

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Venofer 20 mg/ml otopina za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 20 mg željeza u obliku kompleksa željezova(III) hidroksida sa saharozom. Jedna ampula s 5 ml otopine sadrži 100 mg željeza u obliku kompleksa željezova(III) hidroksida sa saharozom.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Venofer sadrži do 7 mg natrija po ml otopine.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju/infuziju.

Venofer je tamnosmeđa, neprozirna vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Venofer je indiciran za liječenje manjka željeza u sljedećim indikacijama:

- gdje postoji klinička potreba za brzo popunjavanje rezervi željeza u organizmu,
- slaba podnošljivost liječenja oralnim oblicima željeza ili nesuradljivost bolesnika u liječenju oralnim oblicima
- aktivne upalne bolesti crijeva gdje oralni oblici željeza nisu učinkoviti
- pri kroničnoj bolesti bubrega kada je oralna primjena manje učinkovita od Venofera.

Venofer treba primijeniti isključivo tamo gdje je indikacija za primjenu potvrđena odgovarajućim pretragama.

4.2 Doziranje i način primjene

Pažljivo nadgledajte bolesnike ne biste li uočili znakove i simptome reakcija preosjetljivosti tijekom i nakon svake primjene Venofera.

Venofer se smije davati bolesnicima samo u slučaju da na raspolaganju odmah stoji osoblje izučeno za procjenu i djelovanje u slučaju pojave anafilaktičkih reakcija, u okruženju u kojem je dostupna puna oprema za reanimaciju. Bolesnike je potrebno nadzirati ne bi li se uočile nuspojave najmanje 30 minuta nakon primanja svake injekcije Venofera (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Kumulativna doza Venofera mora se izračunati za svakog bolesnika pojedinačno i ta se doza ne smije prekoračiti.

Računanje doza

Ukupna kumulativna doza Venofera, ekvivalentna ukupnom manjku željeza (mg), određuje se na temelju koncentracije hemoglobina (Hb) i tjelesne težine. Doza Venofera mora se izračunati za svakog bolesnika pojedinačno s obzirom na ukupni manjak željeza u tijelu, a računa se prema Ganzonijevoj formuli, na primjer:

Ukupna količina željeza koju bolesnik treba dobiti [mg] = tjelesna težina [kg] x (ciljna koncentracija Hb – izmjerena koncentracija Hb [g/dl]) x 2,4* + količina željeza za popunjavanje rezervi željeza u organizmu [mg]

Osobe do 35 kg tjelesne težine: ciljna koncentracija Hb = 13 g/dl i količina željeza za popunjavanje rezervi željeza u organizmu = 15 mg/kg tjelesne težine

Osobe od 35 kg tjelesne težine i više: ciljna koncentracija Hb = 15 g/dl i količina željeza za popunjavanje rezervi željeza u organizmu = 500 mg

* Faktor 2,4 = 0,0034 (količina željeza u hemoglobinu = 0,34 % x 0,07 (volumen krvi = 7 % tjelesne težine) x 1000 (preračunavanje [g] to [mg]) x 10

Ukupna količina Venofera koju treba primijeniti (u ml) =
$$\frac{\text{Ukupni manjak željeza [mg]}}{20 \text{ mg željeza/ml}}$$

Ukupna količina Venofera koju treba primijeniti s obzirom na tjelesnu težinu, izmjerenu i ciljnu koncentraciju hemoglobina*:

Tjelesna težina	Ukupan broj ampula Venofera (20 mg željeza po ml) koje bolesnik treba dobiti (1 ampula Venofera odgovara količini od 5 ml)			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
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
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

* tjelesna težina ispod 35 kg: ciljna koncentracija Hb = 13 g/dl
tjelesna težina od 35 kg i više: ciljna koncentracija Hb = 15 g/dl

Za preračunavanje Hb (mM) u Hb (g/dl), pomnožite prethodnu vrijednost s 1,6.

Ako potrebna ukupna doza nadmašuje najveću dopuštenu jednokratnu dozu, onda se primjena mora podijeliti. Ako se nakon 1 do 2 tjedna liječenja hematološki parametri ne poboljšaju, treba ponovno provjeriti postavljenu dijagnozu.

Računanje količine željeza koju bolesnik treba dobiti nakon krvarenja i kod autotransfuzije

Potrebna doza Venofera koja nadoknađuje manjak željeza može se izračunati na sljedeći način:

Ako je poznata količina izgubljene krvi: primjena 200 mg željeza (10 ml Venofera) treba rezultirati povećanjem koncentracije hemoglobina koje je približno ekvivalentno primjeni 1 jedinice krvi (400 ml s koncentracijom hemoglobina = 15 g/dl).

Količina željeza (mg) koju treba nadoknaditi = broj jedinica izgubljene krvi x 200 mg ili

Potrebna količina Venofera [ml] = broj jedinica izgubljene krvi x 10 ml

Ako je koncentracija Hb manja od željene: formula pretpostavlja da nije potrebno popunjavati rezerve željeza u organizmu. Količina željeza koju treba nadoknaditi [mg] = tjelesna težina [kg] x 2,4 x (ciljna koncentracija Hb – izmjerena koncentracija Hb [g/dl])

Primjer: Za tjelesnu težinu od 60 kg i smanjenje Hb od 1 g/dl $\Rightarrow \cong 150$ mg željeza koje treba nadoknaditi
 \Rightarrow potrebno je 7,5 ml Venofera

Za najveću preporučenu jednokratnu i tjednu dozu, vidjeti „Uobičajeno doziranje” i „Najveća podnošljiva jednokratna i tjedna doza”.

Uobičajeno doziranje:

Odrasli

5 – 10 ml Venofera (100 – 200 mg željeza) 1 do 3 puta na tjedan. Vremenski raspored primjena i omjere razrjeđivanja vidjeti u „Način primjene”.

Pedijatrijska populacija

Primjena Venofera nije bila dostatno ispitivana u kliničkim ispitivanjima, stoga se primjena Venofera u djece ne preporuča.

Najveća podnošljiva jednokratna i tjedna doza

Odrasli

Kao injekcija, najveća podnošljiva dnevna doza primijenjena najviše tri puta na tjedan iznosi:

- 10 ml Venofera (200 mg željeza) injiciranog tijekom najmanje 10 minuta.

Kao infuzija, najveća podnošljiva dnevna doza primijenjena najviše jedanput na tjedan iznosi:

- u bolesnika težih od 70 kg tjelesne težine: 500 mg željeza (25 ml Venofera) u trajanju od najmanje 3 ½ sata
- u bolesnika od 70 kg tjelesne težine ili manje: 7 mg željeza/kg tjelesne težine u trajanju od najmanje 3 ½ sata.

Treba se strogo pridržavati vremena trajanja infuzije navedenih u dijelu „Način primjene”, čak i u bolesnika koji ne dobiva najveću podnošljivu jednokratnu dozu lijeka.

Način primjene

Venofer se smije davati samo intravenskim putem. Može se dati drip-infuzijom, sporom injekcijom ili izravno u vensku liniju dijalizatora.

Intravenska drip-infuzija

Venofer se smije razrjeđivati samo sterilnom 0,9 %-tnom m/V otopinom natrijevog klorida (NaCl). Razrjeđivanje se mora provesti neposredno prije infuzije, a otopina se primjenjuje kako slijedi:

Doza Venofera (mg željeza)	Doza Venofera (ml Venofera)	Najveći volumen razrjeđenja sterilnom 0,9%-tnom m/V otopinom NaCl	Najkraće trajanje infuzije
100 mg	5 ml	100 ml	15 minuta
200 mg	10 ml	200 ml	30 minuta
300 mg	15 ml	300 ml	1,5 sat
400 mg	20 ml	400 ml	2,5 sata
500 mg	25 ml	500 ml	3,5 sata

Kako bi se osigurala stabilnost, razrjeđenja s nižim koncentracijama željeza nisu dopuštena.

Intravenska injekcija

Venofer se može primijeniti sporom intravenskom injekcijom pri brzini od 1 ml nerazrijeđene otopine u minuti (tj. 5 minuta po ampuli) te ne više od 10 ml (200 mg željeza) po injekciji.

Injekcija u vensku liniju dijalizatora

Venofer se može primijeniti tijekom hemodijalize izravno u vensku liniju dijalizatora pod jednakim uvjetima kao i intravenska injekcija.

4.3 Kontraindikacije

Primjena Venofera kontraindicirana je u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- poznate ozbiljne preosjetljivosti na druge parenteralne pripravke željeza
- anemija koja nije posljedica manjka željeza
- dokaz preopterećenja željezom u organizmu ili nasljedni poremećaji iskorištenja željeza.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Parenteralno primijenjeni pripravci željeza mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne i potencijalno smrtonosne anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije. Reakcije preosjetljivosti također su zabilježene nakon prethodnih primjena parenteralnih pripravaka kompleksa željeza koje su prošle bez ikakvih problema, uključujući željezovu saharozu. Zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje su se razvile u Kounisov sindrom (akutni alergijski spazam koronarne arterije koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8). U nekoliko ispitivanja provedenih u bolesnika s reakcijom preosjetljivosti na željezov dekstran ili željezov glukonat u anamnezi, pokazala se dobra podnošljivost Venofera. Za poznatu ozbiljnu preosjetljivost na druge parenteralne pripravke željeza, vidjeti dio 4.3.

Rizik od reakcija preosjetljivosti povećan je za bolesnike s poznatim alergijama, uključujući alergije na lijekove te za bolesnike s anamnezom teške astme, ekcema i drugih atopijskih alergija. Povećan je

rizik i reakcija preosjetljivosti na komplekse parenteralnog željeza kod bolesnika s imunološkim ili upalnim stanjima (npr. sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis).

Venofera se smije davati bolesnicima samo u slučaju da na raspolaganju odmah stoji osoblje izučeno za procjenu i djelovanje u slučaju pojave anafilaktičkih reakcija, u okruženju u kojem je dostupna puna oprema za reanimaciju. Svakog bolesnika treba nadzirati ne bi li se uočile nuspojave najmanje 30 minuta od primanja svake injekcije Venofera. Ako se prilikom primjene pojave reakcije preosjetljivosti ili znakovi nepodnošljivosti lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti. Na raspolaganju uvijek treba stajati oprema za kardiorespiratornu reanimaciju, kao i oprema za liječenje akutnih anafilaktičkih/anafilaktoidnih reakcija, uključujući otopinu adrenalina u omjeru 1:1000 za injiciranje. Po potrebi, moguće je primijeniti i dodatno liječenje antihistaminicima i/ili kortikosteroidima.

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, parenteralno željezo smije se primijeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. Parenteralnu primjenu željeza treba izbjegavati u bolesnika s poremećenom funkcijom jetre pri čemu je preopterećenje željezom precipitirajući faktor, posebice kod porfirije cutanea tarda (PCT). Preporučuje se pažljivo praćenje statusa željeza kako bi se izbjeglo preopterećenje željezom.

Parenteralno željezo mora se primjenjivati s oprezom u slučaju akutne ili kronične infekcije. Preporučuje se prekinuti primjenu Venofera u bolesnika s bakterijemijom. U bolesnika s kroničnom infekcijom potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika.

Paravensku primjenu lijeka treba izbjegavati, budući da istjecanje Venofera na mjestu primjene injekcije može izazvati bol, upalu i smeđu obojenost kože.

Venofera sadrži do 7 mg natrija po ml, što odgovara 0,4 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kao i kod svih parenteralnih pripravaka željeza, preporuka je da se Venofera ne primjenjuje istodobno s oralnim pripravcima željeza jer se može smanjiti apsorpcija oralnoga željeza. Stoga, oralnu primjenu pripravka željeza treba započeti nakon najmanje 5 dana od zadnje primjene Venofera.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni željezove saharoze u trudnica u prvom tromjesečju trudnoće ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Osrednji broj podataka (između 300 i 1000 ishoda trudnoća) o primjeni Venofera u trudnica u drugom i trećem tromjesečju ne pokazuje da postoji opasnost za majku ili dijete s obzirom na sigurnost primjene. Prije primjene tijekom trudnoće potrebna je pažljiva procjena omjera rizika i koristi, a Venofera se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće ako to nije prijeko potrebno (vidjeti dio 4.4).

Anemija uzrokovana nedostatkom željeza u prvom tromjesečju trudnoće može se u mnogim slučajevima liječiti peroralnim pripravcima željeza. Liječenje lijekom Venofera treba svesti na drugo i treće tromjesečje ako se procijeni da korist premašuje potencijalni rizik i za majku i za fetus.

Kod primjene parenteralnih lijekova sa željezom tijekom trudnoće može se javiti fetalna bradikardija. Ona je obično prolazna i posljedica je reakcije preosjetljivosti majke. Plod je potrebno pažljivo pratiti tijekom intravenske primjene parenteralnih lijekova sa željezom kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Postoje ograničeni podaci o izlučivanju željeza u majčino mlijeko u ljudi nakon intravenske primjene željezove saharoze. U jednom kliničkom ispitivanju, 10 zdravih dojilja s nedostatkom željeza primilo je 100 mg željeza u obliku željezove saharoze. Četiri dana nakon liječenja, sadržaj željeza u majčinom mlijeku nije se povećao i nije bilo razlike u odnosu na kontrolnu skupinu (n=5). Budući da se ne može isključiti mogućnost izlaganja novorođenčadi/dojenčadi željezu koje iz lijeka Venofer dospije u majčino mlijeko, potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika.

Neklinički podaci ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na dojenče. U ženki štakora koje su tijekom laktacije primale željezovu saharozu označenu s ⁵⁹Fe, opaženo je da se željezo izlučivalo u mlijeko i prelazilo u mladunčad u maloj količini. Mala je vjerojatnost da nemetabolizirana željezova saharoza prelazi u majčino mlijeko.

Plodnost

U štakora nisu opaženi učinci liječenja željezovom saharozom na plodnost, sposobnost parenja i rani razvoj embrija.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Venofer ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ipak, ako se nakon primjene Venofera pojave simptomi kao što su omaglica, smetenost ili ošamućenost, bolesnik ne bi smio upravljati automobilom ili raditi sa strojevima dok simptomi ne nestanu.

4.8 Nuspojave

U kliničkim ispitivanjima Venofera, najčešće zabilježena nuspojava bila je disgeuzija, koja se javljala učestalošću od 4,5 događaja na 100 ispitanika. Najvažnije ozbiljne nuspojave povezane s primjenom Venofera bile su reakcije preosjetljivosti, koje su se u kliničkim ispitivanjima javljale učestalošću od 0,25 događaja na 100 ispitanika.

Nuspojave zabilježene nakon primjene Venofera u 4064 ispitanika u kliničkim ispitivanjima, kao i one zabilježene nakon stavljanja lijeka u promet, navedene su u sljedećoj tablici.

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Učestalost nepoznata¹⁾
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost		anafilaktoidne reakcije, angioedem
Poremećaji živčanog sustava	disgeuzija	glavobolja, omaglica, parestezija, hipoestezija	sinkopa, somnolencija	snižena razina svijesti, konfuzno stanje, gubitak svijesti, anksioznost, tremor
Srčani poremećaji			palpitacije	bradikardija, tahikardija, Kounisov sindrom
Krvožilni poremećaji	hipotenzija, hipertenzija	crvenilo uz osjećaj vrućine, flebitis		cirkulacijski kolaps, tromboflebitis
Poremećaji dišnog sustava,		dispneja		bronhospazam

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)	Učestalost nepoznata ¹⁾
prsišta i sredoprsja				
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			kromaturija	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, bol u abdomenu, proljev, zatvor		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, osip		urtikarija, eritem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		grčevi u mišićima, mialgija, artralgija, bol u ekstremitetima, bol u leđima		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije ²⁾	zimica, astenija, umor, periferni edem, bol	bol u prsištu, pireksija, hiperhidroza	hladan znoj, malaksalost, bljedilo, bolest slična gripi koja može nastupiti u rasponu od nekoliko sati do nekoliko dana
Pretrage		povišenje gama glutamiltransferaze, povišenje alanin aminotransferaze, povišenje aspartat aminotransferaze, povišenje feritina u serumu ²⁾ ,	povišenje laktat dehidrogenaze u krvi	

¹⁾ Spontane prijave nakon stavljanja lijeka u promet.

²⁾ Najčešće prijavljivane su: bol na mjestu primjene injekcije/infuzije, nadraženost na mjestu primjene injekcije/infuzije, ekstravazacija na mjestu primjene injekcije/infuzije, reakcija na mjestu primjene injekcije/infuzije, promjena boje na mjestu primjene injekcije/infuzije, hematoma na mjestu primjene injekcije/infuzije, pruritus na mjestu primjene injekcije/infuzije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje može uzrokovati preopterećenje željezom koje se može manifestirati kao hemosideroza. Predoziranje treba liječiti kako odredi nadležni liječnik, primjenom lijekova za keliranje željeza ili u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antianemici, željezo, parenteralni pripravci, ATK oznaka: B03 AC

Mehanizam djelovanja

Željezovu saharozu, djelatni sastojak Venofera, čini polinuklearni kompleks željezova (III) hidroksida okruženog velikim brojem nekovalentno povezanih molekula saharoze. Prosječna molekulska masa (Mw) kompleksa iznosi 43 kDa. Struktura polinuklearnog kompleksa željeza slična je strukturi kompleksa feritina, fiziološkog proteina za pohranu željeza. Namjena kompleksa jest da na kontrolirani način u organizmu osigura iskoristivo željezo za prijenos željeza (tj. transferin) i proteine za pohranu (tj. feritin).

Nakon intravenske primjene, polinuklearno željezo iz kompleksa preuzima uglavnom retikuloendotelni sustav u jetri, slezeni i koštanoj srži. U drugom koraku, željezo se upotrijebi za sintezu hemoglobina, mioglobina i drugih enzima koji sadrže željezo ili se pohranjuje prvenstveno u jetri u obliku feritina.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Nefrologija

Kronična bolest bubrega ovisna o dijalizi

Ispitivanje LU98001 bilo je prospektivno, otvoreno ispitivanje na jednoj skupini, u kojem se ispitivala djelotvornost i sigurnost primjene Venofera u bolesnika sa sideropeničnom anemijom (koncentracija Hb >8 i <11,0 g/dl, TSAT <20%, a feritin u serumu <300 µg/l) koji su na hemodijalizi i primaju terapiju rHuEPO. U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 77 bolesnika [44 (57%) muškaraca; srednja dob 62,5 (raspon: 24-85 godina)] i primili su 100 mg željeza u obliku Venofera primijenjenog kroz liniju za dijalizu u najviše 10 seansi tijekom 3 do 4 tjedna. Prosječna ukupna doza od $983,1 \pm 105,63$ mg željeza u obliku Venofera bila je primijenjena u prosječno $9,8 \pm 1,06$ seansi dijalize. Vrijednost Hb ≥ 11 g/dl dosegnuta je u 39/45 (87%; 95% CI 76,5, 96,9) bolesnika koje se moglo procijeniti. Slični rezultati bili su opaženi u populaciji predviđenoj za liječenje 60/77 (78%; 95% CI 68,5, 87,3). Najveće povećanje serumskog feritina od $83,6 \pm 11,69$ µg/l do $360,3 \pm 36,81$ µg/l (n=41) bilo je opaženo na završetku liječenja Venoferom. Najveće povećanje vrijednosti TSAT od $17,1 \pm 1,5\%$ do $27,6 \pm 2,7\%$ (n=41) bilo je opaženo na dolasku u svrhu praćenja nakon 5 tjedana.

Kronična bolest bubrega neovisna o dijalizi

Ispitivanje 1VEN03027 bilo je otvoreno, randomizirano ispitivanje, u kojem se Venofer usporedio s peroralnim željezovim sulfatom u odraslih bolesnika s insuficijencijom bubrega i sideropeničnom anemijom (Hb $\leq 11,0$ g/dl, serumski feritin ≤ 300 µg/l i TSAT $\leq 25\%$) koji su primali ili nisu primali terapiju rHuEPO. Bolesnici su bili randomizirani da primaju 1000 mg željeza u obliku Venofera (500 mg infuzijom tijekom 3,5 do 4 sata 0. i 14. dan, ili 200 mg injekcijom primijenjenom tijekom 2 do 5 minuta u 5 različitih navrata od 0. do 14. dana) ili peroralni željezov sulfat od 325 mg (65 mg željeza), 3 puta na dan tijekom 56 dana. Svaka terapijska skupina uključivala je ukupno 91 bolesnika. Statistički značajno veći udio bolesnika u skupini koja je primala Venofer (35/79; 44,3%) u usporedbi sa skupinom koja je primala peroralno željezo (23/82; 28,0%) imao je porast Hb $\geq 1,0$ g/dl za vrijeme trajanja ispitivanja (p=0,0344). Klinički odgovor (definiran kao porast Hb $\geq 1,0$ g/dl te

porast serumskog feritina $\geq 160 \mu\text{g/l}$) opažen je češće u bolesnika liječenih Venoferom (31/79; 39,2%) nego u onih koji su primali peroralno željezo (1/82; 1,2%); $p < 0,0001$.

Gastroenterologija

U randomiziranom, kontroliranom ispitivanju uspoređen je Venofer s peroralnim željezom u 91 bolesnika s bolešću iritabilnog crijeva i anemijom ($\text{Hb} < 11,5 \text{ g/dl}$). Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale peroralni željezov sulfat u tabletama od 200 mg dvaput na dan ($n=46$) ili Venofer ($n=45$) davan kao jednokratna intravenska doza od 200 mg željeza jedanput na tjedan ili svaki drugi tjedan tijekom 20 tjedana. U skupini koja je primala Venofer ispitivanje je završilo 43 bolesnika u usporedbi s 35 bolesnika u skupini koja je primala peroralno željezo ($p=0,0009$). Na kraju liječenja, 66% bolesnika u skupini koja je primala Venofer imalo je povećanje $\text{Hb} \geq 2,0 \text{ g/dl}$ u usporedbi s 47% bolesnika u skupini na peroralnom željezu ($p=0,07$). U skupini koja je primala peroralno željezo, 41% bolesnika imalo je anemiju na kraju ispitivanja u usporedbi sa 16% bolesnika u skupini koja je primala Venofer ($p=0,007$). Referentnu vrijednost hemoglobina (15 g/dl za muškarce i 13 g/dl za žene) doseglo je 42% bolesnika u skupini koja je primala Venofer, u odnosu na 22% bolesnika u skupini koja je primala peroralno željezo ($p=0,04$).

Poslije porođaja

U prospektivnom, randomiziranom, kontroliranom ispitivanju koje je uključilo 43 žene s poslijeporođajnom sideropeničnom anemijom ($\text{Hb} < 9 \text{ g/dl}$ i serumski feritin $< 15 \mu\text{g/l}$ mjereno 24-48 sati poslije porođaja) uspoređena je primjena 2 x 200 mg željeza u obliku Venofera 2. i 4. dana ($n=22$) s 200 mg peroralnog željeza u obliku željezovog sulfata davanog dvaput na dan 6 tjedana ($n=21$). Značajno više koncentracije hemoglobina opažene su u skupini koja je primala Venofer u odnosu na skupinu koja je primala peroralno željezo 5. i 14. dana ($p < 0,01$). Prosječno povećanje hemoglobina u odnosu na početnu vrijednost 5. dana bilo je 2,5 g/dl u skupini liječenoj Venoferom i 0,7 g/dl u skupini koja primala peroralno željezo. Do 40. dana nije bilo značajne razlike u koncentracijama hemoglobina između terapijskih skupina. Značajno povećanje serumskog feritina opaženo je u skupini na Venoferu do 5. dana, a serumski feritin ostao je značajno povećan u skupini na Venoferu tijekom cijelog ispitivanja u odnosu na skupinu koja je primala peroralno željezo ($p < 0,01$ na 5. i 14. dan i $p < 0,05$ na 40. dan).

Trudnoća

U randomiziranom, otvorenom ispitivanju 90 žena u trećem tromjesečju trudnoće i sideropeničnom anemijom ($\text{Hb} 8 \text{ do } 10,5 \text{ g/dl}$ i serumski feritin $< 13 \mu\text{g/l}$) bilo je randomizirano u skupinu koja je primala Venofer ($n=45$) ili u skupinu koja je primala peroralni polimaltozni kompleks željeza ($n=45$). Ukupna doza željeza izračunata za svaku bolesnicu pojedinačno u obliku Venofera bila je primijenjena u vremenu od 5 dana s najvećom jednokratnom dozom od 200 mg danom kao infuzija, i najvećom dnevnom dozom od 400 mg željeza. Skupina koja je primala peroralno željezo uzimala je tablete od 100 mg željeza triput na dan do porođaja. Promjena vrijednosti hemoglobina u odnosu na početnu bila je značajno veća u skupini na Venoferu u usporedbi sa skupinom koja je primala peroralno željezo na dan 28 te na porođaju ($p < 0,01$). Pri porođaju ciljnu vrijednost hemoglobina dosegle su 43 bolesnice (95,6%) u skupini koja je primala Venofer i 28 bolesnica (62,2%) koje su primale peroralno željezo ($p < 0,001$). Vrijednosti serumskog feritina značajno su se povećale s vremenom i u skupini koja je primala Venofer ($p < 0,05$) i u onoj koja je primala peroralno željezo ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Ferokinetika željezove saharoze označene s Fe^{59} i Fe^{52} procijenjena je u 6 bolesnika s anemijom i kroničnim zatajenjem bubrega. U prvih 6 do 8 sati Fe^{52} su preuzela jetra, slezena i koštana srž. Smatra se da pohrana radioaktivnosti u slezenu bogatu makrofazima služi kao primjer pohrane željeza koja se događa u retikuloendotelnom sustavu.

Nakon jednokratne doze intravenske injekcije željeza od 100 mg željezove saharoze u zdravih dobrovoljaca, dosegnute su najviše ukupne koncentracije željeza u serumu 10 minuta poslije injekcije i imale su prosječnu koncentraciju od 538 $\mu\text{mol/l}$. Volumen distribucije u središnjem odjeljku dobro je odgovarao volumenu plazme (približno 3 litre).

Biotransformacija

Nakon injekcije, saharoza se uvelike odvaja, a polinuklearni kompleks željeza uglavnom preuzima retikuloendotelni sustav jetre, slezene i koštane srži. Četiri tjedna nakon primjene, iskorištenost željeza u crvenim krvnim stanicama bila je u rasponu od 59 do 97%.

Eliminacija

Prosječna molekulska masa kompleksa željezove saharoze iznosi približno 43 kDa, što je dovoljno velika masa da spriječi eliminaciju putem bubrega. Eliminacija željeza putem bubrega u prva 4 sata nakon injekcije Venofera u dozi od 100 mg željeza čini manje od 5% doze. Nakon 24 sata, ukupna koncentracija željeza u serumu snižava se na vrijednost željeza prije injiciranja, a oko 75% primijenjene doze saharoze izluči se putem bubrega.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

voda za injekcije
natrijev hidroksid (za prilagodbu pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6. Ako se miješa s drugim otopinama ili lijekovima, može nastati talog i/ili su moguće interakcije. Kompatibilnost s drugim spremnicima osim od stakla, polietilena i PVC nije poznata.

6.3 Rok valjanosti

Valjanost lijeka u originalnom pakiranju
3 godine

Valjanost lijeka nakon prvog otvaranja spremnika
S mikrobiološkoga stajališta, lijek treba odmah uporabiti.

Valjanost lijeka nakon razrjeđivanja sterilnom 0,9%-tnom m/V otopinom natrijeva klorida (NaCl)
S mikrobiološkoga stajališta, lijek se mora uporabiti odmah nakon razrjeđivanja.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Ne zamrzavati. Čuvati u originalnom pakiranju.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja ili prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ml otopine u staklenoj (tip I) ampuli, 5 ampula u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije uporabe, ampule treba vizualno pregledati ima li taloga ili oštećenja. Uporabite samoampule koje ne sadrže talog i u kojima je homogena otopina.

Venofler se ne smije miješati s drugim lijekovima osim sa sterilnom 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida za razrjeđivanje. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 4.2.

Razrijeđena otopina mora biti smeđe boje i bistra.

Svaka ampula Venoflera namijenjena je samo za jednokratnu uporabu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-398921872

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. lipnja 1998.

Datum posljednje obnove: 29. prosinca 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

13.12.2021.