

Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АГЕНЦИЯ ЗА ЗАЩИТА НА ЗДРАВНОТА	
№ 4926	15.08.03
672/15.07.03	

1. Наименование на лекарствения продукт

Венофер (Venofer)

2. Качествен и количествен състав

Всяка ампула от 5 ml, съдържа 20 mg/ml iron като iron sucrose (Saccharated iron oxide) съответстващи на 100mg iron на ампула.

3. Лекарствена форма

Разтвор за инжектиране.

Venofer е тъмно кафяв, непрозрачен разтвор за инфузия със pH 10.5 – 11.0 и осмоларитет 1250 mOsmol/l.

4. Клинични данни

4.1. Показания

Venofer е показан за лечение на желязен дефицит когато:

- е налице клинична нужда от бързо желязозаместване,
- при пациенти които не толерират перорален желязен прием, или не са подходящи за перорална желязотерапия,
- при активни възпалителни заболявания на гастроинтестиналния тракт, където пероралните желязни продукти са неефективни.

4.2. Дозировка и начин на приложение

4.2.1. Приложение

Venofer трябва да се прилага само като капкова венозна инфузия, бавно инжектиране или чрез директно инжектиране във венозния крайник на диализатора. Препаратът не е подходящ за интрамускулна употреба, както и за болус инжектиране (TDI), където цялата доза необходимо желязо, заместващо тоталния желязен дефицит на пациента се прилага посредством единична инфузия.

Преди първоначалното приложение на първата лечебна доза Venofer, е необходимо на пациента да се даде пробна доза. В случай на проява на алергични реакции или непоносимост, терапията трябва веднага да се спре.



Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

Инфузия: За предпочитане е Venofer да се прилага посредством бавна инфузия (с цел намаляване риска от хипотензивни реакции и паравенозно инжектиране). 1 ml Venofer (20 mg iron), трябва да се разтваря максимално в 20 ml 0.9% р-р на NaCl незабавно преди инфузия (респективно 5 ml в максимално 100 ml 0.9% р-р на NaCl или 25 ml в максимално 500 ml, 0.9% р-р на NaCl). Разтварянето трябва да се извърши непосредствено преди инфузията, и разтворът да се влива по следната схема: 100 ml в продължение най-малко на 15 мин.; 200 ml в продължение най-малко на 30 мин.; 300 ml в продължение най-малко на 1ч. и 30 мин.; 400 ml в продължение най-малко на 2ч. и 30 мин.; 500 ml в продължение най-малко на 3ч. и 30 мин. За инжектирането на максималната приемлива единична доза от 7 мг желязо на килограм човешко тегло, е нужен инфузионен период от поне 3 часа и половина, независимо от общата доза.

Преди първоначалното приложение на терапевтичната доза при нови пациенти, първите 20 mg желязо при възрастни и деца с телесно тегло над 14 kg и половината от дневната доза (1.5mg iron/kg) при деца с телесно тегло под 14 kg, трябва да бъдат приложени за не по-малко от 15 минути като тест доза. Ако не се появят нежелани лекарствени реакции, останалата част от разтвора може да бъде приложена с препоръчителната скорост на инфузия.

Интравенозно инжектиране: Venofer може да се прилага неразреден, посредством бавно интравенозно инжектиране при (*нормална*) препоръчителна скорост от 1 ml Venofer (20 mg iron) на минута [5 ml Venofer (100mg iron) за не по-малко от 5 минути]. Не повече от 10ml Venofer (200 mg iron) могат да бъдат инжектирани еднократно.

Преди първоначалното приложение на терапевтичната доза при нови пациенти, като тест доза първите 1 ml Venofer (20 mg iron) при възрастни и деца с телесно тегло над 14 kg и половината от дневната доза (1.5mg iron/kg) при деца с телесно тегло под 14 kg, трябва да бъдат приложени за не по-малко от 1 - 2 минути. Ако не се появят нежелани лекарствени реакции, след изчакване в продължение на 15 минути, останалата част от разтвора може да бъде приложена с препоръчителната скорост на инжектиране. След инжектиране, ръката на пациента се изпъва.

Инжектиране в диализатора: Venofer може да се прилага посредством директно инжектиране във венозния крайник на диализатора при същите условия, както при интравенозно инжектиране.

4.2.2. Дозировка

Изчисляване на дозировката:

Дозировката, индивидуално пригодена според тоталният желязен дефицит, се изчислява с помощта на следната формула:



Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

Тотален железен дефицит [mg] = телесно тегло [kg] x (желано ниво на Hb - фактическо ниво на Hb) [g/l] x 0.24* + депо желязо [mg]

Телесно тегло до 35 kg: желано ниво на Hb = 130 g/l, респ. депо желязо = 15 mg/kg телесно тегло

Телесно тегло над 35 kg: желано ниво на Hb = 150 g/l, респ. депо желязо = 500 mg

* Фактор 0.24 = 0.0034 x 0.07 x 1000 (съдържание на желязо в хемоглобина ≅ 0.34% / обем кръв ≅ 7% от телесното тегло / Фактор 1000 ≅ превръщане от g в mg)

Общото количество Venofer, необходим за приложение (ml) =

Общият железен дефицит в (mg)
20 mg/ml

(Една ампула Venofer съответства на 5 ml)

Телесно Тегло [kg]	Общ брой ампули Venofer, необходими за приложение:			
	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,	11,	10	9
40	13,	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	



Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

85	23.5	20.5	17	14
90	24.5	21.5	18	14.5

Ако общата необходима доза надвишава максимално разрешената дневна доза, необходимо е приложението на лекарствения продукт да се раздели. Ако след 1 до 2 седмици не се наблюдава отговор на хематологичните параметри, поставената диагноза трябва да се преразгледа.

Изчисляване на дозировката за вторично възстановяване на желязо при кръвозагуба и поддържане на автоложно кръвопреливане:

Количеството Venofer, необходимо с цел компенсиране недостига на желязо, се изчислява с помощта на следните формули:

- *В случай, че е известно количеството изгубена кръв:* Прилагането на 200 mg i.v. желязо (= 10 ml Venofer) се изразява в увеличение на хемоглобина, еквивалентно на 1 единица кръв (= 400 ml при 150 g/l съдържание Hb).

Количество желязо за възстановяване [mg] = брой изгубени кръвни единици x 200 или

Необходимо количество Venofer (ml) = брой изгубени кръвни единици x 10

- *В случай на понижено ниво на хемоглобин:* Използва се предходната формула, като се отбележи, че не е необходимо възстановяване и на депо желязото.

Количество желязо за възстановяване [mg] = телесно тегло [kg] x 0.24 x (желано ниво на Hb - фактически Hb) [g/l]

Напр.: телесно тегло 60 kg, Hb недостиг = 10 g/l \Rightarrow количество желязо за възстановяване \cong 150 mg \Rightarrow необходимото количество Venofer е 7.5 ml.

Обичайна дозировка

Възрастни и старческа възраст:

5 до 10 ml Venofer (100 до 200 mg iron) един до три пъти седмично в зависимост от нивото на хемоглобина.

Деца

Данните за приложение при деца са във фаза на проучвания. Ако клиничното състояние го изисква, препоръчително е да не се надвишава 0.15 ml Venofer (3 mg iron) на kg телесно тегло / дневно, веднъж до три пъти седмично в зависимост от нивото на хемоглобина.

Максимално поносими дневни дози:

Възрастни и старческа възраст:

Инжекционно: 10ml Venofer (200 mg iron) инжектирани за не по-малко от 10 мин.



Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

Инфузионно: ако клиничната ситуация го изисква, единичната доза може да се увеличи до 500 mg. Максималната единична доза е 7 mg iron / kg телесно тегло веднъж седмично, но не превишаващо 500 mg iron. Времето за инфузия и съотношението на разреждане виж в раздел 4.2.1.

С по-високи дози се свързва и по-голямата честота на нежелани лекарствени реакции (в частност хипотензия), които могат да бъдат и по-тежки. Ето защо времето за инфузия посочено в раздел 4.2.1., трябва да бъде стриктно спазвано, дори и в случаи, когато пациента не получава максималната поносима единична доза.

4.3. Противопоказания

Употребата на Venofer е противопоказана при следните случаи:

- анемия, която не е причинена от недостиг на желязо,
- претоварване с желязо или нарушения при усвояването на желязото,
- известна свръхчувствителност към Venofer или към някои от помощните съставки,
- първият триместър на бременността.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Venofer трябва да се прилага когато индикациите са потвърдени от общоприетите изследвания (серумен феритин или хемоглобин, хематокрит, серумно желязо, ЖСК, брой на еритроцитите, MCV, MCH, MCHC).

Парентерално приложените желязосъдържащи лекарствени продукти, могат да причинят алергични или анафилактоидни реакции, които е възможно да бъдат с летален изход. В случай на слаба алергична реакция, е необходимо приложение на антихистамини; в случай на тежка анафилактоидна реакция е необходимо незабавно приложение на адреналин. При прилагането на Venofer, трябва да има условия за кардио-пулмонарна реанимация.

Пациенти с анамнеза за бронхиална астма, екзема, други атопични алергии или алергични реакции към други парентерални продукти съдържащи желязо и пациенти с нисък желязосвързващ капацитет (ЖСК) и/или недостиг на фолиева киселина, Venofer трябва да се прилага с повишено внимание поради риск от проява на алергична реакция. При проучване бе доказано че, при ограничен брой пациенти чувствителни към iron dextran, Venofer може да бъде прилаган без усложнения.

Venofer трябва да се прилага внимателно при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Venofer трябва да бъде прилаган с повишено внимание при пациенти с остра или хронична инфекция, които имат наднормени нива на феритин, тъй като парентерално приложеното желязо може да повлияе неблагоприятно бактериална или вирусна инфекция.

Възможна е поява на хипотензивни реакции в случаи, когато инжектирането се прилага твърде бързо.



Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

Паравенозното изтичане трябва да бъде избегнато, защото изтичането на Venofer на мястото на инжектиране може да доведе до тъканна некроза и тъмно оцветяване на кожата. В случай на нежелано паравенозно изтичане следната процедура може да помогне: с цел ускоряване елиминацията на желязо и доколкото е възможно прекратяване на по-нататъшно разпространение, третирай мястото на убождане локално с хепаринов гел или унгвент. Нанасяй гелът или унгвентът леко. Не масажирай.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Както всички парентерални лекарствени продукти с желязо, така и Venofer не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти съдържащи желязо, предназначени за перорален прием, тъй като се наблюдава намалена абсорбция на желязото при перорално приложение. Ето защо, перорален прием на желязо може да започне едва 5 дни след прилагане на последната инжекция Venofer.

4.6. Бременност и кърмене

Данните от наблюдения върху ограничен брой лекувани с Venofer бременни, показват липса на нежелани лекарствени реакции свързани с iron sucrose, върху бременността или фетуса/новороденото. Към настоящия момент няма други важни епидемиологични данни. Проучвания върху животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното / феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Въпреки това предписването на бременни жени трябва да се извършва с повишено внимание.

Неметаболизираният iron sucrose не преминава в майчиното мляко. Поради това Venofer не представлява опасност за кърмачето.

4.7. Влияние върху способността за шофиране и работа с машини

Доказано е, че лекарственият продукт е безопасен и е малко вероятно да окаже влияние върху способността при шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите наблюдавани нежелани лекарствени реакции от Venofer при клинични проучвания са преходен извратен вкус, хипотензия, треска и треперене, реакции на мястото на инжектиране и гадене, срещащи се при 0.5 до 1.5% от пациентите. Несериозни анафилактоидни реакции се срещат рядко.

Изобщо, анафилактоидните реакции са потенциално най-сериозните нежелани реакции (виж "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

В клинични проучвания, следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани във временна взаимовръзка с приложението на Venofer (най-малко вероятна причинна взаимовръзка:



Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

Смущения в Нервната система

Чести (повече от 1% и по-малко от 10%): преходен извратен вкус (по-специално метален вкус).

Редки (повече от 0.1% и по-малко от 1%): главоболие, виене на свят.

Много редки (повече от 0.01% и по-малко от 0.1%): парестезии.

Кардио-васкуларни смущения

Редки: хипотензия и колапс; тахикардия и палпитации.

Распираторни, гръдни и медиастинални смущения

Редки: бронхоспазъм, затруднено дишане.

Гастроинтестинални смущения

Редки: гадене; повръщане; болки в корема; диария.

Смущения в кожната и подкожната тъкан

Редки: сърбеж; уртикария; обрив, екзантема, еритема.

Смущения в мускулоскелетната, съединителната тъкан и костите

Редки: болки в мускулите, миалгия.

Общи смущения и смущения на мястото на приложението

Редки: треска, треперене, зачервяване; болки в гърдите и напрегнатост. Смущения на местото на инжектиране като повърхностен флебит, загаряване, подуване.

Много редки: анафилактоидни реакции (много рядко включва болки в ставите); периферни отоци; умора, астения; физическо неразположение.

Още повече, от спонтанни съобщения за следните нежелани реакции бяха наблюдавани:

Изолирани случаи: нарушения в съзнанието, чувство за замаяност, обърканост; ангио-едема; оток на ставите.

4.9. Предозиране

Приемът на превишена доза може да причини остро претоварване с желязо и то се проявява под формата на хемосидероза.

Предозирането трябва да се лекува със симптоматични средства и при необходимост с хелатори на желязото.

5. Фармакологични свойства

Многоядрените сърцевини от железен (III) хидроокис са повърхностно свързани от голям брой нековалентно свързани молекули захароза, в резултат на което



Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

образува общ молекулен комплекс, с приблизителна молекулна маса 43 kDa. Той е достатъчно голям, за да възпрепятства бъбречната елиминация. Полученият комплекс е устойчив и не излъчва йонно желязо при физиологични условия. Желязото в многоядрените сърцевини се свързва в подобна структура както при случаите на физиологично възникващ феритин.

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакокинетиката на Venofer маркиран с радиоактивен ^{59}Fe и ^{52}Fe , бе оценена при 6 пациента с анемия и хронична бъбречна недостатъчност. Плазменият клирънс на ^{52}Fe беше в рамките на 60 - 100 минути. ^{52}Fe се разпределя в черният дроб, слезката и костният мозък. Две до четири седмици след приложението, максималната утилизация в червените кръвни клетки или ^{59}Fe бе в рамките на 68 до 97%.

5.2. Фармакокинетични свойства

Желязо-сукрозата е изследвана след интравенозно инжектиране у здрави доброволци с единична доза, съдържаща 100 mg желязо. Максималните нива желязо, достигащи 538 $\mu\text{mol/l}$, се постигат 10 мин. след инжектиране. Обемът на разпределение на централния компартимент отговаря на обема серум (около 3 l).

Количеството желязо, което се инжектира, бързо се елиминира от серума и неговият краен полуживот е около 6 часа. Обемът на разпределение при равновесни концентрации е около 8 l, което показва ниското разпределение на желязо в телесните течности. Във връзка с по-ниската стабилност на iron sucrose, в сравнение с трансферина бе наблюдавано конкурентно преминаване на желязото към трансферина. Това отговаря на транспорт на желязото с приблизително 31 mg iron / 24h.

Бъбречната елиминация на желязото, наблюдаваща се през първите 4 часа след инжекцията, отговаря на по-малко от 5% от тоталния клирънс. След 24 часа серумните нива на желязо спадат до нивата на желязо преди приема и около 75% от дозата на захарозата се екскретира.

5.3. Препклинични данни за безопасност

Предклиничните данни показват липса на определена опасност, базирани на традиционните проучвания на повторна токсичност, генотоксичност и токсичност при размножаването на животни.

6. Фармацевтични данни

6.1. Помощни вещества:

Water for injection, Sodium hydroxide

6.2. Несъвместимости

Venofer трябва да се смесва единствено с 0.9% разтвор на натриев хлорид. Да не се добавят други разтворители и/или терапевтични агенти, поради опасността



Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

преципитация или взаимодействия. Не са известни съвместимости с други опаковки освен тези от стъкло, полиетилен и PVC.

6.3. Срок на годност

Срок на годност на продукта пакетирани за продажба:

3 години.

Срок на годност след първо отваряне на опаковката:

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се приложи незабавно.

Срок на годност след разреждане с 0.9% разтвор на NaCl:

Химичната и физичната стабилност на разтвора бе определен за 12 часа при температура до 25°C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се приложи незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение на разтвореното количество Venofer са отговорност на лекаря и не трябва да превишават 3 часа при температура до 25°C, дори и ако разтварянето е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4. Специални указания за съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка. Да се съхранява на температура до 25°C.
Да не се замразява.

6.5. Характер и съдържание на контейнера

Съклени ампули тип I по 5 мл.

6.6. Инструкции за употреба

Необходимо е преди употреба ампулите да бъдат внимателно проверени за наличие на седименти и повреди. Да се използват само тези ампули, които са без седимент.

Виж също така 6.3 – срок на годност.

Опаковка:

Ампули от 5 мл. (100 мг желязо) по 5 в опаковка.

7. Притежател на разрешението за употреба

Vifor (International) Inc.
Rechenstrasse 37,
9001 St. Gallen
Switzerland



Current valid Bulgarian Summary of Product Characteristics (SPC) of Venofer which has been approved by the Bulgarian authorities on January 08, 2002.

8. Регистрационен номер

9600110 / 23.05.1996г.

9. Дата на първо разрешение за употреба (в България)

23.05.1996г.

10. Дата на частична ревизия на текста

22.06.2001

