

Charakterystyka Produktu Leczniczego

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie gromadzenie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

VENOFER, 20 mg jonów żelaza (III)/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 20 mg żelaza w postaci kompleksu żelaza (III) wodorotlenku z sacharozą (*Ferri hydroxidum saccharum*).

1 ampulka (5 ml) zawiera 100 mg żelaza.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań i infuzji.

Produkt Venofer ma postać ciemnobrązowego, nieprzeźroczystego roztworu wodnego o pH 10,5-11,0 i osmolarności 1250 mOsm/l.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Venofer jest przeznaczony do stosowania w leczeniu przypadków niedoboru żelaza w następujących wskazaniach:

- jeśli istnieje kliniczna konieczność szybkiego uzupełnienia ogólnoustrojowego zapasu żelaza,
- u pacjentów nie tolerujących leczenia doustnymi preparatami żelaza lub u których nie jest możliwe podanie takich produktów leczniczych,
- jeśli doustne preparaty żelaza są nieskuteczne (np. czynna choroba zapalna jelit).

Produkt leczniczy Venofer należy podawać wyłącznie, jeżeli wskazanie zostało potwierdzone właściwymi badaniami.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Pacjentów należy uważnie obserwować w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów reakcji nadwrażliwości podczas każdego podania produktu leczniczego Venofer oraz po jego podaniu.

Produkt leczniczy Venofer należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym podaniu produktu leczniczego Venofer (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Skumulowana dawka produktu leczniczego Venofer musi zostać obliczona dla każdego pacjenta i nie może zostać przekroczona.

Obliczanie dawki:

Całkowita, skumulowana dawka produktu leczniczego Venofer, równoważna całkowitemu niedoborowi żelaza (mg), jest określana na podstawie stężenia hemoglobiny oraz masy ciała. Dawka produktu leczniczego Venofer musi zostać obliczona dla każdego pacjenta na podstawie całkowitego niedoboru żelaza, zgodnie ze wzorem Ganzoniego, przykładowo:

Całkowity niedobór żelaza [mg] = masa ciała [kg] x (docelowe stężenie hemoglobiny – obecne stężenie hemoglobiny) [g/dl] x 2,4* + tkankowy zapas żelaza [mg]

Masa ciała poniżej 35 kg:	Docelowe stężenie hemoglobiny = 13 g/dl, tkankowy zapas żelaza = 15 mg/kg masy ciała.
Masa ciała 35 kg lub wyższa:	Docelowe stężenie hemoglobiny = 15 g/dl, tkankowy zapas żelaza = 500 mg/kg masy ciała.

* Współczynnik 0,24 = 0,0034 (zawartość żelaza w hemoglobinie = 0,34%) x 0,07 (objętość krwi = 7% masy ciała) x 1000 (współczynnik przeliczeniowy [g] na [mg]) x 10

$$\text{Całkowita dawka produktu Venofer (w mililitrach)} = \frac{\text{Całkowity niedobór żelaza [mg]}}{20 \text{ mg żelaza/ml}}$$

Całkowita ilość produktu Venofer (ml), którą należy podać w zależności od masy ciała pacjenta, aktualnego stężenia Hb oraz docelowego stężenia Hb *.

Masa ciała	Liczba ampulek (1 ampulka produktu Venofer odpowiada 5 ml), które należy podać			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
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
30 kg	9,5	8,5	7,5	6,5
35 kg	12, 5	11, 5	10, 0	9, 0
40 kg	13, 5	12, 0	11, 0	9, 5
45 kg	15, 0	13, 0	11, 5	10, 0
50 kg	16, 0	14, 0	12, 0	10, 5
55 kg	17, 0	15, 0	13, 0	11, 0
60 kg	18, 0	16, 0	13, 5	11, 5
65 kg	19, 0	16, 5	14, 5	12, 0
70 kg	20, 0	17, 5	15, 0	12, 5
75 kg	21, 0	18, 5	16, 0	13, 0
80 kg	22, 5	19, 5	16, 5	13, 5
85 kg	23, 5	20, 5	17, 0	14, 0
90 kg	24, 5	21, 5	18, 0	14, 5

Masa ciała poniżej 35 kg:	Docelowe stężenie hemoglobiny = 13 g/dl
Masa ciała 35 kg lub wyższa:	Docelowe stężenie hemoglobiny = 15 g/dl

Aby przeliczyć stężenie hemoglobiny z mM na g/dl, należy pomnożyć pierwszą wartość przez 1,6. Jeżeli całkowita wymagana dawka przekracza maksymalną dozwoloną pojedynczą dawkę, należy rozłożyć jej podawanie w czasie. Jeżeli po 1-2 tygodniach nie stwierdzi się poprawy wskaźników hematologicznych, należy rozważyć słuszność pierwotnej diagnozy chorobowej.

Wyliczanie dawki żelaza w przypadku niedoboru żelaza spowodowanego utratą krwi i jako środek wspomagający przy transfuzji autologicznej

Dawka produktu leczniczego Venofer wymagana do uzupełnienia niedoboru żelaza może zostać obliczona zgodnie z następującymi wzorami:

Jeżeli znana jest objętość utraconej krwi: podanie 200 mg żelaza (10 ml produktu Venofer) powinno skutkować zwiększeniem stężenia hemoglobiny odpowiadającym w przybliżeniu przetoczeniu 1 jednostki krwi (400 ml o stężeniu hemoglobiny = 15 g/dl).

Potrzebna ilość żelaza [mg]	= liczba utraconych jednostek krwi x 200 mg lub
Potrzebna objętość produktu Venofer [ml]	= liczba utraconych jednostek krwi x 10 ml

Jeżeli stężenie hemoglobiny jest niższe niż zakładane: zastosowany wzór zakłada, że nie ma potrzeby uzupełniania tkankowych rezerw żelaza. Potrzebna ilość żelaza [mg] = masa ciała [kg] x 2,4 (docelowe stężenie hemoglobiny – obecne stężenie hemoglobiny) [g/dl]

Przykład: dla pacjenta o masie ciała = 60 kg, z niedoborem hemoglobiny = 1 g/dl	⇒ podać 150 mg żelaza
	⇒ podać 7,5 ml produktu leczniczego Venofer

Informacje dotyczące maksymalnej zalecanej dawki pojedynczej i tygodniowej znajdują się w punktach „Normalne dawkowanie” oraz „Najwyższe tolerowane dawki pojedyncze i tygodniowe”.

Normalne dawkowanie

Dorośli

5 - 10 ml produktu leczniczego Venofer (100 do 200 mg żelaza) od 1 do 3 razy w tygodniu. Informacje dotyczące czasu podania oraz rozcieńczenia znajdują się w punkcie „Sposób podawania”.

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące podawania produktu leczniczego Venofer dzieciom w warunkach badania. Jeżeli jest to klinicznie niezbędne, zaleca się aby nie przekraczać dawki 0,15 ml produktu Venofer (3 mg żelaza) na kilogram masy ciała, nie częściej niż 3 razy w tygodniu. Informacje dotyczące czasu podania oraz rozcieńczenia znajdują się w punkcie „Sposób podawania”.

Najwyższe tolerowane dawki pojedyncze i tygodniowe

Dorośli

Najwyższa tolerowana dawka dobową, podawana we wstrzyknięciu nie częściej niż 3 razy w tygodniu:

- 10 ml produktu leczniczego Venofer (200 mg żelaza) podawane w ciągu co najmniej 10 minut.
- Najwyższa tolerowana dawka dobową, podawana poprzez infuzję nie częściej niż 1 raz w tygodniu:
- Pacjenci o masie ciała ponad 70 kg: 500 mg żelaza (25 ml produktu leczniczego Venofer) w ciągu co najmniej 3½ godziny.
- Pacjenci o masie ciała 70 kg i mniejszej: 7 mg żelaza/kg masy ciała w ciągu co najmniej 3½ godziny.

Czasy podawania wyszczególnione w punkcie „Sposób podawania” powinny być ściśle przestrzegane, również jeżeli pacjent nie otrzymuje najwyższej tolerowanej dawki.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Venofer może być podawany wyłącznie dożylnie, poprzez wlew kroplowy, powolne wstrzyknięcie lub bezpośrednio poprzez wstrzyknięcie do linii żyłnej aparatu do dializy.

Wlew kroplowy dożylny

Produkt leczniczy Venofer musi zostać rozcieńczony w sterylnym roztworze 0,9% m/V sodu chlorku (NaCl). Produkt należy rozcieńczyć bezpośrednio przed wlewem i przygotować zgodnie z poniższymi zaleceniami:

Dawka produktu Venofer (mg żelaza)	Dawka produktu Venofer (ml produktu Venofer)	Maksymalna objętość sterylnego roztworu 0,9% m/V NaCl do rozcieńczenia	Minimalny czas wlewu
100 mg	5 ml	100 ml	15 minut
200 mg	10 ml	200 ml	30 minut
300 mg	15 ml	300 ml	1,5 godzin
400 mg	20 ml	400 ml	2,5 godzin
500 mg	25 ml	500 ml	3,5 godzin

Wstrzyknięcie dożylnie

Produkt leczniczy Venofer może być podawany poprzez powolne wstrzyknięcie dożylnie z prędkością 1 ml nierozcieńczonego roztworu na minutę, nie przekraczając objętości 10 ml (200 mg żelaza) na wstrzyknięcie.

Wstrzyknięcie do linii żyłnej aparatu do dializy

Produkt leczniczy Venofer może być podawany w czasie hemodializy bezpośrednio do linii żyłnej aparatu do dializy, zgodnie z zaleceniami dla wstrzyknięcia dożylnego.

4.3 Przeciwwskazania

Stosowanie produktu leczniczego Venofer jest przeciwwskazane w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na substancję czynną, produkt leczniczy Venofer lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- znaną, ciężką nadwrażliwość na produkty zawierające żelazo podawane drogą pozajelitową;
- niedokrwistość niespowodowana przez niedobór żelaza;
- objawy przeciążenia organizmu żelazem lub dziedziczne zaburzenia metabolizmu żelaza.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Preparaty żelaza podawane pozajelitowo mogą wywoływać reakcje nadwrażliwości, w tym ciężkie i potencjalnie prowadzące do zgonu reakcje anafilaktyczne lub rzekomoanafilaktyczne. Reakcje nadwrażliwości były także zgłaszane po pozajelitowym podaniu kompleksów zawierających żelazo, włączając w to cukrzany żelaza, w dawkach, po których wcześniej nie występowały zdarzenia niepożądane. Jednakże, w wielu badaniach przeprowadzonych na pacjentach z nadwrażliwością na dekstran żelaza lub glukonian żelaza w wywiadzie, wykazano dobrą tolerancję produktu leczniczego Venofer. Informacje dotyczące poważnych przypadków nadwrażliwości na inne produkty żelaza podawane drogą pozajelitową, patrz punkt 4.3.

Ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest większe w przypadku pacjentów z rozpoznanymi alergiami, w tym alergiami na leki, włącznie z pacjentami z wywiadem wskazującym na występowanie ciężkiej astmy, wyprysku lub innej alergii atopowej. Istnieje również podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji nadwrażliwości na podawane pozajelitowo kompleksy zawierające żelazo w przypadku podawania ich z chorobami immunologicznymi lub zapalnymi (np. toczeń rumieniowaty układowy, reumatoidalne zapalenie stawów).

Produkt leczniczy Venofer należy podawać wyłącznie pod bezpośrednim nadzorem przeszkolonego w zakresie oceny i leczenia reakcji anafilaktycznych personelu medycznego, w miejscu w pełni wyposażonym w sprzęt do resuscytacji. Pacjenta należy obserwować w celu wykrycia działań niepożądanych przez co najmniej 30 minut po każdym wstrzyknięciu produktu leczniczego Venofer. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości lub objawów nietolerancji w trakcie podawania leku leczenie należy natychmiast przerwać. Dostępne musi być wyposażenie do resuscytacji krążeniowo-oddechowej oraz sprzęt do leczenia ostrych reakcji anafilaktycznych lub rzekomoanafilaktycznych, w tym roztwór adrenaliny do wstrzykiwań o stężeniu 1:1000. W razie potrzeby należy zastosować również dodatkowe leczenie środkami przeciwhistaminowymi i (lub) kortykosteroidami.

Pacjentom z niewydolnością wątroby, żelazo powinno być podawane drogą pozajelitową wyłącznie po uprzednim oszacowaniu stosunku ryzyka do korzyści. Należy unikać podawania żelaza drogą pozajelitową pacjentom z zaburzeniami czynności wątroby, wynikającymi z przeładowania żelazem.

Należy zachować ostrożność podczas podawania żelaza drogą pozajelitową pacjentom z ostrym lub przewlekłym zakażeniem. Zaleca się zaprzestanie podawania produktu leczniczego Venofer u pacjentów z bakteremią. U pacjentów z przewlekłym zakażeniem należy przeprowadzić ocenę stosunku ryzyka do korzyści.

Należy unikać wynaczynienia produktu leczniczego Venofer, ponieważ może to powodować ból w miejscu iniekcji, stan zapalny, martwicę tkanek oraz brązowe przebarwienia skóry.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Tak jak w przypadku wszystkich preparatów żelaza do podawania pozajelitowego, zaleca się aby nie podawać produktu leczniczego Venofer jednocześnie z doustnymi preparatami żelaza, ponieważ wchłanianie żelaza z preparatów doustnych może być ograniczone.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania cukrzanu żelaza u kobiet w okresie pierwszego trymestru ciąży. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie drugiego i trzeciego trymestru ciąży nie wskazują, że działa szkodliwie na matkę lub noworodka.

Przed zastosowaniem leku w okresie ciąży konieczne jest wnikliwe rozważenie bilansu korzyści i zagrożeń. Nie należy stosować produktu leczniczego Venofer w okresie ciąży, jeśli nie jest to zdecydowanie konieczne (patrz punkt 4.4).

Niedokrwistość z niedoboru żelaza występującą w pierwszym trymestrze ciąży można leczyć podawanymi doustnie preparatami żelaza. Leczenie za pomocą produktu leczniczego Venofer należy ograniczyć do drugiego lub trzeciego trymestru, jeżeli spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla matki i płodu.

Badania na zwierzętach nie wykazują szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Istnieją ograniczone dane dotyczące przenikania żelaza do mleka ludzkiego po dożylnym podaniu cukrzanu żelaza. W jednym badaniu klinicznym, 10 matek z niedoborem żelaza karmiących piersią otrzymało 100 mg żelaza w postaci cukrzanu żelaza. Cztery dni po zakończeniu leczenia stężenie żelaza w mleku nie uległo zwiększeniu i było takie samo jak w grupie kontrolnej (n=5). Nie można wykluczyć, że noworodki/niemowlęta mogą być narażone na ekspozycję na żelazo z produktu leczniczego Venofer poprzez mleko matki. W związku z tym należy dokonać oceny stosunku ryzyka do korzyści.

Dane przedkliniczne nie wskazują na bezpośrednie lub pośrednie działanie szkodliwe na dziecko karmione piersią. U szczurów w okresie laktacji leczonych cukrzanem żelaza znakowanym izotopem ⁵⁹Fe, wykazano niewielką sekrecję żelaza do mleka, a następnie do organizmów potomstwa. Jest mało prawdopodobne, aby niezmetyabolizowany cukrzan żelaza przenikał do mleka matki.

Płodność

Nie obserwowano wpływu cukrzanu żelaza na płodność, zdolność do reprodukcji i wczesny rozwój embrionalny u szczurów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby Venofer wpływał na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednakże, jeżeli po podaniu produktu leczniczego Venofer wystąpią objawy takie jak zawroty głowy, uczucie splątania lub oszołomienia, pacjent nie powinien prowadzić samochodu i obsługiwać maszyn do momentu ustąpienia objawów.

4.8 Działania niepożądane

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Venofer, najczęściej występującym działaniem niepożądanym były zaburzenia smaku, które występowały u 4,5 osoby na 100. Najważniejszym, ciężkim działaniem niepożądanym, które wystąpiło w związku z podawaniem produktu Venofor była reakcja nadwrażliwości. Występowała ona u 0,25 osób na 100 uczestniczących w badaniach klinicznych.

Działania niepożądane, które zgłaszano po podaniu produktu leczniczego Venofer 4046 pacjentom w badaniach klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu produktu do obrotu zaprezentowano w poniższej tabeli.

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana¹⁾
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			Zapalenie płuc	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		Nadkrwistość ²⁾		
Zaburzenia układu immunologicznego		Nadwrażliwość		Obrzęk naczynioruchowy, reakcje anafilaktoidalne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			Przeciążenie organizmu żelazem	
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku	Ból głowy, zawroty głowy, uczucie pieczenia, drętwienie, hipestezja	Omdlenia, migrena, senność	Obniżony poziom świadomości, stan splątania, utrata przytomności, niepokój, drżenia
Zaburzenia serca			Kołatanie serca	Bradykardia, tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie, nadciśnienie	Zakrzepowe zapalenie żył, zapalenie żył	Rumieniec	Zapaść krążenia, zapalenie żył powierzchniowych
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		Duszność		Skurcz oskrzeli
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Zmiana koloru moczu		
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Wymioty, ból brzucha, biegunka, zaparcia	Suchość w ustach	

Klasyfikacja układów i narządów	Często ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Częstość nieznana ¹⁾
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd, wysypka		Pokrzywka, rumień
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Skurcze mięśni, ból mięśni, ból stawów, bóle kończyn, ból pleców	Dyskomfort w obrębie kończyn, skurcze mięśni	Hipotonia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu podania	Dreszcze, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, podrażnienia w miejscu wstrzyknięcia, wynaczynienie w miejscu wstrzyknięcia, przebarwienia skóry w miejscu wstrzyknięcia, uczucie pieczenia w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna w miejscu wstrzyknięcia, astenia, zmęczenie, ból	Uczucie gorąca, ból w klatce piersiowej, gorączka, świąd w miejscu wstrzyknięcia, siniaczenie w miejscu wstrzyknięcia	Nadmierne pocenie się, zimny pot, złe samopoczucie, błądność
Badania diagnostyczne		Podniesiona aktywność gamma-glutamylotransferazy, podniesiona aktywność aminotransferazy alaninowej, podniesiona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby	Podniesione stężenie ferrytyny w surowicy ²⁾ , podniesione stężenie kreatyniny we krwi, podniesiona aktywność dehydrogenazy mleczanowej	

¹⁾ Spontaniczne zgłoszenia po wprowadzeniu produktu do obrotu.

²⁾ Prawdopodobnie jako konsekwencja przedawkowania żelaza lub przeładowania żelazem.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane bezpośrednio do: Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie może powodować przeładowanie żelazem, które może objawiać się jako hemosyderoza. W przypadku przedawkowania należy stosować środki uznane przez lekarza za niezbędne, z wykorzystaniem substancji chelatujących żelazo lub zgodnie ze standardowymi procedurami medycznymi.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości, żelazo, preparaty pozajelitowe, kod ATC: B03AC

Mechanizm działania

Cukrzan żelaza, substancja czynna produktu leczniczego Venofer, złożony jest z wielojądrowych rdzeni żelaza (III) wodorotlenku otoczonych przez dużą liczbę niezwiązanych kowalencyjnie cząsteczek sacharozy. Masa cząsteczkowa kompleksu to około 43 kDa. Wielojądrowy rdzeń zawierający żelazo ma strukturę podobną do rdzenia występującego w ferrytynie, która jest białkiem stanowiącym naturalny magazyn żelaza. Kompleks został zaprojektowany, aby w kontrolowany sposób dostarczać żelazo dla białek transportujących oraz magazynujących żelazo (t.j. odpowiednio, transferryny i ferrytyny).

Po podaniu dożylnym, wielojądrowy rdzeń z kompleksu jest wychwytywany głównie przez układ siateczkowo-śródbłonkowy w wątrobie, śledzionie i szpiku kostnym. W drugim etapie, żelazo jest wykorzystywane w syntezie hemoglobiny, mioglobiny i innych enzymów zawierających żelazo, lub magazynowane, głównie w wątrobie w postaci związanej z ferrytyną.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nefrologia

Zależna od dializy przewlekła choroba nerek

Prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie LU98001 mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Venofer u pacjentów podlegających hemodializie z niedokrwistością związaną z niedoborem żelaza (stężenie hemoglobiny >8 i $<11,0$ g/dl, wysycenie transferryny $<20\%$, stężenie ferrytyny w surowicy <300 $\mu\text{g/l}$), którzy byli leczeni rHuEPO. W badaniu uczestniczyło w sumie 77 pacjentów [44 (57%) mężczyźni; średni wiek 62,5 lat (zakres: 24-85 lat)], którzy otrzymali 100 mg żelaza w postaci produktu leczniczego Venofer podawanego poprzez aparat do dializy w czasie nie więcej niż 10 sesji w okresie 3 do 4 tygodni. Podano średnią dawkę całkowitą $983,1 \pm 105,63$ mg żelaza w postaci produktu Venofer w czasie $9,8 \pm 1,06$ sesji dializy. U 39/45 (87%; 95% CI 76,5, 96,9) pacjentów podlegających ocenie uzyskano stężenie hemoglobiny >11 g/dl. Podobne wyniki (60/77 (78%; 95% CI 68,5, 87,3)) osiągnięto w grupie pacjentów ITT (ang. intent to treat). Największy wzrost stężenia ferrytyny w surowicy od $83,6 \pm 11,69$ $\mu\text{g/l}$ do $360,3 \pm 36,81$ $\mu\text{g/l}$ (n=41) obserwowano po zakończeniu leczenia produktem Venofer. Największy wzrost wysycenia ferrytyny z $17,1 \pm 1,5\%$ do $27,6 \pm 2,7\%$ (n=41) obserwowano w czasie wizyty kontrolnej w 5 tygodniu.

Niezależna od dializy przewlekła choroba nerek

Przeprowadzono otwarte, randomizowane badanie 1VEN03027 mające na celu porównanie produktu leczniczego Venofer oraz doustnych produktów zawierających żelaza siarczan u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek oraz niedokrwistością związaną z niedoborem żelaza (Hemoglobina $\leq 11,0$ g/dl, ferrytyna w surowicy ≤ 300 μ g/l, wysycenie transferyny $\leq 25\%$), którzy byli leczeni lub nie rHuEPO. Pacjentów randomizowano do grup otrzymujących 1000 mg żelaza w postaci produktu Venofer (infuzja 500 mg przez 3,5 do 4 godzin w dniach 0 i 14, lub wstrzyknięcie 200 mg podawane przez 2 do 5 minut w czasie 5 różnych spotkań od dnia 0 do dnia 14) lub doustne produkty zawierające siarczan żelaza w dawce 325 mg (65 mg żelaza), 3 razy dziennie przez 56 dni. Do każdej z grup przydzielono sumarycznie 91 pacjentów. U statystycznie większej liczby pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Venofer (35/79; 44,3%) w porównaniu do grupy otrzymującej doustny produkt zawierający żelazo (23/82; 28,0%) obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny $>1,0$ g/dl podczas badania ($p=0,0344$). Odpowiedź kliniczna (definiowana jako wzrost stężenia hemoglobiny $\geq 1,0$ g/dl i wzrost stężenia ferrytyny w surowicy ≥ 160 μ g/l) obserwowana była częściej u pacjentów leczonych produktem Venofer (31/79; 39,2%) w porównaniu do pacjentów otrzymujących produkty doustne zawierające żelazo (1/82; 1,2%); $p<0,0001$.

Gastroenterologia

W randomizowanym, kontrolowanym badaniu porównano produkt leczniczy Venofer z produktem doustnym zawierającym żelazo na grupie 91 pacjentów z zespołem jelita drażliwego i niedokrwistością (hemoglobina $<11,5$ g/dl). Pacjenci zostali randomizowani do grupy otrzymującej dwa razy dziennie tabletki 200 mg produktu doustnego zawierającego żelaza siarczan ($n=46$) lub do grupy otrzymującej produkt leczniczy Venofer ($n=45$), podawany w postaci pojedynczej dawki dożylniej 200 mg żelaza raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie przez 20 tygodni. Czterdziestu trzech pacjentów z grupy otrzymującej produkt Venofer zakończyło badanie, w porównaniu do 35 pacjentów z grupy otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo ($p=0,0009$). Pod koniec badania u 66% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Venofer obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny $\geq 2,0$ g/dl w porównaniu do 47% pacjentów otrzymujących produkt doustny zawierający żelazo ($p=0,07$). W grupie otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo u 41% pacjentów wystąpiła niedokrwistość pod koniec badania, w porównaniu do 16% w grupie otrzymującej produkt Venofer ($p=0,007$). U czterdziestu dwóch procent pacjentów z grupy otrzymującej produkt leczniczy Venofer obserwowano wzrost stężenia hemoglobiny do poziomu odniesienia (15 g/dl u mężczyzn i 13 g/dl u kobiet) w porównaniu do 22% w grupie otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo ($p=0,04$).

Badania poporodowe

W prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu przeprowadzonym na 43 kobietach z poporodowym niedoborem żelaza (stężenie hemoglobiny <9 g/dl, stężenie ferrytyny w surowicy <15 μ g/l po 24-48 godzinach od porodu) porównano pacjentki, które otrzymały produkt leczniczy Venofer w dawce 2 x 200 mg żelaza w dniach 2 i 4 ($n=22$) z pacjentkami, które otrzymały 200 mg żelaza w postaci produktu doustnego zawierającego żelaza siarczan podawany dwa razy na dobę przez 6 tygodni ($n=21$). W grupie otrzymującej produkt leczniczy Venofer, w dniach 5 i 14, obserwowano znacząco wyższe stężenie hemoglobiny w porównaniu do grupy otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo ($p<0,01$). Średni wzrost stężenia hemoglobiny od poziomu początkowego w dniu 5 wyniósł 2,5 g/dl w grupie otrzymującej produkt leczniczy Venofer oraz 0,7 g/dl w grupie otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo. W dniu 40 nie obserwowano pomiędzy pacjentkami z obu grup znaczącej różnicy w poziomie hemoglobiny. Obserwowano znaczący wzrost stężenia ferrytyny w surowicy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Venofer w 5 dniu; stężenie ferrytyny w surowicy pozostało przez cały czas trwania badania znacząco wyższe w grupie otrzymującej produkt leczniczy Venofer, w porównaniu do grupy otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo ($p<0,01$ w dniach 5 i 14 oraz $p<0,05$ w 40 dniu).

Ciąża

W randomizowanym, otwartym badaniu, 90 kobiet w trzecim trymestrze ciąży z niedokrwistością związaną z niedoborem żelaza (stężenie hemoglobiny 8 do 10,5 g/dl, stężenie ferrytyny w surowicy <13 µg/l) zostało randomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Venofer (n=45) lub do grupy otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo w postaci kompleksu z polimaltozą (n=45). Obliczona dla każdej z pacjentek całkowita dawka żelaza została podana w postaci produktu Venofer w czasie 5 dni, z najwyższą dawką pojedynczą 200 mg podawaną poprzez infuzję i najwyższą dawką dobową żelaza wynoszącą 400 mg. Pacjentki z grupy otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo otrzymały 100 mg żelaza w postaci tabletek podawanych trzy razy na dobę do momentu porodu. W 28 dniu oraz przy porodzie zmiana stężenia hemoglobiny od poziomu początkowego była znacząco większa w grupie otrzymującej Venofer w porównaniu do grupy otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo ($p<0,01$). W dniu porodu liczba pacjentek, u których uzyskano oczekiwane stężenie hemoglobiny wyniosła 43 (95,6%) oraz 28 (62,2%), odpowiednio, w grupie otrzymującej produkt leczniczy Venofer oraz w grupie otrzymującej produkt doustny zawierający żelazo ($p<0,001$). Stężenie ferrytyny w surowicy podwyższyło się znacząco w obu grupach, przyjmującej produkt leczniczy Venofer ($p<0,05$) oraz przyjmującej produkt doustny zawierający żelazo ($p<0,05$).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Kinetyka żelaza produktu leczniczego Venofer znakowanego izotopami ^{52}Fe i ^{59}Fe była oceniana u sześciu pacjentów z niedokrwistością i przewlekłą niewydolnością nerek.

W czasie pierwszych 6–8 godzin, ^{52}Fe było wychwytywane przez wątrobę, śledzionę oraz szpik kostny. Wychwyt radioaktywności przez bogatą w makrofagi śledzionę uważa się za przykład wychwytu żelaza przez układ siateczkowo-śródbłonkowy.

Po dożylnym podaniu zdrowym ochotnikom poprzez wstrzyknięcie 100 mg żelaza w postaci pojedynczej dawki cukrzanu żelaza, najwyższe stężenie żelaza w surowicy wystąpiło 10 minut po wstrzyknięciu i osiągnęło poziom 538 µmol/l. Objętość dystrybucji dla przedziału centralnego odpowiadała w przybliżeniu objętości osocza (około 3 l).

Metabolizm

Po wstrzyknięciu, większa część cząsteczek sacharozy dysocjuje, a wielojądrowy rdzeń zawierający żelazo jest wychwytywany głównie przez układ siateczkowo-śródbłonkowy wątroby, śledziony i szpiku kostnego. W 4 tygodniu od podania wykorzystanie żelaza przez czerwone krwinki wynosiło od 59 do 97%.

Eliminacja

Kompleks sacharozy i żelaza ma średnią masę molową około 43 kDa, co jest wystarczające aby zapobiec eliminacji przez nerki. Eliminacja żelaza przez nerki w czasie pierwszych 4 godzin po wstrzyknięciu produktu leczniczego Venofer w dawce 100 mg żelaza odpowiada mniej niż 5% dawki. Po 24 godzinach całkowite stężenie żelaza w surowicy było obniżone do poziomu przed podaniem dawki, a około 75% dawki sacharozy uległo eliminacji poprzez nerki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań.

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6. Istnieje możliwość wytrącania się osadu i (lub) interakcji w przypadku zmieszania z innymi roztworami lub produktami leczniczymi. Nie jest znana zgodność preparatu z opakowaniami innymi, niż ze szkła, polietylenu lub PCW.

6.3 Okres ważności

Okres ważności produktu leczniczego zapakowanego do sprzedaży
3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu pojemnika
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, preparat należy zużyć natychmiast.

Okres ważności po rozpuszczeniu preparatu w 0,9% m/V roztworze sodu chlorku (NaCl)
Chemiczna i fizyczna stabilność roztworu po jego przygotowaniu utrzymuje się w temperaturze pokojowej do 12 godzin.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia preparat należy zużyć natychmiast po rozpuszczeniu w 0,9% roztworze sodu chlorku. O ile roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, osoba która zdecydowała się na późniejsze podanie roztworu odpowiada za określenie czasu jego przechowywania oraz warunki, w jakich roztwór będzie przechowywany. Czas ten nie powinien przekraczać 3 godzin w temperaturze pokojowej, chyba że rozpuszczanie leku miało miejsce w kontrolowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Nie zamrażać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu lub pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułki (szkło typu I) zawierające 5 ml roztworu w opakowaniach po 5 ampulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przed użyciem należy sprawdzić wizualnie, czy w ampułkach nie wytrącił się osad i czy ampulka nie jest uszkodzona. Należy używać wyłącznie ampulek zawierających pozbawiony osadu, homogeniczny roztwór.

Venofler może być mieszany wyłącznie z 0,9% m/V roztworem sodu chlorku do rozcieńczeń. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 4.2.

Roztwór po rozcieńczeniu powinien być brązowy i przezroczysty.

Każda ampulka produktu leczniczego Venofler jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francja
Tel. +33 (0)1 41 06 58 90
Fax +33 (0)1 41 06 58 99
e-mail: contact@vifor-france.fr

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr R/1920

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

18.06.1979 r./ 22.07.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07/2016