

**Summary of Product Characteristics****Vifor (International) Inc.**

## Regulatory Affairs

Document No: SPC-YA533/BG/E04	<b>ВЕНОФЕР</b>	Medical Department signed                      date
Page 1/10    Valid from: signed		Research & Development signed                      date
Based on document: SPC-YA533/SED/E11 08.06.2006		Int. Product Management signed                      date
Replaces document: SPC-YA533/BG/E03 06.11.03		Regulatory Affairs signed                      date
Distribution:		Quality Assurance signed                      date

**1. Име на лекарствения продукт:**

Венофер (Venofer), 100 mg, разтвор за инжектиране.

**2. Качествен и количествен състав:**

Всяка 5 ml ампула Venofer съдържа 100 mg iron под формата на iron sucrose [iron(III)-hydroxide sucrose complex], което съответства на 20 mg iron на ml.

За помощните вещества вж. 6.1.

**3. Лекарствена форма**

Разтвор за инжектиране.

Venofer е тъмнокафяв, непрозрачен воден разтвор

<b>МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО</b>	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15317/22-12-06	
206/07-11-06	<i>[Signature]</i>

**4. Клинични данни****4.1. Терапевтични показания**

Venofer е показан за лечение на желязен дефицит при следните индикации:

- 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

Venofer трябва да се прилага само когато показанията се потвърждават от съответните изследвания (напр. Hb, серумен феритин, серумно желязо).



## 4.2. Дозировка и начин на приложение

### 4.2.1. Приложение

Venofer трябва да се прилага единствено по интравенозен път. Това може да става с бавно интравенозно инжектиране или интравенозна капкова инфузия. Venofer не трябва да се използва за интрамускулна инжекция.

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.

### Интравенозна капкова инфузия

Venofer трябва да се разтваря само в стерилен 0.9% m/V разтвор на NaCl:

- 100 mg iron (5 ml Venofer) в максимум 100 ml стерилен 0.9% m/V разтвор на NaCl
- 500 mg iron (25 ml Venofer) в максимум 500 ml стерилен 0.9% m/V разтвор на NaCl

За да се гарантира стабилност, разтвори, разредени до по-ниска концентрация на Venofer, не са допустими.

Като инфузия, максималната толерирана единична дневна доза, давана не повече от веднъж седмично:

- Пациенти над 70 kg: 500 mg iron (25 ml Venofer) най-малко за 3 ½ часа
- Пациенти с тегло 70 kg и по-малко: 7 mg iron / kg телесно тегло най-малко за 3 ½ часа

Разреждането трябва да става непосредствено преди инфузията и разтворът трябва да се прилага по следния начин:

- 100 mg iron ( 5 ml Venofer) най-малко за 15 минути
- 200 mg iron (10 ml Venofer) най-малко за 30 минути
- 300 mg iron (15 ml Venofer) най-малко за 1 ½ часа
- 400 mg iron (20 ml Venofer) най-малко за 2 ½ часа

Преди първоначалното приложение на терапевтичната доза при нови пациенти, първите 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 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.



Quality Assurance:  
signed \_\_\_\_\_  
date \_\_\_\_\_

SPC-YA533/BG/E04

Page .../...

Venofer

Vifor (International) Inc.

**Интравенозно инжектиране**

Venofer може да се прилага неразтворен посредством бавно интравенозно инжектиране както следва:

- 100 mg iron (5 ml Venofer) най-малко за 5 минути
- 200 mg iron (10 ml Venofer) най-малко за 10 минути

Преди прилагане на терапевтичната доза на нов пациент в продължение на 1 до 2 минути трябва да се инжектира пробна доза от 1 ml Venofer (20 mg iron) на възрастни и на деца с телесно тегло над 14 kg и половината дневна доза (1.5 mg iron/kg) при деца с телесно тегло под 14 kg. Ако през периода на изчакване от 15 минути не възникнат нежелани реакции, останалата част от инжекцията може да се приложи с препоръчаната скорост.

**Инжектиране в диализатора**

Venofer може да се прилага по време на хемодиализа посредством директно инжектиране във веносния крайник на диализатора при същите условия, както при интравенозно инжектиране.

**4.2.2. Дозировка****Изчисляване на дозировката:**

Общата кумулативна доза Venofer, еквивалентна на общия железен дефицит (mg), се определя в зависимост от нивото на хемоглобина и от телесното тегло. Дозировката, индивидуално пригодена според тоталният железен дефицит, се изчислява с помощта на следната формула:

**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 =  $0.0034 \times 0.07 \times 1000$  съдържание на желязо в хемоглобина  $\cong$  0.34%  
обем кръв  $\cong$  7% от телесното тегло  
превръщане от g/l в mg/l  $\cong$  Фактор 1000

Общото количество Venofer, необходим за приложение (ml) =

Общият железен дефицит в [mg]



Quality Assurance:	signed	date

SPC-YA533/BG/E04

Page .../...

Venofer

Vifor (International) Inc.

Телесно Тегло [kg]	Общ брой ампули Venofer, необходими за приложение (Една ампула Venofer съответства на 5 ml)			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
5	1.5	1.5	1.5	1
10	3	3	2.5	2
15	5	4.5	3.5	3
20	6.5	5.5	5	4
25	8	7	6	5.5
30	9.5	8.5	7.5	6.5
35	12.5	11.5	10	9
40	13.5	12	11	9.5
45	15	13	11.5	10
50	16	14	12	10.5
55	17	15	13	11
60	18	16	13.5	11.5
65	19	16.5	14.5	12
70	20	17.5	15	12.5
75	21	18.5	16	13
80	22.5	19.5	16.5	13.5
85	23.5	20.5	17	14
90	24.5	21.5	18	14.5

За да преобразувате Hb (mM) в Hb (g/l), умножете по 16.1145.

В случай че общата необходима доза надвишава максималната позволена единична доза, приложението трябва да се раздели, вж. точка 4.2.1. Приложение.

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

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

В случай, че е известно количеството изгубена кръв:



Quality Assurance:  
signed date

SPC-YA533/BG/E04

Page .../...

Venofer

Vifor (International) Inc.

Прилагането на 200 mg i.v. iron (= 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 ⇒ количество желязо за възстановяване ≅ 150 mg  
⇒ 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:

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

### Максимална толерирана доза

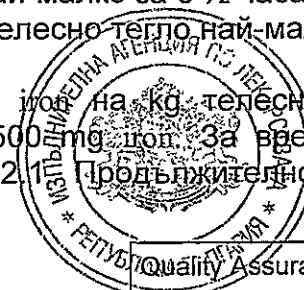
Като инжекция, максималната толерирана дневна доза, приложена не повече от три пъти седмично:

- 200 mg iron (10 ml Venofer) инжектирано най-малко за 10 минути.

Като инфузия, максималната толерирана дневна доза, приложена не повече от веднъж седмично:

- Пациенти над 70 kg : 500 mg iron (25 ml Venofer) най-малко за 3 ½ часа
- Пациенти с тегло 70 kg и по-малко: 7 mg iron / kg телесно тегло най-малко за 3 ½ часа

Максималната толерирана единична доза е 7 mg iron на kg телесно тегло, приложена веднъж седмично, но ненадвишаваща 500 mg iron. За времето на прилагане и степента на разреждане вж. точка 4.2.1. Продължителността на



Quality Assurance:

signed

date

инфузията, дадена в точка 4.2.1, трябва да се спазва стриктно, дори ако пациентът не получава максималната толерирана 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

Парентерално приложените желязни препарати може да причинят алергични или анафилактични реакции, които може да са потенциално фатални. Затова, трябва да се предвиди антиалергичното лечение с установените кардио-пулмонарни процедури за реанимация.

При пациенти с анамнеза за астма, екзема, други атопични алергии или алергични реакции към други парентерални желязни препарати, Venofer трябва да се прилага внимателно, тъй като при тях има особено риск от алергична реакция. В клинично проучване обаче бе показано, че ограничен брой пациенти с чувствителност към желязен декстран, че Venofer може да се прилага без усложнения.

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

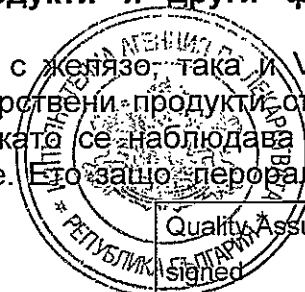
Venofer трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с остра или хронична инфекция, които имат наднормени нива на феритин, тъй като парентерално приложеното желязо може да повлияе неблагоприятно бактериална или вирусна инфекция.

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

Трябва да се избягва паравенозно изтичане, тъй като изтичането на Venofer на мястото на инжекцията може да причини болка, възпаление, некроза на тъканта и придобиване на кафяв цвят на кожата.

#### 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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



Quality Assurance:

signed

date

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, върху бременността или върху здравето на фетуса/новороденото. Към настоящия момент не са провеждани добре контролирани проучвания при бременни жени. Проучвания върху животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на бременността, ембрионалното / феталното развитие, раждането или постнаталното развитие.

Въпреки това, оценката риск / полза е необходима.

Неметаболизираният Venofer не преминава в майчиното мляко. Към настоящия момент не са провеждани добре контролирани проучвания. Проучвания върху животни не показват директни или индиректни вредни ефекти върху кърмачето.

#### 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Venofer да оказва 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 анафилактикоидни реакции се срещат рядко.

Изобщо, анафилактикоидните реакции са потенциално най-сериозните нежелани реакции (виж "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба" раздел 4.4.).

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

##### **Смущения в нервната система**

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

*Нечести (повече от или равно на 0.1% и по-малко от 1%):* главоболие, виене на свят.

*Редки (повече от или равно на 0.01% и по-малко от 0.1%):* парестезии.

##### **Кардио-васкуларни смущения**

*Нечести:* хипотензия и колапс; тахикардия и палпитации



Quality Assurance:

signature

date

**Респираторни, гръдни и медиастинални смущения**

*Нечести:* бронхоспазъм, затруднено дишане.

**Гастроинтестинални смущения**

*Нечести:* гадене; повръщане; болки в корема; диария.

**Смущения в кожата и подкожната тъкан**

*Нечести:* сърбеж; уртикария; обрив, екзантема, еритема.

**Смущения в мускулно-скелетната, съединителната тъкан и костите**

*Нечести:* болки в мускулите, миалгия.

**Общи смущения и смущения на мястото на приложението**

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

*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, хиперхидроза, болки в гърба.

**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 при необходимост с хелатори на желязото.

**5. Фармакологични свойства**

Многоядрените сърцевини от железен (III) хидроокис са повърхностно обградени от голям брой нековалентно свързани молекули захароза, в резултат на което са 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  $^{59}\text{Fe}$  и  $^{52}\text{Fe}$ , бе оценена при 6 пациента с анемия и хронична бъбречна недостатъчност. Плазменият клирънс на  $^{52}\text{Fe}$  беше в рамките на 60 - 100 минути.  $^{52}\text{Fe}$  се разпределя в черният



Quality Assurance:  
signed date



дроб, слезката и костният мозък. Две до четири седмици след приложението, максималната утилизация в червените кръвни клетки на  $^{59}\text{Fe}$  бе в рамките на 68 до 97%.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

След интравенозно инжектиране на здрави доброволци с единична доза, съдържаща 100 mg iron, 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 iron, 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 / 24 ч.

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. Предклинични 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% m/V стерилен разтвор на NaCl. Да не се добавят други разтворители и терапевтични агенти, поради опасност от преципитация и/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.



Quality Assurance:

Signed

date

SPC-YA533/BG/E04

Page .../...

Venofer

Vifor (International) Inc.

Срок на годност след разреждане с 0.9% m/V стерилен разтвор на NaCl:

От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се приложи незабавно след разтваряне с 0.9% m/V стерилен разтвор на NaCl.

#### 6.4. Специални указания за съхранение

Да се съхранява в оригинална опаковка. Да се съхранява на температура до 25<sup>0</sup>C.  
Да не се замразява.

#### 6.5. Данни за опаковката

5 ml разтвор в една ампула (стъкло тип I) в опаковки по 5.

#### 6.6. Указания за употреба и изхвърляне

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 и с хомогенен разтвор.

Разтворът трябва да е на вид кафяв и бистър.

Виж също така 6.3 – срок на годност.

#### 6.7 Опаковка

Ампули от 5 ml ( 100 mg iron) по 5 в опаковка.

#### 7. Притежател на разрешението за употреба

Vifor (International) Inc.

Rechenstrasse 37

9001 St. Gallen

Switzerland

#### 8. Регистрационен номер в България

N20020040

#### 9. Дата на първо разрешение за употреба

1996-05-23

#### 10. Последна ревизия на текста

2006-09-23



Quality Assurance:

signed

date