

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Venofer 20 mg de fer / ml, solution injectable ou solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un millilitre de solution contient 20 mg de fer sous forme de fer saccharose (complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose).

Chaque ampoule de 5 ml de Venofer contient 100 mg de fer sous forme de fer saccharose (complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose).

Chaque flacon de 5 ml de Venofer contient 100 mg de fer sous forme de fer saccharose (complexe d'hydroxyde de fer(III)-saccharose).

Excipient à effet notable

Venofer contient jusqu'à 7 mg de sodium par ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou solution à diluer pour perfusion.

Venofer est une solution aqueuse brun foncé, non transparente.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Venofer est indiqué pour le traitement de la carence martiale dans les indications suivantes:

- Lorsque la situation clinique du patient nécessite d'un apport rapide en fer;
- Chez les patients qui ne peuvent pas tolérer un traitement martial par voie orale ou qui ne respectent pas la prescription;
- En cas de maladie inflammatoire de l'intestin, au cours de laquelle les préparations martiales par voie orale sont inefficaces;
- En cas de néphropathie chronique où des préparations de fer oral sont moins efficaces.

Le diagnostic de la carence martiale doit être basé sur des examens biologiques adéquats, (taux d'hémoglobine, de ferritine sérique, de TSAT, de fer sérique, etc.).

(Hb : hémoglobine, TSAT : saturation de la transferrine)

4.2. Posologie et mode d'administration

Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration de Venofer.

Venofer doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Venofer (voir rubrique 4.4).

Posologie

La dose cumulée de Venofer doit être calculée pour chaque patient et ne doit pas être dépassée.

Calcul de la posologie

La dose totale cumulée de Venofer à administrer, correspondant au déficit en fer total (mg), est déterminée par le taux d'hémoglobine (Hb) et le poids corporel. La posologie de Venofer doit être calculée individuellement pour chaque patient en fonction du déficit en fer total, calculé à l'aide de la formule de Ganzoni suivante, par exemple :

Déficit en fer total [mg] = poids corporel [kg] x (Hb cible - Hb réelle) [g/dl] x 2,4* + réserves de fer [mg]

- Pour un poids corporel inférieur à 35 kg : Hb cible = 13 g/dl et réserves de fer = 15 mg/kg poids corporel
- Pour un poids corporel égal ou supérieur à 35 kg : Hb cible = 15 g/dl et réserves de fer = 500 mg

*Facteur 2,4 = 0,0034 (contenu en fer de l'Hb = 0,34 %) x 0,07 (volume sanguin = 7 % du poids corporel) x 1 000 (conversion des [g] en [mg]) x 10

Quantité totale de Venofer à administrer (en ml) ==
$$\frac{\text{Déficit en fer total [mg]}}{20 \text{ mg/ml}}$$

Quantité totale de Venofer (ml) à administrer en fonction du poids corporel, de l'Hb réelle et du taux d'Hb cible* :

Poids corporel	Quantité totale de Venofer (20 mg de fer par ml) à administrer			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
30 kg	47.5 ml	42.5 ml	37.5 ml	32.5 ml
35 kg	62.5 ml	57.5 ml	50 ml	45 ml
40 kg	67.5 ml	60 ml	55 ml	47.5 ml
45 kg	75 ml	65 ml	57.5 ml	50 ml
50 kg	80 ml	70 ml	60 ml	52.5 ml
55 kg	85 ml	75 ml	65 ml	55 ml
60 kg	90 ml	80 ml	67.5 ml	57.5 ml
65 kg	95 ml	82.5 ml	72.5 ml	60 ml
70 kg	100 ml	87.5 ml	75 ml	62.5 ml
75 kg	105 ml	92.5 ml	80 ml	65 ml
80 kg	112.5 ml	97.5 ml	82.5 ml	67.5 ml
85 kg	117.5 ml	102.5 ml	85 ml	70 ml
90 kg	122.5 ml	107.5 ml	90 ml	72.5 ml

* Pour un poids corporel inférieur à 35 kg : Hb cible = 13 g/dl
Pour un poids corporel égal ou supérieur à 35 kg : Hb cible = 15 g/dl

Pour convertir Hb (mM) en Hb (g/dl), multiplier Hb (mM) par 1,6.
Si la dose totale nécessaire est supérieure à la dose unique maximale autorisée, l'administration doit être fractionnée.

Posologie

Adultes

5 à 10 ml de Venofer (100 à 200 mg de fer) 1 à 3 fois par semaine. Pour connaître la durée d'administration et le rapport de dilution, voir « Mode d'administration ».

Population pédiatrique

L'utilisation du Venofer chez l'enfant n'a pas été suffisamment étudiée. C'est pourquoi son administration aux enfants n'est pas recommandée.

Mode d'administration

Venofer ne doit être administré que par voie intraveineuse. Il peut s'agir d'une injection intraveineuse lente, d'une perfusion goutte-à-goutte ou d'une injection effectuée directement dans la ligne veineuse d'un générateur de dialyse.

Perfusion intraveineuse

Venofer ne doit être dilué que dans une solution stérile de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 % m/V (sérum physiologique). La dilution doit être effectuée immédiatement avant la perfusion et la solution devrait être administrée comme suit :

Dose de Venofer (mg de fer)	Dose de Venofer (ml de Venofer)	Volume de dilution maximal de la solution de NaCl stérile à 0,9 % m/V	Durée minimale de perfusion
50 mg	2,5 ml	50 ml	8 minutes
100 mg	5 ml	100 ml	15 minutes
200 mg	10 ml	200 ml	30 minutes

Pour des raisons de stabilité, il n'est pas permis de procéder à des dilutions de concentrations plus faibles de Venofer.

Injection intraveineuse

Venofer peut être administré en injection intraveineuse lente à une vitesse de 1 ml de solution non diluée par minute. Il ne faut jamais dépasser de 10 ml Venofer (200 mg de fer) par injection.

Injection dans la ligne veineuse d'un générateur de dialyse

Venofer peut être administré pendant une séance d'hémodialyse, directement dans la ligne veineuse du générateur de dialyse en reprenant les conditions de l'administration intraveineuse.

4.3. Contre-indications

L'utilisation de Venofer est contre-indiquée dans les conditions suivantes :

- Hypersensibilité à la substance active, à Venofer ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale
- Anémie non provoquée par une carence martiale
- Signes de surcharge en fer ou trouble héréditaire de l'utilisation du fer

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer, y compris de fer-saccharose, par voie parentérale auparavant, sans effet indésirable. Des réactions d'hypersensibilité ayant progressé vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronaire allergique aigu qui peut donner lieu à un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportées. Plusieurs études menées chez des patients ayant des antécédents de réaction d'hypersensibilité au fer

dextran ou au gluconate ferrique ont montré une tolérance satisfaisante de Venofer. Concernant l'hypersensibilité grave connue à d'autres produits à base de fer pour l'administration par voie parentérale, voir la rubrique 4.3.

Le risque de réaction d'hypersensibilité est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (atopique) sévères. Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

Venofer doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration de Venofer. Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté.

La prise en charge d'une réaction anaphylactique/anaphylactoïde implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardio-respiratoire incluant l'adrénaline injectable (1 :1 000). Un traitement par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

Chez les patients insuffisants hépatiques, le fer parentéral ne doit être administré qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. L'administration parentérale de fer doit être évitée chez les patients insuffisants hépatiques lorsque la surcharge martiale est un facteur favorisant, notamment en cas de porphyrie cutanée tardive (PCT). Il est recommandé de surveiller étroitement le bilan du fer afin d'éviter toute surcharge martiale.

Le fer parentéral doit être utilisé avec précaution en cas d'infection aiguë ou chronique. Il est recommandé d'interrompre l'administration de Venofer chez les patients atteints de bactériémie. Chez les patients souffrant d'une infection chronique, une évaluation du rapport bénéfice/risque doit être effectuée.

Éviter absolument toute extravasation car l'écoulement de Venofer en dehors de la veine au point d'injection peut provoquer douleur, inflammation et coloration brune de la peau.

Venofer contient jusqu'à 7 mg de sodium par ml, ce qui équivaut à 0,4 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Comme tous les produits à base de fer pour usage parentéral, Venofer ne doit pas être administré en même temps que des préparations à base de fer par voie orale, étant donné que l'absorption du fer oral est réduite. Dès lors, le traitement par le fer administré par voie orale doit débuter au plus tôt 5 jours après la dernière injection de Venofer.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du fer-saccharose chez la femme enceinte au cours du premier trimestre de grossesse. Les données (303 issues de grossesse) relatives à l'utilisation de Venofer au cours des deuxième et troisième trimestres de grossesse n'ont mis en évidence aucun risque pour la sécurité de la mère ou du nouveau-né.

Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra être effectuée avant toute utilisation de Venofer pendant la grossesse ; celui-ci ne devra être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue (voir rubrique 4.4).

Dans bien des cas, l'anémie par carence martiale durant le premier trimestre de grossesse peut être traitée par une préparation de fer orale. Lorsque le bénéfice d'un traitement par Venofer est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

Une bradycardie fœtale peut survenir après l'administration de préparations parentérales à base de fer. Elle est généralement transitoire et consécutive à une réaction d'hypersensibilité chez la mère. Le fœtus doit faire l'objet d'un suivi attentif pendant l'administration intraveineuse de préparations parentérales à base de fer à une femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3.).

Allaitement

Il existe des données limitées sur l'excrétion du fer dans le lait maternel après l'administration de fer-saccharose par voie intraveineuse. Dans une étude clinique, 10 mères allaitantes, atteintes de carence en fer et par ailleurs en bonne santé, ont reçu 100 mg de fer sous forme de fer-saccharose. Quatre jours après le traitement, la teneur en fer du lait maternel n'avait pas augmenté et aucune différence n'avait été observée par rapport au groupe témoin (n = 5). On ne peut exclure que les nouveau-nés/nourrissons puissent être exposés au fer dérivé de Venofer via le lait maternel. Par conséquent, le rapport bénéfice/risque doit être évalué.

Les données précliniques n'ont pas montré d'effets délétères directs ou indirects sur le nourrisson allaité. Chez les rates en lactation traitées par fer-saccharose marqué au ⁵⁹Fe, une faible sécrétion de fer dans le lait et un faible transfert de fer à la portée ont été observés. Il est peu probable que le fer-saccharose non métabolisé passe dans le lait maternel.

Fertilité

Aucun effet du traitement par saccharose de fer sur la fertilité et la capacité de reproduction n'a été observé chez le rat.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

En cas de vertiges, confusion ou sensation d'ébriété survenant à la suite de l'administration de Venofer, les patients ne doivent pas conduire de véhicule ou utiliser de machine tant que ces symptômes persistent.

4.8. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquemment mentionné dans les études cliniques sur Venofer était la dysgueusie, survenue à un taux de 4,5 événements pour 100 sujets. Les effets indésirables graves les plus importants associés à Venofer sont les réactions d'hypersensibilité, qui sont survenues à un taux de 0,25 événement pour 100 sujets lors des études cliniques. Des réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques ont été signalées uniquement après la mise sur le marché (fréquence estimée : rare). Des décès ont été signalés. Voir rubrique 4.4.

Les effets indésirables notés après l'administration de Venofer chez 4 064 sujets au cours d'études cliniques et ceux qui ont été déclarés dans le cadre de la pharmacovigilance sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence inconnue ¹⁾
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité		Réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques, œdème
Affections du système nerveux	Dysgueusie	Céphalée, sensation vertigineuse, paresthésie, hypoesthésie	Syncope, somnolence	Diminution du niveau de conscience, état confusionnel, perte de conscience, anxiété, tremblement
Affections cardiaques			Palpitations	Bradycardie, tachycardie, syndrome de Kounis
Affections vasculaires	Hypotension, hypertension	Bouffée congestive, phlébite		Collapsus circulatoire, thrombophlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Dyspnée		Bronchospasme
Affections du rein et des voies urinaires			Chromaturie	
Affections gastro-intestinales	Nausées	Vomissement, douleur abdominale, diarrhée, constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit, rash		Urticaire, érythème
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Contractures musculaires, myalgie, arthralgie, extrémités douloureuses, dorsalgie		
Troubles généraux et anomalies au site	Réactions au point d'injection/d'administration ²⁾	Frissons, asthénie, fatigue, œdème périphérique, douleur	Douleur thoracique, hyperhidrose, fièvre	Sueur froide, malaise, pâleur, syndrome grippal ³⁾

Classe de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Fréquence inconnue ¹⁾
d'administration				
Investigations		Alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, élévation de la gamma-glutamyltransférase, ferritine sérique augmentée	Lactico-déshydrogénase sanguine augmentée	

¹⁾ Déclarations spontanées en phase de pharmacovigilance ; fréquence estimée : rare.

²⁾ Les effets secondaires les plus fréquents sont les suivants : douleur au point d'injection/de perfusion, extravasation, irritation, réaction, décoloration, hématome, prurit.

³⁾ Peut apparaître quelques heures à plusieurs jours après l'injection.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUSSEL	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
-------------------------------------	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue du Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail : crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé

Division de la Pharmacie et des Médicaments

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél. : (+352) 2478 5592

E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

4.9. Surdosage

Un surdosage peut causer une surcharge en fer qui peut se manifester sous forme d'hémosidérose. Un surdosage doit être traité par un chélateur du fer ou selon la pratique médicale, comme le médecin traitant l'estime nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : préparation antianémique, fer, préparation parentérale, code ATC: B03AC

Mécanisme d'action

Le fer saccharose, la substance active du Venofer, est composé d'un noyau polynucléaire d'hydroxyde ferrique(III) entouré d'un grand nombre de molécules de saccharose liées de manière non covalente. Ce complexe a un poids moléculaire moyen (MW) d'environ 43 kDa. Le noyau de fer polynucléaire possède une structure semblable à celle du noyau de la ferritine, protéine de stockage du fer physiologique. Ce complexe vise à fournir, de manière contrôlée, du fer utilisable pour les protéines de transport et de stockage du fer dans l'organisme (à savoir respectivement la transferrine et la ferritine).

Après une administration par voie intraveineuse, le noyau de fer polynucléaire du complexe est en grande partie absorbé par le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Dans un second temps, le fer est utilisé dans la synthèse de l'hémoglobine, de la myoglobine et d'autres enzymes contenant du fer, ou stocké principalement dans le foie sous forme de ferritine.

Innocuité et efficacité clinique

Insuffisance rénale chronique

L'étude LU98001 est une étude à un seul bras visant à déterminer l'efficacité et la sécurité de 100 mg de fer sous forme de Venofer administré sur 10 séances maximum réparties sur 3-4 semaines chez des patients hémodialysés atteints d'anémie par carence en fer ($Hb > 8$ et $< 11,0$ g/dL, $TSAT < 20$ % et ferritine sérique ≤ 300 μ g/L) qui recevaient un traitement par EPO recombinante humaine. Un taux d'Hb ≥ 11 g/dL a été obtenu chez 60 des 77 patients. L'augmentation moyenne de la ferritine sérique et de la saturation de la transferrine (TSAT) a été significative entre le début et la fin du traitement (jour 24), tout comme lors des visites de suivi à 2 et 5 semaines.

L'étude 1VEN03027 est une étude randomisée comparant le Venofer (1 000 mg en doses fractionnées sur 14 jours) au sulfate ferrique oral (325 mg 3 fois par jour pendant 56 jours) chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés ($Hb \leq 11,0$ g/dL, ferritine sérique ≤ 300 μ g/L et $TSAT \leq 25$ %), avec ou sans EPO recombinante humaine. Une réponse clinique (définie comme une augmentation des taux d'Hb $\geq 1,0$ g/dL et de ferritine sérique ≥ 160 μ g/L) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par Venofer (31/79 ; 39,2 %) que par fer oral (1/82 ; 1,2 %) ; $p < 0,0001$.

Maladie entérique inflammatoire

Une étude randomisée et contrôlée a comparé le Venofer (une seule dose de 200 mg de fer par voie intraveineuse une fois par semaine ou toutes les deux semaines jusqu'à obtention de la dose cumulée) au fer oral (200 mg deux fois par jour pendant 20 semaines) chez des patients atteints de maladie entérique inflammatoire et d'anémie (Hb < 11,5 g/dL). À la fin du traitement, 66 % des patients du groupe du Venofer avaient obtenu une augmentation du taux d'Hb \geq 2,0 g/dL, contre 47 % dans le groupe du fer oral (p = 0,07).

Post-partum

Un essai randomisé et contrôlé mené chez des femmes atteintes d'anémie par carence en fer post-partum (Hb < 9 g/dL et ferritine sérique < 15 μ g/L 24–48 heures après l'accouchement) a comparé 2 \times 200 mg de fer administré sous forme de Venofer les jours 2 et 4 (n = 22) et 200 mg de fer oral administré sous forme de sulfate ferrique deux fois par jour pendant 6 semaines (n = 21). L'augmentation moyenne du taux d'Hb entre le début du traitement et le jour 5 était de 2,5 g/dL dans le groupe du Venofer et de 0,7 g/dL dans le groupe du fer oral (p < 0,01).

Grossesse

Dans une étude randomisée et contrôlée, des femmes étant dans leur troisième trimestre de grossesse et atteintes d'anémie par carence en fer (taux d'Hb compris entre 8 et 10,5 g/dL et ferritine sérique < 13 μ g/L) ont été randomisées afin de recevoir soit du Venofer (dose totale de fer calculée pour chaque patiente et administrée sur 5 jours) soit un complexe de fer-polymaltose oral (100 mg 3 \times par jour jusqu'à l'accouchement). L'augmentation du taux d'Hb depuis le début du traitement était significativement plus élevée dans le groupe du Venofer que dans le groupe du fer oral au jour 28 et au moment de l'accouchement (p < 0,01).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

La ferrocinétique du fer saccharose marqué au ^{52}Fe et au ^{59}Fe a été évaluée chez 6 patients présentant une anémie et une insuffisance rénale chronique. Dans les premières 6-8 heures le ^{52}Fe a été absorbé par le foie, la rate et la moelle osseuse. La fixation radioactive par la rate riche en macrophages est considérée comme représentative de la fixation réticulo-endothéliale du fer.

Après l'injection intraveineuse d'une dose unique de fer saccharose de 100 mg chez des volontaires sains, les concentrations maximales totales en fer sérique étaient obtenues 10 minutes après l'injection et la concentration moyenne était de 538 μ mol/L. Le volume de distribution du compartiment central correspondait bien au volume plasmatique (3 litres environ).

Biotransformation

Lors de l'injection, le saccharose se dissocie largement et le noyau de fer polynucléaire est principalement absorbé par le système réticulo-endothélial du foie, de la rate et de la moelle osseuse. Quatre semaines après l'administration, l'utilisation du fer par les globules rouges allait de 59 à 97 %.

Élimination

Le complexe de fer saccharose possède un poids moléculaire moyen (MW) d'environ 43 kDa, ce qui est suffisamment important pour empêcher l'élimination rénale. L'élimination rénale du fer, qui a lieu au cours des 4 premières heures suivant l'injection d'une dose de Venofer de 100 mg de fer, correspondait à moins de 5 % de la dose. Après 24 heures, la concentration totale en fer sérique était réduite au taux présent avant la dose. L'élimination rénale du saccharose représentait environ 75 % de la dose administrée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de toxicologie en administration répétée, génotoxicité et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Eau pour préparations injectables
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)

6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6. Il existe un potentiel de précipitation et/ou d'interaction en cas de mélange avec d'autres solutions ou médicaments. La compatibilité avec des récipients en matières autres que le verre, le polyéthylène et le PVC est inconnue.

6.3. Durée de conservation

Durée de conservation de Venofer dans son emballage de vente

3 ans.

Conservation d'une ampoule entamée

D'un point de vue microbiologique, le produit devrait être utilisé immédiatement.

Conservation après dilution avec une solution stérile de chlorure de sodium (NaCl) 0,9 % m/V

D'un point de vue microbiologique, la dilution devrait être utilisée immédiatement après dilution dans du sérum physiologique à 0,9 % m/V.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C. Ne pas congeler. A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

Pour connaître les conditions de conservation après la dilution ou la première ouverture du médicament, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule de 5 ml (verre de type I), conditionnée en boîte de 5 ampoules.
Flacon de 5 ml (verre de type I), conditionnée en boîte de 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant l'emploi, inspecter visuellement les ampoules ou les flacons (sédimentation et ampoules endommagées). Utiliser uniquement ceux qui contiennent une solution homogène, sans aucun signe de sédimentation.

Pour la dilution, ne pas mélanger Venofer avec des médicaments autres qu'une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V. Voir la rubrique 4.2 pour les instructions de dilution du produit avant administration.

La solution diluée doit être brune et limpide.

Chaque ampoule ou le flacon de Venofer est destiné à un usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

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

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique: ampoules de 5 ml : BE 216492
 flacons de 5 ml : BE 345502
Luxembourg: 2001070069

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Belgique: 11/08/2000 / 20/05/2008
Luxembourg: 12/07/2001 / 22/05/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DE TEXTE

Date d'approbation du texte : 03/2022

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Venofe 20 mg ijzer / ml, oplossing voor injectie of concentraat voor oplossing voor infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een milliliter oplossing bevat 20 mg ijzer als ijzersucrose (ijzer(III)-hydroxide sucrose complex).

Elke 5 ml-ampul Venofe bevat 100 mg ijzer in de vorm van ijzersucrose (ijzer(III)-hydroxide sucrose complex)

Elke 5 ml-injectieflacon Venofe bevat 100 mg ijzer in de vorm van ijzersucrose (ijzer(III)-hydroxide sucrose complex)

Hulpstof met bekend effect

Venofe bevat maximaal 7 mg natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie of concentraat voor oplossing voor infusie.

Venofe is een donkerbruine, niet-transparante, waterige oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Venofe is bedoeld voor de behandeling van ijzertekort bij de volgende indicaties:

- Wanneer het klinisch noodzakelijk is om de ijzervoorraad snel aan te vullen,
- Bij patiënten die behandeling met oraal in te nemen ijzer niet verdragen of niet correct innemen,
- Bij actieve darmontstekingen, waarbij oraal in te nemen ijzerpreparaten niet werken,
- Bij chronische nierziekte wanneer orale ijzerpreparaten minder werkzaam zijn.

De diagnose ijzertekort moet gebaseerd zijn op de juiste laboratoriumtests (bijv. Hb, serumferritine, TSAT, serumijzer, etc.).
(Hb hemoglobine, TSAT transferrinesaturatie)

4.2. Dosering en wijze van toediening

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoelighedsreacties, tijdens en na elke toediening van Venofe.

Venofor mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. De patiënt dient ten minste gedurende 30 minuten na elke toediening van Venofor geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Dosering

De cumulatieve dosis Venofor moet voor elke patiënt individueel berekend worden en mag in geen geval overschreden worden.

Dosisberekening

De totale cumulatieve dosis Venofor, equivalent aan het totale ijzertekort (mg), wordt bepaald op basis van de hemoglobinespiegel (Hb) en het lichaamsgewicht (LG). De dosis Venofor moet voor elke patiënt individueel berekend worden op basis van het totale ijzertekort met de volgende Ganzoni-formule, bijvoorbeeld:

$$\text{Totaal ijzertekort [mg]} = \text{LG [kg]} \times (\text{Hb-doelspiegel} - \text{werkelijke Hb-spiegel}) \text{ [g/dl]} \times 2,4^* + \text{depotijzer [mg]}$$

- LG van minder dan 35 kg: Hb-doelspiegel = 13 g/dl en depotijzer = 15 mg/kg LG
- LG van 35 kg en meer: Hb-doelspiegel = 15 g/dl en depotijzer = 500 mg

* Factor 2,4 = 0,0034 (ijzergehalte van Hb = 0,34%) \times 0,07 (bloedvolume = 7% van LG) \times 1000 (conversie van [g] naar [mg]) \times 10

$$\text{Totale hoeveelheid Venofor die moet worden toegediend (in ml)} = \frac{\text{Totaal ijzertekort [mg]}}{20 \text{ mg ijzer/ml}}$$

Totale hoeveelheid Venofer (ml) die moet worden toegediend op basis van lichaamsgewicht, werkelijke Hb-spiegel en Hb-doelspiegel*:

LG	Totaal volume Venofer (20 mg ijzer per ml) dat dient te worden toegediend			
	Hb 6,0 g/dl	Hb 7,5 g/dl	Hb 9,0 g/dl	Hb 10,5 g/dl
30 kg	47.5 ml	42.5 ml	37.5 ml	32.5 ml
35 kg	62.5 ml	57.5 ml	50 ml	45 ml
40 kg	67.5 ml	60 ml	55 ml	47.5 ml
45 kg	75 ml	65 ml	57.5 ml	50 ml
50 kg	80 ml	70 ml	60 ml	52.5 ml
55 kg	85 ml	75 ml	65 ml	55 ml
60 kg	90 ml	80 ml	67.5 ml	57.5 ml
65 kg	95 ml	82.5 ml	72.5 ml	60 ml
70 kg	100 ml	87.5 ml	75 ml	62.5 ml
75 kg	105 ml	92.5 ml	80 ml	65 ml
80 kg	112.5 ml	97.5 ml	82.5 ml	67.5 ml
85 kg	117.5 ml	102.5 ml	85 ml	70 ml
90 kg	122.5 ml	107.5 ml	90 ml	72.5 ml

*LG van minder dan 35 kg: Hb doelspiegel = 13 g/dl
 LG van 35 kg of meer: Hb doelspiegel = 15 g/dl

Om Hb (mM) om te zetten in Hb (g/dl), vermenigvuldigt u de eerste met 1,6.
 Indien de totale noodzakelijke dosis de maximale enkele dosis overschrijdt, dan moet de toediening opgesplitst worden.

Dosering

Volwassenen

5–10 ml Venofer (100–200 mg ijzer) 1 tot 3 keer per week. Voor toedieningsduur en verdunningsratio zie "Wijze van toediening".

Pediatrische patiënten

Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar het gebruik van Venofer bij kinderen en daarom wordt Venofer niet aangeraden voor het gebruik bij kinderen.

Wijze van toediening

Venofer mag enkel intraveneus toegediend worden. Dit kan door een langzame intraveneuze injectie, door een intraveneus druppelinfuus of direct in de veneuze lijn van het dialyseapparaat.

Intraveneus druppelinfuus

Venofe mag uitsluitend worden verdund in een steriele 0,9% m/V natriumchloride-oplossing (NaCl). De verdunning moet direct vóór infusie plaatsvinden en de oplossing moet als volgt worden toegediend:

Dosis Venofe (mg ijzer)	Dosis Venofe (ml Venofe)	Maximaal verdunningsvolume van de steriele 0,9% m/V NaCl-oplossing	Minimale infusietijd
50 mg	2,5 ml	50 ml	8 minuten
100 mg	5 ml	100 ml	15 minuten
200 mg	10 ml	200 ml	30 minuten

Om stabiliteitsredenen zijn verdunningen naar lagere concentraties Venofe niet toelaatbaar.

Intraveneuze injectie

Venofe kan worden toegediend middels een langzame intraveneuze injectie met een snelheid van 1 ml onverdunde oplossing per minuut en niet meer dan 10 ml Venofe (200 mg ijzer) per injectie.

Injectie in veneuze lijn van dialyseapparaat

Venofe kan toegediend worden tijdens een hemodialysesessie, direct in de veneuze lijn van het dialyseapparaat, onder dezelfde voorwaarden als voor de intraveneuze injectie.

4.3. Contra-indicaties

Het gebruik van Venofe is gecontra-indiceerd in geval van:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Bekende ernstige overgevoeligheid voor andere parenteraal toegediende ijzerproducten
- Anemie die niet veroorzaakt wordt door ijzertekort
- Aangetoond teveel aan ijzer of erfelijke stoornissen in het gebruik van ijzer

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Er werden eveneens overgevoeligheidsreacties gerapporteerd na eerdere toedieningen van parenterale ijzercomplexen met inbegrip van ijzersucrose, waarbij toen geen bijwerkingen optraden. Er zijn meldingen gedaan van overgevoeligheidsreacties die verergerden tot Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair arteriospasme dat een myocardinfarct kan veroorzaken (zie rubriek 4.8)). In een aantal studies bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreactie op ijzerdextran of ijzergluconaat, werd aangetoond dat Venofe goed verdragen werd. Voor gekende ernstige overgevoeligheid aan een ander parenteraal ijzerproduct, zie rubriek 4.3.

Het risico op overgevoeligheidsreacties is hoger voor patiënten met allergieën zoals geneesmiddelallergieën, alsook patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige astma, eczeem of een andere atopische allergie.

Er bestaat eveneens een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties op parenterale ijzercomplexen bij patiënten met immuun- of inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

Venofor mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Elke patiënt dient ten minste 30 minuten na elke injectie met Venofor te worden geobserveerd op het optreden van bijwerkingen. Wanneer er overgevoeligheidsreacties of intolerantieverschijnselen optreden tijdens het toedienen, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Cardiorespiratoire reanimatiefaciliteiten en apparatuur voor het behandelen van acute anafylactische/anafylactoïde reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1000 adrenaline-oplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden moet indien nodig worden gegeven.

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis mag ijzer uitsluitend parenteraal worden toegediend na een zorgvuldige risico-/batenanalyse. Parenterale toediening van ijzer moet worden vermeden bij patiënten met leverfunctiestoornissen waarbij een ijzerteveel een versnellende factor is, vooral Porphyrria Cutanea Tarda (PCT). Zorgvuldige bewaking van de ijzerstatus wordt aanbevolen om een ijzerteveel te voorkomen.

Parenteraal ijzer moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij acute of chronische infecties. Aanbevolen wordt de toediening van Venofor stop te zetten bij patiënten met bacteriëmie. Bij patiënten met chronische infecties moet een risico-/batenanalyse worden uitgevoerd.

Paraveneuze lekkage moet vermeden worden, aangezien lekkage van Venofor op de injectieplaats kan leiden tot pijn, ontsteking en bruine verkleuring van de huid.

Venofor bevat maximaal 7 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Net als alle andere parenterale ijzerpreparaten mag Venofor niet gelijktijdig worden toegediend met orale ijzerpreparaten, omdat dit zorgt voor een verminderde opname van oraal ijzer. Orale ijzertherapie moet daarom minimaal 5 dagen na de laatste injectie Venofor worden begonnen.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ijzersucrose bij vrouwen in de eerste drie maanden van hun zwangerschap. Gegevens (resultaten van 303 zwangerschappen) over het gebruik van Venofor bij zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester toonden geen veiligheidsproblemen aan bij de moeder of de pasgeborene. Een zorgvuldige

risico/batenevaluatie is vereist vóór gebruik tijdens de zwangerschap en Venofer mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Anemie veroorzaakt door ijzertekort in het eerste trimester van de zwangerschap kan in veel gevallen worden behandeld met orale ijzertoediening. De behandeling met Venofer moet worden beperkt tot het tweede en derde trimester als het voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor zowel de moeder als de foetus.

Na toediening van parenterale ijzerpreparaten kan foetale bradycardie optreden. Het is doorgaans van voorbijgaande aard en het gevolg van een overgevoeligheidsreactie bij de moeder. Tijdens intraveneuze toediening van parenterale ijzerpreparaten aan zwangere vrouwen dient de ongeboren baby zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Studies bij dieren geven geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Borstvoeding

Er is beperkte informatie over de uitscheiding van ijzer in de moedermelk na toediening van intraveneuze ijzersucrose. In een klinische studie kregen 10 gezonde moeders die borstvoeding gaven en een ijzertekort hadden 100 mg ijzer toegediend in de vorm van ijzersucrose. Vier dagen na de behandeling was het ijzergehalte in de moedermelk niet verhoogd en was er geen verschil met de controlegroep (n = 5). Het kan niet worden uitgesloten dat pasgeborenen/zuigelingen kunnen blootgesteld worden aan ijzer afkomstig van Venofer via de moedermelk. Daarom moet er een risico-/batenanalyse uitgevoerd worden.

Preklinische gegevens duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zuigeling. In zogende ratten die behandeld werden met ⁵⁹Fe -gelabelde ijzersucrose werd een geringe afscheiding van ijzer in de melk en een geringe overdracht van ijzer in het nageslacht waargenomen. Het is niet waarschijnlijk dat niet-gemetaboliseerde ijzersucrose in de moedermelk terechtkomt.

Vruchtbaarheid

Na behandeling met ijzersucrose zijn bij ratten geen effecten op de vruchtbaarheid en het reproductievermogen waargenomen.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Wanneer zich na toediening van Venofer symptomen als duizeligheid, verwardheid of een licht gevoel in het hoofd voordoen, mogen patiënten niet rijden en geen machines bedienen tot de symptomen zijn verdwenen.

4.8. Bijwerkingen

De meest gerapporteerde bijwerking in klinische studies met Venofer was dysgeusie, met een frequentie van 4,5 gevallen per 100. De belangrijkste ernstige bijwerkingen geassocieerd met Venofer zijn overgevoeligheidsreacties, die zich met een frequentie van 0,25 gevallen per 100 personen in klinische studies voordeden.

Anafylactoïde/anafylactische reacties zijn alleen gemeld nadat het product in de handel is gebracht (naar schatting zelden); er zijn sterfgevallen gemeld. Zie rubriek 4.4

De bijwerkingen gerapporteerd na toediening van Venofer bij 4064 patiënten tijdens klinische studies en na het op de markt brengen, worden in onderstaande tabel weergegeven.

Systeemorgaanklasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$)	Frequentie onbekend ¹⁾
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid		Anafylactoïde/anafylactische reacties, angio-oedeem
Zenuwstelselaandoeningen	Dysgeusie	Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, hypesthesie	Syncope, slaperigheid	Verlaagd bewustzijnsniveau, verwardheid, verlies van bewustzijn, angst, tremor
Hartaandoeningen			Hartkloppingen	Bradycardie, tachycardie, Kounis-syndroom
Bloedvataandoeningen	Hypotensie, hypertensie	Roodheid, flebitis		Collaps van de bloedsomloop, tromboflebitis
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Dyspneu		Bronchospasme
Nier- en urinewegaandoeningen			Chromaturie	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Nausea	Braken, buikpijn, diarree, constipatie		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, huiduitslag		Urticaria, erytheem
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen, spierpijn, gewrichtspijn, pijn in de extremiteiten, rugpijn		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties rond de injectie-/infusieplaats ²⁾	Rillingen, asthenie, vermoeidheid, perifeer oedeem, pijn	Pijn op de borst, hyperhydrose, pyrexie	Koud zweet, malaise, bleekheid, influenza-achtige ziekte ³⁾
Onderzoeken		Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, serumferritine verhoogd	Bloedlactaatdehydrogenase toegenomen	

¹⁾ Spontane meldingen na het op de markt brengen; naar schatting zelden.

- 2) De meest gemelde zijn: pijn, extravasatie, irritatie, reactie, verkleuring, hematoom, pruritus rond de injectie-/infusieplaats.
- 3) Die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

4.9. Overdosering

Overdosering kan een teveel aan ijzer veroorzaken, dat zich kan manifesteren als hemosiderose. Overdosering moet worden behandeld volgens het oordeel van de behandelende arts, met een ijzerchelaatvormer of volgens de algemene geneeskundige praktijk.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Preparaat tegen anemie, ijzer, parenteraal preparaat, ATC-code: B03AC

Werkingsmechanisme

Ijzersucrose, de werkzame stof in Venofer, is samengesteld uit een polynucleaire ijzer(III)-hydroxide kern die omringd is door een groot aantal niet-covalent gebonden sucrose-moleculen. Het complex heeft een gewichtsgemiddelde molecuulmassa (Mw) van ongeveer 43 kDa. De polynucleaire ijzerkern heeft een structuur die vergelijkbaar is met die van de kern van het fysiologisch voorkomende ijzeropslageiwit ferritine. Het complex is ontworpen om - op een gecontroleerde manier - bruikbaar ijzer aan te bieden voor ijzertransport- en ijzeropslageiwitten in het lichaam (respectievelijk transferrine en ferritine).

Na intraveneuze toediening wordt de polynucleaire ijzerkern van het complex voornamelijk opgenomen door het reticulo-endotheliale systeem van lever, milt en beenmerg. In een volgende stap wordt het ijzer gebruikt voor de synthese van hemoglobine, myoglobine en andere ijzerbevattende enzymen of voornamelijk opgeslagen in de lever in de vorm van ferritine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Chronische nierinsufficiëntie

Onderzoek LU98001 was een eenarmige studie om de werkzaamheid en veiligheid na te gaan van 100 mg ijzer in de vorm van Venofer, toegediend in maximaal 10 sessies gespreid over 3 à 4 weken, bij hemodialysepatiënten met ijzerdeficiëntieanemie (Hb >8 en

<11,0 g/dl, TSAT <20 % en serumferritine ≤ 300 $\mu\text{g/l}$) die rHuEPO-therapie kregen. Bij 60/77 patiënten werd een Hb ≥ 11 g/dl bereikt. De gemiddelde toename van serumferritine en TSAT was significant, en dit vanaf de baseline tot het einde van de behandeling (dag 24), alsook tot de follow-upbezoeken na 2 en 5 weken.

Onderzoek 1VEN03027 was een gerandomiseerd onderzoek waarin Venofer (1.000 mg in doses gespreid over 14 dagen) werd vergeleken met orale innames van ijzersulfaat (325 mg 3 maal daags gedurende 56 dagen) bij niet-dialyseafhankelijke patiënten met een chronische nierinsufficiëntie (Hb ≤ 11.0 g/dl, serumferritine ≤ 300 $\mu\text{g/l}$ en TSAT $\leq 25\%$) met of zonder rHuEPO. Een klinische respons (gedefinieerd als Hb-toename ≥ 1.0 g/dl en serumferritinetoenamen ≥ 160 $\mu\text{g/l}$) werd vaker waargenomen bij patiënten behandeld met Venofer (31/79; 39,2%) in vergelijking met het oraal ingenomen ijzer (1/82; 1,2%); $p < 0,0001$.

Inflammatoire darmziekte

In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werd Venofer (eenmalige IV-dosis van 200 mg ijzer eenmaal per week of om de twee weken tot de cumulatieve dosis werd bereikt) vergeleken met oraal ijzer (200 mg tweemaal daags gedurende 20 weken) bij patiënten met inflammatoire darmziekten en anemie (Hb <11,5 g/dl). Aan het einde van de behandeling vertoonde 66% van de patiënten in de Venofer groep een Hb-toename van ≥ 2.0 g/dl in vergelijking met 47% in de orale ijzergroep ($p = 0,07$).

Postpartum

In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bij vrouwen met postpartum ijzerdeficiëntieanemie (Hb <9 g/dl en serumferritine <15 $\mu\text{g/l}$ 24 tot 48 uur na de bevalling) werd 2×200 mg ijzer in de vorm van Venofer op dag 2 en 4 ($n = 22$) vergeleken met 200 mg oraal ijzer in de vorm van ijzersulfaat, tweemaal daags gedurende 6 weken ($n = 21$). De gemiddelde toename van Hb vanaf de baseline tot dag 5 was 2,5 g/dl in de Venofer-groep, tegenover 0,7 g/dl in de orale ijzergroep ($p < 0,01$).

Zwangerschap

In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden vrouwen in het derde trimester van hun zwangerschap met ijzerdeficiëntieanemie (Hb 8 tot 10,5 g/dl en serumferritine <13 $\mu\text{g/l}$) gerandomiseerd naar Venofer (individueel berekende totale dosis ijzer toegediend gedurende 5 dagen) of naar een oraal ijzerpolymaltosecomplex (100 mg 3 maal daags tot aan de bevalling). De toename van Hb vanaf de baseline was significant groter in de Venofer groep dan in de orale ijzergroep op dag 28 en bij de bevalling ($p < 0,01$).

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De ferrokinetiek van ijzersucrose gelabeld met ^{52}Fe en ^{59}Fe is beoordeeld bij 6 patiënten met anemie en chronisch nierfalen. In de eerste 6-8 uur werd ^{52}Fe opgenomen door de lever, milt en beenmerg. De opname van radioactiviteit door de macrofaagrijke milt wordt als representatief beschouwd voor de opname van ijzer door het reticulo-endotheliale systeem.

Na intraveneuze injectie van een eenmalige dosis ijzer met 100 mg ijzersucrose bij gezonde vrijwilligers werden 10 minuten na de injectie maximale serumijzerconcentraties van gemiddeld 538 $\mu\text{mol/l}$ bereikt. Het distributievolume van het centrale compartiment kwam goed overeen met het plasmavolume (ongeveer 3 liter).

Biotransformatie

Na injectie wordt sucrose grotendeels uitgescheiden en wordt de polynucleaire ijzernucleïne voornamelijk opgenomen door het reticulo-endotheliale systeem van lever, milt en beenmerg. Vier weken na toediening varieerde het maximale rode bloedcelgebruik van 59% tot 97%.

Eliminatie

Het ijzersucrosecomplex heeft een gewichtsgemiddelde molecuulmassa (Mw) van ongeveer 43 kDa. Dit is voldoende groot om renale eliminatie te verhinderen. De renale eliminatie van ijzer in de eerste 4 uur na injectie van een dosis Venofer van 100 mg ijzer komt overeen met minder dan 5% van de dosis. Na 24 uur zijn de serumijzerconcentraties gedaald tot het niveau van vóór toediening. De renale eliminatie van sucrose bedroeg ongeveer 75% van de toegediende dosis.

5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele studies van herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Water voor injectie

Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH-waarde)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6. Er kan mogelijk bezinksel en/of interactie voorkomen indien gemengd met andere oplossingen of geneesmiddelen. De compatibiliteit met verpakkingen anders dan van glas, polyethyleen en PVC is onbekend.

6.3. Houdbaarheid

Houdbaarheid van het product zoals verpakt voor verkoop:

3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking:

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning met steriele 0,9% m/V natriumchlorideoplossing (NaCl):

Uit microbiologisch oogpunt moet het product direct na verdunning met steriele 0,9% m/V natriumchloride-oplossing worden gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven de 25°C. Niet invriezen. In de originele verpakking bewaren. Voor de bewaarcondities na verdunning of na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

5 ml oplossing in één ampul (type I-glas) in een verpakkingsgrootte van 5.
5 ml oplossing in één injectieflacon (type I-glas) in een verpakkingsgrootte van 5.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ampullen of injectieflacons moeten vóór gebruik visueel gecontroleerd worden op bezinsel en beschadigingen. Gebruik enkel die met een sedimentvrije en homogene oplossing. Venofer mag uitsluitend gemengd worden met steriele 0,9% m/V natriumchlorideoplossing voor verdunning. Voor instructies over verdunning van het product vóór toediening, zie rubriek 4.2.

De verdunde oplossing moet er bruin en helder uitzien.

Elke ampul of flacon Venofer is bedoeld voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

België: 5ml Ampullen : BE 216492
 5 ml Injectieflacons : BE 345502
Luxemburg: 2001070069

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

België: 11-08-2000 / 20-05-2008
Luxemburg: 12-07-2001 / 22-05-2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 03/2022