranju zdravila Venofer pazimo, da se ne izlije v okolico vene, ker lahko povzroči nekrozo tkiva in rjavo obarvanost kože na mestu injiciranja. Če se zaradi nepazljivosti zdravila Venofer izlije v okolico vene, lahko pomaga naslednje: lokalno na mesto injiciranja naneseemo heparin gel ali mazilo, da kar najbolj pospešimo izločanje železa in preprečimo njegovo širitev. Gel oziroma mazilo nanašamo previdno, brez masiranja.

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

Tako kot pri vseh parenteralnih pripravkih železa, tudi zdravilo Venofer ne smemo dajati sočasno s peroralnimi pripravki železa, ker se zmanjša absorpcija peroralnega železa. Zato začnemo peroralne železove pripravke dajati vsaj 5 dni po zadnji injekciji železa.

#### **4.6 Nosečnost, dojenje in plodnost**

##### 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.

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

Ker je verjetnost, da bi nemetaboliziran železov saharat prehajal v materino mleko zelo majhna, ni nevarnosti za dojenega otroka.

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

Verjetnost, da bi zdravilo Venofer vplivalo na sposobnost upravljanja z vozili in stroji, je zelo majhna.

#### **4.8 Neželeni učinki**

Najpogostejši neželeni učinki zdravila Venofer v kliničnih poskusih so bili prehodna sprememba okusa, hipotenzija, vročina in tresenje, reakcije na mestu injiciranja in slabost, ki so se pojavili pri 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).

Razvrstitev neželenih učinkov glede na organske sisteme po klasifikaciji »MedDRA« in pogostnost pojavljanja znotraj posameznega organskega sistema:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

V kliničnih raziskavah so poročali o naslednjih neželenih reakcijah, ki so bile časovno povezane z dajanjem zdravila Venofer vsaj z naslednjo možno vzročno zvezo:

### **Bolezni živčevja**

*Pogosti:* prehodne spremembe okusa (zlasti kovinski okus).

*Občasni:* glavobol, vrtoglavica.

*Redki:* mravljinčenje (parestezija).

### **Srčne bolezni**

*Občasni:* hipotenzija in kolaps; tahikardija in palpitacije.

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

*Občasni:* bronhospazem, oteženo dihanje (dispneja).

### **Bolezni prebavil**

*Občasni:* slabost, bruhanje, bolečine v želodcu, driska.

### **Bolezni kože in podkožja**

*Občasni:* srbečica (pruritus), koprivnica, kožni izpuščaj, eksantem, eritem.

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

*Občasni:* mišični krči, bolečine v mišicah.

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

*Občasni:* vročina, tresenje, rdečica; bolečine v prsni ter tesnoba. Motnje na mestu injiciranja, kot so površinski flebitis, pečenje in oteklina.

*Redke:* anafilaktoidne reakcije (ki redko zajemajo bolečine v sklepih); periferni edem; utrujenost, astenija; slabo počutje.

*Neznana:* influenci podobna bolezen, ki lahko nastopi po nekaj urah ali nekaj dneh.

### **Izkušnje v obdobju trženja**

Poleg tega so spontano poročali o naslednjih neželenih pojavih:

*Neznana:* zmanjšana stopnja zavesti, občutek vrtoglavice, zmedenost; angioedem; ter otekanje sklepov.

### 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 pripravkov železa lahko povzroči akutno preobremenitev z železom, kar se lahko odraža kot hemosideroza. Pri prevelikem odmerjanju je treba izvesti vse simptomatske ukrepe in po potrebi uporabiti sredstvo, s katerim železo tvori kelate.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

Večjedrni kompleks železovega (III) hidroksida na površini obdaja veliko število nekovalentno vezanih molekul saharoze, posledica česar je kompleks, katerega molekulska masa je okrog 43 kDa. 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.

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila s trovalentnim železom za parenteralno uporabo  
 ATC oznaka: B03AC02

Ferokinetika zdravila Venofer označenega z  $Fe^{59}$  ter  $Fe^{52}$  je bila ocenjena pri 6 bolnikih z anemijo in kronično odpovedjo ledvic. Očistek  $Fe^{52}$  v plazmi je bil v razponu 60 do 100 minut.  $Fe^{52}$  se je porazdelil po jetrih, vranici in kostnem mozgu. Dva do štiri tedne po dajanju je bila največja uporaba  $Fe^{59}$  v rdečih krvničkah od 68 % do 97 %.

### **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

#### **Porazdelitev**

Po intravenski injekciji enkratnega odmerka zdravila Venofer 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 l).

Injicirano železo je hitro izginilo iz plazme, njegova končna razpolovna doba je bila približno 6 ur. Porazdelitveni volumen pri ustaljeni koncentraciji je bil okoli 8 l, 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**

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja niso pokazali posebne nevarnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH),  
voda za injekcije.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

**Zdravilo Venofer lahko mešate le z 0,9 % m/V raztopino NaCl.** Uporabiti ne smete nobenih drugih intravenskih raztopin za redčenje in zdravil, ker lahko nastane usedlina in/ali medsebojno učinkovanje. Kompatibilnost z drugimi vsebniki razen iz stekla, polietilena in PVC ni znana.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

#### **Uporabnost zdravila po odprtju ampule:**

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo takoj porabiti.

#### **Uporabnost zdravila po redčenju z 0,9 % raztopino natrijevega klorida:**

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

### **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. Glejte tudi poglavje 6.3.

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

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

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/98/02040/001

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

Datum prve odobritve: 03.02.1998

Datum zadnjega podaljšanja: 22.08.2008

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

20.11.2018