

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Venofer 100 mg fer/5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă (un flacon/o fiolă) conțin fer 100 mg sub formă de complex hidroxid de fer (III)-sucroză 2700 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Venofer este indicat pentru tratamentul deficitului de fer, având următoarele indicații:

- Când este necesar un aport rapid de fer
- La pacienți care nu pot tolera tratamentul oral cu fer sau care nu sunt complianți la tratament
- Când medicamentele orale pe bază de fer sunt ineficace (de exemplu, în boli inflamatorii intestinale active)

Venofer trebuie administrat numai atunci când indicația este confirmată prin investigații corespunzătoare.

4.2 Doze și mod de administrare

Monitorizați cu atenție pacienții pentru semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate în timpul și după fiecare administrare de Venofer.

Venofer trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate facilități complete de resuscitare. Pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare administrare de Venofer (vezi punctul 4.4).

Venofer trebuie administrat exclusiv intravenos în perfuzie, injecție lentă sau direct în linia venoasă a dializorului și nu se poate utiliza intramuscular sau pentru perfuzarea dozei totale (PDT), atunci când doza totală necesară de fer, reprezentând deficitul total de fer al pacientului, este administrată într-o singură perfuzie.

Perfuzie

Este de preferat ca Venofer să fie administrat în perfuzie (pentru a reduce riscul apariției episoadelor de hipotensiune arterială și al administrării paravenoase) în diluție de 20 mg fer (1 ml Venofer) în maximum 20 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v [100 mg fer (5 ml Venofer) în maximum 100 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v până la 500 mg fer (25 ml Venofer) în maximum 500 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% m/v]. Diluția trebuie efectuată imediat înaintea administrării perfuziei, iar soluția trebuie administrată astfel: 100 mg fer în cel puțin 15 minute; 200 mg fer în cel puțin 30 minute; 300 mg fer în cel puțin 1 ½ oră; 400 mg fer în cel puțin 2 ½ ore și 500 mg fer în cel puțin 3 ½ ore. Pentru administrarea dozei unice maxime tolerate de 7 mg fer/kg, trebuie respectat timpul de perfuzare de cel puțin 3 ½ ore, independent de doza totală.

Injecție intravenoasă

Venofer poate fi administrat și nediluat în injecție intravenoasă lentă la viteza recomandată (*normală*) de 20 mg fer (1 ml Venofer) pe minut [100 mg fer (5 ml Venofer) în cel puțin 5 minute]. La o administrare, pot fi administrate injectabil maximum 200 mg fer (10 ml *Venofer*). După administrare, pacientul trebuie să își țină brațul întins.

Administrare injectabilă în dializor

Venofer poate fi administrat direct în linia venoasă a dializorului, în condiții similare celor pentru injecția intravenoasă.

Calculul dozei

Doza cumulativă de Venofer, echivalentă cu deficitul total de fer (mg), este determinată în funcție de valoarea hemoglobinei (Hb) și greutatea corporală (GC). Doza de Venofer trebuie calculată în mod individual, pentru fiecare pacient, în funcție de deficitul total de fer calculat după formula Ganzoni, de exemplu:

$$\text{Deficit total de fer [mg]} = \text{GC [kg]} \times (\text{Hb țintă} - \text{Hb actuală}) \text{ [g/dl]} \times 2,4^* + \text{depozitul de fer [mg]}$$

GC sub 35 kg: Hb țintă = 13 g/dl și depozitul de fer = 15 mg/kg GC

GC de 35 kg și peste: Hb țintă = 15 g/dl și depozitul de fer = 500 mg

* Factorul 2,4 = 0,0034 (conținutul în fer al Hb = 0,34%) x 0,07 (volumul sanguin = 7% din GC) x 1000 (conversie de la [g] la [mg]) x 10

$$\text{Cantitate totală de Venofer care trebuie administrată (în ml)} = \frac{\text{Deficit total de fer [mg]}}{20 \text{ mg fer/ml}}$$

GC	Numărul total de flacoane/fiole <i>Venofer</i> care trebuie administrate: (1 flacon/1 fiolă de <i>Venofer</i> corespunde la 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
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
-------	------	------	----	------

* GC sub 35 kg: Hb țintă = 13 g/dl
 GC de 35 kg și peste: Hb țintă = 15 g/dl

Pentru a converti Hb (mM) în Hb (g/dl), înmulțiți prima valoare cu 1,6.

Dacă doza totală necesară depășește doza unică maximă admisă, administrarea trebuie divizată.

Calculul dozei în cazul substituției cu fer după pierderi de sânge și pentru susținerea donațiilor autologe de sânge

Doza de Venofer necesară pentru a compensa deficitul de fer poate fi calculată conform următoarelor formule:

În cazul în care se cunoaște cantitatea de sânge pierdută: administrarea a 200 mg fer intravenos (10 ml Venofer) determină o creștere a valorii hemoglobinei aproximativ echivalentă cu 1 unitate de sânge (400 ml cu Hb 15 g/dl).

Cantitatea de fer de substituit (mg) = numărul unităților de sânge pierdute x 200 sau

Volumul de Venofer necesar (ml) = numărul unităților de sânge pierdute x 10

În cazul în care valoarea Hb este mai mică decât cea vizată: formula presupune că depozitul de fer nu trebuie refăcut.

Cantitatea de fer de substituit (mg) = GC[kg] x 2,4 x (Hb țintă – Hb actuală) [g/dl]

Exemplu: Pentru GC = 60 kg și scădere de Hb = 1 g/dl $\Rightarrow \cong 150$ mg fer de substituit
 $\Rightarrow 7,5$ ml Venofer necesar

Pentru doza unică și săptămânală maximă recomandată, vezi „Doze normale” și „Doza unică și săptămânală maximă tolerată”.

Doze uzuale

Adulți și vârstnici

5-10 ml Venofer (100–200 mg fer) de 1–3 ori pe săptămână în funcție de valoarea hemoglobinei.

Pentru timpul de administrare și raportul de diluție, vezi „Mod de administrare”.

Copii și adolescenți

La copii, în cadrul studiilor clinice, sunt disponibile date limitate. Dacă există stări clinice în care este necesară administrarea de fer, se recomandă să nu se depășească 0,15 ml Venofer/kg (3 mg fer/kg), de maxim 3 ori pe săptămână.

Pentru timpul de administrare și raportul de diluție, vezi „Mod de administrare”.

Doza unică și săptămânală maximă tolerate.

Adulți

Administrare injectabilă: doza maximă tolerată pe zi, administrată de maxim 3 ori pe săptămână.

- 10 ml Venofer (200 mg fer) administrat sub formă injectabilă, timp de cel puțin 10 minute

Administrare în perfuzie: doza maximă tolerată pe zi, administrată de nu mai mult de o dată pe săptămână:

- Pacienți cu greutatea corporală peste 70 kg: 500 mg fer (25 ml de Venofer), timp de cel puțin 3 ½ ore
- Pacienți cu greutatea corporală de 70 kg și sub: 7 mg fer/kg greutate corporală, timp de cel puțin 3

½ ore

Timpul de perfuzare indicați la „Mod de administrare” trebuie strict respectați, chiar dacă pacientului nu i se administrează doza unică maximă tolerată.

Mod de administrare

Venofer trebuie administrat numai pe cale intravenoasă. Aceasta se poate realiza prin perfuzie cu picătura, injecție lentă sau direct în linia venoasă a aparatului de dializă.

Perfuzie intravenoasă cu picătura

Venofer trebuie diluat numai în soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v (NaCl). Diluția trebuie efectuată imediat înaintea administrării perfuziei, iar soluția trebuie administrată după cum urmează:

Doză de Venofer (mg de fer)	Doză de Venofer (ml de Venofer)	Volum de diluție maxim pentru soluția sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v	Timp de perfuzare minim
100 mg	5 ml	100 ml	15 minute
200 mg	10 ml	200 ml	30 minute
300 mg	15 ml	300 ml	1,5 ore
400 mg	20 ml	400 ml	2,5 ore
500 mg	25 ml	500 ml	3,5 ore

Injecție intravenoasă

Venofer poate fi administrat prin injecție intravenoasă lentă, cu o rată de 1 ml de soluție nediluată pe minut și fără a depăși 10 ml (200 mg fer) per injecție.

Injecție în linia venoasă a aparatului de dializă

Venofer poate fi administrat în timpul ședinței de hemodializă, direct în linia venoasă a aparatului de dializă, în aceleași condiții ca și injecția intravenoasă.

4.3 Contraindicații

Utilizarea *Venofer* este contraindicată în următoarele cazuri:

- Hipersensibilitate la substanța activă, la Venofer sau la oricare dintre excipienții săi enumerați la punctul 6.1.,
- Hipersensibilitate gravă cunoscută la alte medicamente cu fier administrate parenteral
- Anemie de alte cauze decât deficiența de fer;
- Dovezi de supraîncărcare cu fier sau tulburări ereditare în utilizarea ferului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Medicamentele cu fier administrate parenteral pot determina reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice/anafilactice potențial letale. Reacții de hipersensibilitate au fost raportate, de asemenea după doze de complecși parenterali cu fier, de exemplu ferul sucrozat, administrate anterior fără evenimente. Cu toate acestea, în cadrul mai multor studii efectuate la pacienți care aveau antecedente de reacții de hipersensibilitate la fer dextran sau gluconat feric, s-a arătat că Venofer este bine tolerat. Pentru hipersensibilitate gravă cunoscută la alte produse cu fier administrate parenteral, vezi pct. 4.3.

Riscul apariției reacții de hipersensibilitate este ridicat la pacienții cu alergii cunoscute, inclusiv alergii medicamentoase, inclusiv pacienți cu antecedente de astm sever, eczeme sau alte alergii atopice.

Există, de asemenea, un risc crescut de reacții de hipersensibilitate la complecși parenterali cu fier la pacienți

cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu, lupus eritematos sistemic sau poliartrită reumatoidă).

Venofer trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate facilități complete de resuscitare. Fiecare pacient trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare injecție cu Venofer. Dacă în timpul administrării apar reacții de hipersensibilitate sau semne de intoleranță, tratamentul trebuie oprit imediat. Trebuie să fie disponibile facilități pentru resuscitare cardiorespiratorie și echipament pentru tratarea reacțiilor anafilactice/anafilactoide acute, inclusiv soluție de adrenalină 1:1000 injectabilă. Dacă este cazul, trebuie administrat un tratament suplimentar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi.

La pacienții cu disfuncție hepatică, ferul parenteral trebuie administrat numai după evaluarea atentă a raportului risc-beneficiu. Administrarea parenterală de fer trebuie evitată la pacienții cu disfuncție hepatică la care supraîncărcarea cu fer este un factor precipitant. Monitorizarea atentă a stării ferului este recomandată pentru a evita supraîncărcarea cu fer.

Ferul parenteral trebuie utilizat cu precauție în caz de infecție acută sau cronică. Se recomandă ca administrarea Venofer să fie oprită la pacienții cu bacteriemie. La pacienții cu infecție cronică, trebuie să se efectueze o evaluare a raportului risc-beneficiu.

Trebuie acordată o atenție specială pentru a evita administrarea paravenoasă, deoarece difuzarea Venofer paravenos poate produce durere, inflamație, abces aseptice și colorarea în brun a tegumentelor.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Ca orice preparat de fer administrat pe cale parenterală, se recomandă ca Venofer să nu fie administrat concomitent cu medicamente cu conținut de fer administrate pe cale orală, deoarece absorbția ferului administrat oral poate fi scăzută.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea ferului sucrozat la femeile gravide în primul trimestru de sarcină sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Conform unui număr moderat de date (între 300-1000 de rezultate obținute din sarcini) privind utilizarea Venofer la femeile gravide în al doilea și al treilea trimestru de sarcină nu s-au evidențiat motive de îngrijorare privind siguranța mamei sau nou-născutului.

Este necesară o evaluare atentă a raportului risc-beneficiu înainte de utilizarea în timpul sarcinii, iar Venofer nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este în mod clar necesar (vezi pct. 4.4).

Anemia prin deficit de fer apărută în primul trimestru de sarcină poate fi tratată, în multe cazuri, prin tratament oral cu fer. Tratamentul cu Venofer trebuie să se limiteze la trimestrele al doilea și al treilea dacă se consideră că beneficiul depășește riscul potențial, atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Există informații insuficiente cu privire la excreția ferului în laptele uman după administrarea intravenoasă a ferului sucrozat. În cadrul unui studiu clinic, unui număr de 10 mame cu deficit de fer, dar sănătoase clinic, care alăptau, li s-au administrat 100 mg de fer sub formă de fer sucrozat. La patru zile după tratament, conținutul de fer al laptelui matern nu a crescut și nu s-a înregistrat nicio diferență față de grupul de control (n=5). Nu se poate exclude expunerea nou-născuților/sugarilor la ferul derivat din Venofer prin intermediul laptelui matern; prin urmare, trebuie să se evalueze raportul risc-beneficiu.

Fertilitatea

Nu s-au observat efecte ale tratamentului cu fer sucrozat asupra fertilității, performanțelor de împerechere și dezvoltării embrionare precoce la șobolani.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este puțin probabil ca Venofer să influențeze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, dacă după administrarea Venofer apar simptome precum amețeli, confuzie sau dezorientare, pacienții afectați nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje până la ameliorarea simptomelor.

4.8 Reacții adverse

Cea mai frecventă reacție adversă la medicament raportată în studiile clinice cu Venofer a fost disgeuzia, care a apărut cu o frecvență de 4,5 evenimente per 100 de subiecți. Cele mai importante reacții adverse grave la medicament asociate cu Venofer sunt reacțiile de hipersensibilitate, care au apărut cu o frecvență de 0,25 evenimente per 100 de subiecți în studiile clinice.

Reacțiile adverse la medicament raportate după administrarea Venofer la 4064 subiecți în studiile clinice, precum și cele raportate după punerea pe piață, sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută ¹⁾
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate		Reacții anafilactoide, angioedem
Tulburări ale sistemului nervos	Disgeuzie	Cefalee, amețeli, parestezie, hipoestezie	Sincopă, somnolență	Nivel scăzut al stării de conștiență, stare confuzională, pierderea conștienței, anxietate, tremor
Tulburări cardiace			Palpitații	Bradicardie, tahicardie
Tulburări vasculare	Hipotensiune arterială, hipertensiune arterială	Flebită, congestia feței		Colaps circulator, tromboflebită
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Dispnee		Bronhospasm
Tulburări renale și ale căilor urinare			Cromaturie	
Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături, durere abdominală, diaree, constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Prurit, erupție cutanată		Urticarie, eritem
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Spasme musculare, mialgie, artralgie, durere la nivelul extremităților, durere de spate		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul injectării/perfuzării ²⁾	Frisoane, astenie, fatigabilitate, edem periferic, durere	Durere toracică, hiperhidroză, pirexie	Transpirații reci, stare de rău, paloare

Aparate, sisteme și organe	Frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută ¹⁾
Investigații diagnostice		Creștere a alanin aminotransferazei, creștere a aspartat aminotransferazei, creștere a gamma-glutamilttransferazei, creștere a feritinei serice	Creștere a lactat dehidrogenazei sanguine	

¹⁾ Raportări spontane provenite din utilizarea după punerea pe piață

²⁾ Cele mai frecvent raportate sunt: durere, extravazare, iritație, reacție, modificări de culoare, hematom, prurit la locul de injecție/perfuzare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul poate determina supraîncărcare cu fer care se poate manifesta ca hemosideroză. Supradozajul trebuie tratat, după cum consideră necesar medicul curant, cu un chelator de fer sau conform practicii medicale standard.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Preparate antianemice, fer, preparate parenterale, codul ATC: B03AC02.

Mecanism de acțiune

Ferul sucrozat, ingredientul activ din Venofer, este alcătuit dintr-un centru polinuclear de hidroxid de fer(III), înconjurat de un număr mare de molecule de sucroză legate necovalent. Complexul are o masă moleculară medie ponderală (MM) de aproximativ 43 kDa. Centrul polinuclear de fer are o structură similară cu cea a centrului feritinei, proteina fiziologică de depozitare a ferului. Complexul este conceput pentru a furniza, într-o manieră controlată, fer utilizabil pentru proteinele de transport și depozitare a ferului în organism (adică, transferina și, respectiv, feritina).

După administrarea intravenoasă, centrul polinuclear de fer din complex este preluat preponderent de sistemul reticuloendotelial din ficat, splină și măduva osoasă. Într-o a doua etapă, ferul este utilizat pentru sinteza Hb, mioglobinei și altor enzime care conțin fer sau este depozitat în principal în ficat sub formă de feritină.

Eficacitate și siguranță clinică

Nefrologie

Boală renală cronică dependentă de dializă

Studiul LU98001 a fost un studiu prospectiv, deschis, cu un singur grup de tratament, conceput pentru a investiga eficacitatea și siguranța Venofer la pacienții hemodializați cu anemie prin deficit de fer (concentrație Hb > 8 și $< 11,0$ g/dl, TSAT $< 20\%$ și feritină serică < 300 $\mu\text{g/l}$), cărora li se administra terapie rHuEPO. În total, 77 de pacienți [44 (57%) bărbați; vârstă medie 62,5 ani (interval: 24-85 ani)] au

participat la studiu și au primit 100 mg de fer sub formă de Venofer administrat prin linia de dializă, timp de până la 10 ședințe pe parcursul a 3 până la 4 săptămâni. O doză totală medie de 983,1 ± 105,63 mg de fer sub formă de Venofer a fost administrată pe parcursul unui număr mediu de 9,8 ± 1,06 ședințe de dializă. S-a obținut o valoare Hb ≥11 g/dl la 39/45 (87%; CI 95% 76,5, 96,9) de pacienți evaluabili. Rezultate similare au fost observate și la populația cu intenție de tratament (ITT), 60/77 (78%; CI 95% 68,5, 87,3). La finalul tratamentului cu Venofer, creșterea maximă observată a feritinei serice a fost de la 83,6 ± 11,69 μg/l la 360,3 ± 36,81 μg/l (n=41). Creșterea maximă a TSAT, de la 17,1 ± 1,5% la 27,6 ± 2,7% (n=41) a fost observată la vizita de urmărire la 5 săptămâni.

Boală renală cronică independentă de dializă

Studiul 1VENO3027 a fost un studiu deschis, randomizat, conceput pentru a compara Venofer și sulfatul feros oral la pacienții adulți cu insuficiență renală și anemie prin deficit de fer (Hb ≤11,0 g/dl, feritină serică ≤300 μg/l și TSAT ≤25%), cărora li se administra sau nu terapie rHuEPO. Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra 1000 mg de fer sub formă de Venofer (perfuzie cu 500 mg, administrată în decurs de 3,5 până la 4 ore în Zilele 0 și 14, sau injecții cu 200 mg, administrate în decurs de 2 până la 5 minute în 5 momente de timp diferite în intervalul dintre Ziua 0 și Ziua 14) sau sulfat feros oral 325 mg (65 mg fer), de 3 ori pe zi timp de 56 de zile. În total, 91 de pacienți au fost incluși în fiecare grup de tratament. O proporție mai mare, semnificativă din punct de vedere statistic, de pacienți din grupul cu Venofer (35/79; 44,3%), comparativ cu grupul cu fer oral (23/82; 28,0%) a manifestat o creștere a valorii Hb ≥1,0 g/dl în timpul studiului (p=0,0344). Răspunsul clinic (definit drept creșterea Hb ≥1,0 g/dl și creșterea feritinei serice ≥160 μg/l) a fost mai frecvent observat la pacienții tratați cu Venofer (31/79; 39,2%), comparativ cu cei tratați cu fer oral (1/82; 1,2%); p<0,0001.

Gastroenterologie

Un studiu randomizat, controlat a comparat Venofer cu ferul oral la 91 de pacienți cu sindrom de intestin iritabil și anemie (Hb <11,5 g/dl). Pacienții au fost randomizați pentru a li se administra fie comprimate de sulfat feros oral 200 mg de două ori pe zi (n=46), fie Venofer (n=45), administrat sub formă de doză i.v. unică de 200 mg de fer, o dată pe săptămână sau din două în două săptămâni, timp de 20 de săptămâni. 43 de pacienți din grupul cu Venofer au finalizat studiul, comparativ cu 35 de pacienți din grupul cu fer oral (p=0,0009). La sfârșitul tratamentului, 66% dintre pacienții din grupul cu Venofer au manifestat o creștere a Hb ≥2,0 g/dl, comparativ cu 47% în grupul cu fer oral (p=0,07). În grupul cu fer oral, 41% dintre pacienți prezentau anemie la sfârșitul studiului, comparativ cu 16% în grupul cu Venofer (p=0,007). 42% dintre pacienții din grupul cu Venofer au obținut valoarea Hb de referință (15 g/dl la bărbați și 13 g/dl la femei), comparativ cu 22% în grupul cu fer oral (p=0,04).

Post-partum

Un studiu prospectiv, randomizat, controlat, efectuat la 43 de femei cu anemie post-partum prin deficit de fer (Hb <9 g/dl și feritină serică <15 μg/l la 24-48 ore după naștere), a comparat 2 x 200 mg de fer sub formă de Venofer, administrat în Zilele 2 și 4 (n=22), cu 200 mg de fer oral sub formă de sulfat feric, administrat de două ori pe zi timp de 6 săptămâni (n=21). S-au observat niveluri Hb semnificativ mai ridicate în grupul cu Venofer, comparativ cu grupul cu fer oral în Zilele 5 și 14 (p <0,01). Creșterea medie a Hb în Ziua 5 față de valoarea inițială a fost de 2,5 g/dl în grupul cu Venofer și de 0,7 g/dl în grupul cu fer oral. În Ziua 40 nu au existat diferențe semnificative ale nivelurilor Hb între grupurile de tratament. S-a înregistrat o creștere semnificativă a feritinei serice în grupul cu Venofer în Ziua 5, iar feritina serică s-a menținut în mod semnificativ mai ridicată în grupul cu Venofer, comparativ cu grupul cu fer oral pe parcursul întregului studiu (p<0,01 în Zilele 5 și 14 și p<0,05 în Ziua 40).

Sarcina

Într-un studiu randomizat, deschis, 90 de femei aflate în al treilea trimestru de sarcină, cu anemie prin deficit de fer (Hb 8 până la 10,5 g/dl și feritină serică <13 μg/l) au fost randomizate pentru a li se administra Venofer (n=45) sau un complex oral de fer polimaltoză (n=45). Doza totală calculată în mod individual de fer sub formă de Venofer a fost administrată în decurs de 5 zile, cu o doză unică maximă de 200 mg administrată sub formă de perfuzie și o doză zilnică maximă de 400 mg fer. Grupului cu fer oral i s-au administrat 100 mg de fer sub formă de comprimate, de trei ori pe zi, până la naștere. Modificarea Hb față de valoarea inițială a fost în mod semnificativ mai ridicată în grupul cu Venofer, comparativ cu

grupul cu fer oral în ziua 28 și la naștere ($p < 0,01$). La naștere, numărul de paciente care au atins valoarea Hb țintă a fost de 43 (95,6%) și 28 (62,2%) în grupul cu Venofer și, respectiv, în grupul cu fer oral ($p < 0,001$). Valorile feritinei serice au crescut semnificativ în timp atât în grupul cu Venofer ($p < 0,05$), cât și în grupul cu fer oral ($p < 0,05$).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Ferocinetica ferului sucrozat etichetat cu ^{52}Fe și ^{59}Fe a fost evaluată la 6 pacienți cu anemie și insuficiență renală cronică. În primele 6–8 ore, ^{52}Fe a fost preluat de ficat, splină și măduva osoasă. Asimilarea radioactivă de către splina bogată în macrofage este considerată reprezentativă pentru asimilarea reticuloendotelială a ferului.

După injecția intravenoasă cu o doză unică de fer sucrozat cu 100 mg de fer administrată voluntarilor sănătoși, concentrațiile serice totale maxime ale ferului au fost atinse la 10 minute după injecție și s-a înregistrat o concentrație medie de 538 $\mu\text{mol/l}$. Volumul de distribuție al compartimentului central a corespuns corect cu volumul plasmei (aproximativ 3 litri).

Metabolizare

După injecție, sucroza se disociază în mare parte și centrul polinuclear de fer este preluat în principal de sistemul reticuloendotelial al ficatului, splinei și măduvei osoase. La 4 săptămâni după administrare, utilizarea ferului în celulele roșii varia între 59 și 97%.

Eliminare

Complexul de fer sucrozat are o masă moleculară medie ponderală (MM) de aproximativ 43 kDa, care este suficient de mare pentru a preveni eliminarea renală. Eliminarea renală a ferului, care apare în primele 4 ore după injecția cu o doză de Venofer cu 100 mg de fer, corespunde cu mai puțin de 5% din doză. După 24 de ore, concentrația serică totală a ferului s-a redus la nivelul dinaintea dozei. Eliminarea renală a sucrozei a fost de aproximativ 75% din doza administrată.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Apă pentru preparate injectabile.
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Există posibilitatea formării de precipitate și/sau a interacțiunilor în cazul în care este amestecat cu alte soluții sau medicamente. Nu se cunoaște compatibilitatea cu alte recipiente în afara sticlei, polietilenei și PVC.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate

3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a recipientului

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat.

Perioada de valabilitate după diluare cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/V (NaCl)

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat după diluarea cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/V. Stabilitatea chimică a soluției diluate de Venofer a fost demonstrată pentru o perioadă de 12 ore.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

A se păstra la temperaturi sub 25°C, după diluarea soluției.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare sau prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 5 fiole din sticlă incoloră a câte 5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

Cutie cu 5 flacoane din sticlă incoloră a câte 5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de administrare, fiolele/flacoanele trebuie inspectate vizual în vederea identificării sedimentelor și deteriorărilor. Utilizați-le numai pe acelea fără sedimente și cu soluție omogenă.

Venofer nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția soluției sterile de clorură de sodiu 0,9% m/V pentru diluare. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 4.2.

Soluția diluată trebuie să aibă un aspect brun și să fie limpede.

Fiecare fiolă/flacon de Venofer este numai de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

VIFOR FRANCE

100-101 Terrasse Boieldieu

Tour Franklin La Défense 8, 92042 Paris La Défense Cedex, Franța

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10726/2018/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2018