

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Venofer

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Liečivo: ferri oxidum saccharatum 20 mg/ml

Každá ampulka alebo injekčná liekovka s objemom 5 ml obsahuje 20 mg/ml železa vo forme sacharózového komplexu hydroxidu železitého, čo zodpovedá 100 mg železa v jednej ampulke alebo injekčnej liekovke.

#### Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Venofer obsahuje do 7 mg sodíka na ml, čo zodpovedá 0,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Venofer je tmavohnedý, nepriehľadný vodný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Venofer je indikovaný na liečbu nedostatku železa pri nasledujúcich stavoch:

- kde z klinického hľadiska je potreba rýchleho podania železa,
- u pacientov, ktorí nevedia tolerovať perorálnu liečbu železom alebo na ňu nereagujú,
- kde sú perorálne prípravky neúčinné (napr. pri aktívnom zápalovom ochorení čriev).

Venofer sa má podávať len v prípadoch, keď je indikácia potvrdená príslušnými vyšetreniami.

#### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Starostlivo sledujte príznaky a symptómy hypersenzitívnych reakcií pacientov počas každého podávania lieku Venofer a po ňom.

Venofer je možné podávať len za podmienky, že je okamžite k dispozícii personál vyškolený na vyhodnocovanie a zvládanie anafylaktických reakcií v prostredí s úplným vybavením na resuscitáciu. Pacientov je potrebné pozorovať minimálne 30 minút po každom podaní lieku Venofer, či sa u nich nevyskytnú nežiaduce účinky (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

Kumulatívna dávka Venoferu sa musí vypočítať pre každého pacienta individuálne a nesmie sa prekročiť.

Výpočet dávkovania

Celková kumulatívna dávka Venoferu, ekvivalentná celkovému deficitu železa (mg), je určená hladinou hemoglobínu (Hb) a telesnou hmotnosťou (TH). Dávka Venoferu musí byť individuálne vypočítaná na základe celkového deficitu železa a vypočíta sa podľa nasledujúcej Ganzoniho rovnice, napríklad:

$$\text{Celkový deficit železa [mg]} = \text{Telesná hmotnosť [kg]} \times (\text{cieľová hodnota Hb} - \text{aktuálna hodnota Hb}) [\text{g/l}] \times 0,24^* + \text{depot železa [mg]}$$

Telesná hmotnosť do 35 kg: cieľová hodnota Hb = 130 g/l a depot železa = 15 mg/kg telesnej hmotnosti

Telesná hmotnosť 35 kg a viac: cieľová hodnota Hb = 150 g/l a depot železa = 500 mg

\* Faktor 0,24= 0,0034 (obsah železa v Hb = 0,34 %) x 0,07 (objem krvi = 7 % telesnej hmotnosti) x 1000 (prepočet z [g] na [mg]) x 10

$$\text{Celková dávka Venoferu, ktorá sa má podať (v ml)} = \frac{\text{Celkový deficit železa [mg]}}{20 \text{ mg železa/ml}}$$

(1 ampulka alebo liekovka Venoferu zodpovedá 5 ml)

Celkové množstvo Venoferu (ml), ktoré sa má podať na základe telesnej hmotnosti, aktuálnej hodnoty Hb a cieľovej\* hodnoty Hb:

Telesná hmotnosť	Celkový počet ampuliek alebo liekoviek Venoferu, ktorý sa má podať:			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
5 kg	1,5	1,5	1,5	1
10 kg	3	3	2,5	2
15 kg	5	4,5	3,5	3
20 kg	6,5	5,5	5	4
25 kg	8	7	6	5,5
30kg	9,5	8,5	7,5	6,5
35 kg	12,5	11,5	10	9
40 kg	13,5	12	11	9,5
45 kg	15	13	11,5	10
50 kg	16	14	12	10,5
55 kg	17	15	13	11
60 kg	18	16	13,5	11,5
65 kg	19	16,5	14,5	12
70 kg	20	17,5	15	12,5
75 kg	21	18,5	16	13
80 kg	22,5	19,5	16,5	13,5
85 kg	23,5	20,5	17	14
90 kg	24,5	21,5	18	14,5

\* Telesná hmotnosť pod 35 kg: cieľová hodnota Hb = 130 g/l  
Telesná hmotnosť 35 kg a viac: cieľová hodnota Hb = 150 g/l

Pre konverziu z Hb (mmol) na Hb (g/dl), vynásobte hodnotu Hb v mmol číslom 16.

Ak celková potrebná dávka prevýši maximálnu povolenú jednotlivú dávku, podávanie lieku musí byť rozdelené. Ak sa do 1 až 2 týždňov nepozoruje odpoveď v hematologických parametroch, musí sa opätovne zvážiť správnosť pôvodnej diagnózy.

Výpočet dávkovania za účelom náhrady straty železa spôsobenej stratou krvi a za účelom podpory autológového darcovstva krvi

Požadovaná dávka Venoferu za účelom kompenzácie deficitu železa sa môže vypočítať podľa nasledujúcich rovníc:

Ak je stratené množstvo krvi známe: Podanie 200 mg železa (10 ml Venoferu) má viesť k zvýšeniu hladiny hemoglobínu približne zodpovedajúcemu 1 jednotke krvi (400 ml s Hb = 150 g/l).

Železo, ktoré sa má nahradiť [mg] = počet jednotiek stratenej krvi x 200 mg alebo  
Potrebné množstvo Venoferu (ml) = počet jednotiek stratenej krvi x 10 ml

Ak je hladina Hb nižšia ako požadovaná hladina: v rovnici sa predpokladá, že depot železa nemusí byť obnovený.

Železo, ktoré musí byť nahradené [mg] = telesná hmotnosť [kg] x 0,24 x (cieľová hodnota Hb – aktuálna hodnota Hb) [g/l]

Príklad: telesná hmotnosť 60 kg a pokles Hb = 10 g/l  $\Rightarrow$  železo, ktoré musí byť nahradené  $\cong$  150 mg  
 $\Rightarrow$  je potrebných 7,5 ml Venoferu

Pre maximálne odporúčanú jednotlivú a týždňovú dávku, pozri časti „Normálne dávkovanie“ a „Maximálna tolerovaná jednotlivá a týždňová dávka“.

Normálne dávkovanie:

*Dospelí*

5 – 10 ml Venoferu (100 – 200 mg železa) 1 až 3 razy za týždeň.

Čas podávania a pomer zried'ovania, pozri časť „Spôsob podávania“.

*Pediatrická populácia*

K dispozícii je malé množstvo údajov u detí za podmienok štúdie. Ak existuje klinická potreba, odporúča sa neprekračovať 0,15 ml Venoferu (3 mg železa) na kg telesnej hmotnosti nie viac ako trikrát za týždeň.

Čas podávania a pomer zried'ovania, pozri časť „Spôsob podávania“.

Maximálna tolerovaná jednotlivá a týždňová dávka

*Dospelí*

Vo forme injekcie je maximálna tolerovaná denná dávka podávaná nie viac ako trikrát za týždeň:

- 10 ml Venoferu (200 mg železa) podaných injekčne počas aspoň 10 minút.

Vo forme infúzie je maximálna tolerovaná denná dávka podávaná nie viac ako raz za týždeň:

- Pacienti s telesnou hmotnosťou nad 70 kg: 500 mg železa (25 ml Venoferu) podaných počas najmenej 3,5 hodiny.
- Pacienti s telesnou hmotnosťou 70 kg a nižšou: 7 mg železa/kg telesnej hmotnosti, podaných počas najmenej 3,5 hodiny.

Infúzne časy uvedené v časti „Spôsob podávania“ sa musia prísne dodržiavať, aj keď pacient nedostane maximálnu tolerovanú jednotlivú dávku.

#### Spôsob podávania

Venofer sa musí podávať výlučne intravenózne. Môže to byť kvapkovou infúziou, pomalou injekciou alebo priamo do venózneho ramena dialyzéra.

#### Intravenózna kvapková infúzia

Venofer sa musí zriediť výlučne sterilným 0,9 % m/V roztokom chloridu sodného (NaCl). Zriedenie sa musí vykonať ihneď pred infúziou a roztok sa má podať nasledovným spôsobom:

Dávka Venoferu (mg železa)	Dávka Venoferu (ml Venoferu)	Maximálny zried'ovací objem sterilného 0.9 % m/V roztoku NaCl	Minimálny infúzny čas
100 mg	5 ml	100 ml	15 minút
200 mg	10 ml	200 ml	30 minút
300 mg	15 ml	300 ml	1,5 hodiny
400 mg	20 ml	400 ml	2,5 hodiny
500 mg	25 ml	500 ml	3,5 hodiny

#### Intravenózna injekcia

Venofer môže byť podaný pomalou intravenóznou injekciou rýchlosťou 1 ml nezriedeného roztoku za minútu, nepresahujúc 10 ml (200 mg železa) na injekciu.

#### Injekcia do venózneho ramena dialyzéra

Venofer môže byť podaný počas hemodialýzy priamo do venózneho ramena dialyzéra za rovnakých podmienok ako v prípade intravenózneho podávania.

### 4.3 Kontraindikácie

Použitie Venoferu je kontraindikované v nasledovných prípadoch:

- precitlivosť na liečivo, na Venofer alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- známa závažná precitlivosť na iné parenterálne liečivá s obsahom železa.
- anémia, ktorá nie je spôsobená nedostatkom železa,
- dôkaz preťaženia železom alebo dedičné poruchy využitia železa.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Parenterálne podávané prípravky s obsahom železa môžu vyvolať hypersenzitívne reakcie vrátane silných a potenciálne smrteľných anafylaktických alebo anafylaktoidných reakcií. Hypersenzitívne reakcie sa môžu vyskytnúť aj po predchádzajúcom nepravidelnom podávaní parenterálnych komplexov s obsahom železa, vrátane sacharózy železa. Boli hlásené reakcie z precitlivenosti, z ktorých sa vyvinul Kounisov syndróm (akútny alergický spazmus koronárnej artérie, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8). V niekoľkých štúdiách vykonaných u pacientov s anamnézou hypersenzitívnych reakcií na dextran železa alebo glukonát železa sa Venofer ukázal ako dobre tolerovaný. Známa závažná precitlivosť na iné parenterálne liečivá s obsahom železa, pozri časť 4.3.

Riziko hypersenzitívnych reakcií je vyššie u pacientov so známymi alergiami vrátane alergií na lieky. Týka sa to aj pacientov, ktorí majú alebo v minulosti mali ťažkú astmu, ekzémy alebo iné atopické alergie.

Zvýšené riziko hypersenzitívnych reakcií na parenterálne komplexy s obsahom železa je aj u pacientov s imunitnými alebo zápalovými ochoreniami (napríklad systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída).

Venofér je možné podávať len v prípade, ak je okamžite k dispozícii personál vyškolený na vyhodnocovanie a zvládanie anafylaktických reakcií v prostredí s úplným vybavením na resuscitáciu. U každého pacienta je potrebné pozorovať, či sa nevyskytnú nežiaduce účinky, minimálne 30 minút po každom injekčnom podaní lieku Venofér. Ak sa počas podávania lieku vyskytnú príznaky intolerancie, liečba musí byť okamžite zastavená. Musia byť k dispozícii zariadenia na kardiopulmonálnu resuscitáciu a zariadenia na riešenie akútnych anafylaktických a anafylaktoidných reakcií vrátane injekčného roztoku adrenalínu 1:1000. Podľa potreby je potrebné vykonať liečbu antihistaminikami alebo kortikosteroidmi.

U pacientov s poškodením funkcie pečene sa má železo parenterálne podávať výlučne po starostlivom zvážení pomeru prínosu a rizika. Parenterálnemu podávaniu železa sa má vyhnúť u pacientov s hepatálnou dysfunkciou, kde je preťaženie železom spúšťacím faktorom. Odporúča sa starostlivé sledovanie stavu železa, aby sa zabránilo preťaženiu železom.

Parenterálne železo sa má použiť s opatrnosťou v prípadoch akútnej alebo chronickej infekcie. Odporúča sa zastaviť podávanie Venoféru u pacientov s bakterémiou. U pacientov s chronickou infekciou sa má vykonať zhodnotenie pomeru prínosu a rizika.

Paravenóznemu úniku sa musí zabrániť, pretože únik Venoféru v mieste injekcie môže viesť k bolesti, zápalu a hnedému sfarbeniu kože.

#### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Ako v prípade všetkých parenterálnych prípravkov, odporúča sa, aby sa Venofér nepodával súbežne s perorálnymi prípravkami železa, keďže je absorpcia perorálne podávaného železa znížená.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití sacharózy železa u gravidných žien v prvom trimestri. Malé množstvo údajov (300 – 1 000 ukončených gravidít) o použití Venoféru u gravidných žien v druhom a treťom trimestri neukázalo žiadne osobitné riziko pre matku alebo novorodenca.

Počas tehotenstva je potrebné starostlivo vyhodnotiť mieru rizika a prínosov ešte pred užívaním lieku a Venofér sa počas tehotenstva nesmie užívať, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné (pozrite časť 4.4).

Anémiu spojenú s nedostatkom železa, ktorá sa vyskytuje v prvom trimestri tehotenstva, je možné v mnohých prípadoch liečiť perorálnym podávaním železa a podávanie lieku Venofér obmedziť na druhý a tretí trimester tehotenstva, avšak len v prípade, že prínosy takejto liečby prevážia nad potenciálnymi rizikami pre matku a plod.

Po podaní parenterálneho železa sa môže objaviť fetálna bradykardia. Je väčšinou prechodná a je následkom hypersenzitívnej reakcie matky. Počas intravenózneho podávania parenterálneho železa tehotným ženám sa má ešte nenarodené dieťa dôkladne sledovať. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3).

##### Dojčenie

K dispozícii sú obmedzené informácie o vylučovaní železa do ľudského mlieka po intravenóznom podaní sacharózy železa. V jednej klinickej štúdií dostávalo 10 zdravých dojčiacich matiek s deficitom železa 100 mg železa vo forme sacharózy železa. Štyri dni po liečbe sa množstvo železa v materskom mlieku nezvýšilo a nebol žiadny rozdiel v porovnaní s kontrolnou skupinou (n=5). Nemožno vylúčiť, že novorodenci/dojčatá môžu byť cez materské mlieko vystavené pôsobeniu železa pochádzajúceho z Venoféru, preto sa má vyhodnotiť pomeru prínosu a rizika.

Predklinické údaje nepreukázali priame alebo nepriame účinky na dojčené dieťa. U dojčiacich samíc potkanov liečených sacharózou označenou železom <sup>59</sup>Fe sa pozorovalo nízke vylučovanie železa do mlieka a prenos železa do mláďat. Je nepravdepodobné, že nemetabolizovaná sacharóza železa prechádza do materského mlieka.

Fertilita

Nepozorovali sa žiadne účinky liečby sacharózou železa na fertilitu, výkonnosť párenia a skorý embryonálny vývoj u potkanov.

**4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Nie je pravdepodobné, že Venofer ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa však po podaní Venoferu vyskytnú príznaky ako závrat, zmätenosť alebo pocit na odpadnutie, pacienti s týmito príznakmi nemajú viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje, až kým príznaky nepominú.

**4.8 Nežiaduce účinky**

Najčastejšie hlásenou nežiaducou liekovou reakciou v klinických štúdiách s Venoferom bola porucha chute (dysgeúzia), ktorá sa vyskytla v pomere 4,5 reakcií na 100 subjektov. Najdôležitejšie závažné nežiaduce liekové reakcie v súvislosti s Venoferom sú hypersenzitívne reakcie, ktoré sa vyskytovali v pomere 0,25 reakcií na 100 subjektov v klinických skúšaníach.

Nežiaduce liekové reakcie hlásené po podávaní Venoferu 4 064 subjektom v klinických skúšaníach a rovnako aj hlásené z postmarketingového prostredia sú uvedené v tabuľke nižšie.

<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Časté (<math>\geq 1/100</math> až <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Menej časté (<math>\geq 1/1000</math> až <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Zriedkavé (<math>\geq 1/10000</math> až <math>&lt; 1/1000</math>)</b>	<b>Frekvencia výskytu neznáma<sup>1)</sup></b>
<b>Poruchy imunitného systému</b>		Hypersenzitivita		Anafylaktoidné reakcie, angioedém
<b>Poruchy nervového systému</b>	Dysgeúzia	Bolesť hlavy, závraty, parestézia, hypoestézia	Synkopa, somnolencia	Znížená hladina vedomia, stav zmätenosti, strata vedomia, úzkosť, tras
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>			Palpitácie	Bradykardia, tachykardia, Kounisov syndróm
<b>Poruchy ciev</b>	Hypotenzia, hypertenzia	Návaly tepla, flebitída		Kolaps cirkulácie, tromboflebitída
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>		Dyspnoe		Bronchospazmus
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>			Chromatúria	
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	Nauzea	Vracanie, bolesť brucha, hnačka, zápcha		
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>		Pruritus, vyrážka		Urtikária, erytém
<b>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</b>		Spazmy svalov, myalgia, artralgia, bolesť v končatinách, bolesť chrbta		

<b>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</b>	Reakcia v mieste podania injekcie/infúzie <sup>2)</sup>	Zimnica, asténia, únava, periférny edém, bolesť	Bolesť na hrudi, hyperhidróza, horúčka	Studený pot, nevoľnosť, bledosť, ochorenie podobné chrípke, ktorého nástup môže trvať od niekoľkých hodín až po niekoľko dní
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>		Zvýšená hladina alanín aminotransferázy, zvýšená hladina aspartát aminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšenie hladiny feritínu v sére	Zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi	

<sup>1)</sup> Spontánne hlásenia z postmarketingových skúseností

<sup>2)</sup> Najčastejšie sú hlásené: bolesť v mieste podania injekcie/infúzie, extravazácia, podráždenie, reakcia, zmena farby, hematóm, svrbenie.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

## 4.9 Predávkovanie

Predávkovanie môže spôsobiť preťaženie železom, čo sa môže prejaviť ako hemosideróza. Predávkovanie sa má liečiť spôsobom, ktorý uzná za nevyhnutný ošetrojúci lekár, chelátom vychytávacím železo alebo podľa štandardných zdravotných postupov.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, parenterálne lieky s trojmocným železom, ATC kód: B03AC.

#### Mechanizmus účinku

Sacharóza železa, liečivo lieku Venofer, je tvorená polynukleovými jadrami železo(III)-hydroxidu, na povrchu obklopenými veľkým množstvom nekovalentne viazaných molekúl sacharózy. Komplex má priemernú molekulovú hmotnosť približne 43 kDa. Železo v polynukleovom jadre je viazané v podobnej štruktúre ako v prípade fyziologicky sa vyskytujúceho proteínu feritínu. Komplex je vytvorený tak, aby poskytoval kontrolovaným spôsobom využiteľné železo pre transportné a zásobné proteíny železa v tele (t.j. pre transferín a feritín).

Po intravenóznom podaní je polynukleové jadro železa z komplexu vybraté a distribuované prevažne retikuloendotelovým systémom do pečene, sleziny a kostnej drene. V druhom kroku sa železo použije na syntézu hemoglobínu, myoglobínu a iných enzýmov obsahujúcich železo alebo sa uloží primárne v pečeni vo forme feritínu.

## Klinická účinnosť a bezpečnosť

### Nefrológia

#### *Chronické ochorenie obličiek s potrebou dialýzy*

Štúdia LU98001 bola prospektívnou, otvorenou štúdiou s jedným ramenom na zistenie účinnosti a bezpečnosti Venoferu u hemodialyzovaných pacientov s anémiou spôsobenou nedostatkom železa (koncentrácia Hb > 8 a < 11,0 g/dl, saturácia transferínu TSAT < 20 % a sérový feritín < 300 µg/l), ktorí dostávali rHuEPO terapiu. Celkovo 77 pacientov [44 (57 %) mužov; priemerný vek 62,5 roka (v rozmedzí 24 – 85 rokov)] sa zúčastnilo štúdie a dostávali 100 mg železa vo forme Venoferu, podávaného do dialyzačného ramena počas až 10 sedení v trvaní 3 až 4 týždňov. Stredná celková dávka 983,1 ± 105,63 mg železa vo forme Venoferu bola podaná počas 9,8 ± 1,06 sedení dialýzy (stredná hodnota). Hodnota Hb > 11 g/dl sa dosiahla u 39/45 (87 %; 95 % CI 76,5, 96,9) vyhodnotiteľných pacientov. Podobné výsledky sa pozorovali v ITT populácii 60/77 (78 %; 95 % CI 68,5, 87,3). Maximálne zvýšenie hladiny sérového feritínu z 83,6 ± 11,69 µg/l na 360,3 ± 36,81 µg/l (n=41) sa pozorovalo pri ukončení liečby Venoferom. Maximálne zvýšenie hodnoty TSAT zo 17,1 ± 1,5 % na 27,6 ± 2,7 % (n=41) sa pozorovalo na kontrolnej (follow up) návšteve v piatom týždni.

#### *Chronické ochorenie obličiek bez potreby dialýzy*

Štúdia 1VEN03027 bola otvorená, randomizovaná štúdia porovnávajúca Venofer a perorálne podávaný sulfát železa u dospelých pacientov s renálnou insuficienciou a anémiou spôsobenou nedostatkom železa (Hb ≤ 11,0 g/dl, sérový feritín ≤ 300 µg/l a TSAT ≤ 25 %) s alebo bez rHuEPO liečby. Pacienti boli randomizovaní do skupiny, ktorej sa podávalo 1 000 mg železa vo forme Venoferu (500 mg infúzie počas 3,5 až 4 hodín v deň 0 a 14 alebo 200 mg injekcie podávané počas 2 až 5 minút počas 5 rozdielnych príležitostí (návštev) od dňa 0 do dňa 14) alebo do skupiny, ktorej sa perorálne podávalo 325 mg sulfátu železa (65 mg železa), 3 razy denne počas 56 dní. Celkovo bolo zaradených 91 pacientov do týchto liečebných skupín. Štatisticky signifikantne vyššia miera pacientov v skupine s Venoferom (35/79; 44,3 %) v porovnaní so skupinou, ktorej sa perorálne podávalo železo (23/82; 28,0 %), mala zvýšenie hodnoty Hb > 1,0 g/dl počas štúdie (p = 0,0344). Klinická odpoveď (definovaná ako zvýšenie hodnoty Hb ≥ 1,0 g/dl a zvýšenie hodnoty sérového feritínu ≥ 160 µg/l) sa častejšie pozorovala u pacientov liečených Venoferom (31/79; 39,2 %) v porovnaní s perorálnym železom (1/82; 1,2 %); p<0,0001.

### Gastroenterológia

Randomizovaná, kontrolovaná štúdia porovnávala Venofer s perorálne podávaným železom u 91 pacientov s dráždivým ochorením čriev a anémiou (Hb < 11,5 g/dl). Pacienti boli randomizovaní, aby dostávali perorálne tablety 200 mg sulfátu železa dvakrát denne (n=46) alebo Venofer (n=45). Venofer sa podával ako jednotlivá i.v. dávka 200 mg železa jedenkrát týždenne alebo každý druhý týždeň počas 20 týždňov. Štyridsaťtri pacientov v skupine s Venoferom riadne ukončilo štúdiu v porovnaní s 35 pacientmi skupiny s perorálne podávaným železom (p=0,0009). Na konci liečby malo 66 % pacientov zo skupiny s Venoferom zvýšenie hodnoty Hb o ≥ 2,0 g/dl v porovnaní so 47 % v skupine s perorálne podávaným železom (p=0,07). V skupine s perorálnym železom malo 41 % pacientov anémiu na konci štúdie v porovnaní so 16 % v skupine s Venoferom (p=0,007). Štyridsaťdva percent pacientov skupiny s Venoferom dosiahlo referenčnú hodnotu Hb (15 g/dl u mužov a 13 g/dl u žien) v porovnaní s 22 % v skupine s perorálnym železom (p=0,04).

### Post-partum

Prospektívna, randomizovaná, kontrolovaná štúdia u 43 žien s popôrodnou anémiou spôsobenou nedostatkom železa (Hb < 9 g/dl a sérový feritín < 15 µg/l 24-48 hodín po pôrode) porovnávala 2 x 200 mg železa vo forme Venoferu, podávaného na deň 2 a 4 (n=22), s 200 mg perorálne podávaného železa vo forme sulfátu železa, podávaného dvakrát denne počas 6 týždňov (n=21). Signifikantne vyššie hladiny Hb sa pozorovali v skupine s Venoferom v porovnaní so skupinou na perorálnom železe, na deň 5 a 14 (p<0,01). Stredná hodnota zvýšenia hladiny Hb oproti východiskovej ( ) bola 2,5 g/dl na deň 5 v skupine s Venoferom a 0,7 g/dl v skupine s perorálnym železom. Do dňa 40 sa nevyskytovali žiadne signifikantné rozdiely v hladinách Hb medzi liečebnými skupinami. Signifikantné zvýšenie hladiny sérového feritínu bolo do dňa 5 v



skupine s Venoferom a hodnoty sérového feritínu zostali signifikantne vyššie v skupine s Venoferom v porovnaní so skupinou na perorálnom železe počas celého ďalšieho trvania štúdie ( $p < 0,01$  na deň 5 a 14 a  $p < 0,05$  na deň 40).

### Gravidita

V randomizovanej, otvorenej štúdií bolo 90 žien v treťom trimestri gravidity s anémiou spôsobenou nedostatkom železa (Hb 8 až 10,5 g/dl a sérový feritín  $< 13 \mu\text{g/l}$ ) randomizovaných do skupiny s Venoferom ( $n=45$ ) alebo s perorálnym polymaltózovým komplexom železa ( $n=45$ ). Individuálne vypočítaná celková dávka železa vo forme Venoferu sa podávala počas 5 dní s maximálnou jednotlivou dávkou 200 mg podávanou vo forme infúzie a s maximálnou dennou dávkou 400 mg železa. Skupina na perorálnom železe dostávala 100 mg železa v tabletách trikrát denne do pôrodu. Zmena hladiny Hb oproti východiskovej (baseline) hodnote bola signifikantne vyššia v skupine s Venoferom v porovnaní so skupinou na perorálnom železe na deň 28 a v deň pôrodu ( $p < 0,01$ ). V deň pôrodu bol počet pacientok, ktoré dosiahli cieľovú hladinu Hb, 43 (95,6 %) v skupine s Venoferom a 28 (62,2 %) v skupine na perorálnom železe ( $p < 0,001$ ). Hodnoty sérového feritínu sa signifikantne zvýšili v priebehu času v oboch skupinách, v skupine s Venoferom ( $p < 0,05$ ), aj v skupine s perorálnym železom ( $< 0,05$ ).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Distribúcia

Ferokinetika sacharózy označenej železom  $^{52}\text{Fe}$  a  $^{59}\text{Fe}$  sa hodnotila u 6 pacientov s anémiou a chronickým zlyhaním obličiek. V prvých 6-8 hodinách bolo  $^{52}\text{Fe}$  prijaté pečeňou, slezinou a kostnou dreňou. Rádioaktívne vychytávanie slezinou bohatou na makrofágy sa považuje za charakteristické pre retikuloendotelové vychytávanie železa.

Po intravenóznei injekcii jednej dávky 100 mg železa vo forme sacharózy železa zdravým dobrovoľníkom sa maximálne celkové sérové koncentrácie železa s priemernou hodnotou  $538 \mu\text{mol/l}$  dosiahli za 10 minút po podaní injekcie. Distribučný objem centrálného kompartmentu dobre zodpovedal objemu plazmy (približne 3 litre).

### Biotransformácia

Po podaní injekcie sa sacharóza do značnej miery rozpúšťa a polynukleové jadro železa je prijaté najmä retikuloendotelovým systémom pečene, sleziny a kostnej drene. 4 týždne po podaní sa využitie železa červenými krvinkami pohybovalo v rozmedzí 59 až 97 %.

### Eliminácia

Komplex sacharózy železa má priemernú molekulovú hmotnosť približne 43 kDa, je preto dostatočne veľký na zabránenie eliminácie obličkami. Eliminácia železa obličkami v prvých 4 hodinách po podaní injekcie Venoferu v dávke 100 mg železa zodpovedá menej ako 5 % dávky. Po 24 hodinách poklesli celkové koncentrácie železa v plazme na úroveň pred podaním dávky. Eliminácia sacharózy obličkami bola asi 75 % podanej dávky.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity a reprodukčnej toxicity a vývinu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

Voda na injekciu

Hydroxid sodný (na úpravu pH)

## 6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6. Existuje možnosť tvorby zrazenín a/alebo interakcií, ak sa zmieša s inými roztokmi alebo liekmi. Kompatibilita s nádobami z materiálu iného ako sklo, polyetylén a PVC nie je známa.

## 6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku: 3 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení balenia:

Z mikrobiologického pohľadu sa produkt musí ihneď použiť.

Čas použiteľnosti po zriedení sterilným 0,9% m/V roztokom chloridu sodného (NaCl):

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola dokázaná počas 12 hodín pri teplote miestnosti. Z mikrobiologického pohľadu sa produkt musí ihneď použiť. Ak sa ihneď nepoužije, časy skladovania počas používania a podmienky pred použitím sú zodpovednosťou používateľa a obyčajne nie sú dlhšie ako 3 hodiny pri teplote miestnosti, iba ak sa rozriedenie uskutočnilo v kontrolovaných a validovaných aseptických podmienkach.

## 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25°C. Neuchovávajúte v mrazničke. Uchovávajúte v pôvodnom obale.

Podmienky na uchovávanie po riedení alebo prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ampulky alebo injekčné liekovky z bezfarebného skla typu I s odoberateľným objemom 5 ml, plastové lôžko, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľka.

*Veľkosť balenia:* 5 x 5 ml, 50 x 5 ml a 100 x 5 ml

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Ampulky alebo liekovky musia byť pred použitím vizuálne skontrolované, či v nich nie je prítomný sediment a či nie sú poškodené. Použite len tie, ktoré sú bez sedimentu a s homogénnym roztokom.

Venofer sa nesmie miešať s inými liekmi okrem sterilného 0,9 % m/V roztoku chloridu sodného. Pokyny na riedenie lieku pred podaním, pozri časť 4.2.

Zriedený roztok musí byť hnedý a číry.

Každá ampulka alebo injekčná liekovka Venofery je určená len na jednorazové použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

12/0852/92-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 28.decembra 1992

Dátum posleného predĺženia registrácie: 27.júna 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Marec 2022