

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Venofer 20 mg/ml šķīdums injekcijām

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens ml šķīduma satur 20 mg dzelzs (*Ferrum*) (kā dzelzs hidroksīda saharozes komplekss).  
Viena ampula (5 ml) satur 100 mg dzelzs (*Ferrum*) (kā dzelzs hidroksīda saharozes komplekss).

#### Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Venofer viens ml satur 7 mg nātrija, kas ir līdzvērtīgi 0,4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajam.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

### 3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Venofer ir tumši brūns, necaurspīdīgs šķīdums, pH 10,5 – 11,0 un osmolaritāte 1250 mOsmol/l.

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

Venofer ir paredzēts dzelzs deficīta stāvokļu ārstēšanai sekojošu indikāciju gadījumā:

- ja klīniski nepieciešama ātra dzelzs substitūcija,
- pacientiem, kuriem raksturīga perorālas dzelzs preparātu terapijas nepanesība, vai tā nav iespējama,
- ja perorāli lietojamie dzelzs preparāti nav efektīvi (piemēram, akūta iekaisīga zarnu sasilšana).

Venofer drīkst ievadīt tikai tad, ja indikācija apstiprināta attiecīgos izmeklējumos.

#### 4.2. Devas un lietošanas veids

Pacienti katras Venofer ievadīšanas laikā un pēc tam ir rūpīgi jānovēro, vai tiem nerodas paaugstinātas jutības reakciju pazīmes un simptomi.

Venofer jāievada tikai apmācīta medicīniskā personāla, kuram ir zināšanas anafilaktisku reakciju novērtēšanā un ārstēšanā, klātbūtnē telpā, kur ir iespējams nekavējoties nodrošināt atdzīvināšanas pasākumus pilnā apjomā. Pēc katras Venofer ievadīšanas pacients jānovēro vismaz 30 minūtes, vai nerodas nelabvēlīgas blakusparādības (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### Devas

Venofer kumulatīvā deva jāaprēķina katram pacientam atsevišķi, to nedrīkst pārsniegt.

Devu aprēķināšana

Kopējo kumulatīvo Venofer devu, kas atbilst kopējam dzelzs deficītam (mg), nosaka pēc hemoglobīna līmeņa (Hb) un ķermeņa masas (ĶM). Venofer deva jāaprēķina katram pacientam atsevišķi atbilstoši kopējam dzelzs deficītam, ko aprēķina pēc Ganzoni formulas (piemērs dots tālāk).

**Kopējais dzelzs deficīts [mg] = ĶM [kg] x (sasniedzamais Hb līmenis - faktiskais Hb līmenis) [g/dl] x 0,24\* + dzelzs uzkrājums [mg]**

ĶM līdz 35 kg:           sasniedzamais Hb = 13 g/dl un dzelzs uzkrājums = 15 mg/kg ĶM

ĶM 35 kg un vairāk:    sasniedzamais Hb = 15 g/dl un dzelzs uzkrājums = 500 mg

\* Koeficients 2,4 = 0,0034 (dzelzs saturs Hb = 0,34%) x 0,07 (asiņu tilpums = 7% ĶM) x 1000 (pārrēķinot no [g] uz [mg]) x 10

Kopējais dzelzs deficīts [mg]

Kopējais ievadāmais Venofer daudzums (ml)

20 mg dzelzs/ml

=

Kopējais ievadāmais Venofer daudzums (ml) atbilstoši ķermeņa masai, faktiskais Hb līmenis un saasniedzamais Hb līmenis\*

ĶM	Kopējais ievadīšanai nepieciešamais ampulu skaits (1 Venofer ampula atbilst 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

\* ĶM līdz 35 kg:           sasniedzamais Hb = 13 g/dl

ĶM 35 kg un vairāk:    sasniedzamais Hb = 15 g/dl

Lai Hb (mM) pārveidotu par Hb (g/dl), pirmais lielums jāreizina ar 1,6.

Ja kopējā nepieciešamā deva pārsniedz maksimālo atļauto reizes devu, deva jāievada dalīti.

Ja 1–2 nedēļu laikā pēc terapijas nenovēro hematoloģisko rādītāju uzlabošanos, jāpārskata sākotnējā diagnoze.

Kopējā dzelzs substitūcijas aprēķināšana asins zuduma un autologās asins nodošanas gadījumā

Nepieciešamo Venofer devu dzelzs deficīta kompensēšanai var aprēķināt pēc sekojošas formulas:  
ja zaudētais asins daudzums ir zināms: ievadot 200 mg dzelzs (10 ml Venofer), Hb vajadzētu paaugstināties, kas apmēram atbilst 1 vienībai asiņu (400 ml ar Hb = 15 g/dl).

Aizvietojamais dzelzs daudzums [mg] = zaudētā asins daudzuma vienību skaits x 200 mg vai  
Nepieciešamā Venofer daudzums [ml] = zaudētā asins daudzuma vienību skaits x 10 ml

Ja hemoglobīna līmenis ir mazāks par vēlamo: formulā pieņemts, ka nav nepieciešams atjaunot dzelzs uzkrājumu.

Aizvietojamais dzelzs daudzums [mg] =  $\text{KM [kg]} \times 2,4$  (sasniežamais Hb līmenis - faktiskais Hb līmenis) [g/dl].

Piemērs. Ja  $\text{KM} = 60$  kg un Hb samazinājums = 1 g/dl  $\Rightarrow$  jāaizvieto  $\cong$  150 mg dzelzs  
 $\Rightarrow$  nepieciešams 7,5 ml Venofer

Informāciju par maksimālo ieteicamo reizes devu un nedēļas devu skatīt sadaļā „Parastās devas” un „Maksimālā panesamā reizes deva un nedēļas deva”.

Parastās devas

Pieaugušiem

5–10 ml Venofer (100–200 mg dzelzs) ievada 1–3 reizes nedēļā.  
Ievadīšanas ilgumu un atšķaidīšanas proporciju skatīt sadaļā „Lietošanas veids”.

Pediātriskā populācija

Bērniem šie dati ir klīniskās izpētes stadijā, tādēļ to ir vidēji daudz. Klīniskās nepieciešamības gadījumā rekomendē nepārsniegt 0,15 ml Venofer (3 mg dzelzs) uz kg ķermeņa masas ne vairāk par trim reizēm nedēļā.  
Ievadīšanas ilgumu un atšķaidīšanas proporciju skatīt sadaļā „Lietošanas veids”.

Maksimālā panesamā reizes deva un nedēļas deva

Pieaugušiem

Injekcijas veidā maksimālā panesamā dienas deva, ievadot ne vairāk par 3 reizēm nedēļā:

- 10 ml Venofer (200 mg dzelzs) ievada vismaz 10 minūšu laikā.
- Infūzijas veidā maksimālā panesamā dienas deva, ievadot ne vairāk par vienu reizi nedēļā:
- pacienti ar ķermeņa masu virs 70 kg: 500 mg dzelzs (25 ml Venofer) vismaz 3 ½ stundu laikā;
- pacienti ar ķermeņa masu 70 kg un mazāk: 7 mg dzelzs/kg ķermeņa masas vismaz 3 ½ stundu laikā.

Stingri jāievēro sadaļā „Lietošanas veids” noteiktie infūziju ievadīšanas ilgumi, pat ja pacients nesaņem maksimāli panesamo reizes devu.

Lietošanas veids

Venofer jāievada tikai intravenozi: pilienu infūzijas veidā, lēnas injekcijas veidā vai tieši dialīzes iekārtas vēnas caurulītē.

Intravenoza pilienu infūzija

Venofer drīkst atšķaidīt tikai ar sterilu 0,9% (tilp.%) nātrija hlorīda (NaCl) šķīdumu. Atšķaidīšana jāveic tieši pirms infūzijas, un šķīdums jāievada, kā norādīts zemāk.

Venofer deva (mg dzelzs)	Venofer deva (ml Venofer)	Sterila 0,9% (tilp.%) NaCl šķīduma maksimālais atšķaidījuma tilpums	Minimālais infūzijas laiks
100 mg	5 ml	100 ml	15 minūtes
200 mg	10 ml	200 ml	30 minūtes
300 mg	15 ml	300 ml	1,5 stundas
400 mg	20 ml	400 ml	2,5 stundas
500 mg	25 ml	500 ml	3,5 stundas

Stabilitātes apsvērumu dēļ atšķaidīšana līdz zemākai dzelzs koncentrācijai nav pieļaujama.

Intravenoza injekcija

Venofer jāievada lēnas intravenozas injekcijas veidā, ievērojot ātrumu 1 ml neatšķaidīta šķīduma minūtē un nepārsniedzot 10 ml (200 mg dzelzs) injicēšanas reizē.

Injicēšana dialīzes iekārtas vēnas caurulītē

Venofer var ievadīt hemodialīzes sesijas laikā tieši dialīzes iekārtas vēnas caurulītē, ievērojot tos pašus nosacījumus kā intravenozai injekcijai.

**4.3. Kontrindikācijas**

Venofer lietošana kontraindicēta šādos apstākļos:

- paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, Venofer vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām tā palīgvielām,
- zināma paaugstināta jutība pret citiem parenterāli lietotiem dzelzs preparātiem,
- anēmija, kas nav saistīta ar dzelzs deficītu,
- vērojama dzelzs uzkrāšanās vai tā patēriņa iedzimti traucējumi.

**4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Parenterāli ievadīti dzelzs preparāti var izraisīt paaugstinātas jutības reakcijas, tostarp smagas pakāpes un potenciāli letālas anafilaktiskas/anafilaktoīdas reakcijas. Ir saņemti ziņojumi par paaugstinātas jutības reakcijām pēc iepriekš bez komplikācijām parenterāli lietotām kompleksu dzelzs preparātu, tostarp dzelzs saharozes, devām. Ir ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām, kas progresējušas līdz Kounis sindromam (akūtām alerģiskām koronāro artēriju spazmām, kas var izraisīt miokarda infarktu; skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairākos pētījumos pacientiem, kam agrāk bijusi paaugstinātas jutības reakcija pret dzelzs dekstrānu vai dzelzs glikonātu, Venofer bija labi panesams. Informāciju par zināmu paaugstinātu jutību pret citiem parenterāli lietotiem dzelzs preparātiem skatīt 4.3. apakšpunktā.

Paaugstinātas jutības reakciju risks ir lielāks pacientiem ar zināmu alerģiju, ieskaitot alerģiju pret zālēm, tostarp pacientiem, kam ir bijusi smagas pakāpes astma, ekzēma vai citas atopiskas alerģijas. Paaugstinātas jutības reakciju pret parenterāli lietotiem kompleksiem dzelzs preparātiem risks ir lielāks pacientiem ar imūnsistēmas vai iekaisīgām slimībām (piemēram, sistēmisko sarkano vilkēdi, reimatoīdo artrītu).

Venofēr jāievada tikai apmācīta medicīniskā personāla, kuram ir zināšanas anafilaktisku reakciju novērtēšanā un ārstēšanā, klātbūtnē telpā, kur ir iespējams nekavējoties nodrošināt atdzīvināšanas pasākumus pilnā apjomā. Pēc katras Venofēr injekcijas ievadīšanas visi pacienti jānovēro vismaz 30 minūtes, vai nerodas nelabvēlīgas blakusparādības. Ja ievadīšanas laikā rodas paaugstinātas jutības reakcijas vai nepanesības pazīmes, ārstēšana nekavējoties jāpārtrauc. Jānodrošina sirdsdarbības un elpošanas reanimācijas līdzekļu un iekārtu akūtu anafilaktisku/anafilaktoīdu reakciju novēršanai, tostarp injicējama adrenalīna šķīduma attiecībā 1:1000, pieejamība. Attiecīgi jānodrošina papildu ārstēšana ar antihistamīniem un/vai kortikosteroīdiem.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem parenterāli lietojamus dzelzs preparātus drīkst ievadīt tikai pēc rūpīgas riska/ieguvumu attiecības izvērtēšanas. Parenterāli lietojamus dzelzs preparātus nedrīkst ievadīt pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, ja to izraisošais faktors ir dzelzs pārmērīga uzkrāšanās. Lai nepieļautu dzelzs pārmērīgu uzkrāšanos, ieteicams rūpīgi kontrolēt dzelzs stāvokli.

Ja ir akūta vai hroniska infekcija, parenterāli dzelzs jālieto piesardzīgi. Pacientiem ar bakterēmiju Venofēr lietošanu ieteicams pārtraukt. Pacientiem ar hronisku infekciju jāizvērtē riska/ieguvumu attiecība.

Jāizsargājas no paravenozas noplūdes, jo Venofēr noplūde injekcijas vietā var izraisīt sāpes, iekaisumu un ādas iekrāsošanos brūnā krāsā.

#### Nātrijs

Venofēr viens ml satur 7 mg nātrija, kas ir līdzvērtīgi 0,4% no PVO ieteiktās maksimālās 2 g nātrija devas pieaugušajam.

**Commented [BDSS1]:** According to currently approved SmPC (added / corrected on 30-08-2021)

#### 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Tāpat kā citus parenterāli lietojamus dzelzs preparātus, Venofēr nav ieteicams ievadīt vienlaikus ar perorāliem dzelzs preparātiem, jo perorāli ievadāmās dzelzs absorbēcija var samazināties.

#### 4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

##### Grūtniecība

Dati par dzelzs saharozes lietošanu sievietēm grūtniecības pirmajā trimestrī ir ierobežoti vai tādu nav (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu). Vidēji liels daudzums datu (300–1000 grūtniecības iznākumu) par Venofēr lietošanu grūtniecēm otrajā un trešajā trimestrī liecina – bažu par drošumu mātei un jaundzimušajam nav. Pirms lietošanas grūtniecības laikā jāveic rūpīga riska/ieguvuma izvērtēšana, un Venofēr grūtniecības laikā nedrīkst lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dzelzs deficīta anēmiju, kas rodas pirmajā grūtniecības trimestrī, daudzos gadījumos var ārstēt ar perorālu dzelzs lietošanu. Ja tiek uzskatīts, ka Venofēr terapijas ieguvums pārsniedz iespējamo risku gan mātei, gan auglim, ārstēšanu ieteicams veikt otrajā un trešajā trimestrī.

Pēc parenterāli lietojamās dzelzs ievadīšanas var rasties augļa bradikardija. Parasti tā ir pārejoša un rodas kā sekas mātes paaugstinātas jutības reakcijai. Vēl nedzimušais bērns ir rūpīgi jāuzrauga, ja grūtniece intravenozi saņem parenterāli lietojamu dzelzi.

Eksperimentos ar dzīvniekiem nav konstatēta tieša vai netieša nelabvēlīga ietekme uz reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

##### Barošana ar krūti

Informācija par dzelzs izdalīšanos cilvēka pienā pēc dzelzs saharozes intravenozas ievadīšanas ir ierobežota. Vienā klīniskajā pētījumā 10 veselas mātes, kas baroja bērnu ar krūti un kam bija dzelzs deficīts, 100 mg dzelzs saņēma dzelzs saharozes veidā. Četras dienas pēc devas dzelzs saturs pienā nebija paaugstinājies, tas neatšķīrās no kontroles grupas (n = 5). Nevar izslēgt, ka jaundzimušie/zidaiņi varētu saņemt dzelzi, kas no Venofēr izdalījies mātes pienā, tāpēc jāizvērtē riska/ieguvumu attiecība.

Kā liecina preklīniskie dati, nav konstatēta tieša vai netieša nelabvēlīga ietekme uz zīdaini. Žurkām, kuras ārstētas ar dzelzs saharozi, kas iezīmēta ar <sup>59</sup>Fe, zīdīšanas laikā novēroja neliela daudzuma dzelzs izdalīšanos pienā un dzelzs pārvešanu pēcnācējam. Nemetabolizētas dzelzs saharozes nokļūšanas iespēja mātes pienā ir maz ticama.

#### Fertilitāte

Dzelzs saharozes terapijas ietekmi uz fertilitāti, pārošanās spēju un agrīno embrionālo attīstību žurkām nenovēroja.

#### 4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Maz ticams, ka Venofer varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tomēr, ja pēc Venofer lietošanas rodas tādi simptomi kā reibonis, apjukums vai apreibums, šie pacienti nedrīkst vadīt automašīnu vai apkalpot mehānismus, kamēr simptomi nav mazinājušies.

#### 4.8. Nevēlamās blakusparādības

Visbiežāk Venofer klīniskajos pētījumos novērotā nevēlamā blakusparādība bija garšas sajūtas traucējumi, tā bija vērojama 4,5 gadījumos uz katriem 100 pacientiem. Visnozīmīgākās ar Venofer lietošanu saistītās nevēlamās blakusparādības ir paaugstinātas jutības reakcijas, klīniskajos pētījumos tās bija vērojamas 0,25 gadījumos uz katriem 100 pacientiem.

Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pēc Venofer lietošanas 4064 pacientiem klīniskajos pētījumos, kā arī blakusparādības, par kurām ziņots pēc reģistrācijas, norādītas tabulā.

Orgānu sistēmu klase	Bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Retāk ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Reti ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Biežums nav zināms <sup>1)</sup>
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība		Anafilaktoīdas reakcijas, angioedēma
Nervu sistēmas traucējumi	Garšas sajūtas traucējumi	Galvassāpes, reibonis, parestēzija, jušanas traucējumi	Sinkope, miegainība	Nomākta apziņa, apjukums, samaņas zudums, nemiers, trīce
Sirds funkcijas traucējumi			Sirdsklauves	Bradikardija, tahikardija, Kounis sindroms
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipotensija, hipertensija	Pietvīkums, flebīts		Asinsrites kolapss, tromboflebīts
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		Aizdusa		Bronhospazmas
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			Hromatūrija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša	Vemšana, sāpes vēderā, caureja, aizcietējumi		

Orgānu sistēmu klase	Bieži ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Retāk ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Reti ( $\geq 1/10\ 000$ , $< 1/1000$ )	Biežums nav zināms <sup>1)</sup>
Ādas un zemādas audu bojājumi		Nieze, izsitumi		Nātrene, eritēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas, muskuļu sāpes, locītavu sāpes, sāpes ekstremitātēs, muguras sāpes		
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Reakcijas injekcijas/infūzijas vietā <sup>2)</sup>	Drebuļi, astēnija, nogurums, perifēra tūska, sāpes	Sāpes krūtīs, hiperhidroze, drudzis	Auksti sviedri, savārgums, bālums, gripai līdzīga slimība, kuras sākums var variēt no dažām stundām līdz vairākām dienām
Izmeklējumi		Paaugstināts alanīnaminotransferāzes līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes līmenis, paaugstināts gammaglutamiltransferāzes līmenis, paaugstināts seruma feritīna līmenis	Paaugstināts laktātdehidrogenāzes līmenis asinīs	

<sup>1)</sup> Spontānie ziņojumi pēcreģistrācijas periodā

<sup>2)</sup> Visbiežāk ziņotās: sāpes injekcijas/infūzijas vietā, -ekstravazācija, -kairinājums, -reakcija, -plankumi, -hematoma, -nieze.

#### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām Zāļu valsts aģentūrai, Jersikas ielā 15, Rīgā, LV 1003, tīmekļa vietne: [www.zva.gov.lv](http://www.zva.gov.lv).

#### 4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšana var izraisīt dzelzs uzkrāšanos, kas var manifestēties hemosiderozes veidā. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšanu pēc ārstējošā ārsta ieskatiem veic, ievērojot standarta medicīnisko praksi vai ordinējot helātus veidojošus aģentus.

### 5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

#### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, dzelzs, parenterālie preparāti ATĶ kods: B03AC

Darbības mehānisms

Dzelzs saharoze, Venofer aktīvā sastāvdaļa, sastāv no polinukleāra dzelzs(III) hidroksīda kodola, ko virspusēji apņem liels skaits ar nekovalentām saitēm saistītu saharozes molekulu. Šā kompleksa masas vidējā molekulmasa (Mw) ir apmēram 43 kDa. Polinukleārā dzelzs kodola struktūra ir līdzīga fizioloģiski uzkrātā dzelzs proteīna feritīna kodola struktūrai. Komplekss paredzēts, lai kontrolētā veidā ķermenī nodrošinātu dzelzs transporta un uzkrājuma proteīniem (t.i., attiecīgi transferīnam un feritīnam) izmantojamu dzelzi. Pēc intravenozas ievadīšanas polinukleārais dzelzs kodols no kompleksa uzsūcas galvenokārt retikuloendoteliālajā sistēmā aknās, liesā un kaulu smadzenēs. Nākamajā posmā dzelzs tiek izmantota Hb, mioglobīna un citu dzelzi saturošu enzīmu sintēzei vai feritīna veidā uzkrājas galvenokārt aknās.

Klīniskā efektivitāte un drošumsNefroloģija*No dialīzes atkarīga hroniska nieru slimība*

Pētījums LU98001 bija prospektīvs, atklāts vienas grupas pētījums, kurā pētīja Venofer efektivitāti un drošumu hemodialīzes pacientiem ar dzelzs deficīta anēmiju (Hb koncentrācija  $>8$  un  $<11,0$  g/dl, TSAT  $<20\%$  un feritīna līmenis serumā  $<300$  µg/l), kuri saņēma rHuEPO terapiju. Pētījumā piedalījās kopumā 77 pacienti [44 (57%) vīrieši; vidējais vecums 62,5 (diapazons: 24–85 gadi)] un saņēma 100 mg dzelzs Venofer veidā, ko ievadīja pa dialīzes caurulīti līdz 10 sesijās 3–4 nedēļu laikā. Vidējo kopējo dzelzs devu  $983,1 \pm 105,63$  mg Venofer veidā ievadīja vidēji  $9,8 \pm 1,06$  dialīzes sesijās. Hb  $>11$  g/dl sasniedza 39/45 (87%; 95% TI 76,5, 96,9) novērtējamiem pacientiem. Līdzīgus rezultātus novēroja ITT grupā 60/77 (78%; 95% TI 68,5, 87,3). Maksimālo feritīna līmeņa serumā paaugstināšanos no  $83,6 \pm 11,69$  µg/l līdz  $360,3 \pm 36,81$  µg/l ( $n = 41$ ) novēroja ārstēšanas ar Venofer beigās. Maksimālo TSAT pieaugumu no  $17,1 \pm 1,5\%$  līdz  $27,6 \pm 2,7\%$  ( $n = 41$ ) novēroja 5. nedēļas novērošanas vizītē.

*No dialīzes neatkarīga hroniska nieru slimība*

Pētījums IVEN03027 bija atklāts, nejaušināta iedalījuma pētījums, kurā salīdzināja Venofer un perorāla dzelzs sulfāta lietošanu pieaugušajiem, kuriem bija nieru mazspēja un dzelzs deficīta anēmija (Hb  $\leq 11,0$  g/dl, feritīna līmenis serumā  $\leq 300$  µg/l un TSAT  $\leq 25\%$ ) un kuri saņēma vai nesaņēma rHuEPO terapiju. Pacientus nejaušināti iedalīja grupās: 1000 mg dzelzs Venofer veidā (500 mg infūzija 3,5–4 stundu laikā 0. un 14. dienai vai 200 mg injekcija, ko ievadīja 2–5 minūšu laikā 5 dažādos gadījumos no 0. līdz 14. dienai) vai perorāls dzelzs sulfāts 325 mg (65 mg dzelzs) 3 reizes dienā 56 dienas. Pavisam katrā ārstēšanas grupā iekļāva 91 pacientu. Pētījumā statistiski nozīmīgi lielākai daļai pacientu Venofer grupā (35/79; 44,3%), salīdzinot ar perorālās dzelzs grupu (23/82; 28,0%), Hb palielinājās par  $>1,0$  g/dl ( $p = 0,0344$ ). Klīnisku atbildes reakciju (definēta kā Hb pieaugums par  $\geq 1,0$  g/dl un feritīna līmeņa serumā pieaugums par  $\geq 160$  µg/l) biežāk novēroja pacientiem, kas saņēma Venofer (31/79; 39,2%), salīdzinot ar perorāli lietojamo dzelzi (1/82; 1,2%);  $p < 0,0001$ .

Gastroenteroloģija

Nejaušināta iedalījuma kontrolētā pētījumā Venofer salīdzināja ar perorāli lietojamu dzelzi 91 pacientam ar kairinātu zarnu slimību un anēmiju (Hb  $<11,5$  g/dl). Pacientus nejaušināti iedalīja grupās, kurās tie saņēma perorāli lietojamās dzelzs sulfāta 200 mg tabletes divreiz dienā ( $n = 46$ ) vai Venofer ( $n = 45$ ), ko ievadīja intravenozi kā vienu 200 mg dzelzs devu vienreiz nedēļā vai ik pēc divām nedēļām 20 nedēļas. Venofer grupā pētījumu pabeidza četrdesmit trīs pacienti, salīdzinot ar 35 pacientiem perorāli lietojamās dzelzs grupā ( $p = 0,0009$ ). Ārstēšanas beigās 66% pacientu Venofer grupā Hb līmenis bija paaugstinājies par  $\geq 2,0$  g/dl, salīdzinot ar 47% perorāli lietojamās dzelzs grupā ( $p = 0,07$ ). Perorāli lietojamās dzelzs grupā 41% pacientu pētījuma beigās bija anēmija, salīdzinot ar 16% Venofer grupā ( $p = 0,007$ ). 42% pacientu Venofer grupā sasniedza savu Hb atsaucē līmeni (15 g/dl vīriešiem un 13 g/dl sievietēm), salīdzinot ar 22% perorāli lietojamās dzelzs grupā ( $p = 0,04$ ).



Pēc dzemdībām

Prospektīvā, nejaušināta iedalījuma kontrolētā pētījumā 43 sievietēm, kam bija pēcdzemdību dzelzs deficīta anēmija (Hb <9 g/dl un feritīna līmenis serumā <15 µg/l 24–48 stundas pēc dzemdībām), 2 x 200 mg dzelzs Venofer veidā, ko ievadīja 2. un 4. dienā (n = 22), salīdzināja ar 200 mg perorāli lietojamās dzelzs, ko lietoja dzelzs sulfāta veidā divreiz dienā 6 nedēļas (n = 21). Nozīmīgi augstāku Hb līmeni novēroja Venofer grupā, salīdzinot ar perorāli lietojamās dzelzs grupu, 5. un 14. dienā (p <0,01). Vidējais Hb līmeņa pieaugums, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, 5. dienā bija 2,5 g/dl Venofer grupā un 0,7 g/dl – perorāli lietojamās dzelzs grupā. 40. dienā ārstēšanas grupās nebija nozīmīgas Hb līmeņa atšķirības. 5. dienā Venofer grupā feritīna līmenis serumā bija nozīmīgi paaugstinājies, un feritīna līmenis serumā saglabājās nozīmīgi augstāks Venofer grupā visu pētījuma laiku (5. un 14. dienā: p <0,01; 40. dienā: p <0,05), salīdzinot ar perorāli lietojamās dzelzs grupu.

Grūtniecība

Nejaušināta iedalījuma atklātā pētījumā 90 sievietes ar dzelzs deficīta anēmiju (Hb 8–10,5 g/dl un feritīna līmenis serumā <13 µg/l) grūtniecības trešajā trimestrī nejaušināti iedalīja grupās: Venofer (n = 45) vai perorāli lietojams dzelzs polimaltozes komplekss (n = 45). Individuāli aprēķināto kopējo dzelzs devu Venofer veidā ievadīja 5 dienu laikā; maksimālā reizes deva bija 200 mg, ko ievadīja infūzijas veidā, un maksimālā dienas deva bija 400 mg dzelzs. Perorāli lietojamās dzelzs grupa saņēma 100 mg dzelzs tablešu veidā trīsreiz dienā līdz dzemdībām. Hb līmeņa izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, nozīmīgi lielākas bija Venofer grupā 28. dienā un dzemdību laikā (p <0,01), salīdzinot ar perorāli lietojamās dzelzs grupu. Dzemdību laikā Hb mērķa līmenis bija sasniegts 43 pacientēm (95,6%) Venofer grupā un 28 pacientēm (62,2%) perorāli lietojamās dzelzs grupā (p <0,001). Feritīna līmenis serumā laika gaitā nozīmīgi paaugstinājās gan Venofer (p <0,05), gan perorāli lietojamās dzelzs (p <0,05) grupā.

**5.2. Farmakokinētiskās īpašības**Izkliede

Ievadot dzelzs saharozi ar iezīmētu <sup>52</sup>Fe un <sup>59</sup>Fe, dzelzs kinētiku izvērtēja 6 pacientiem ar anēmiju un hronisku nieru mazspēju. Pirmajās 6–8 stundās <sup>52</sup>Fe uzsūcās aknās, liesā un kaulu smadzenēs. Uzskatāms, ka radioaktīvā uzsūkšanās makrofāgus bagātīgi saturošajā liesā raksturo retikuloendoteliālās sistēmas dzelzs uzsūkšanās spēju.

Pēc vienas 100 mg dzelzs saharozes dzelzs devas injicēšanas intravenozi veselīgiem brīvprātīgajiem maksimālā kopējā dzelzs koncentrācija serumā tika sasniegta 10 minūtēs pēc injicēšanas, vidējā koncentrācija bija 538 µmol/l. Pamatpreparāta izklijes tilpums atbilda plazmas tilpumam (aptuveni 3 litri).

Biotransformācija

Pēc injicēšanas saharoze lielā mērā disociējas, un polinukleārais dzelzs kodols uzsūcas galvenokārt aknu, liesas un kaulu smadzeņu retikuloendoteliālajā sistēmā. 4. nedēļā pēc ievadīšanas dzelzs patēriņš eritrocītos bija 59–97%.

Eliminācija

Dzelzs saharozes kompleksa masas vidējā molekulmasa (Mw) ir apmēram 43 kDa, proti, pietiekami liela, lai kavētu elimināciju caur nierēm. Dzelzs renālā eliminācija, ko novēro pirmajās 4 stundās pēc 100 mg dzelzs Venofer devas injekcijas, bija mazāk par 5% no devas. Pēc 24 stundām kopējā dzelzs koncentrācija serumā samazinājās līdz koncentrācijai pirms preparāta ievadīšanas. Saharozes eliminācija caur nierēm bija apmēram 75% no ievadītās devas.

**5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par atkārtotu devu toksicitāti, genotoksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti un attīstību neliecina par īpašu risku cilvēkam.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1. Palīgvielu saraksts

Ūdens injekcijām  
Nātrija hidroksīds (pH līmeņa koriģēšanai)

### 6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās). Sajaucot ar citiem šķīdumiem vai zālēm, iespējama zāļu izgulsnēšanās un/vai mijiedarbība. Nav zināma saderība ar citiem iepakojumu veidiem, kā vien stiklu, polietilēnu un polivinilhlorīdu (PVH).

### 6.3. Uzglabāšanas laiks

Zāļu uzglabāšanas laiks izplatīšanai paredzētā iepakojumā  
3 gadi.

Zāļu uzglabāšanas laiks pēc iepakojuma pirmās atvēršanas  
Vadoties no mikrobioloģiskiem apsvērumiem, preparāts jāizlieto nekavējoties.

Zāļu uzglabāšanas laiks pēc atšķaidīšanas ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu  
Noteikta preparāta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte, to uzglabājot 12 stundas istabas temperatūrā. Tomēr, vadoties no mikrobioloģiskiem apsvērumiem, preparāts pēc atšķaidīšanas jāizlieto nekavējoties. Ja tas tūlīt nav izlietots, gatava šķīduma uzglabāšanas ilgums un apstākļi pirms tā ievadīšanas ir lietotāja atbildība; tā uzglabāšanas ilgums nedrīkst pārsniegt 3 stundas istabas temperatūrā, ja šķīdums pagatavots kontrolētos un validētos aseptiskos apstākļos.

### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C. Nesasaldēt. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc atšķaidīšanas vai pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

I tipa stikla ampulas ar 5 ml šķīduma, kas satur 100 mg dzelzs.  
Iepakojumā 5 ampulas pa 5 ml.

### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms lietošanas ampulas vizuāli jāpārbauda, vai nav nogulsnes vai duļķojums. Lietot tikai ampulas, kurās ir homogēns šķīdums bez nogulsnēm.

Venofēr nedrīkst sajaukt ar citām zālēm, tikai ar sterili 0,9% (tilp.%) nātrija hlorīda šķīdumu atšķaidīšanai. Norādījumus zāļu atšķaidīšanai pirms lietošanas skatīt 4.2. apakšpunktā.

Atšķaidītajam šķīdumam jābūt brūnā krāsā un dzidram.

Katra Venofer ampula paredzēta lietošanai tikai vienu reizi.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Vifor France  
100-101 Terrasse Boieldieu  
Tour Franklin La Défense 8  
92042 Paris La Défense Cedex  
Francija  
Tel. +33 (0)1 41 06 58 90  
Fax +33 (0)1 41 06 58 99

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

98-0243

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 1998.gada 22.aprīlis  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2008.gada 20.jūnijs

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

12/2021