

- ▼ 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

Iroprem 50 mg/ml raztopina za injiciranje/infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml raztopine vsebuje 50 mg železa v obliki železove karboksimaltoze.

Ena 2-mililitrska viala vsebuje 100 mg železa v obliki železove karboksimaltoze.

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 500 mg železa v obliki železove karboksimaltoze.

Ena 20-mililitrska viala vsebuje 1.000 mg železa v obliki železove karboksimaltoze.

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

En ml raztopine 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

Raztopina 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 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 (odmerkovi) 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 tabelo 1 za določanje potrebe po železu:

**Tabela 1: Določanje potrebe po železu**

Hb		Bolnikova telesna masa		
g/dl	mmol/l	pod 35 kg	35 kg do < 70 kg	70 kg in več
< 10	< 6,2	500 mg	1.500 mg	2.000 mg
10 do < 14	6,2 do < 8,7	500 mg	1.000 mg	1.500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

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

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

Na podlagi potrebe po železu, določene zgoraj, se ustrezní odmerek (odmerki) zdravila Iroprem uporabi(jo) z upoštevanjem sledečega:

Enkratni odmerek zdravila Iroprem ne sme preseči:

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

Največji priporočeni kumulativni odmerek je 1.000 mg železa (20 ml zdravila Iroprem) na teden.

### 3. korak: ocena zapolnitve z železom

Ponovno oceno mora opraviti zdravnik na podlagi znakov 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 potrebo po zapolnitvi z železom, je treba te potrebe znova izračunati s pomočjo zgornje tabele 1. (Glejte poglavje 5.1.)

### Posebna populacija – bolniki s kronično ledvično boleznijo, ki jo zdravijo s hemodializo

Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, ki so odvisni od hemodialize, enkratnega najvišjega dnevnega odmerka 200 mg železa ni dovoljeno preseči (glejte poglavje 4.4).

### Pediatrična populacija

Pri otrocih uporabe zdravila Iroprem niso raziskovali, zato pri otrocih, mlajših od 14 let, uporaba zdravila Iroprem ni priporočljiva.

### Način uporabe

Zdravilo Iroprem smemo dajati samo po intravenski poti:

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

Zdravila Iroprem ni dovoljeno uporabljati po subkutani ali intramuskularni poti.

### Intravenska injekcija

Zdravilo Iroprem lahko apliciramo v obliki intravenske injekcije z nerazredčeno raztopino.

Največji posamični odmerek je 15 mg železa/kg telesne teže, vendar ne sme preseči 1.000 mg železa. Čas aplikacije je prikazan v tabeli 2:

**Tabela 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 1,000 mg	15 minut

*Intravenska infuzija*

Zdravilo Iroprem se lahko uporablja za intravensko infundiranje, v tem primeru mora biti razredčeno. Največji posamični odmerek je 20 mg železa/kg telesne teže, vendar ne sme preseči 1.000 mg železa.

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

**Tabela 1: 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 1,000 mg	250 ml	15 minut

**4.3 Kontraindikacije**

Uporaba zdravila Iroprem je kontraindicirana v primerih:

- preobčutljivosti na učinkovino zdravila 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 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 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 oživljanje. 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 oživljanje in za ravnanje z akutnimi anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami,

vklučno 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 vozi 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 in bolečinami v kosteh. Pri bolnikih, ki prejemajo večkratne visoke odmerke, pri dolgotrajnem zdravljenju ter pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za hipofosfatemijo je treba spremljati vrednosti fosfatov v serumu. V primeru trdovratne hipofosfatemije je treba ponovno ovrednotiti zdravljenje z železovo 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 pacientov s kronično boleznijo ledvic, ki so odvisni od hemodialize, z enkratnim 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*

En ml nerazredčenega zdravila Iroprem vsebuje do 5,5 mg (0,24 mmol) natrija. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z omejenim vnosom natrija.

#### *Pediatrična populacija*

Pri otrocih uporabe zdravila Iroprem niso raziskovali.

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

Absorpcija peroralnega železa se zmanjša ob sočasnemu 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 človeku 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 ali upravljanja strojev.

### 4.8 Neželeni učinki

V tabeli 4 so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi študijami, v katerih je zdravilo Iroprem prejelo > 8000 preiskovancev, in o katerih so poročali v času po pridobitvi dovoljenja za promet (več podrobnosti je v opombah).

Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo, je slabost (ki se pojavlja pri 2,9 % 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 anafilaktoidne/anafilaktične reakcije (redke); poročali so o smrtnih izidih. Za več informacij glejte poglavje 4.4.

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

<i>Organski sistem</i>	<b>Pogosti</b> ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	<b>Občasni</b> ( $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$ )	<b>Redki</b> ( $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$ )	<b>Neznana pogostnost<sup>(1)</sup></b>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		preobčutljivost	anafilaktoidne/ anafilaktične reakcije	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipofosfatemija			
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol, omotica	parestezija, disgevizija		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	flebitis, sinkopa <sup>(2)</sup> , presinkopa <sup>(2)</sup>	

<i>Organski sistem</i>	<b>Pogosti</b> (≥1/100 do <1/10)	<b>Občasni</b> (≥1/1.000 do <1/100)	<b>Redki</b> (≥1/10.000 do <1/1.000)	<b>Neznana pogostnost<sup>(1)</sup></b>
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispnea	bronhospazem <sup>(2)</sup>	
<b>Bolezni prebavil</b>	slabost	bruhanje, dispepsija, bolečina v trebuhu, zaprtje, driska	flatulenca	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		pruritus, urtikarija, eritem, izpuščaj <sup>(3)</sup>	angioedem <sup>(2)</sup> , bledica <sup>(2)</sup>	edem obraza <sup>(1)</sup>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mialgija, bolečina v hrbtu, bolečina v okončinah, artralgijska, mišični krči		Hipofosfatemična osteomalacija <sup>(1)</sup>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	reakcije na mestu injiciranja/infundiranja <sup>(4)</sup>	pireksija, utrujenost, bolečina v prsih, periferni edemi, mrzlica	splošno slabo počutje, influenci 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-glutamiltransferaze, zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišana vrednost alkalne fosfataze 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).

#### 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)

## 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 sčasoma povzroči hemosiderozo. Spremljanje parametrov železa, na primer serumskega feritina in saturacije transferina, 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.

Raztopina zdravila Iroprem za injiciranje/infundiranje je koloidna raztopina železovega kompleksa železove karboksimaltoze.

Kompleks je zasnovan tako, da nadzirano sprošča železo, ki ga lahko vežejo beljakovine, ki prenašajo (transferin) in skladiščijo železo (feritin) 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 ( $33 \pm 11$  metrov,  $p=0,002$ ). Ta učinek se je ohranil v času trajanja študije do 52. tedna ( $36 \pm 11$  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 so preiskovanci (vzdrževalna faza) 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 enkratnih odmerkih 200 mg železa neposredno v dializator, dokler ni bil dosežen posamično izračunan kumulativni odmerek železa (povprečni kumulativni odmerek železa v obliki zdravila Iroprem: 1.700 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 1.000 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 veji 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 enkratnih odmerkih do 1.000 mg železa enkrat na teden, dokler niso dosegli posamezno izračunanega odmerka železa (po Ganzonijevi formuli) (povprečni kumulativni odmerek železa: 1.490 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 enkratnih odmerkih do 1.000 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: 1.414 mg), in pri 53,6 % preiskovancev, ki so prejeli železovo saharozo ( $n=235$ ; povprečni kumulativni odmerek 1.207 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 ( $p=0,019$ ).



### *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 enkratnih odmerkih do 1.000 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: 1.347 mg), in 3,29 g/dl v skupini, ki je prejemale železov sulfat (n=89), kar je pokazalo, da sta zdravljenji enakovredni.

### *Nosečnost*

Intravenskih železovih zdravil med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Zdravljenje z zdravilom Iroprem je rteba 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 1.000 mg ali 1.500 mg železa (povprečni kumulativni odmerek: 1.029 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.

### **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 znakov posameznega bolnika.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Porazdelitev

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da se <sup>59</sup>Fe in <sup>52</sup>Fe iz zdravila Iroprem hitro odstranjujeta iz krvi, prenašata v kostni mozeg in odlagata v jetrih in vranici. Po uporabi enkratnega odmerka zdravila Iroprem s 100 do 1.000 mg železa pri preiskovancih s pomanjkanjem železa so skupne koncentracije železa v serumu dosegle največje vrednosti od 37 µg/ml do 333 µg/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.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih in genotoksičnosti niso pokazale 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 vplivov na sposobnost razmnoževanja, v katerih so uporabili kunce z zapolnjenimi zalogami železa, je bilo zdravilo Iroprem povezano z manjšimi nenormalnostmi plodovega skeleta. Študija plodnosti na podganah ni pokazala nikakršnih 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 nikakršnega 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 polietilenskimi in steklenimi, ni znana.

### **6.3 Rok uporabnosti**

Rok uporabnosti zdravila, pakiranega za prodajo:  
3 leta.

*Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika:*

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravke za parenteralno uporabo uporabiti takoj.

*Rok uporabnosti 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.

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

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. 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 kot:

- 2 ml raztopine, ki vsebuje 100 mg železa. Na voljo v velikostih pakiranj po 1, 2 in 5 vial.
- 10 ml raztopine, ki vsebuje 500 mg železa. Na voljo v velikostih pakiranj po 1, 2 in 5 vial.
- 20 ml raztopine, ki vsebuje 1000 mg železa. Na voljo v velikosti pakiranja po 1 vialo.

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 njih ni usedline in da niso poškodovane. Uporabite samo tiste, ki vsebujejo homogeno raztopino brez usedline.

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  
Fax +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**

1. 10. 2020