sp.zn.sukls342481/2021

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Venofer 20 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Léčivá látka: Ferri oxidum saccharatum
Jeden ml obsahuje ferrum (FeIII) 20 mg.
Jedna 5ml ampulka nebo 5ml injekční lahvička obsahuje ferrum (Fe III) 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:
Jedna 5 ml injekční lahvička/ampulka obsahuje až 35 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Venofer je tmavě hnědý, viskózní, neprůhledný vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Venofer je indikován 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
- tam, kde jsou perorální přípravky železa neúčinné (např. u aktivních zánětlivých onemocnění střevního traktu).

Venofer se smí podávat pouze v případě, že je indikace potvrzena vhodnými vyšetřeními.

4.2 Dávkování a způsob podání

U pacientů je třeba pečlivě sledovat příznaky a projevy hypersensitivity během každého podání přípravku Venofer a následně po něm.

Přípravek Venofer může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienty je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích reakcí minimálně po dobu 30 minut od každého podání přípravku Venofer (viz. bod 4.4).

Dávkování

Kumulativní dávka Venoferu musí být vypočtena pro každého pacienta individuálně a nesmí být překročena

Výpočet dávky:

Celková kumulativní dávka Venoferu, odpovídající celkovému deficitu železa (mg), se stanovuje na základě hladiny hemoglobinu (Hb) a tělesné hmotnosti (BW). Dávka Venoferu musí být vypočtena pro každého pacienta individuálně, na základě celkového deficitu železa, podle následujícího Ganzoniho vzorce, například:

Celkový deficit železa [mg] = BW [kg] x (cílový Hb – současný Hb) [g/dl] x 2,4* + depotní železo [mg]

Do 35 kg BW: Cílový Hb = 13 g/dl a depotní železo = 15 mg/kg BW

35 kg BW a více: Cílový Hb = 15 g/dl a depotní železo = 500 mg

* Faktor 2,4 = 0,0034 (obsah železa v Hb = 0,34 %) x 0,07 (objem krve = 7 % BW) x 1000 (konverze [g] na [mg]) x 10

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

Celkové množství Venoferu, které má být aplikováno, dle tělesné hmotnosti, současné hladiny Hb a cílové hladiny Hb*:

BW	**Celkový počet ampulek nebo lahviček, který se má aplikovat: (1 ampulka nebo 1 lahvička Venoferu odpovídá 5 ml)**			
	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	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

BW	**Celkový počet ampulek nebo lahviček, který se má aplikovat: (1 ampulka nebo 1 lahvička Venoferu odpovídá 5 ml)**			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
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

* Do 35 kg BW: Cílový Hb = 13 g/dl
35 kg BW a více: Cílový Hb = 15 g/dl

Pro konverzi Hb (mM) na Hb (g/dl) vynásobte výše uvedené hodnoty číslem 1,6.

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

Požadovanou dávku Venoferu k vyrovnání deficitu železa lze vypočítat podle těchto vzorců:
Jestliže je znám objem krevních ztrát: aplikace 200 mg železa (10 ml Venoferu) by měla vést ke zvýšení hodnoty Hb, ekvivalentnímu přibližně jedné krevní jednotce (400 ml s Hb 15 g/dl).

Železo, které se má nahradit [mg] = počet ztracených krevních jednotek x 200, nebo
Potřebné množství Venoferu [ml] = počet ztracených krevních jednotek x 10

V případě nižších hodnot Hb, než je žádoucí: vzorec předpokládá, že depotní železo není třeba obnovit.
Železo, jež se má nahradit [mg] = BW [kg] x 2,4 (cílový Hb – současný Hb) [g/dl]

Příklad: pro BW = 60 kg a pokles Hb = 1 g/dl ⇒ ≅ 150 mg železa, které se má nahradit
⇒ je zapotřebí 7,5 ml Venoferu

Maximální doporučenou jednorázovou a týdenní dávku viz části „Normální dávkování“ a „Maximální *tolerované* jednorázové a týdenní dávky“.

Normální dávkování:

Dospělí

5–10 ml Venoferu (100–200 mg železa) jednou až třikrát týdně. Doba podání a poměr ředění viz část „Způsob podání“.

Pediatrická populace

Jsou k dispozici středně rozsáhlé údaje o dětech získané z klinických studií. Existuje-li klinická potřeba, doporučuje se nepřekračovat dávku 0,15 ml Venoferu (3 mg železa) / kg tělesné hmotnosti maximálně třikrát týdně.

Doba podání a poměr ředění viz část „Způsob podání“.

Maximální tolerované jednorázové a týdenní dávky

Dospělí

Ve formě injekce, maximální tolerovaná dávka za den podávaná maximálně 3krát týdně:

- 10 ml Venoferu (200 mg železa) aplikovat injekčně minimálně po dobu 10 minut

Ve formě infuze, maximální tolerovaná dávka za den podávaná maximálně jednou týdně:

- pacienti s tělesnou hmotností nad 70 kg: 500 mg železa (25 ml Venoferu) po dobu nejméně 3,5 hodiny
- pacienti s tělesnou hmotností 70 kg a méně: 7 mg železa/kg tělesné hmotnosti po dobu nejméně 3,5 hodiny

Dávka 500 mg železa nesmí být překročena. 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 smí aplikovat pouze nitrožilní cestou. To lze provádět formou kapací infuze, pomalé injekce nebo přímo do žilní větve dialyzačního přístroje.

Intravenózní kapací infuze

Venofer se smí ředit pouze ve sterilním 0,9% (m/V) roztoku chloridu sodného (NaCl). Ředění musí být provedeno bezprostředně před aplikací infuze a roztok by měl být aplikován následovně:

Dávka Venoferu (mg železa)	**Dávka Venoferu (ml Venoferu)**	**Maximální objem ředění sterilního 0,9% (m/V) roztoku NaCl**	**Minimální doba infuze**
100 mg	5 ml	100 ml	15 minut
200 mg	10 ml	200 ml	30 minut
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

Intravenózní injekce

Venofer lze aplikovat pomalou, intravenózní injekcí při rychlosti 1 ml neředěného roztoku za 1 minutu, přičemž se nesmí překročit 10 ml (200 mg železa) na injekci.

Injekce do žilní větve dialyzačního přístroje

Venofer může být za stejných podmínek jako při intravenózním podání aplikován v průběhu hemodialýzy přímo do žilní větve dialyzačního přístroje.

4.3 Kontraindikace

Podání Venoferu je kontraindikováno při následujících onemocněních:

- hypersenzitivita na léčivou látku, na přípravek Venofer nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- známá závažná hypersenzitivita na jiné parenterální přípravky s obsahem železa,

- anemie, která není způsobena deficitem železa,
- průkaz nadbytku železa nebo dědičné poruchy utilizace železa.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravky s obsahem železa podávané parenterálně mohou způsobit hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně fatálních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí. Byly hlášeny rovněž hypersenzitivní reakce po parenterálním podání přípravků s komplexy železa, které byly předtím bez problémů snášeny, včetně komplexu železo-sacharóza. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které se rozvinuly do podoby Kounisova syndromu (akutní alergický spasmus koronárních arterií, který může vyústit v infarkt myokardu, viz bod 4.8).

U pacientů se známými alergiemi včetně pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze je riziko hypersenzitivních reakcí vyšší.
Riziko hypersenzitivní reakce na parenterální podání přípravků s komplexy železa je vyšší rovněž v případě pacientů s poruchou imunity nebo záněty (např. systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida).

Přípravek Venofer může být podán pouze personálem kvalifikovaným pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienty je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích reakcí minimálně po dobu 30 minut od injekčního podání přípravku Venofer. Pokud se během podávání objeví hypersenzitivní reakce nebo příznaky intolerance, léčba musí být okamžitě ukončena. Musí být k dispozici vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci a vybavení pro zvládnutí akutních anafylaktických/anafylaktoidních reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1000. Doplňková léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby.

Pacientům s poruchou jaterních funkcí smí být parenterální přípravky s obsahem železa podávány pouze po pečlivém vyhodnocení poměru přínosů a rizik. Parenterálního podávání železa je třeba se vyvarovat u pacientů s jaterní dysfunkcí, u nichž předávkování železem představuje spouštěcí faktor. Doporučuje se pečlivě sledovat hladinu železa, aby nedošlo k předávkování železem.

Parenterální přípravky s obsahem železa je třeba používat s opatrností v případě akutní nebo chronické infekce. Doporučuje se ukončit podávání Venoferu u pacientů s bakteriemií. U pacientů s chronickou infekcí je třeba vyhodnotit poměr přínosů a rizik.

Pokud je injekce aplikována příliš rychle nebo ve vyšší než doporučené dávce, mohou se objevit příznaky hypotenze.

Je nutné se vyvarovat paravenózního úniku, protože únik Venoferu v místě injekce může způsobit bolest, zánět a hnědé zabarvení kůže.

Pomocná látka se známým účinkem:
Venofer obsahuje až 35 mg sodíku v jedné 5 ml injekční lahvičce/ampulce, což odpovídá 1,75 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání komplexu železo-sacharóza ženám v prvním trimestru těhotenství jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Středně rozsáhlé údaje (300 až 1000 ukončených těhotenství) o podávání Venoferu ženám v druhém a třetím trimestru těhotenství neprokázaly žádná bezpečnostní rizika pro matku ani novorozence.

Pro podání těhotným je třeba pečlivě vyhodnotit poměr rizika a přínosu a přípravek by neměl být použit během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné (viz bod 4.4).

Anemii v důsledku nedostatku železa, která se vyskytuje během prvního trimestru těhotenství, lze ve většině případů léčit perorálními přípravky s obsahem železa. Léčba přípravkem Venofer smí být použita během druhého a třetího trimestru pouze pokud přínos převáží potenciální riziko pro matku a plod.

Po parenterálním podání železa se může vyskytnout fetální bradykardie. Ve většině případů je přechodná a vzniká v důsledku hypersenzitivní reakce u matky. V průběhu intravenózního podávání parenterálního železa těhotným ženám je nutné nenarozené dítě pečlivě monitorovat.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Kojení

Informace o vylučování železa do lidského mateřského mléka po intravenózním podání komplexu železo-sacharóza jsou omezené. V jedné klinické studii dostávalo 10 zdravých kojících matek s deficitem železa 100 mg železa ve formě komplexu železo-sacharóza. Čtyři dny po léčbě se obsah železa v mateřském mléce nezvýšil a v porovnání s kontrolní skupinou nebyl zjištěn žádný rozdíl (n = 5). Nelze vyloučit, že novorozenci/děti mohou být prostřednictvím mateřského mléka vystaveni železu pocházejícímu z Venoferu, a je tedy třeba vyhodnotit poměr přínosů a rizik.

Preklinické údaje nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na kojené dítě. U laktujících potkanů, kteří byli léčeni sacharózou se značeným železem ^{59}Fe, byla pozorována nízká sekrece železa do mateřského mléka a přenos železa na potomky. Nemetabolizovaný komplex železo-sacharóza do mateřského mléka pravděpodobně nepřechází.

Fertilita

U potkanů nebyly pozorovány žádné účinky léčby komplexem železo-sacharóza na fertilitu, páření a časný embryonální vývoj.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Venofer pravděpodobně nemá vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pokud se však po podání Venoferu objeví příznaky, jako jsou závrať, zmatenost nebo pocit točení hlavy, neměli by postižení pacienti řídit vozidla a používat stroje, a to až do odeznění těchto příznaků.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem v klinických studiích s Venoferem byla dysgeuzie, která se vyskytovala s četností 4,5 příhod na 100 subjektů. K dalším častým nežádoucím účinkům s četností výskytu od 1 do 2 případů na 100 subjektů patřila nauzea, hypotenze, hypertenze a reakce v místě injekce/infuze.Mezi nejdůležitější závažné nežádoucí účinky spojené s Venoferem patří hypersenzitivní reakce, k nimž v klinických studiích docházelo s četností 0,25 příhod na 100 subjektů.

Seznam nežádoucích účinků léku zaznamenaných v klinických studiích:

Třída orgánových systémů	**Časté (≥ 1/100 < 1/10)**	**Méně časté (≥ 1/1 000 < 1/100)**	**Vzácné (≥ 1/10 000 < 1/1 000)**
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Anafylaktoidní reakce
Poruchy nervového systému	Dysgeuzie	Synkopa, bolest hlavy, závratě, pocit pálení, parestezie, hypoestezie	Somnolence
Srdeční poruchy		Palpitace, tachykardie	
Cévní poruchy	Hypotenze, hypertenze	Oběhový kolaps, zrudnutí, tromboflebitida, flebitida	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Bronchospasmus, dyspnoe	
Poruchy ledvin a močových cest			Chromaturie
Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Zvracení, bolest břicha, průjem, zácpa	Suchá ústa
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Pruritus, vyrážka, urtikarie, erytém	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Svalové spasmy, myalgie, artralgie, bolest končetin, bolest zad	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce/infuze[1)]	Třes, bolest, bolest na hrudi, hrudní diskomfort, pyrexie, malátnost, astenie, únava, periferní edém,	Pocit horka, hyperhidróza, edém
Vyšetření		Zvýšená gamaglutamyltransferáza, zvýšený feritin v séru	

[1)] Nejčastěji hlášené jsou: bolest, extravazace, podráždění, reakce, diskolorace, hematom a pruritus v místě injekce/infuze.

Spontánní hlášení po uvedení přípravku na trh:

Třída orgánových systémů	**Četnost není známa**
Poruchy imunitního systému	Angioedém
Poruchy nervového systému	Snížený stupeň vědomí, stav zmatenosti, ztráta vědomí, úzkost, tremor
Srdeční poruchy	Bradykardie, Kounisův syndrom
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Otoky kloubů
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Studený pot, bledost, chřipce podobné onemocnění, které může propuknout během několika hodin až dní

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím Státního ústavu pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9 Předávkování

Předávkování může být příčinou zvýšené zátěže železem, jež se může manifestovat jako hemosideróza. Při předávkování je nutné zajistit terapii, pokud to ošetřující lékař považuje za nezbytné, pomocí chelátů vychytávajících železo nebo v souladu se standardní lékařskou praxí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antianemika, železo, parenterální přípravky, ATC kód: B03AC

Mechanismus účinku
Komplex železo-sacharóza, léčivá látka přípravku Venofer, se skládá z polynukleárního jádra hydroxidu železitého, které obklopuje velký počet nekovalentně vázaných molekul sacharózy. Komplex má váženou průměrnou molekulární hmotnost (Mw) přibližně 43 kDa. Polynukleární jádro železa má podobnou strukturu jako jádro feritinu, proteinu sloužícího k ukládání přírodního železa. Komplex je navržen tak, aby kontrolovatelně poskytoval využitelné železo pro proteiny, které zajišťují transport a ukládání železa v těle (tj. transferin, resp. feritin).
Po intravenózním podání je polynukleární jádro železa z komplexu zachytáváno převážně retikuloendoteliálním systémem v játrech, slezině a kostní dřeni. V další fázi je železo využito k syntéze hemoglobinu, myoglobinu a dalších enzymů, které obsahují železo, nebo je ve formě feritinu ukládáno primárně v játrech.

Klinická účinnost a bezpečnost

Nefrologie

Chronické onemocnění ledvin vyžadující dialýzu
Studie LU98001 byla jednoramenná studie, která hodnotila účinnost a bezpečnost Venoferu u hemodialyzovaných pacientů trpících anémií v důsledku deficitu železa (Hb > 8 a < 11,0 g/dl, TSAT < 20 % a feritin v séru < 300 µg/l), kteří podstoupili léčbu rHuEPO. Studie se zúčastnilo celkem 77 pacientů (44 [57 %] mužů, střední věk 62,5 let [rozsah 24–85 let]), kteří dostávali 100 mg železa ve formě Venoferu podávaného dialýzou až 10 krát během 3 až 4 týdnů. Hb >11 g/dl byl dosažen u 60/77 pacientů (78%; 95% IS 68,5, 87,3).

Chronické onemocnění ledvin nevyžadující dialýzu
Studie 1VEN03027 byla randomizovaná studie, která porovnávala Venofer a perorální síran železnatý u dospělých pacientů trpících renální nedostatečností a anémií v důsledku deficitu železa (Hb ≤ 11,0 g/dl, feritin v séru ≤ 300 µg/l a TSAT ≤ 25 %), kteří byli nebo nebyli léčeni rHuEPO. Pacienti byli randomizováni k léčbě 1000 mg železa ve formě Venoferu (500mg infuze po dobu 3,5 až 4 hodiny v 0. a 14. den nebo 200mg injekce podávané po dobu 2 až 5 minut při 5 různých příležitostech od 0. do 14. dne) nebo perorálním síranem železnatým 325 mg podávaným 3krát denně po dobu 56 dní. Ve skupině léčené Venoferem 35/79; (44,3 %) v porovnání se skupinou léčenou perorálním železem 23/82; (28,0 %) dosáhl v průběhu studie zvýšení hodnoty Hb ≥ 1,0 g/dl (p = 0,0344).

Gastroenterologie

Randomizovaná, kontrolovaná studie porovnávala Venofer s perorálním železem u pacientů trpících dráždivým tračníkem a anemií (Hb < 11,5 g/dl). Pacienti byli randomizováni k léčbě Venoferem (n = 45) podávaným jako jednorázová intravenózní dávka 200 mg železa jednou týdně nebo každý druhý týden po dobu 20 týdnů. Na konci léčby dosáhlo zvýšení Hb ≥ 2,0 g/dl 43 pacientů (66 %) ve skupině léčené Venoferem a 35 pacientů (47 %) ve skupině léčené perorálním železem (p = 0,07).

Po porodu

Randomizované, kontrolované hodnocení zahrnující ženy s poporodní anemií v důsledku deficitu železa (Hb < 9 g/dl a feritin v séru < 15 μg/l v době 24–48 hodin po porodu) porovnávalo 2 x 200 mg železa ve formě Venoferu podaného 2. a 4. den (n = 22) a 200 mg perorálního železa ve formě síranu železnatého podávaného dvakrát denně po dobu 6 týdnů (n = 21). Střední zvýšení hodnot Hb 5. dne oproti stavu před léčbou bylo 2,5 g/dl ve skupině léčené Venoferem a 0,7 g/dl ve skupině léčené perorálním železem (p < 0,01). Bylo zjištěno zvýšení feritinu v séru v 5. den (p < 0,01)ve skupině léčené Venoferem a feritin v séru zůstal významně vyšší ve skupině léčené Venoferem oproti skupině léčené perorálním železem po celou dobu studie ve 40. den (p < 0,05).

Těhotenství

V randomizované, kontrolované studii ženy ve třetím trimestru těhotenství, které trpěly anemii v důsledku deficitu železa (Hb 8 až 10,5 g/dl a feritin v séru < 13 μg/l), randomizováno do skupiny léčené Venoferem (n = 45), nebo komplexem perorálního železa a polymaltózy (n = 45). Individuálně vypočtená celková dávka železa ve formě Venoferu byla podávaná po dobu 5 dní. Skupina léčená perorálním železem dostávala 100 mg železa ve formě tablet třikrát denně až do porodu. Zvýšení hladiny Hb v 28. den a při porodu oproti stavu před léčbou byla významně vyšší ve skupině léčené Venoferem v porovnání se skupinou léčenou perorálním železem (p < 0,01).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce
Ferokinetika komplexu železo-sacharóza značeného ^{52}Fe a ^{59}Fe byla hodnocena u 6 pacientů s anemií a chronickým selháním ledvin. V prvních 6–8 hodinách bylo ^{52}Fe zachyceno v játrech, slezině a kostní dřeni. Vychytávání radioaktivního železa ve slezině s vysokým obsahem makrofágů je považováno za odraz retikuloendoteliálního vychytávání železa.
Po intravenózní injekční aplikaci jednorázové dávky 100 mg železa ve formě komplexu železo-sacharóza u zdravých dobrovolníků bylo maximální koncentrace celkového železa v séru dosaženo 10 minut po injekci a průměrná koncentrace byla 538 μmol/l. Distribuční objem centrálního kompartmentu dobře korespondoval s objemem plazmy (přibližně 3 litry).

Biotransformace
Po injekční aplikaci dochází ve velké míře k disociaci sacharózy a polynukleární jádro železa je převážně vychytáváno retikuloendoteliálním systémem v játrech, slezině a kostní dřeni. Ve 4. týdnu po podání se utilizace železa červenými krvinkami pohybovala v rozmezí od 59 do 97 %.

Eliminace
Komplex železo-sacharóza má váženou průměrnou molekulární hmotnost (Mw) přibližně 43 kDa, což je dostatečně vysoká hodnota zamezující vylučování ledvinami. Vylučování železa ledvinami, k němuž dochází v prvních 4 hodinách po injekční aplikaci Venoferu v dávce 100 mg železa, odpovídalo méně než 5 % dávky. Po 24 hodinách byla koncentrace celkového železa v séru snížena na hladinu před podáním dávky. Vylučování sacharózy ledvinami bylo přibližně 75 % podané dávky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje na základě konvenčních studií toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Voda pro injekci, roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH).

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6. V případě smísení s jinými roztoky nebo léčivými přípravky 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:
Z mikrobiologického hlediska by měl být přípravek použit okamžitě po přípravě.

Doba použitelnosti po prvním otevření:
Z mikrobiologického hlediska musí být přípravek použit okamžitě.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
Uchovávejte ampulky nebo injekční lahvičky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Bezbarvé OPC ampulky z neutrálního (borokřemičitého) skla, plastová vložka, krabička.
Bezbarvé injekční lahvičky z neutrálního (borokřemičitého) skla, pryžová zátka, hliníkový uzávěr s plastovým krytem, plastová vložka, krabička.
Velikost balení: 5 x 5 ml

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím je nutné provést optickou kontrolu ampulek nebo lahviček zda v nich není patrná usazenina, nebo nejsou poškozeny. Používejte pouze ampulky nebo lahvičky obsahující homogenní roztok bez usazenin.

Venofer nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou sterilního 0,9% (m/V) roztoku chloridu sodného určeného k ředění. Pokyny k ředění přípravku před jeho podáním viz bod 4.2.

Naředěný roztok musí být čirý a mít hnědou barvu.

Jedna ampulka/lahvička Venoferu je určena pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

12/051/04-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17.03.2004
Datum posledního prodloužení registrace: 04.04.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

13.12. 2021