

Venoferr®

Intravenous iron therapy

QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 ml containing:
Iron as Iron Sucrose 20 mg

PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection or concentrate for infusion.

CLINICAL PARTICULARS

Therapeutic indications

Venoferr® is indicated for parenteral treatment of iron deficiency in cases whereby oral iron preparations cannot provide for sufficient supplementation such as:

- patients who cannot tolerate oral iron therapy
- patients who cannot sufficiently absorb orally administered iron

Posology and method of administration

Administration

Venoferr® has exclusively to be administered intravenously by drip infusion, by slow injection or directly into the venous limb of the dialyser and is not suitable for intramuscular use and for total dose infusion (TDI), where the full dose of iron required, representing the patient's total iron deficit is administered in one complete infusion.

Before administration of the first therapeutic dose of Venoferr® in a new patient, a test dose of 1 to 2.5 ml Venoferr® (20 to 50 mg iron) in adults, 1 ml (20 mg iron) in children >14 kg body weight and half the daily dose (1.5 mg/kg) in children <14 kg body weight should be given by the chosen method of administration. Facilities for cardio-pulmonary resuscitation must be available. If no adverse reactions occur within a waiting period of at least 15 min after administration the remaining portion of the initial dose can be given.

Infusion: Venoferr® may preferably be administered by drip infusion (in order to reduce the risk of hypotensive episodes and paravenous injection). 1 ml Venoferr® (20 mg iron) has to be diluted exclusively in max. 20 ml of 0.9% w/v NaCl solution, immediately prior to infusion (i.e. 5 ml in max. 100 ml 0.9% w/v NaCl up to 25 ml in max. 500 ml 0.9% w/v NaCl). The solution should be infused at a rate of: 100 ml in at least 15 min; 200 ml in at least 30 min; 300 ml in at least 1.5 h; 400 ml in at least 2.5 h; 500 ml in at least 3.5 h.

If clinical circumstances demand, Venoferr® may be diluted in less than the specified amount of 0.9% w/v NaCl solution, producing a higher Venoferr® concentration. However, the rate of infusion must be adapted according to the amount of iron given per minute (e.g. 10 ml Venoferr® = 200 mg iron should be infused in at least 30 min; 25 ml Venoferr® = 500 mg iron should be infused in at least 3.5 h). For stability reasons, dilutions of lower Venoferr® concentrations are not permissible.

Intravenous injection: Venoferr® may be administered by slow intravenous injection at a rate of 1 ml undiluted solution per minute (i.e. 5 min per 5 ml ampoule) not exceeding 10 ml Venoferr® (200 mg iron) per injection. After an injection, extend the arm of the patient.

Injection into dialyser: Venoferr® may be administered directly into the venous limb of the dialyser under the same conditions as for intravenous injection.

Dosage

Calculation of dosage:

The dosage has to be individually adapted according to the total iron deficit calculated with the following formula:

$$\text{Total iron deficit [mg]} = \text{body weight [kg]} \times (\text{target Hb} - \text{actual Hb}) [\text{g/l}] \times 0.24^* + \text{depot iron [mg]}$$

Up to 35 kg body weight: target Hb = 130 g/l resp. depot iron = 15 mg/kg body weight

Above 35 kg body weight: target Hb = 150 g/l resp. depot iron = 500 mg

* Factor 0.24 = 0.0034 x 0.07 x 1000

(Iron content of haemoglobin = 0.34%/Blood volume = 7% of body weight/Factor 1000 = conversion from g to mg)

Total amount of Venoferr® to be administered [in ml] =

$$\frac{\text{Total iron deficit [mg]}}{20 \text{ mg/ml}}$$

Venoferr®

Thérapie martiale intraveineuse

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml contient:
du fer sous forme de fer saccharose 20 mg

FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable ou solution pour perfusion.

DONNÉES CLINIQUES

Indications thérapeutiques

Venoferr® est indiqué dans le traitement parentéral des déficits en fer, dans les cas où les préparations martiales per os ne suffisent pas à assurer une supplémentation adéquate tels que:

- chez les patients ne tolérant pas le traitement martial per os
- chez les patients qui ne peuvent absorber suffisamment le traitement martial per os

Posologie et mode d'administration

Administration

Venoferr® doit être administré par voie intraveineuse stricte en perfusion, en injection lente ou directement dans le circuit sanguin extracorporel en hémodialyse. Venoferr® ne doit pas être utilisé par voie intramusculaire et sous forme de perfusion de la dose totale (quand la totalité de la dose nécessaire, représentant le déficit en fer total est administrée en une perfusion unique).

Avant administration de la première dose thérapeutique de Venoferr® chez un nouveau patient, une dose test de 1 à 2,5 ml de Venoferr® (20 à 50 mg de fer) chez l'adulte, de 1 ml (20 mg de fer) chez l'enfant de plus de 14 kg et de la moitié de la dose journalière (1,5 mg/kg) chez l'enfant de moins de 14 kg, doit être réalisée en utilisant la méthode d'administration choisie. Des moyens de réanimation doivent être à disposition. Si aucun effet indésirable n'est observé pendant une période d'attente d'au moins 15 minutes suivant cette injection, le reste de la dose initiale peut être injecté à vitesse normale.

Perfusion: il est préférable d'administrer Venoferr® en perfusion pour diminuer les risques d'hypotension et d'injection péri-veineuse. Venoferr® doit être dilué exclusivement dans du NaCl 0,9%, à raison de 1 ml (20 mg de fer) dans 20 ml max. de NaCl 0,9%, immédiatement avant la perfusion (c.à.d. 5 ml dans 100 ml max. de NaCl 0,9% jusqu'à 25 ml [500 mg de fer] dans 500 ml max. de NaCl 0,9%). La solution obtenue doit être perfusée à raison de 100 ml en 15 minutes au moins; 200 ml en 30 minutes au moins; 300 ml en 1 h. 30 au moins; 400 ml en 2 h. 30 au moins et 500 ml en 3 h. 30 au moins.

Si les circonstances cliniques l'exigent, Venoferr® peut être dilué dans une quantité de NaCl 0,9% plus faible que celle spécifiée, donnant ainsi une solution de concentration en Venoferr® plus importante. Cependant la vitesse de perfusion doit être adaptée en prenant en compte la quantité de fer administrée par minute (p. ex. 10 ml de Venoferr® = 200 mg de fer doivent être perfusés en au moins 30 min.; 25 ml de Venoferr® = 500 mg de fer doivent être perfusés en au moins 3 h. 30). Pour des raisons de stabilité les dilutions de plus faible concentration en Venoferr® ne sont pas acceptables.

Injection intraveineuse: Venoferr® peut être administré par voie intraveineuse lente à raison de 1 ml de solution non diluée par minute (soit 5 minutes par ampoule de 5 ml) sans dépasser 10 ml de Venoferr® (200 mg de fer) par injection. Après l'injection, étendre le bras du patient.

Injection dans un dialyseur: Venoferr® peut être administré directement dans le pôle veineux du circuit sanguin extracorporel du dialyseur dans les mêmes conditions que pour une injection intraveineuse.

Posologie

Calcul des posologies:

La posologie doit être adaptée individuellement en tenant compte du déficit en fer total, calculé selon la formule suivante:

$$\text{Déficit en fer total [mg]} = \text{poids corporel [kg]} \times (\text{Hb cible} - \text{Hb actuelle}) [\text{g/l}] \times 0.24^* + \text{réserves de fer [mg]}$$

Jusqu'à 35 kg: Hb cible = 130 g/l et réserves de fer = 15 mg/kg de poids corporel

Au-dessus de 35 kg: Hb cible = 150 g/l et réserves de fer = 500 mg

* facteur 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000

(contenu de l'hémoglobine en fer = 0,34%, volume sanguin = 7% du poids corporel, facteur 1000 = conversion des g en mg).

Quantité totale de Venoferr® à administrer (en ml) =

$$\frac{\text{Déficit en fer total [mg]}}{20 \text{ mg/ml}}$$

Venoferr®

Tratamiento férrico intravenoso

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml contiene:
Hierro en forma de hierro sacarosa 20 mg

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable o concentrado para infusión

PARTICULARES CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

Venoferr® es indicado para el tratamiento parenteral de deficiencia de hierro en casos en que preparaciones orales no pueden providenciar el suplemento suficiente como:

- pacientes que no toleran el tratamiento oral de hierro
- pacientes que no pueden absorber suficientemente el hierro administrado por vía oral

Posología y método de administración

Administración

Venoferr® debe administrarse únicamente por vía intravenosa mediante infusión, inyección lenta o directamente en la parte venosa del aparato de diálisis y no es adecuado para el uso intramuscular y la infusión como dosis total (TDI) en casos en cuales es necesario que la dosis completa de hierro sea administrada en una infusión completa, representando el déficit de hierro total del paciente.

Antes de la administración de la primera dosis terapéutica de Venoferr® en un nuevo paciente, se debe aplicar una dosis de prueba por el método de administración elegido de 1 a 2.5 ml de Venoferr® (20 a 50 mg de hierro) en adultos, 1 ml (20 mg de hierro) en niños con mas de 14 kg de peso corporal a la mitad de la dosis diaria (1,5 mg/kg) en niños con menos de 14 kg de peso corporal. Deben estar disponibles instalaciones para la resucitación cardiopulmonar. Si en un periodo de espera de 15 min. como mínimo posterior a la administración no aparecen reacciones adversas, se puede administrar la cantidad restante de la dosis inicial.

Infusión: Venoferr® debe administrarse preferentemente por infusión (para reducir el riesgo de episodios hipotensivos y de inyección paravenosa). 1 ml de Venoferr® (20 mg de hierro) tiene que ser diluido exclusivamente en max. 20 ml de solución de NaCl al 0,9% inmediatamente antes de la infusión (i.e. 5 ml en max. 100 ml de NaCl al 0,9% hasta 25 ml en max. 500 ml de NaCl al 0,9%). La solución tiene que ser infundida con una velocidad de: 100 ml en 15 min. como mínimo; 200 ml en 30 min. como mínimo; 300 ml en 1,5 h. como mínimo; 400 ml en 2,5 h. como mínimo; 500 ml en 3,5 h. como mínimo.

Si las circunstancias clínicas lo requieren, se puede diluir Venoferr® en menos de la cantidad especificada de NaCl al 0,9%, produciendo una concentración de Venoferr® mas alta. No obstante la velocidad de infusión tiene que ser adaptada según la cantidad de hierro administrado por minuto (p. ej. 10 ml de Venoferr® = 200 mg de hierro tienen que ser infundidos en 30 min. como mínimo; 25 ml de Venoferr® = 500 mg de hierro tienen que ser infundidos en 3,5 h. como mínimo. Por razones de estabilidad no son permisibles diluciones con concentraciones de Venoferr® mas bajas.

Inyección intravenosa: Venoferr® puede administrarse por inyección lenta intravenosa con una velocidad de 1 ml de solución no diluida por minuto (i.e. 5 min. por ampolla de 5 ml) sin sobrepasar 10 ml de Venoferr® (200 mg de hierro) por inyección. El brazo del paciente debe extenderse después de una inyección.

Inyección en el aparato de diálisis: Venoferr® puede administrarse directamente en la parte venosa del aparato de diálisis bajo las mismas condiciones de la inyección intravenosa.

Dosificación

Cálculo de la dosificación:

La dosificación debe adaptarse individualmente según el déficit de hierro total, que se calcula con la fórmula siguiente:

$$\text{Déficit de hierro total [mg]} = \text{Peso corporal [kg]} \times (\text{Hb teórica} - \text{Hb real}) [\text{g/l}] \times 0.24^* + \text{Hierro de reserva [mg]}$$

Hasta 35 kg peso corporal: Hb teórica = 130 g/l; hierro de reserva = 15 mg/kg peso corporal

A partir de 35 kg peso corporal: Hb teórica = 150 g/l; hierro de reserva = 500 mg

* factor 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000

(contenido de hierro de la hemoglobina = 0,34%/volumen sanguíneo = 7% del peso corporal/factor 1000 = conversión de g en mg)

Cantidad total a ser administrada de Venoferr® =

$$\frac{\text{déficit total de hierro [mg]}}{20 \text{ mg/ml}}$$

Total amount of Venoferr® to be administered (in ml) / Volume total de Venoferr® nécessaire (en ml) / Cantidad necesaria de Venoferr® (en ml)

	Body weight / Poids corporel / Peso corporal																	
	5 kg	10 kg	15 kg	20 kg	25 kg	30 kg	35 kg	40 kg	45 kg	50 kg	55 kg	60 kg	65 kg	70 kg	75 kg	80 kg	85 kg	90 kg
Hb 60 g/l	8	16	24	32	40	48	63	68	74	79	84	90	95	101	106	111	117	122
Hb 75 g/l	7	14	21	28	35	42	57	61	66	70	75	79	84	88	93	97	102	106
Hb 90 g/l	6	12	19	25	31	37	50	54	57	61	65	68	72	75	79	83	86	90
Hb 105 g/l	5	11	16	21	26	32	44	47	49	52	55	57	60	63	66	68	71	74

If the total necessary dose exceeds the maximum allowed single dose, then the administration has to be split. If no response of the haematological parameters is observed after 1 to 2 weeks the original diagnosis should be reconsidered.

Calculation of dosage for iron replacement secondary to blood loss and to support autologous blood donation

The required Venofer® dose to compensate the iron deficit is calculated according the following formulas:

- if the quantity of blood lost is known: The administration of 200 mg i.v. iron (= 10 ml Venofer®) results in an increase in haemoglobin which is equivalent to 1 unit blood (= 400 ml with 150 g/l Hb content).
Iron to be replaced [mg] = number of blood units lost x 200 or amount of Venofer® needed [ml] = number of blood units lost x 10
- if the Hb level is reduced: use the previous formula considering that the depot iron does not need to be restored.
Iron to be replaced [mg] = body weight [kg] x 0,24 x (target Hb - actual Hb) [g/l]
e.g.: body weight 60 kg, Hb deficit = 10 g/l ⇒ iron to be replaced = 150 mg ⇒ 7,5 ml Venofer® needed

Normal posology

Adults and the Elderly:

5-10 ml Venofer® (100 to 200 mg iron) twice or three times a week depending on the haemoglobin level.

Children:

0.15 ml Venofer®/kg body weight (= 3 mg iron/kg bw) twice or three times a week depending on the haemoglobin level.

Maximum tolerated single dose

Adults and the Elderly:

As injection: 10 ml Venofer® (200 mg iron) injected in at least 10 min.

As infusion: if the clinical situation demands the single dose may be increased to 0.35 ml Venofer®/kg body weight (= 7 mg iron/kg bw) not exceeding 25 ml Venofer® (500 mg iron), diluted in 500 ml 0.9% w/v NaCl infused over at least 3.5 h, once a week.
Children:

0.35 ml Venofer®/kg body weight (= 7 mg iron/kg bw) diluted in 0.9% w/v NaCl and infused over at least 3.5 h, once a week.

Contra-indications

The use of Venofer® is contra-indicated in cases of:

- anaemia not caused by iron deficiency
- iron overload or disturbances in utilisation of iron
- known hypersensitivity to iron mono- or disaccharide complexes

Special warnings and special precautions for use

Venofer® should only be administered where the indication is confirmed by appropriate investigations (e.g. serum ferritin, or haemoglobin (Hb), or haematocrit, or erythrocyte count, or red cell indices - MCV, MCH, MCHC).

Si la dose totale nécessaire dépasse la dose unique maximale, l'administration doit être fractionnée. Si aucune réponse hématologique n'est observée après 1 à 2 semaines, le diagnostic initial doit être reconsidéré.

Calcul de la dose totale nécessaire en cas de substitution de fer faisant suite à une hémorragie et/ou destinée à soutenir une transfusion autologue programmée

La dose de Venofer® nécessaire pour compenser le déficit martial est calculée en utilisant les formules suivantes:

- Si la quantité de sang perdu est connue: Sachant que l'administration intraveineuse de 200 mg de fer (=10 ml de Venofer®) produit une augmentation de la concentration en hémoglobine qui est équivalente à celle produite par l'administration d'une unité de sang (de 400 ml contenant 150 g/l d'Hb), on en déduit:
Quantité de fer totale à remplacer [en mg] = nombre d'unités de sang perdu x 200, d'où quantité totale de Venofer® à administrer (en ml) = nombre d'unités de sang perdu x 10.
- Si la concentration en hémoglobine est réduite: On utilise la formule générale en considérant que dans ce cas, les réserves de fer n'ont pas besoin d'être restaurées. D'où:
Quantité de fer totale à remplacer [mg] = poids corporel [kg] x 0,24 x (Hb cible - Hb actuelle) [g/l]
Exemple: pour un poids corporel de 60 kg et un déficit en hémoglobine de 10 g/l la quantité de fer qui doit être remplacée = 150 mg, c.à.d. 7,5 ml de Venofer® sont nécessaires dans ce cas

Posologie usuelle

Adultes:

5 à 10 ml de Venofer® (100 à 200 mg de fer) administrés deux à trois fois par semaine en fonction du taux d'hémoglobine.

Enfants:

0,15 ml de Venofer®/kg (= 3 mg de fer/kg) deux à trois fois par semaine en fonction du taux d'hémoglobine.

Dose unique maximale tolérée

Adultes et personnes âgées:

En injection: 10 ml de Venofer® (200 mg de fer) injectés en 10 minutes au moins.

En perfusion: si la situation clinique l'exige, la dose unique peut être portée à 0,35 ml de Venofer®/kg (7 mg de fer/kg) sans dépasser 25 ml de Venofer® (500 mg de fer) dilués dans 500 ml de NaCl 0,9% et perfusés en 3 h. 30 au moins, une fois par semaine.

Enfants:

0,35 ml de Venofer®/kg (7 mg de fer/kg) dilués dans du NaCl 0,9%, perfusés en 3 h. 30 au moins, une fois par semaine.

Contre-indications

Venofer® est contre-indiqué en cas de:

- anémie dont la cause n'est pas un déficit martial
- surcharge martiale ou troubles de l'utilisation du fer
- hypersensibilité connue aux complexes mono ou disaccharidiques du fer

Si la dosis total necesaria sobrepasa la máxima dosis única permitida, se debe distribuir la administración. Si no se observa una respuesta de los parámetros hematológicos después de 1 a 2 semanas, se debe revisar el diagnóstico inicial.

Calculación de la dosificación para el reemplazo de hierro secundario a la pérdida de sangre y para el sostenimiento de la donación autóloga de sangre

La dosis de Venofer® requerida para compensar el déficit de hierro se calcula según las fórmulas siguientes:

- si la cantidad de la pérdida de sangre es conocida: La administración de 200 mg de hierro i.v. (= 10 ml de Venofer®) resulta en un aumento en hemoglobina equivalente a 1 unidad de sangre (= 400 ml con un contenido de 150 g/l Hb). Hierro a ser reemplazado [mg] = número de unidades de sangre perdida x 200 o cantidad de Venofer® requerida [ml] = número de unidades de sangre perdida x 10
- si el nivel de Hb es reducido: usar la fórmula previa considerando que el hierro de reserva no necesita ser restaurado.
Hierro a ser reemplazado [mg] = peso corporal [kg] x 0,24 x (Hb teórica - Hb real) [g/l]
p.ej.: peso corporal 60 kg, déficit Hb 10 g/l ⇒ hierro a ser reemplazado = 150 mg ⇒ 7,5 ml Venofer® requeridos

Posología normal

Adultos y ancianos:

5-10 ml de Venofer® (100 a 200 mg de hierro) dos o tres veces a la semana dependiendo del nivel de hemoglobina.

Niños:

0,15 ml de Venofer®/kg peso corporal (= 3 mg de hierro/kg pc) dos o tres veces a la semana dependiendo del nivel de hemoglobina.

Máxima dosis única tolerada

Adultos y ancianos:

Como inyección: 10 ml de Venofer® (200 mg de hierro) inyectado en 10 min. como mínimo.

Como infusión: si la situación clínica lo exige se puede elevar la dosis única a 0,35 ml de Venofer®/kg peso corporal (= 7 mg de hierro/kg pc) sin exceder los 25 ml de Venofer® (500 mg de hierro) diluidos en 500 ml de NaCl al 0,9% e infundido en 3,5 h, como mínimo, una vez a la semana.

Niños:

0,35 ml de Venofer®/kg peso corporal (= 7 mg de hierro/kg pc) diluidos en NaCl al 0,9% e infundido en 3,5 h. como mínimo, una vez a la semana.

Contraindicaciones

El uso de Venofer® es contraindicado en casos de:

- anemia no causada por deficiencia de hierro
- sobrecarga de hierro o trastornos en el aprovechamiento del hierro
- hipersensibilidad conocida contra complejos de hierro y mono o disacáridos

Parenterally administered iron preparations can cause allergic or anaphylactoid reactions. In the case of a mild allergic reaction, antihistamines should be administered; in the case of a serious anaphylactoid reaction adrenaline should be administered immediately. Patients with bronchial asthma, with low iron binding capacity and/or folic acid deficiency are particularly at risk of an allergic or anaphylactoid reaction. Venofer® must be used with care in patients with serious hepatic dysfunction, an acute infection, a history of allergy or chronic infection. Hypotensive episodes may occur if injection is administered too rapidly. Beware of paravenous leakage. In cases of inadvertent paravenous leakage, proceed as follows: if the needle is still inserted, rinse with a small amount of 0.9% w/v NaCl solution. In order to accelerate the elimination of the iron, instruct the patient to treat the point of injection topically with a mucopolysaccharide gel or ointment. Administer the gel or ointment gently. Do not massage in order to avoid further spreading of the iron. Parenterally administered iron preparations can unfavourably influence the course of infections in children.

Interaction with other medicaments and other forms of interaction

As with all parenteral iron preparations, Venofer® should not be administered concomitantly with oral iron preparations since the absorption of oral iron is reduced. Therefore an oral iron therapy should at least be started 5 days after the last injection.

Pregnancy and lactation

Reproductive toxicity studies in animals have shown that Venofer® is not teratogenic or embryocidal in non-anaemic pregnant animals. However the use of parenteral iron preparations during the first three months has to be discouraged. During the second and third term the application has to be done with caution. Non metabolised Iron Sucrose is unlikely to pass into breast milk.

Effects on ability to drive and use machines

It is unlikely that Venofer® has an influence on the ability to drive and use machines.

Undesirable effects

Very rarely anaphylactoid like reactions may occur. Occasionally the following undesirable effects have been reported with a frequency of $\geq 1\%$: metallic taste, headache, nausea, vomiting and hypotension. Less frequently pruritus, abdominal disorders, muscular pain, fever, urticaria, flushing, oedema of the extremities and anaphylactoid (pseudoallergic) reactions have been reported. In the region of the punctured vein, phlebitis and venous spasm have been observed.

Overdose

Overdosage can cause acute iron overloading which may manifest itself as haemosiderosis. Overdosage should be treated with supportive measures and, if required, an iron chelating agent.

PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

The polynuclear iron(III)-hydroxide cores are superficially surrounded by a large number of non-covalently bound sucrose molecules resulting in a complex whose molecular mass is approx. Mw 43 kD. This is sufficiently large to prohibit renal elimination. The resulting complex is stable and does not release ionic iron under physiological conditions. The iron in the polynuclear cores is bound in a similar structure as in the case of physiologically occurring ferritin.

Pharmacodynamic properties

Administration of Venofer® causes physiological changes which involve the uptake of iron.

Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetics of Iron Sucrose was investigated after intravenous injection of a single dose containing 100 mg Fe(III) in healthy volunteers. The maximum iron levels, averaging 538 $\mu\text{mol/l}$, are obtained 10 min after injection. The volume of distribution of the central compartment corresponds in good agreement to the volume of serum (approx. 3 l). The iron injected is quickly cleared from the serum, the terminal half-life is approx. 6 h. The volume of distribution at steady state is about 8 l, which indicates a low iron distribution in the body water. Due to the lower stability of Iron Sucrose in comparison to transferrin, a competitive exchange of iron to transferrin was observed. This results in an iron transport of approx. 31 mg Fe(III)/24 h. Renal elimination of iron, occurring in the first 4 h after injection, corresponds to less than 5% of the total body clearance (approx. 20 ml/min). After 24 h the serum levels of iron are reduced to the pre-dose iron levels and about 75% of the dosage of sucrose is excreted.

Preclinical safety data

Toxicity is very low. The LD₅₀ for Venofer® in white mice given intravenously is >200 mg Fe/kg body weight and therefore the therapeutic index is approx. 30 (200/7).

PHARMACEUTICAL PARTICULARS

List of excipients

Water for injection and sodium hydroxide.

Incompatibilities

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Venofer® ne doit être administré que si l'indication a été confirmée par des analyses de laboratoire appropriées (par ex. ferritinémie, hémoglobémie, hématocrite, comptage des érythrocytes et indices cellulaires: VGM, TCMH et CCMH). Les préparations à base de fer administrées par voie parentérale peuvent causer des réactions allergiques ou anaphylactoides. En cas de réaction allergique modérée, administrer des antihistaminiques. En cas de réaction anaphylactoides grave, administrer de l'adrénaline immédiatement. Les patients asthmatiques ou ayant une capacité totale de fixation du fer réduite et/ou présentant un déficit en acide folique sont particulièrement exposés au risque d'une réaction allergique ou anaphylactique. Venofer® doit être utilisé avec précaution chez les patients atteints de graves troubles hépatiques, d'infections aiguës ou chroniques ou chez les sujets ayant des antécédents allergiques.

Des épisodes hypotensifs peuvent apparaître si l'injection est effectuée trop rapidement.

Attention à l'administration péri-veineuse de Venofer®. En cas d'injection péri-veineuse accidentelle, procéder comme suit: si l'aiguille est encore en place, rincer avec une petite quantité de NaCl 0,9%. Afin d'accélérer l'élimination du fer, appliquer localement un gel ou une crème à base de mucopolysaccharide en prenant soin d'éviter tout massage pour ne pas causer de plus ample diffusion du fer.

Chez l'enfant, les produits à base de fer administrés, par voie parentérale peuvent aggraver les infections.

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

Tous les produits à base de fer pour usage parentéral peuvent diminuer l'absorption du fer oral. C'est pourquoi Venofer® ne devrait pas être administré en même temps qu'un traitement à base de fer per os. Ainsi, il faut attendre au moins 5 jours après la dernière injection de Venofer® avant d'initier une thérapie martiale per os.

Grossesse et allaitement

Les études de reproduction chez l'animal ont montré que Venofer® n'est pas tératogène ou embryotoxique chez l'animal gravide non anémié. Cependant l'usage de fer parentéral pendant les trois premiers mois de grossesse doit être découragé. Pendant le deuxième et troisième trimestre son utilisation doit être faite avec précaution. Il est improbable que le fer saccharose non métabolisé passe dans le lait maternel.

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

Il est improbable que Venofer® ait une influence sur la capacité de conduite et d'utilisation de machines.

Effets indésirables

Exceptionnellement, des réactions de type anaphylactique peuvent être observées. Occasionnellement, les effets indésirables suivants ont été rapportés avec une fréquence $\geq 1\%$: goût métallique, maux de tête, nausées, vomissements et hypotension. Plus rarement: paresthésies, troubles abdominaux, douleurs musculaires, fièvres, urticaires, bouffées de chaleur, œdèmes des extrémités, réactions anaphylactoides (pseudoallergiques) et au site d'injection: phlébitis et spasmes veineux ont été rapportés.

Surdosage

Un surdosage peut causer une surcharge aigue en fer qui peut se manifester sous forme d'hémossiderose. Un surdosage doit être traité par des mesures de soutien et si nécessaire par un chélateur du fer.

PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES:

Les noyaux d'hydroxyde de fer(III) sont entourés par un grand nombre de molécules de saccharose liées par des liaisons non-covalentes, formant un complexe d'un poids moléculaire d'approximativement 43 kD. Ceci est suffisamment important pour empêcher toute élimination rénale. Le complexe obtenu est stable et ne libère pas de fer ionique dans les conditions physiologiques. Le fer dans les noyaux est lié dans une structure similaire à celle de la ferritine physiologique.

Propriétés pharmacodynamiques

L'administration de Venofer® conduit à des modifications physiologiques impliquant la capture du fer.

Propriétés pharmacocinétiques

Après l'injection intraveineuse d'une dose unique de fer saccharose contenant 100 mg de fer(III) chez des volontaires sains, la concentration maximale de fer (538 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne) est obtenue en 10 minutes. Le volume initial de distribution, de l'ordre de 3 litres, est proche de celui du sérum. Le fer injecté est rapidement éliminé du sérum, avec une demi-vie terminale d'approximativement 6 heures. Le volume de distribution au point d'équilibre est d'à peu près 8 l, ce qui indique une faible distribution du fer dans les liquides de l'organisme. Etant donnée la moindre stabilité du fer saccharose par rapport à la transferrine physiologique, un échange compétitif de fer avec celle-ci a été observé avec pour résultat, un transport de fer d'approximativement 31 mg de fer(III) par 24 heures. La très faible élimination rénale du fer qui a lieu au cours des 4 premières heures après l'injection correspond à moins de 5% de la clairance corporelle totale (approx. 20 ml/min). Après 24 heures, le fer sérique revient à sa valeur d'avant l'injection et 75% environ du saccharose injecté est éliminé.

Avisos especiales y precauciones especiales para el uso

Venofer® sólo debe administrarse cuando la indicación es confirmada por investigaciones adecuadas (p.ej. nivel de ferritina sanguínea, o hemoglobina (Hb), o hematocrito, o recuento de eritrocitos o los índices de células rojas – MCV, MCH y MCHC). Preparados de hierro administrados por vía parenteral pueden causar reacciones alérgicas o anafilactoides. En caso de reacciones alérgicas leves, se debe administrar antihistamínicos; en caso de una reacción anafilactoides sería se debe administrar adrenalina inmediatamente. Pacientes con asma bronquial, con capacidad baja de fijar hierro y/o deficiencia de ácido fólico corren particularmente riesgo de padecer una reacción alérgica o anafilactoides.

Venofer® tiene que ser usado con cuidado en pacientes con disfunción hepática seria, una infección aguda, una historia de alergia o infección crónica. Pueden ocurrir episodios hipotensivos si la inyección es administrada demasiado rápida.

Cuidado con pérdida paravenosa. En casos de pérdida paravenosa inadvertida, se debe proceder del modo siguiente: si la aguja está todavía colocada, lavar con una pequeña cantidad de solución de NaCl al 0,9%. Para acelerar la eliminación del hierro, se debe instruir el paciente de tratar el punto de inyección topicamente con un gel o una pomada mucopolisacárida. Administrar el gel o la pomada suavemente. No se masajee para evitar mas distribución del hierro.

Preparados de hierro administrados por vía parenteral pueden influir desfavorablemente el curso de infecciones en niños.

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacciones

Como con todos los preparados parenterales de hierro, Venofer® no debe administrarse concomitantemente con preparados orales de hierro ya que la absorción del hierro oral es reducida. Por eso un tratamiento oral de hierro debería iniciarse como mínimo 5 días después de la última inyección.

Embarazo y lactancia

Estudios reproducibles de toxicidad en animales demostraron que Venofer® no es teratogénico o embriocidal en animales embarazados no anémicos. De cualquier forma se desaconseja el uso de preparados parenterales de hierro durante los primeros tres meses. La aplicación durante el segundo y el tercer trimestre debe hacerse con cuidado. No es probable que el hierro saccharose pase a la leche materna.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinas

No es probable que Venofer® influya la capacidad de conducir y usar maquinas.

Efectos no deseados

Muy raramente pueden ocurrir reacciones parecidas a la anafilaxis. Ocasionalmente se reportaron los siguientes efectos no deseados con una frecuencia de $\geq 1\%$: sabor metálico, dolor de cabeza, náusea, fecaloideo y hipotensión. Con menos frecuencia se reportaron parästesia, enfermedades abdominales, dolores musculares, fiebre, urticaria, sofoco, acroedema y reacciones anafilactoides (pseudoalérgicas). En la zona de la vena pinchada se observaron flebitis y espasmos venoso.

Hiperdosificación

Hiperdosificación puede causar sobrecarga aguda de hierro que se puede manifestar como hemossiderosis. Hiperdosificación se debe tratar con medidas de apoyo y si es requerido con agentes quelantes de hierro.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Las cortezas polinucleares de hidróxido de hierro están rodeadas por la superficie por un gran número de moléculas de saccharose fijadas de forma no covalente, resultando en un complejo con un peso molecular de aprox. Mw 43 kD. Eso es lo grande suficiente para prohibir la eliminación renal. El complejo resultante es estable y no libera hierro iónico en condiciones fisiológicas. El hierro en las cortezas polinucleares es fijado en una estructura similar a la de la ferritina que se halla fisiológicamente.

Propiedades farmacodinámicas

La administración de Venofer® causa cambios fisiológicos que envuelven la asimilación del hierro.

Propiedades farmacocinéticas

Las farmacocinética del hierro saccharose fue investigado después de la inyección intravenosa de una dosis única conteniendo 100 mg de Fe(III) en voluntarios sanos. Los máximos niveles de hierro, promedio de 538 $\mu\text{mol/l}$, se obtienen 10 min. después de la inyección. El volumen de distribución del compartimento central corresponde de buena conformidad con el volumen del suero (approx. 3 l). El hierro inyectado es rápidamente aclarado por el suero, la semidesintegración terminal es aprox. de 6 horas. El volumen de distribución en estado estable es aprox. de 8 l, lo que significa que existe una escasa distribución de hierro en la agua corporal. Debido a la estabilidad inferior del hierro saccharose en comparación con la transferrina, se observó un intercambio competitivo de hierro a la transferrina. Eso resulta en un transporte de hierro de aprox. 31 mg Fe(III)/24 horas. La eliminación renal del hierro, que ocurre en las primeras 4 horas posteriores a la inyección, corresponde a menos del 5% del aclaramiento total del cuerpo (approx. 20ml/min). Después de 24 horas la sideremia es reducida a los niveles de hierro antes de la dosis y aprox. 75% del dosaje de la saccharose es excretada.

Venofer® must only be mixed with 0.9% w/v NaCl solution. No other therapeutic agent should be added.

Shelf life

See expiry date.

Special precautions for storage

Store at controlled temperature between 4 and 25 °C in original containers. Protect from excessive heat and do not freeze. Incorrect storage can lead to formation of sediments visible to the unaided eye.

Nature and contents of container

Type I glass ampoules with extractable volumes of 1 ml and 5 ml.

Instructions for use/handling

Ampoules should be visually inspected for sediments and damage before use. Only sediment free and homogenous solutions must be used.

Once opened, Venofer® should be administered immediately. Venofer® diluted with 0.9% w/v NaCl solution should be used within 12 h if stored between 4 and 25 °C in the day light.

Package form

Ampoules (5 ml) containing 100 mg of iron; 5 and 50
Ampoules (1 ml) containing 20 mg of iron; 5

Données de sécurité préclinique

La toxicité est faible. La DL₅₀ i.v. de Venofer® chez la souris blanche est >200 mg/kg et donc l'index thérapeutique est approximativement de 30 (200/7).

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

Liste des excipients:

Eau pour préparations injectables et NaOH.

Incompatibilités

Venofer® ne doit être dilué que dans du NaCl 0,9% et ne doit être mélangé avec aucun autre agent.

Durée de conservation

Voir date de péremption.

Précautions particulières de conservation

Stocker à une température comprise entre 4 et 25 °C dans l'emballage original. Protéger de toute source de chaleur et ne pas congeler. Un stockage incorrect peut conduire à la formation de sédiments visibles à l'œil nu.

Nature et contenance du récipient

Ampoule en verre de type I, ayant un volume extractible de 1 et 5 ml.

Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Il est important d'inspecter les ampoules avant l'usage afin de détecter d'éventuels dommages et sédiments. Seules celles qui contiennent une solution homogène et exempte de sédiments, doivent être utilisées.

Toute ampoule de Venofer® ouverte doit être administrée immédiatement.

Toute solution obtenue par dilution de Venofer® dans du NaCl 0,9% doit être utilisée dans les 12 heures si elle est conservée entre 4 et 25 °C à la lumière du jour.

Présentations

Ampoules (de 5 ml) contenant 100 mg de fer; 5 et 50

Ampoules (de 1 ml) contenant 20 mg de fer; 5

Datos preclínicos de seguridad

La toxicidad es muy baja. El LD₅₀ para Venofer® administrado en ratones blancos por vía intravenosa es >200 mg Fe/kg peso corporal por lo cual el índice terapéutico es aprox. 30 (200/7).

PARTICULARES FARMACÉUTICOS

Lista de excipientes

Agua para inyectables e hidróxido sódico.

Incompatibilidades

Venofer® sólo debe mezclarse con solución de NaCl al 0,9%. No se debe añadir otros agentes terapéuticos.

Fecha de expiración

Observar fecha de vencimiento.

Precauciones especiales para el almacenamiento

Almacenar en los contenedores originales a una temperatura controlada entre 4 y 25 °C. Proteger de calor excesivo y no congelar. El almacenamiento incorrecto puede llegar a formar sedimentos visibles al ojo no asistido.

Naturaleza y contenido del recipiente

Ampollas de vidrio del tipo I con volumen extractible de 1 ml y 5 ml.

Instrucciones para el uso/trato

Las ampollas deben ser inspeccionadas para sedimentos y para daños antes del uso. Solo se pueden usar soluciones homogéneas y carente de sedimentos.

Una vez abierto, Venofer® debe administrarse inmediatamente. Venofer® diluido con solución de NaCl al 0,9% debe ser usado entre 12 h. si es almacenado entre 4 y 25 °C a la luz del día.

Forma de envase

Ampollas (5 ml) conteniendo 100 mg de hierro; 5 y 50

Ampollas (1 ml) conteniendo 20 mg de hierro; 5