

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

## VENOFER

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

*Léčivá látka: Ferri oxidum saccharatum (Oxid železitý se sacharosou)*

Jedna 5 ml ampulka obsahuje 100 mg železa (Fe III) tj. 20mg/ml..

Pomocné látky viz 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

*Popis přípravku:* Venofer je tmavě hnědý, viskózní, neprůhledný vodný roztok.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Venofer<sup>®</sup> se užívá k léčbě deficitu železa v těchto indikacích:

- tam, kde je z klinického hlediska nutný rychlý přísun železa
- u pacientů, kteří netolerují perorální terapii železem nebo nespolupracují
- u aktivních zánětlivých onemocnění střevního traktu, kde jsou perorální přípravky železa neúčinné.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

*Normální dávkování:*

**Dospělí a starší jedinci:**

5 - 10 ml Venoferu (100–200 mg železa) jedenkrát až třikrát týdně, v závislosti na hladině hemoglobinu.

**Děti:**

Údaje o dětech získané za podmínek klinických studií jsou omezeny. Existuje-li klinická potřeba, doporučuje se, v závislosti na hladině hemoglobinu, nepřekračovat dávku 0,15 ml Venoferu (3 mg železa)/ kg tělesné hmotnosti jedenkrát až třikrát týdně.

**Dávkování**

*Výpočet dávky:*

Dávka musí být stanovena individuálně, na základě celkového deficitu železa, podle následujícího vzorce:

**Celkový deficit železa (mg) = tělesná hmotnost (kg) x (cílový Hb – současný Hb) [g/l] x 0,24\* + depotní železo [ mg ]**

Do 35 kg tělesné hmotnosti: cílový Hb = 130 g/l resp. depotní železo = 15 mg/kg tělesné hmotnosti

Nad 35 kg tělesné hmotnosti: cílový Hb = 150 g/l resp. depotní železo 500 mg

\*Faktor 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (obsah železa v hemoglobinu ≅ 0,34 %/ Objem krve ≅ 7 % tělesné hmotnosti / Faktor 1000 = konverze z gramů na miligramy)

Celkový deficit železa (mg)

Celkové množství Venoferu, které má být aplikováno (v ml) =  $\frac{\text{Celkový deficit železa (mg)}}{20 \text{ mg/ml}}$

(1 ampulka Venoferu odpovídá 5 ml)

Tělesná hmotnost [kg]	Celkový počet ampulek, který se má aplikovat:			
	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

V případě, že celková nezbytná dávka přesahuje maximální povolenou jednorázovou dávku, musí být rozdělena. Nedojde-li po jednom až dvou týdnech ke změně, úpravě hematologických parametrů, musí být původní diagnóza přehodnocena.

**Výpočet dávky v případě náhrady železa v souvislosti s krevními ztrátami a na podporu autologního darování krve**

Požadovaná dávka Venoferu k vyrovnání deficitu železa se vypočítá podle těchto vzorů:

- *Jestliže je znám objem krevních ztrát:* nitrožilní aplikace 200 mg železa (= 10 ml Venoferu) povede ke zvýšení hodnoty hemoglobinu, ekvivalentnímu jedné krevní jednotce (= 400 ml s obsahem hemoglobinu 150 g/l).

Železo, které se má nahradit [mg]  
Potřebné množství Venoferu (ml)

= počet ztracených krevních jednotek x 200 , nebo  
= počet ztracených krevních jednotek x 10

- *V případě snížení hodnot Hb:* použít předchozí vzorec s předpokladem, že depotní železo není třeba obnovit.

Železo, jež se má nahradit [mg] = tělesná hmotnost [kg] x 0,24 (cílový Hb – současný Hb) [g/l]  
 například: tělesná hmotnost 60 kg, deficit Hb = 10 g/l  $\Rightarrow$  železo, které se má nahradit  $\cong$  150 mg  
 $\Rightarrow$  je zapotřebí 7,5 ml Venoferu

### **Maximální tolerovaná jednorázová dávka:**

#### **Dospělí a starší jedinci:**

Ve formě *injekce*: 10 ml Venoferu (200 mg železa) aplikovat minimálně po dobu 10 minut.

Ve formě *infuze*: Pokud to vyžaduje klinický stav pacienta, je možné aplikovat Venofer až do dávky 500 mg. Maximální tolerovaná jednorázová dávka je 7 mg železa/kg tělesné hmotnosti jedenkrát týdně, dávka 500 mg železa nesmí být překročena. Délka aplikace a poměr ředění viz „Způsob podání“.

S aplikací vyšších dávek souvisí i větší výskyt nežádoucích reakcí (zejména hypotenze), jež mohou být i závažnější, a proto je třeba přísně dodržovat trvání (dobu) infuze, tak jak je uvedena v bodě „Způsob podání“ a to i v případě, že pacientovi není aplikována maximálně tolerovaná jednotlivá dávka.

#### **Způsob podání:**

Venofer se aplikuje výlučně nitrožilně: formou nitrožilní infuze, pomalé nitrožilní injekce nebo přímo do žilní větve dialyzátoru. Venofer není vhodný k intramuskulární aplikaci ani k jednorázové infuzi celé dávky (TDI – total dose infusion), kdy je nutné podat celou dávku železa, která odpovídá celkovému deficitu železa pacienta, v jedné, úplné infuzi.

Před aplikací první terapeutické dávky musí být podána testovací dávka. Pokud se během aplikace vyskytne jakákoliv alergická reakce nebo nesnášenlivost, musí být léčba okamžitě ukončena.

#### **Infuze:**

Venofer by měl být přednostně podáván formou kapací infuze (aby se snížilo riziko výskytu hypotenze nebo paravenózní aplikace) v ředění 1 ml (20 mg) Venoferu v maximálně 20 ml 0,9% roztoku chloridu sodného (5 ml /100 mg železa) Venoferu v maximálně 100 ml 0,9 % roztoku chloridu sodného atd., až do 25 ml (500 mg železa) maximálně v 500 ml 0,9% roztoku chloridu sodného. Ředění musí být provedeno bezprostředně před aplikací infuze a roztok by měl být aplikován následovně: 100 mg železa nejméně po dobu 15 minut; 200 mg železa nejméně po dobu 30 minut; 300 mg železa nejméně po dobu 1 ½ hodiny; 400 mg nejméně po dobu 2 ½ hodiny a 500 mg železa nejméně po dobu 3 ½ hodiny. Při aplikaci maximální tolerované jednotlivé dávky železa, 7 mg/kg tělesné hmotnosti, musí být dodržena doba infuze nejméně 3 ½ hodiny, a to bez ohledu na celkovou dávku.

Před první aplikací terapeutické dávky novému pacientovi je třeba v průběhu 15 minut podat zkušební dávku, která u dospělých pacientů a dětí s tělesnou hmotností větší než 14 kg činí 20 mg železa, a u dětí s tělesnou hmotností do 14 kg je rovna polovině denní dávky (1,5 mg železa na kg tělesné hmotnosti). Pokud se nevyskytne žádný nežádoucí účinek, je možné podat zbývající část infuze doporučenou rychlostí.

#### **Intravenózní injekce:**

Venofer je možné také aplikovat neředěný pomalou, intravenózní injekcí při (normální) doporučené rychlosti 1 ml Venoferu (20 mg železa) za 1 minutu (5 ml Venoferu se aplikuje po dobu nejméně 5 minut). Jednou injekcí lze podat maximálně 10 ml Venoferu (200 mg železa).

Před podáním terapeutické dávky novému pacientovi je nutné v průběhu 1 až 2 minut aplikovat injekčně testovací dávku, která u dospělých a dětí s tělesnou hmotností vyšší než 14 kg činí 1 ml Venoferu (20 mg železa) a u dětí s tělesnou hmotností do 14 kg činí polovinu denní dávky (1,5 mg železa na kg tělesné hmotnosti). Pokud se během 15 minut nevyskytne žádný nežádoucí účinek, může být zbývající část injekce podána doporučenou rychlostí. Po podání injekce by měla být paže pacienta uložena v extenzi.

### ***Injekce do dialyzátoru:***

Venofer může být za stejných podmínek jako při intravenózním podání aplikován do žilní části dialyzátoru.

## **4.3 Kontraindikace**

Podání Venoferu je kontraindikováno:

- při anemii, která není způsobena deficitem železa
- při nadbytku železa nebo u poruch utilizace železa
- při známé přecitlivělosti na Venofer nebo na kteroukoliv pomocnou látku obsaženou v přípravku
- v prvním trimestru těhotenství.

## **4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití**

Venofer smí být podáván pouze v indikacích potvrzených odpovídajícím laboratorním vyšetřením (např. sérového ferritinu nebo hemoglobinu (Hb) nebo hematokritu, počtu erytrocytů nebo speciálních parametrů červených krvinek: MCV= střední objem erytrocytu, MHC = střední obsah hemoglobinu v erytrocytech, MCHC = střední koncentrace hemoglobinu v erytrocytech).

Parenterálně aplikované přípravky železa mohou vyvolat alergickou nebo anafylaktoidní reakci, která může být i smrtelná. Při mírné alergické reakci by se měla podat antihistaminika, u závažnější anafylaktoidní reakce by se měl ihned aplikovat adrenalin. Při parenterální aplikaci přípravků železa musí být k dispozici zařízení ke kardiopulmonální resuscitaci.

U pacientů s výskytem astma, ekzému a atopickými alergiemi v anamnéze nebo s alergickými reakcemi na jiné parenterální přípravky železa, stejně jako u pacientů s nízkou vazebnou kapacitou železa a/nebo s deficitem kyseliny listové, je nutné podání zvážit, protože hrozí zvýšené riziko alergické odpovědi. V rámci studie s omezeným počtem pacientů přecitlivělých na ferridextran se však prokázalo, že by podání Venoferu v těchto případech mohlo zůstat bez komplikací.

Pacientům s poruchou jaterních funkcí musí být Venofer podáván se zvýšenou opatrností.

Se zvýšenou opatrností je třeba rovněž přistupovat k pacientům s akutní nebo chronickou infekcí, kteří mají zvýšené hodnoty ferritinu, protože parenterálně podané železo může nepříznivě ovlivnit bakteriální nebo virovou infekci.

Pokud je injekce aplikována příliš rychle mohou se objevit příznaky hypotenze.

Je třeba se vyvarovat paravenózního úniku podávaného léku. V případě bezděčného úniku mimo žílu se doporučuje následující postup: je-li jehla ještě zavedena, propláchnout malým množstvím 0.9 % roztoku NaCl. V zájmu urychlení eliminace železa se doporučuje ošetřit místo vpichu mukopolysacharidovým gelem nebo masť. Gel nebo masť se aplikuje zlehka, nesmí se masírovat, aby se zabránilo dalšímu rozšíření železa.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Stejně jako u všech ostatních parenterálních přípravků železa, se Venofer nesmí podávat současně s perorálními přípravky železa, protože vstřebání perorálního železa je sníženo. S perorální terapií železem by se mělo začít nejdříve pátý den po poslední injekci.

## **4.6 Těhotenství a kojení**

Z údajů získaných u omezeného počtu těhotných žen, kterým byl přípravek podáván nitrožilně, nebyl pozorován nežádoucí vliv oxidu železitého se sacharosou na průběh těhotenství, ani na zdraví plodu nebo novorozence. Dosud nejsou k dispozici relevantní kontrolované klinické studie u těhotných žen. V experimentálních studiích na zvířatech nebyly zjištěny přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh březosti, vývoj zárodku a plodu, porod nebo postnatální vývoj.

Při indikaci léčby Venoferem těhotným ženám musí být zvážen poměr rizika a prospěch léčby.

Je nepravděpodobné, že by nemetabolizovaný oxid železitý se sacharosou přestupoval do mateřského mléka, a proto by Venofer neměl pro kojence představovat riziko.

#### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by Venofer ovlivňoval způsobilost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Z nejčastěji se vyskytujících nežádoucích účinků pozorovaných v klinických studiích u 0,5 až 1,5 % pacientů byla změna chuti, hypotenze, horečka, třesavka, reakce v místě vpichu a nauzea. Nezávažné anafylaktoidní reakce se vyskytly jen vzácně.

Anafylaktoidní reakce jsou obecně potenciálně nejzávažnější nežádoucí účinky (viz 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

V klinických studiích byly pozorovány následující nežádoucí účinky, které byly v časové souvislosti s podáváním Venoferu a v možném příčinném vztahu:

*Poruchy nervového systému:*

Časté ( $\geq 1\%$  a  $\leq 10\%$ ): přechodná změna chuti, především kovová chuť

Méně časté ( $\geq 0,1\%$  a  $\leq 1\%$ ): bolesti hlavy, závratě

Vzácné: ( $\geq 0,01\%$  a  $\leq 0,1\%$ ): parestézie

*Srdeční a cévní poruchy:*

Méně časté: hypotenze a kolaps; tachykardie a palpitace

*Respirační, hrudní a mediastinální poruchy:*

Méně časté: bronchospasmus, dyspnoe

*Gastrointestinální poruchy:*

Méně časté: nauzea, zvracení, bolesti břicha, průjem

*Poruchy kůže a podkoží:*

Méně časté: svědění, kopřivka, vyrážka, exanthém, erythém

*Poruchy pohybového systému a pojivové tkáně:*

Méně časté: svalové křeče, myalgie

*Celkové a jiné nezařazené poruchy a lokální reakce po podání:*

Méně časté: horečka, třesavka, bolesti na hrudi a pocit tísně. V místě injekce se může vyskytnout povrchová flebitida, pálení, otok

Vzácné: anafylaktoidní reakce (vzácně arthralgie), periferní edém, vyčerpanost, astenie, nevolnost .

Spontánně byly hlášeny ojedinělé případy lehkomyšlnosti až blouznění, zmatenost, angioedém, otoky kloubů.

#### 4.9 Předávkování

Předávkování může být příčinou zvýšené zátěže železem, jež se může manifestovat jako hemosideróza. Při předávkování je nutné zajistit podpůrnou terapii, a pokud to vyžaduje stav pacienta aplikovat cheláty vychytávající železo.

### 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Polynukleární hydroxidová jádra s trojmocným železem jsou na povrchu obklopena velkým počtem nekovalentně vázaných molekul sacharosy a tvoří tak výsledný komplex, jehož molekulární váha dosahuje přibližně 43 kDa. Komplex je dostatečně velký na to, aby byl vylučován ledvinami. Je stabilní a za fyziologických podmínek neuvolňuje iontové železo. Železo je v polynukleárních jádrech vázáno v podobné struktuře jako je tomu u fyziologicky se vyskytujícího ferritinu.

## 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

*Farmakoterapeutická skupina:* Antianemikum

*ATC kód:* B03AC02

Kinetika železa Venoferu značeného  $^{59}\text{Fe}$  a  $^{52}\text{Fe}$  byla stanovena u 6 pacientů trpících anémií s chronickým selháním ledvin. Plazmatická clearance  $^{52}\text{Fe}$  se pohybovala v rozmezí 60 až 100 minut.  $^{52}\text{Fe}$  bylo distribuováno do jater, sleziny a kostní dřeně. Za 2 až 4 týdny po aplikaci byla maximální utilizace železa  $^{59}\text{Fe}$  červenými krvinkami v rozmezí 68 % až 97 %.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po nitrožilní injekci jednorázové dávky Venoferu obsahující 100 mg železa zdravým dobrovolníkům, bylo maximálních hladin železa, v průměru 538  $\mu\text{mol/l}$ , dosaženo za deset minut. Distribuční objem centrálního kompartmentu dobře korespondoval s objemem plazmy (přibližně 3 l).

Injikované železo z plazmy rychle vymizelo, přičemž terminální poločas dosahoval asi 6 hodin. Distribuční objem v ustáleném stavu byl kolem 8 l, což svědčí o malé distribuci železa v tělních tekutinách. Díky menší stabilitě oxidu železitého se sacharosou v porovnání s transferrinem, byla pozorována kompetitivní výměna železa na transferrin. Výsledkem byl transport železa v hodnotě přibližně 31 mg železa/24 hodin.

Vylučování železa ledvinami, ke kterému dochází v prvních čtyřech hodinách po podání injekce, odpovídá méně než 5 % celotělové clearance. Po 24 hodinách se plazmatické hladiny železa snížily na hodnoty před aplikací dávky a vyloučilo se asi 75 % aplikované sacharosy.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a reprodukční toxicity na zvířatech neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Voda na injekci, hydroxid sodný.

### 6.2 Inkompatibilita

**Venofersmí být ředěn pouze 0,9 % vodným roztokem chloridu sodného.** Pro ředění přípravku k nitrožilní aplikaci se nesmějí používat společně s Venoferem žádné jiné ředící roztoky nebo léky, protože existuje nebezpečí precipitace anebo interakce. Kompatibilita s jinými než skleněnými, polyetylenovými a PVC obaly není známa.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

#### **Doba použitelnosti po naředění 0,9% roztokem chloridu sodného :**

Po naředění 0,9 % vodným roztokem chloridu sodného je přípravek při pokojové teplotě chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 12 hodin. Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě po přípravě. Pokud se tak nestane, je za jeho uchování a podmínky před použitím odpovědný ten kdo přípravek aplikuje. Pokud naředění nebylo provedeno za přísných validovaných aseptických podmínek, neměla by doba uchování za pokojové teploty přesáhnout 3 hodiny.

#### **Doba použitelnosti po prvním otevření :**

Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25<sup>0</sup> C a vnitřní obal v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Bezbarvé OPC ampule z neutrálního (borokřemičitého) skla, plastová vložka, papírová skládačka, příbalová informace v českém jazyce.

### **Velikost balení:**

5 x 5 ml

## **6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním**

Před použitím je nutné provést optickou kontrolu ampulek zda v nich není patrná usazenina, nebo nejsou poškozeny. Smí se používat pouze ampulky bez usazenin a s homogenním roztokem. (Viz bod 6.3 „Doba použitelnosti“.)

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Vifor France SA  
7-13, Bd Paul Emile Victor  
92200 Neuilly-sur-Seine  
Francie

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO**

12/051/04-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

17.3.2004

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

20.3.2009