

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

 **VENOFER[®]**

Fer-saccharose injectable, USP

Flacons à dose unitaire de 5 mL, 20 mg de fer élémentaire/mL

Héminique

Fabriqué par :

Luitpold Pharmaceuticals, Incorporated
One Luitpold Drive, C.P. 9001
Shirley, New York 11967, États-Unis

Date de révision :
15 janvier 2013

Distribué par :

Bellco Health Care Inc.
2900 Argentia Road, Unit 10
Mississauga, Ontario
Canada L5N 7X9

Numéro de contrôle : 159456

Table des matières

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	16
SURDOSAGE.....	18
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	18
CONSERVATION ET STABILITÉ	19
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	19
 PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	 21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	21
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
TOXICOLOGIE	26
RÉFÉRENCES	28
 PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AU CONSOMMATEUR.....	 29



Fer-saccharose injectable, USP

PARTIE I : INFORMATION DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

INFORMATION SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/dosage	Ingrédients non médicinaux pertinents du point de vue clinique
Intraveineuse	Flacons de dose unitaire de 5 mL, 20 mg de fer élémentaire/mL	Eau pour préparations injectables <i>Pour obtenir la liste complète, consultez la section Formes posologiques, composition et conditionnement</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

VENOFER (fer-saccharose injectable, USP) est indiqué dans le traitement de l'anémie-ferriprive des patients suivants :

- les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, non sous hémodialyse (NDD-CKD) et recevant de l'érythropoïétine;
- les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, non sous hémodialyse (NDD-CKD) et ne recevant pas d'érythropoïétine;
- les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, sous hémodialyse (HDD-CKD) et recevant de l'érythropoïétine;
- les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, sous dialyse péritonéale (PDD-CKD) et recevant de l'érythropoïétine.

Patients gériatriques (> 65 ans) :

Les études cliniques portant sur VENOFER n'ont pas permis de déceler de différences entre les réponses non intentionnelles des patients âgés et des jeunes patients. Néanmoins, il faut être prudent lors de l'établissement de la dose administrée à un patient âgé, et commencer par de faibles doses, compte tenu de la fréquence supérieure de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et des maladies concomitantes ou autres pharmacothérapies.

Patients pédiatriques :

L'innocuité et l'efficacité de VENOFER chez les patients pédiatriques n'ont pas encore été établies.

CONTRE-INDICATIONS

L'utilisation de VENOFER (fer-saccharose injectable, USP) est contre-indiquée chez les patients présentant une surcharge de fer établie, ceux dont l'hypersensibilité à VENOFER est connue et ceux atteints d'anémie non attribuable à une carence en fer.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions d'hypersensibilité graves, dont l'anaphylaxie et des réactions anaphylactoïdes qui mettent la vie en danger ou qui sont mortelles ont été signalées chez des patients recevant par voie intraveineuse des produits contenant du fer, y compris VENOFER (voir Hypersensibilité et réactions anaphylactiques ci-dessous).
- VENOFER ne devrait être administré que lorsque le personnel et les traitements nécessaires à la prise en charge de l'anaphylaxie et des autres réactions d'hypersensibilité sont rapidement accessibles (voir Hypersensibilité et réactions anaphylactiques ci-dessous).

Généralités

Comme l'élimination du fer par le corps est limitée et que l'excès de fer dans les tissus peut constituer un danger, il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de préparations de fer parentérales, et s'abstenir d'administrer le traitement lorsqu'on constate une surcharge de fer dans les tissus. Il faut effectuer une surveillance périodique des paramètres hématologiques des patients sous VENOFER (fer-saccharose injectable, USP), notamment de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la ferritine sérique et de la saturation de la transferrine. Les règles généralement reconnues recommandent de s'abstenir d'administrer des préparations de fer par voie intraveineuse aux patients présentant une saturation de la transferrine > 50 % et/ou une ferritine sérique > 800 ng/mL (Voir la section **POLOSOGIE ET ADMINISTRATION** et **SURDOSAGE**). Les valeurs de saturation de la transferrine augmentent rapidement après l'administration intraveineuse de fer-saccharose; par conséquent, on peut obtenir des valeurs de fer sérique fiables 48 heures après l'administration intraveineuse du médicament.

Réactions locales :

Il faut prendre soin d'éviter une infiltration paraveineuse. Si une telle infiltration se produit, il faut interrompre immédiatement la perfusion de VENOFER. On peut appliquer de la glace pour provoquer une vasoconstriction locale et diminuer l'absorption de fluide; il faut éviter de masser la région touchée.

Carcinogénèse et mutagénèse

Aucune étude prolongée chez les animaux n'a été effectuée en vue d'évaluer le potentiel cancérigène de VENOFER.

Le test d'Ames, avec ou sans activation métabolique, l'analyse des mutations du lymphome de la souris mené *in vitro*, le test des micronoyaux chez la souris et le test d'aberration mené *in vitro* sur des lymphocytes humains ont été effectués avec du fer-saccharose. Aucune mutagénicité ou génotoxicité n'a été établie.

Cardiovasculaire

VENOFER peut provoquer une hypotension importante sur le plan clinique. L'hypotension a été fréquemment rapportée chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, sous hémodialyse qui reçoivent du fer par voie intraveineuse. On a également rapporté une incidence d'hypotension chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (NDD-CK) et sous dialyse péritonéale (PDD-CK) qui reçoivent du fer par voie intraveineuse. L'hypotension consécutive à l'administration de VENOFER pourrait être associée à la vitesse d'administration et à la dose totale administrée. Il faut administrer VENOFER conformément aux directives recommandées. Voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**. Il convient donc de surveiller les patients pour déceler les signes et symptômes d'hypotension suivant chaque administration de VENOFER.

Réactions d'hypersensibilité et réactions anaphylactiques

Des réactions d'hypersensibilité graves, dont des réactions de type anaphylactique, certaines pouvant mettre la vie en danger ou être mortelles, ont été signalées chez des patients recevant VENOFER. Plusieurs cas de réactions d'hypersensibilité légère à modérée se caractérisant par une respiration sifflante, de la dyspnée, de l'hypotension, un rash et/ou du prurit, ont été observés lors des études pivots ainsi que lors des études réalisées depuis la commercialisation du produit. Bien que très rares, des réactions anaphylactiques(oïdes) ont été signalées, partout dans le monde, lors des études d'innocuité clinique et dans des rapports postcommercialisation spontanés (voir également EFFETS INDÉSIRABLES).

En cas de réactions d'hypersensibilité ou de signes d'intolérance, cesser immédiatement l'utilisation de VENOFER. La plupart des réactions associées à des préparations de fer par voie intraveineuse se produisent dans les 30 minutes suivant la fin de la perfusion. Il convient donc de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'hypersensibilité pendant et après l'administration de VENOFER sur une période d'au moins 30 minutes et jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable suivant la perfusion. Il ne faut administrer VENOFER que lorsque le personnel et les mesures de réanimation cardiopulmonaire nécessaires pour la prise en charge des graves réactions d'hypersensibilité sont rapidement accessibles (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Fonction sexuelle/reproductive

On a déterminé que des doses intraveineuses de VENOFER allant jusqu'à 15 mg de fer/kg/dose [environ 10 fois la dose maximale recommandée pour un être humain de 70 kg], administrées trois fois par semaine, n'ont aucun effet sur la fertilité et le rendement reproductif des rats et des rates.

Populations spéciales

Femmes enceintes : Des études tératologiques menées chez les rates recevant des doses i.v. allant jusqu'à 13 mg de fer/kg/jour (plus de 9 fois la dose maximale recommandée pour un être humain de 70 kg) et chez les lapines recevant des doses i.v. allant jusqu'à 13 mg de fer/kg tous les deux jours (environ 9 fois la dose maximale recommandée pour un être humain de 70 kg) n'ont pas permis d'établir de preuves probantes de diminution de la fécondité. Les effets de la croissance du fœtus à ces doses semblaient liés à une faible ingestion de nourriture maternelle et à un faible gain pondéral. Cependant, aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes n'a été effectuée. Les études de reproduction animale ne permettant pas toujours de prédire la réponse humaine, VENOFER ne doit être utilisé durant la grossesse que si les bienfaits possibles surpassent les risques potentiels pour le fœtus.

Lorsqu'une surdose de fer-saccharose a été intentionnellement administrée à des lapines gravides (jusqu'à 215 mg/kg/jour) on a observé une surcharge de fer marquée dans le fœtus/placenta. Il est peu probable qu'une surcharge ferrique fœtale significative survienne chez des femmes enceintes présentant une carence en fer et recevant des doses thérapeutiques de VENOFER pour corriger une anémie ferriprive. (Voir **Généralités**).

Femmes allaitant : VENOFER est excrété dans le lait des rates. On ne sait pas si VENOFER est excrété dans le lait chez la femme. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il faut être prudent lorsqu'on administre VENOFER à des femmes enceintes.

Patients pédiatriques : L'innocuité et l'efficacité de VENOFER chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Dans un pays où l'utilisation de VENOFER est indiquée chez les enfants, cinq enfants prématurés (pesant moins de 1 250 g) ont contracté, dans un seul centre d'études, une entérocolite nécrosante, et deux des cinq enfants sont décédés au cours ou à la suite de la période d'administration de VENOFER, de plusieurs autres médicaments et de l'érythropoïétine. L'entérocolite nécrosante pourrait être une complication résultant de la naissance prématurée chez les enfants de très faible poids. Aucune relation de cause à effet à VENOFER ou à quelque autre médicament n'a pu être établie.

Patients gériatriques (> 65 ans) : Des études cliniques portant sur VENOFER n'ont pas permis de déceler des différences entre les réponses non intentionnelles des patients âgés et des jeunes patients. Néanmoins, il faut être prudent lors de l'établissement de la dose administrée à un patient âgé, et commencer par de faibles doses, compte tenu de la fréquence supérieure de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et des maladies concomitantes ou autres pharmacothérapies.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment rapportés sont la dysgueusie, l'hypotension [non spécifiée ailleurs (NSA)], la nausée et les étourdissements.

Dans le groupe de patients HDD-CKD chez qui le médicament est cliniquement indiqué, l'effet indésirable le plus couramment attribuable au traitement était l'hypotension NSA. Dans le groupe de patients NDD-CKD chez qui le médicament est cliniquement indiqué, l'effet indésirable le plus couramment attribuable au traitement était la dysgueusie, observée dans le groupe recevant VENOFER. Dans le groupe de patients PDD-CKD chez qui le médicament est cliniquement indiqué, l'effet indésirable le plus couramment observé dans le groupe recevant VENOFER était la diarrhée.

Les effets indésirables émergents les plus fréquemment attribuables au médicament à l'étude étaient l'hypotension NSA, dans le groupe recevant la dose de 100 mg, la dysgueusie, dans le groupe recevant la dose de 200 mg, la diarrhée NSA dans les groupes recevant les doses de 300 mg et 400 mg, l'œdème périphérique, les étourdissements et l'hypotension dans le groupe recevant la dose de 500 mg.

Aucune tendance liée à la dose n'a été observée en rapport avec les effets indésirables graves ou avec les arrêts prématurés du traitement dus à des effets indésirables. Aucune incidence cliniquement significative de réactions allergiques ou d'hypersensibilité n'a été observée lors des études cliniques.

On a signalé fréquemment une incidence d'hypotension chez les patients hémodialysés recevant du fer par voie i.v.

Effets indésirables du médicament observés lors de l'essai clinique

Comme les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais ne reflètent peut-être pas les taux observés en pratique, et ceux-ci ne devraient pas être comparés aux taux observés lors d'essais cliniques portant sur un autre médicament. L'information sur les effets indésirables tirée des essais cliniques est utile pour identifier les effets indésirables attribuables au médicament et pour établir des taux approximatifs.

Effets indésirables observés chez tous les groupes traités

La fréquence des effets indésirables associés à l'utilisation de VENOFER a été documentée lors de six essais cliniques avec répartition aléatoire comptant 231 patients sous hémodialyse, 139 patients non sous dialyse et 75 patients sous dialyse péritonéale, et lors de deux études de pharmacovigilance post commercialisation comptant 1 051 patients sous hémodialyse, pour un total de 1 496 patients. De plus, plus de 2 000 patients traités au VENOFER ont été mentionnés dans les articles médicaux.

Les effets indésirables émergents du traitement rapportés par $\geq 2\%$ des patients traités lors d'essais cliniques avec répartition aléatoire, qu'ils soient ou non attribuables à l'administration du VENOFER, figurent dans le tableau 1 à titre d'indication.

Tableau 1. Effets indésirables émergents du traitement les plus courants, rapportés par $\geq 2\%$ des patients, à titre d'indication clinique (Groupe - Innocuité multidose)

Effets indésirables (Terme privilégié)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD	
	VENOFER (N = 231) %	VENOFER (N = 139) %	Fer administré par voie orale (N = 139) %	VENOFER (N = 75) %	EPO seulement (N = 46) %
Sujets présentant tout effet indésirable	78,8	76,3	73,4	72,0	65,2
Troubles de l'oreille et du labyrinthe					
Douleur à l'oreille	0	2,2	0,7	0	0
Troubles oculaires					
Conjonctivite	0,4	0	0	2,7	0
Troubles gastro-intestinaux					
Douleur abdominale NSA	3,5	1,4	2,9	4,0	6,5
Constipation	1,3	4,3	12,9	4,0	6,5
Diarrhée NSA	5,2	7,2	10,1	8,0	4,3
Dysgueusie	0,9	7,9	0	0	0
Nausée	14,7	8,6	12,2	5,3	4,3
Vomissement NSA	9,1	5,0	8,6	8,0	2,2
Troubles généraux et affections au point d'administration					
Asthénie	2,2	0,7	2,2	2,7	0
Douleur thoracique	6,1	1,4	0	2,7	0
Œdème NSA	0,4	6,5	6,5	0	2,2
Fatigue	1,7	3,6	5,8	0	4,3
Sentiment d'état anormal	3,0	0	0	0	0
Brûlure au point de perfusion	0	3,6	0	0	0
Extravasation au point d'injection	0	2,2	0	0	0
Douleur au point d'injection	0	2,2	0	0	0
Œdème périphérique	2,6	7,2	5,0	5,3	10,9
Pyrexie	3,0	0,7	0,7	1,3	0
Infections et infestations					
Infection au site du cathéter	0	0	0	4,0	8,7
Rhinopharyngite	0,9	0,7	2,2	2,7	2,2
Infection de la cavité péritonéale	0	0	0	8,0	10,9
Sinusite NSA	0	0,7	0,7	4,0	0
Infection des voies respiratoires supérieures NSA	1,3	0,7	1,4	2,7	2,2
Infection des voies urinaires NSA	0,4	0,7	5,0	1,3	2,2
Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé					
Complication liée à la greffe	9,5	1,4	0	0	0
Recherches					
Souffle cardiaque NSA	0,4	2,2	2,2	0	0
Recherche de sang occulte dans les selles positive	0	1,4	3,6	2,7	4,3
Troubles du métabolisme et de la nutrition					
Surcharge liquidienne	3,0	1,4	0,7	1,3	0
Goutte	0	2,9	1,4	0	0
Hyperglycémie NSA	0	2,9	0	0	2,2
Hypoglycémie NSA	0,4	0,7	0,7	4,0	0

Effets indésirables (Terme privilégié)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD	
	VENOFER (N = 231) %	VENOFER (N = 139) %	Fer administré par voie orale (N = 139) %	VENOFER (N = 75) %	EPO seulement (N = 46) %
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif					
Arthralgie	3,5	1,4	2,2	4,0	4,3
Arthrite NSA	0	0	0	0	4,3
Douleur au dos	2,2	2,2	3,6	1,3	4,3
Crampe musculaire	29,4	0,7	0,7	2,7	0
Myalgie	0	3,6	0	1,3	0
Douleur aux extrémités	5,6	4,3	0	2,7	6,5
Troubles du système nerveux					
Étourdissements	6,5	6,5	1,4	1,3	4,3
Céphalée	12,6	2,9	0,7	4,0	0
Hypoesthésie	0	0,7	0,7	0	4,3
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux					
Toux	3,0	2,2	0,7	1,3	0
Dyspnée	3,5	3,6	0,7	1,3	2,2
Dyspnée exacerbée	0	2,2	0,7	0	0
Congestion nasale	0	1,4	2,2	1,3	0
Pharyngite	0,4	0	0	6,7	0
Rhinite allergique NSA	0	0,7	2,2	0	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané					
Prurit	3,9	2,2	4,3	2,7	0
Rash NSA	0,4	1,4	2,2	0	2,2
Troubles vasculaires					
Hypertension NSA	6,5	6,5	4,3	8,0	6,5
Hypotension NSA	39,4	2,2	0,7	2,7	2,2

Les effets indésirables émergents du traitement, rapportés par ≥ 2 % des patients par groupe posologique, figurent au tableau 2.

Tableau 2. Effets indésirables émergents du traitement les plus courants, rapportés par ≥ 2 % des patients, par groupe posologique (Groupe - Innocuité multidose)				
Effets indésirables (Terme privilégié)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD
	100 mg (N = 231) %	200 mg (N = 109) %	500 mg (N = 30) %	300 mg pour 2 doses, suivis de 400 mg pour 1 dose (N = 75) %
Sujets présentant tout effet indésirable	78,8	75,2	80,0	72,0
Troubles de l'oreille et du labyrinthe				
Douleur à l'oreille	0	0,9	6,7	0
Troubles oculaires				
Conjonctivite	0,4	0	0	2,7
Troubles gastro-intestinaux				
Douleur abdominale NSA*	3,5	1,8	0	4,0
Constipation	1,3	3,7	6,7	4,0
Diarrhée NSA	5,2	6,4	10,0	8,0
Dysgueusie	0,9	9,2	3,3	0
Nausée	14,7	9,2	6,7	5,3
Vomissement NSA	9,1	5,5	3,3	8,0
Troubles généraux et affections au point d'administration				
Asthénie	2,2	0,9	0	2,7
Douleur thoracique	6,1	0,9	3,3	2,7
Œdème NSA	0,4	7,3	3,3	0
Fatigue	1,7	4,6	0	0
Sentiment d'état anormal	3,0	0	0	0
Brûlure au point de perfusion	0	3,7	3,3	0
Douleur au point d'injection	0	2,8	0	0
Œdème périphérique	2,6	5,5	13,3	5,3
Pyrexie	3,0	0,9	0	1,3
Infections et infestations				
Infection au site du cathéter	0	0	0	4,0
Rhinopharyngite	0,9	0,9	0	2,7
Infection de la cavité péritonéale	0	0	0	8,0
Sinusite NSA	0	0	3,3	4
Infection des voies respiratoires supérieures	1,3	0,9	0	2,7
Blessure, empoisonnement et complications liées au procédé				
Complication liée à la greffe	9,5	1,8	0	0
Recherches				
Souffle cardiaque NSA	0,4	2,8	0	0
Recherche de sang occulte dans les selles positive	0	1,8	0	2,7

Tableau 2. Effets indésirables émergents du traitement les plus courants, rapportés par ≥ 2 % des patients, par groupe posologique (Groupe - Innocuité multidose)				
Effets indésirables (Terme privilégié)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD
	100 mg (N = 231) %	200 mg (N = 109) %	500 mg (N = 30) %	300 mg pour 2 doses, suivis de 400 mg pour 1 dose (N = 75) %
Troubles du métabolisme et de la nutrition				
Surcharge liquidienne	3,0	1,8	0	1,3
Goutte	0	1,8	6,7	0
Hyperglycémie NSA	0	3,7	0	0
Hypoglycémie NSA	0,4	0,9	0	4,0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif				
Arthralgie	3,5	0,9	3,3	4,0
Douleur au dos	2,2	1,8	3,3	1,3
Crampe musculaire	29,4	0	3,3	2,7
Myalgie	0	2,8	6,7	1,3
Douleur aux extrémités	5,6	4,6	3,3	2,7
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	6,5	5,5	10,0	1,3
Céphalée	12,6	3,7	0	4,0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux				
Toux	3,0	0,9	6,7	1,3
Dyspnée	3,5	1,8	10,0	1,3
Pharyngite	0,4	0	0	6,7
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané				
Prurit	3,9	0,9	6,7	2,7
Troubles vasculaires				
Hypertension NSA	6,5	6,4	6,7	8,0
Hypotension NSA	39,4	0,9	6,7	2,7

*NSA = non spécifié ailleurs

Les effets indésirables attribuables au médicament rapportés par ≥ 2 % des patients recevant VENOFER figurent par groupe posologique, dans le tableau 3.

Tableau 3. Effets indésirables les plus courants attribuables au médicament à l'étude, rapportés par ≥ 2 % des patients par groupe posologique (Groupe - Innocuité multidose)				
Effets indésirables (Terme privilégié)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD
	100 mg (N = 231) %	200 mg (N = 109) %	500 mg (N = 30) %	300 mg pour 2 doses, suivis de 400 mg pour 1 dose (N = 75) %
Sujets présentant tout effet indésirable	14,7	23,9	20,0	10,7
Troubles gastro-intestinaux				
Diarrhée NSA*	0,9	0	0	2,7
Dysgueusie	0,9	7,3	3,3	0
Nausée	1,7	2,8	0	1,3
Troubles généraux et affections au point d'administration				
Brûlure au point de perfusion	0	3,7	0	0
Douleur au point d'injection	0	2,8	0	0
Œdème périphérique	0	1,8	6,7	0
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	0	2,8	6,7	0
Céphalée	0	2,8	0	0
Troubles vasculaires				
Hypotension NSA	5,2	0	6,7	0

*NSA = Non spécifié ailleurs

Effets indésirables observés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, sous hémodialyse (HDD-CKD)

Parmi les effets indésirables attribuables ou non à l'administration de VENOFER qui ont été rapportés par > 5 % des patients traités sur un total de 231 patients HDD-CKD inscrits aux études A, B et C, figuraient les suivants : hypotension (39,4 %), crampes musculaires (29,4 %), nausée (14,7 %), céphalée (12,6 %), complications liées à la greffe (9,5 %), vomissement (9,1 %), étourdissements (6,5 %), hypertension (6,5 %), douleur thoracique (6,1 %) et diarrhée (5,2 %).

Lors de la première étude de pharmacovigilance, 665 patients sous hémodialyse chronique ont reçu des doses de 100 mg de VENOFER lors de chaque séance de dialyse, jusqu'à concurrence de 10 séances consécutives, contre leur carence en fer, ou sur une base hebdomadaire, pendant 10 semaines, afin de maintenir leurs réserves de fer. Lors de cette étude, 72 % des patients ont reçu jusqu'à concurrence de 10 doses, 27 % ont reçu entre 11 et 30 doses et 1 % ont reçu de 40 à 50 doses de VENOFER. Les effets indésirables graves et les effets indésirables n'étant pas

qualifiés de graves qui étaient attribuables au médicament ont été notés. Lors de la deuxième étude de pharmacovigilance, 386 patients hémodialysés ont reçu une seule dose de VENOFER (100 mg par injection i.v. lente sur une période de 2 minutes ou 200 mg par injection i.v. lente sur une période de 5 minutes). L'âge moyen des patients inscrits aux deux études de pharmacovigilance était 59 ans, la plage variant entre 20 et 93 ans. Les hommes constituaient 60 % des participants aux études. L'ethnicité des patients inscrits aux deux études se présentait comme suit : noirs (44 %), blancs (41 %), hispaniques (11 %), asiatiques (3 %) et autres (1 %). Les effets indésirables rapportés par > 1 % des 1 051 patients traités étaient : insuffisance cardiaque congestive, septicémie NSA et dysgueusie.

Effets indésirables observés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (NDD-CKD)

Lors de l'étude D comptant 182 patients NDD-CKD traités, 91 ont reçu VENOFER. Les effets indésirables attribuables ou non à VENOFER qui ont été rapportés par ≥ 5 % des patients ayant reçu VENOFER étaient les suivants : dysgueusie (7,7 %), œdème périphérique (7,7 %), diarrhée (5,5 %), constipation (5,5 %), nausée (5,5 %), étourdissements (5,5 %) et hypertension (5,5 %). Un effet indésirable grave a été rapporté (hypotension et dyspnée n'exigeant pas d'hospitalisation chez un patient recevant VENOFER). Deux patients ont eu possiblement des réactions d'hypersensibilité/allergiques (œdème local/hypotension) au cours de l'étude. Parmi les cinq patients qui se sont prématurément retirés de la phase de traitement de l'étude en raison d'effets indésirables, (deux dans le groupe recevant du fer par voie orale et trois dans celui recevant VENOFER), trois patients recevant VENOFER présentaient des effets considérés comme étant attribuables au médicament (hypotension, dyspnée et nausée).

Lors d'une étude supplémentaire sur VENOFER comportant des doses d'érythropoïétine variables et comptant 96 patients NDD-CKD traités, les effets indésirables attribuables ou non à VENOFER qui ont été rapportés par ≥ 5 % des patients recevant VENOFER étaient les suivants : diarrhée (16,5 %), œdème (16,5 %), nausée (13,2 %), vomissements (12,1 %), arthralgie (7,7 %), douleur au dos (7,7 %), céphalée (7,7 %), hypertension (7,7 %), dysgueusie (7,7 %), étourdissements (6,6 %), douleur aux extrémités (5,5 %) et brûlure au point d'injection (5,5 %). Aucun patient n'a eu de réactions d'hypersensibilité/allergiques au cours de l'étude. Parmi les patients qui se sont prématurément retirés de la phase de traitement de l'étude en raison d'effets indésirables (2,1 % dans le groupe recevant du fer par voie orale et 12,5 % de celui recevant VENOFER), seulement un patient (dans le groupe recevant VENOFER) présentait des effets indésirables considérés comme étant attribuables au médicament (anxiété, céphalée et nausée). Quatre-vingt-onze (91) patients participant à cette étude ont reçu VENOFER soit durant la phase de traitement ou la phase de suivi prolongée.

Effets indésirables observés chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale (PDD-CKD)

Lors de l'étude E comptant 121 patients PDD/CKD traités, 75 ont reçu VENOFER. Les effets indésirables attribuables ou non à VENOFER qui ont été rapportés par ≥ 5 % de ces patients étaient les suivants : vomissements (8,0 %), diarrhée (8,0 %), hypertension (8,0 %), injection péritonéale (8,0 %), pharyngite (6,7 %), nausée (5,3 %) et œdème périphérique (5,3 %). Le seul

effet indésirable attribuable à l'administration de VENOFER rapporté par $\geq 2\%$ des patients était la diarrhée (2,7 %). Aucun effet indésirable grave n'a été signalé durant la phase de traitement de l'étude. Deux patients sous VENOFER ont eu une réaction d'hypersensibilité/allergique modérée (rash ou enflure/démangeaison) durant l'étude. Trois patients du groupe d'étude recevant VENOFER ont interrompu le traitement à l'étude en raison d'effets indésirables (arrêt cardiopulmonaire, péritonite, infarctus du myocarde, hypertension), considérés comme n'étant pas attribuables au médicament.

Réactions d'hypersensibilité : Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Lors d'études cliniques, plusieurs patients ont eu des réactions d'hypersensibilité caractérisées par une respiration sifflante, de la dyspnée, de l'hypotension, des éruptions cutanées ou du prurit, lors de ces études. De graves épisodes d'hypotension sont survenus chez deux patients qui avaient reçu 500 mg de VENOFER.

Cent trente-et-un (11 %) des 1 151 patients évalués lors des quatre essais américains de patients HDD-CKD (les études A, B et les études de pharmacovigilance) avaient déjà reçu du fer par voie i.v. et ont été qualifiés d'intolérants (se définissant comme devant exclure ce produit de fer). Suivant le traitement de ces patients au moyen de VENOFER, aucun effet indésirable n'a empêché que VENOFER leur soit administré ultérieurement.

Effets indésirables du médicament après la mise en marché

Réactions d'hypersensibilité : Voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Selon le système de rapport spontané après la mise en marché, 108 réactions anaphylactoïdes ont été rapportées, y compris des réactions graves ou potentiellement mortelles (choc anaphylactique, perte de conscience ou effondrement, bronchospasme avec dyspnée ou convulsions) associées à l'administration de VENOFER, entre 1992 et août 2005, selon l'utilisation estimée chez plus de 4,6 millions de patients.

Parmi les 517 736 patients (estimés en fonction des 10 354 715 ampoules vendues) ayant reçu VENOFER entre le 1er septembre 2005 et le 28 février 2006, grâce à la couverture du marché, 61 patients ont rapporté avoir eu 104 effets indésirables qualifiés de « possiblement attribuables » à VENOFER. Un examen de tous ces symptômes a permis de conclure que 90 symptômes figurent sur la liste, 38 graves et 52 non graves; 14 symptômes ne figurent pas sur la liste, dont 5 graves et 9 non graves.

Compte tenu du nombre de patients ayant reçu VENOFER, le nombre d'effets indésirables au moins potentiellement attribuables au produit était très limité. On a observé une diminution modérée de la fréquence des symptômes ne figurant pas sur la liste et aucun changement dans la nature de ceux figurant sur la liste. Durant cette période, aucun surdosage ou mésusage n'a été rapporté.

En ce qui a trait aux cas **graves figurant sur la liste** : aucun changement particulier ou tendance en matière de gravité, d'issue ou de groupes en cause n'a pu être observé. Un total de 38 effets

indésirables a été rapporté chez 18 patients. Aucun effet n'a été qualifié de potentiellement mortel. Les symptômes observés étaient les suivants : dyspnée (5), hypotension (4), pyrexie (2), réaction au point d'injection (2), érythème (2), rash (2), arthralgie (2), frissons (1), effondrement circulatoire (1), nausée (1), vomissement (1), tachycardie (1), myalgie (1), malaise (1), douleur abdominale (1), exanthème (1), œdème périphérique (1), urticaire (1), perte de conscience (1), étourdissements (1), douleur au dos (1), céphalée (1).

Aucune évolution particulière quant aux effets **non graves et ceux figurant sur la liste** n'a été observée. Un total de 51 effets indésirables a été rapporté chez 37 patients différents. Les symptômes observés étaient les suivants : urticaire (5), céphalées (5), étourdissements (4), extravasation au point d'injection (4), exanthème (3), tachycardie (3), frissons (3), dyspnée (3), rash (2), bouffée congestive (2), prurit (2), pyrexie (2), paresthésie (2), malaise (2), hypotension (1), vomissements (1), douleur au point d'injection (1), réaction au point d'injection (1), œdème périphérique (1), arthralgie (1), myalgie (1), asthénie (1), coloration anormale de la peau (1), érythème (1).

Au total, huit effets non graves et réactions anaphylactoïdes ont été rapportés sur une période de six mois, tirés des articles médicaux. De façon cumulative, 116 réactions anaphylactoïdes ont été rapportées pour les 5 123 048 de patients-années/patient recevant VENOFER, ce qui donne une prévalence relative de 0,0023 %.

On a observé cinq effets indésirables **graves ne figurant pas sur la liste** chez quatre patients différents. Les symptômes observés étaient : l'asthme, la diminution du test pulmonaire, l'avortement, l'insuffisance respiratoire, l'arthrite.

De plus, sept patients ont présenté dix effets indésirables **non graves et ne figurant pas sur la liste** qui ont été signalés au fabricant entre le 1^{er} septembre 2005 et le 28 février 2006, dont : l'œdème (2), la sensation de brûlure (2), la sensation de gorge serrée (1), le fer sérique anormal (1), l'arthrite (1), les douleurs osseuses (1), la sensation de chaleur (1), l'affection pseudo-grippale (1).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Les interactions médicamenteuses relatives à VENOFER n'ont pas fait l'objet d'études.

Il ne faut pas administrer de fer par voie orale de façon concomitante avec les préparations de fer parentérales. Tout comme dans le cas des autres préparations de fer parentérales, VENOFER pourrait diminuer l'absorption de préparations de fer administrées par voie orale, de façon concomitante.

Interactions entre les médicaments

Les interactions avec les autres médicaments n'ont pas été établies.

Interactions médicaments/aliments

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

Interactions médicament/produits à base d'herbes médicinales

Les interactions avec les produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été établies.

Interactions médicament/analyses de laboratoire

Les interactions avec les analyses de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La posologie de VENOFER (fer-saccharose injectable, USP) est exprimée en mg de fer élémentaire. Chaque flacon de 5 mL renferme 100 mg de fer élémentaire (20 mg/mL).

La plupart des patients CKD exigeront une dose cumulative minimale de 1 000 mg de fer élémentaire, administrée sur plusieurs séances séquentielles, afin d'obtenir une réponse favorable de leur hémoglobine ou de leur hématocrite. Les patients pourraient devoir recevoir un traitement à la dose la plus faible afin de maintenir leurs taux d'hémoglobine, d'hématocrite et leurs réserves de fer à des niveaux acceptables (ferritine, TSAT).

Posologie recommandée et rectification de la dose

Posologie recommandée chez l'adulte :

Patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (NDD-CKD) : VENOFER est administré en dose cumulative totale de 1 000 mg, sur une période de 14 jours, en injection i.v. lente de 200 mg non dilués, administrée sur une période de 2 à 5 minutes, à cinq occasions différentes au cours de la période de 14 jours. **L'expérience d'administration d'une perfusion de 500 mg de VENOFER** dilué dans un maximum de 250 mL NaCl 0,9 %, sur une période de 3,5 à 4 heures le jour 1 et le jour 14, est limitée; une incidence d'hypotension a été observée chez deux des 30 patients traités. La durée de perfusion des patients pesant moins de 70 kg pourrait être plus longue.

Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (HDD-CKD) : VENOFER peut être administré en injection i.v. lente de 100 mg non dilués, sur une période de 2 à 5 minutes, ou en perfusion de 100 mg dilués, dans un maximum de 100 mL NaCl 0,9 %, sur une période d'au moins 15 minutes par séance d'hémodialyse consécutive, pour un total cumulatif de 1 000 mg.

Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale (PDD-CKD) : VENOFER est administré en dose cumulative totale de 1 000 mg et divisé en trois doses administrées sur une période de 28 jours : deux perfusions de 300 mg administrées sur une période de 1,5 heure, à intervalle de 14 jours, suivies d'une perfusion de 400 mg administrée sur une période de 2,5 heures, 14 jours plus tard. La dose de VENOFER doit être diluée dans un maximum de 250 mL de 0,9 % de NaCl.

Administration

VENOFER ne doit être administré que sous forme d'injection lente ou de perfusion.

Dilution :

Produits parentéraux :

Dose (mg Fe)	Concentration nominale par mL	Volume de Venofer® à ajouter au diluant	Volume du diluant
Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (HDD-CKD) :			
100 mg	1 mg/mL (lorsqu'on utilise le maximum de 100 mL NaCl 0,9 %).	5 mL	Maximum de 100 mL NaCl 0,9 %
Patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (NDD-CKD) :			
500 mg	2 mg/mL (lorsqu'on utilise le maximum de 250 mL NaCl 0,9 %).	25 mL	Maximum de 250 mL NaCl 0,9 %
Patients atteints d'insuffisance rénale sous dialyse péritonéale (PDD-CKD) :			
300 mg	1,2 mg/mL (lorsqu'on utilise le maximum de 250 mL NaCl 0,9 %).	15 mL	Maximum de 250 mL NaCl 0,9 %
400 mg	1,6 mg/mL (lorsqu'on utilise le maximum de 250 mL NaCl 0,9 %).	20 mL	Maximum de 250 mL NaCl 0,9 %

Lorsque le médicament sera administré en perfusion, utiliser-le immédiatement. Ne pas conserver le médicament. Débit de perfusion tel qu'indiqué à la rubrique **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.

REMARQUE : Ne pas mélanger VENOFER à d'autres médicaments et ne pas l'ajouter à des solutions d'alimentation parentérale, en vue d'une perfusion intraveineuse. Comme dans le cas de tous les autres médicaments parentéraux, les mélanges de solutions pour perfusion doivent être visuellement inspectés afin de s'assurer qu'ils sont clairs, exempts de matières particulaires et de précipités, qu'il n'y a pas de changement de couleur ou que le flacon ne présente pas de fuite, avant de procéder à l'administration, lorsque la solution ou le contenant le permet. Les préparations qui sont troubles, contiennent des matières particulaires, ont une coloration anormale ou dont le flacon présente une fuite ne doivent pas être utilisées. Jeter toute portion non utilisée.

En cas de réactions d'hypersensibilité ou de signes d'intolérance, cesser immédiatement l'utilisation de VENOFER. Il convient donc de surveiller les patients pour déceler les signes et les symptômes d'hypersensibilité pendant et après l'administration de VENOFER sur une période d'au moins 30 minutes et jusqu'à ce que le patient soit cliniquement stable suivant la perfusion. Il ne faut administrer VENOFER que lorsque le personnel et les mesures de réanimation

cardiopulmonaire nécessaires pour la prise en charge des graves réactions d'hypersensibilité sont rapidement accessibles (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

SURDOSAGE

En cas de surdosage, rechercher une assistance médicale d'urgence, même en l'absence de symptômes.

Les doses de VENOFER (fer-saccharose injectable, USP) qui excèdent les besoins en fer pourraient entraîner l'accumulation de fer dans les sites de stockage et causer de l'hémosidérose. La surveillance périodique des niveaux de fer, tels que la ferritine sérique et la saturation de la transferrine, pourrait permettre de déceler l'accumulation de fer. VENOFER ne doit pas être administré aux patients présentant une surcharge de fer et doit être interrompu lorsque les niveaux de ferritine sérique excèdent les limites normales (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités**). Il faut être plus particulièrement prudent afin d'éviter une surcharge de fer lorsque l'anémie ne répondant pas au traitement a été incorrectement diagnostiquée comme de l'anémie ferriprive.

Les symptômes associés à un surdosage ou à une administration trop rapide de VENOFER sont en outre l'hypotension, les céphalées, les vomissements, la nausée, les étourdissements, les douleurs articulaires, la paresthésie, les douleurs abdominale ou musculaire, l'œdème et la défaillance cardiovasculaire. La plupart des symptômes ont été traités au moyen de fluides administrés par voie i.v., de corticostéroïdes et/ou d'antihistaminiques.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

VENOFER sert à restaurer les réserves de fer corporelles des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse et non sous dialyse (NDD-CKD). La carence en fer peut être causée par des saignements pendant la dialyse, une érythropoïèse accrue consécutive à l'utilisation d'érythropoïétine, et l'absorption insuffisante de fer par le tractus gastro-intestinal. Le fer est essentiel à la synthèse de l'hémoglobine pour maintenir le transport d'oxygène, et à la fonction et la formation des composés hémiques et non hémiques importants du point de vue physiologique. La plupart des patients dialysés doivent recevoir du fer par voie intraveineuse pour maintenir des réserves suffisantes de fer.

Pharmacodynamique

À la suite de l'administration intraveineuse de VENOFER, le fer-saccharose est dissocié en fer et saccharose par le système réticulo-endothélial. Chez 22 patients hémodialysés sous érythropoïétine et recevant une dose de 100 mg de fer-saccharose trois fois par semaine, pendant trois semaines, on a observé des augmentations significatives du fer sérique et de la ferritine sérique et des diminutions significatives du pouvoir sidéropexique total se sont produites quatre semaines après la mise en route d'un traitement au fer-saccharose.

Pharmacocinétique

Chez des patients sains recevant des doses intraveineuses de VENOFER, la composante de fer présente une cinétique d'ordre et une demi-vie d'élimination de 6 heures, une clairance totale de 1,2 l/h, un volume de distribution apparent non à l'état d'équilibre de 10,0 l, un volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de 7,9 l et un volume initial de distribution (V_{dc}) de 3,2 l. Comme la disparition de fer dans le sang dépend du besoin de faire des réserves de fer et des tissus corporels qui utilisent le fer, la clairance sérique de fer devrait s'effectuer plus rapidement chez les patients présentant une carence en fer, comparativement aux personnes saines.

VENOFER n'est pas dialysable par les membranes de dialyse CA210 (Baxter) à haute efficacité ou Fresenius F80A à flux élevé. Lors d'études *in vitro*, la quantité de fer-saccharose dans le dialysat était inférieure au niveau de détection de l'analyse (moins de 2 ppm).

Distribution : chez des adultes sains recevant des doses intraveineuses de VENOFER, le composant de fer semble se distribuer principalement dans le sang et dans une certaine mesure dans le liquide extravasculaire. Lors d'une étude visant à évaluer VENOFER à une dose de 100 mg de fer marquée ⁵²Fe/⁵⁹Fe chez des patients présentant une carence en fer, on a déterminé qu'une quantité significative du fer administrée se distribue dans le foie, la rate et la moelle osseuse. La moelle osseuse est un compartiment de rétention du fer et non un volume réversible de distribution.

Métabolisme et excrétion : le saccharose contenu dans VENOFER est éliminé par les voies urinaires. Lors d'une étude visant à évaluer une seule dose intraveineuse de VENOFER contenant 1 510 mg de saccharose et 100 mg de fer administrée à 12 adultes sains, 68,3 % du saccharose ont été éliminés dans l'urine en 4 heures, et 75,4 % en 24 heures. Environ 5 % du fer a été éliminé par voie rénale sur une période de 24 heures.

Populations et conditions spéciales

Les effets de l'âge et du sexe sur la pharmacocinétique du VENOFER n'ont pas fait l'objet d'études.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler . Jeter toute portion non utilisée.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

VENOFER (fer-saccharose injectable, USP) est une solution aqueuse brune, visqueuse, stérile, apyrogène, contenant 20 mg de fer élémentaire par mL, sous forme d'un complexe de fer(III)-hydroxyde saccharose comme ingrédient actif et d'eau pour l'injection. On peut utiliser du NaOH pour rectifier le pH entre 10,5 et 11,1. La solution stérile comporte une osmolarité de 1 250 mOsmol/l. Le produit ne contient pas d'agents de conservation ni de polysaccharides dextran.

VENOFER (fer-saccharose injectable, USP) est disponible en flacon à dose unitaire de 5 mL et est vendu en boîtes de 10 flacons. Chaque flacon de 5 mL renferme 100 mg (20 mg/mL) de fer élémentaire en complexe de fer(III)-hydroxyde saccharose contenu dans de l'eau pour injection.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Fer-saccharose

Nom chimique : Complexe de fer(III)-hydroxyde saccharose
Complexe d'hydroxyde de fer(III) saccharose
Oxyde de fer sucré

Formule moléculaire et poids moléculaire :

Formule moléculaire : $[\text{Na}_2\text{Fe}_5\text{O}_8(\text{OH}) \cdot 3(\text{H}_2\text{O})]_n \cdot m(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})$
n = le degré de polymérisation du fer et m est le nombre de molécules de saccharose contenues dans le complexe d'hydroxyde de fer(III)

Masse moléculaire : Approximativement 43 200 daltons

Formule développée : Formule développée exacte inconnue.

Propriétés physicochimiques : Le fer-saccharose est une solution aqueuse et visqueuse de couleur brune avec un contenu de fer total de 3,50 à 3,90 % p/p et un pH de 10,5 à 11,0.

ESSAIS CLINIQUES

Six essais cliniques ont été réalisés dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de VENOFER. Cinq études ont été réalisées aux États-Unis (516 patients) et une en Afrique du Sud (131 patients).

Étude A : Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (HDD-CKD)

L'étude A était une étude multicentrique ouverte avec groupe témoin historique auprès de 101 patients sous hémodialyse (77 patients recevant le traitement de VENOFER et 24 constituant le groupe témoin historique) souffrant d'anémie ferriprive. Parmi les patients admissibles au traitement par VENOFER, nommons les patients sous hémodialyse chronique trois fois par semaine, recevant de l'érythropoïétine, une concentration d'hémoglobine supérieure à 8,0 et inférieure à 11,0 g/dl pendant au moins deux semaines consécutives, une saturation de la transferrine de < 20 % et une ferritine sérique de < 300 ng/mL. L'âge moyen des patients du groupe de traitement était de 65 ans, leur âge variant de 31 à 85 ans. La dose d'érythropoïétine a été maintenue constante tout au long de l'étude. Le protocole n'a pas exigé l'administration d'une dose d'essai; cependant, certains patients ont reçu une dose d'essai à la discrétion de leur

médecin. Parmi les critères d'exclusion, une maladie sous-jacente importante, l'asthme, une maladie inflammatoire active ou une infection bactérienne ou virale grave. VENOFER 5 mL (un flacon) contenant 100 mg de fer élémentaire a été administré grâce au tube de dialyse lors de chaque séance de dialyse soit sous forme d'injection lente ou de perfusion lente avec dilution saline pour un total de 10 séances de dialyse avec une dose cumulative de 1 000 mg de fer élémentaire. Un maximum de trois flacons de VENOFER a été administré par semaine.

Aucune préparation de fer additionnelle n'a été permise jusqu'à l'évaluation du jour 57. Le changement moyen d'hémoglobine de la base de référence au jour 24 (fin du traitement), jour 36 et au jour 57 a été évalué. Le groupe témoin historique comptait 24 patients avec des niveaux de ferritine similaires à ceux des patients traités au VENOFER qui n'avaient pas reçu de fer par voie i.v. pendant au moins deux semaines et qui avaient reçu de l'érythropoïétine avec hématocrite de 31 à 36 en moyenne pendant au moins deux mois avant l'inscription à l'étude. L'âge moyen des patients du groupe témoin historique était de 56 ans, leur âge variant de 29 à 80 ans. L'âge des patients et le niveau de ferritine sérique étaient similaires chez les patients du groupe de traitement et les patients du groupe témoin historique. Des 77 patients du groupe de traitement, 44 (57 %) étaient des hommes et 33 (43 %) des femmes. La base de référence moyenne de l'hémoglobine et de l'hématocrite était supérieure et la dose d'érythropoïétine était inférieure dans le groupe témoin historique par rapport au groupe traité au VENOFER.

Les patients du groupe traité au VENOFER ont démontré une augmentation statistiquement et significativement supérieure des taux d'hémoglobine et d'hématocrite, en comparaison avec les patients du groupe témoin historique. Voir Tableau 4.

Tableau 4. Changements des taux d'hémoglobine et d'hématocrite à partir du taux de base de référence

Paramètres d'efficacité	Fin du traitement		Suivi 2 semaines		Suivi 5 semaines	
	VENOFER (n = 69)	Témoin historique (n = 18)	VENOFER (n = 73)	Témoin historique (n = 18)	VENOFER (n = 71)	Témoin historique (n = 15)
Hémoglobine (g/dl)	1,0 ± 0,12**	0,0 ± 0,21	1,3 ± 0,14**	-0,6 ± 0,24	1,2 ± 0,17*	-0,1 ± 0,23
Hématocrite (%)	3,1 ± 0,37**	-0,3 ± 0,65	3,6 ± 0,44**	-1,2 ± 0,76	3,3 ± 0,54	0,2 ± 0,86

**p < 0,01 et *p < 0,05 en comparaison avec le témoin historique de l'analyse ANCOVA avec le taux de base de référence de l'hémoglobine, de la ferritine sérique et de la dose d'érythropoïétine comme covariables.

Étude B : Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (HDD-CKD)

L'étude B était une étude multicentrique ouverte du VENOFER (fer-saccharose injectable, USP) chez 23 patients sous hémodialyse présentant une carence en fer qui avaient cessé de prendre du fer dextran en raison d'une intolérance. Les critères d'admissibilité et l'administration de VENOFER étaient autrement identiques à ceux de l'étude A. L'âge moyen des patients dans le cadre de cette étude était de 53 ans, leur âge variant de 21 à 79 ans. Des 23 patients inscrits à l'étude, 10 (44 %) étaient des hommes et 13 (56 %) des femmes. La répartition de l'ethnicité des patients inscrits à cette étude était la suivante : blancs (35 %); noirs (35 %); hispaniques (26 %); asiatiques (4 %). Le changement moyen de la base de référence à la fin du traitement (jour 24)

dans les paramètres d'hémoglobine, d'hématocrite et de fer sérique a été évalué.

Les 23 patients inscrits ont été évalués en termes d'efficacité. Des augmentations statistiquement significatives dans les taux moyens d'hémoglobine ($1,1 \pm 0,2$ g/dl), d'hématocrite ($3,6 \pm 0,6$ %), de ferritine sérique ($266,3 \pm 30,3$ ng/mL) et de saturation de la transferrine ($8,7 \pm 2,0$ %) ont été observées de la base de référence à la fin du traitement.

Étude C : Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (HDD-CKD)

L'étude C était une étude multicentrique ouverte en deux périodes (traitement suivi d'une période d'observation) auprès de patients sous hémodialyse présentant une carence en fer. Les critères d'admissibilité à cette étude comprennent les patients sous hémodialyse chronique avec un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 g/dl, une saturation de transferrine inférieure ou égale à 20 % et un taux de ferritine sérique inférieur ou égal à 200 ng/mL, qui étaient sous hémodialyse d'entretien de deux à trois fois par semaine. L'âge moyen des patients dans le cadre de cette étude était de 41 ans, leur âge variant de 16 à 70 ans. Des 130 patients évalués en terme d'efficacité dans le cadre de cette étude, 68 (52 %) étaient des hommes et 62 (48 %) des femmes. La répartition de l'ethnicité des patients inscrits dans cette étude était la suivante : blancs (23 %); noirs (23 %); asiatiques (5 %); autre (ethnicité mixte) (49 %). Quarante-huit pour cent des patients avaient préalablement été traités avec du fer sous forme orale. Les critères d'exclusion étaient semblables à ceux des études A et B. VENOFER a été administré en doses de 100 mg pendant des séances de dialyse séquentielle jusqu'à ce qu'une dose totale prédéterminée (calculée) de fer soit administrée.

Les patients ont reçu VENOFER lors de chaque séance de dialyse, de deux à trois fois par semaine. Une heure après le début de chaque séance, 5 mL de fer-saccharose (100 mg de fer) par 100 mL de NaCl 0,9 % ont été administrés grâce à la ligne d'hémodialyse. Une dose de 50 mg (2,5 mL) a été donnée aux patients dans les deux semaines suivant l'inscription à l'étude. Les patients ont été traités jusqu'à ce qu'ils atteignent individuellement la dose totale de fer calculée en fonction du niveau d'hémoglobine de base et le poids corporel. Vingt-sept patients (20 %) ont reçu de l'érythropoïétine lors de l'inscription à l'étude et ont continué de recevoir la même dose d'érythropoïétine pendant toute la durée de l'étude.

Les changements de la base de référence à la semaine d'observation 2 et de la semaine d'observation 4 (fin de l'étude) ont été analysés.

Le groupe selon le principe de vouloir traiter comprenait 131 patients. Des augmentations significatives ($p < 0,0001$) de la base de référence de l'hémoglobine moyenne (1,7 g/dl), de l'hématocrite moyenne (5 %), de la ferritine sérique (434,6 ng/mL) et de la saturation de transferrine sérique (14 %) ont été observées à la semaine 2 de la période d'observation et ces valeurs sont restées à des valeurs significativement augmentées ($p < 0,0001$) à la semaine 4 de la période d'observation.

Étude D : Patients atteints d'insuffisance rénale chronique n'étant pas sous dialyse (NDD-CKD)

L'étude D était une étude multicentrique randomisée à contrôle actif sur l'innocuité et l'efficacité

du fer sous forme orale en comparaison avec le fer-saccharose sous forme intraveineuse (VENOFER) chez les patients NDD-CKD avec ou sans traitement à l'érythropoïétine. Le traitement à l'érythropoïétine s'est avéré stable pendant les huit semaines précédant la randomisation. Dans le cadre de l'étude, 188 patients avec NDD-CKD, une saturation de la transferrine de $\leq 25\%$, un taux de ferritine ≤ 300 ng/mL et un taux d'hémoglobine de base moyen de $\leq 11,0$ g/dl ont été randomisés pour recevoir du fer sous forme orale (325 mg de sulfate de fer(II) trois fois par jour pendant 56 jours); ou VENOFER (200 mg pendant plus de 2 à 5 minutes 5 fois pendant 14 jours ou deux perfusions de 500 mg le jour 1 et le jour 14, administrés sur plus de 3,5 à 4 heures). Des 188 patients randomisés, 182 ont été traités et suivis pendant un maximum de 56 jours. Les évaluations d'efficacité ont été mesurées les jours 14, 28, 42 et 56. L'âge moyen des 91 patients traités dans le groupe traité au VENOFER était de 61,6 ans (de 25 à 86 ans) et de 64 ans (de 21 à 86 ans) pour les 91 patients du groupe traité au fer oral. La répartition de l'ethnicité des patients du groupe de VENOFER était la suivante : blancs (60,4 %), noirs (34,1 %), hispaniques (3,3 %), autres (2,2 %). La répartition de l'ethnicité du groupe traité au fer sous forme orale était : blancs (50,5 %), noirs (44,0 %), hispaniques (4,4 %), autres (1,1 %). Les caractéristiques démographiques des patients n'étaient pas significativement différentes entre les groupes.

Une proportion statistiquement et significativement supérieure de sujets traités au VENOFER (35/79; 44,3 %) comparée aux sujets traités au fer sous forme orale (23/82; 28 %) ont présenté une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 1 g/dl en tout temps pendant l'étude ($p = 0,03$). Chez les patients de ≥ 65 ans, la proportion des sujets atteignant une augmentation de $\geq 1,0$ g/dl du taux d'hémoglobine à partir de la base de référence était de 53 % (20/38) dans le groupe traité au VENOFER en comparaison à 23 % (10/43) dans le groupe traité au fer sous forme orale. Chez les patients de < 65 ans, la proportion des sujets atteignant une augmentation de $\geq 1,0$ g/dl du taux d'hémoglobine à partir de la base de référence était de 37 % (15/41) dans le groupe traité au VENOFER en comparaison à 33 % (13/39) dans le groupe traité au fer sous forme orale. Une proportion statistiquement et significativement supérieure de sujets traités au VENOFER (31/79; 39,2 %) comparativement aux patients traités au fer sous forme orale (1/82; 1,2 %) a présenté une augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 1 g/dl et de ferritine ≥ 160 ng/mL en tout temps pendant l'étude ($p < 0,0001$).

Étude E : Patients atteints d'insuffisance rénale sous dialyse péritonéale (PDD-CKD)

L'étude E était une étude multicentrique ouverte randomisée [2:1 traitement : contrôle] comparant les patients PDD-CKD recevant de l'érythropoïétine et du fer sous forme i.v. aux patients PDD-CKD recevant de l'érythropoïétine seule sans supplément de fer. Dans cette étude, 126 patients avec PDD-CKD, avec une érythropoïétine stable pendant 8 semaines, une saturation de la transferrine de $\leq 25\%$, un taux de ferritine ≤ 500 ng/mL et un taux d'hémoglobine de base moyen de $\leq 11,5$ g/dl ont été randomisés afin de ne pas recevoir de fer ou de recevoir le VENOFER (300 mg par 250 mL de NaCl 0,9 % pendant 1,5 heure le jour 1 et le jour 15, et 400 mg par 250 mL de NaCl 0,9 % pendant 2,5 heures le jour 29). Des 126 patients randomisés, 121 ont été traités et suivis pendant un maximum de 71 jours. Les évaluations d'efficacité ont été mesurées les jours 15, 29, 43, 57 et 71. L'âge moyen des 75 patients traités dans le groupe VENOFER/érythropoïétine était de 51,9 ans (de 21 à 81 ans) et de 52,8 ans (23 à 77 ans) pour les 46 patients du groupe traité seulement à l'érythropoïétine. La répartition de l'ethnicité des

patients du groupe VENOFER/érythropoïétine était la suivante : noirs (21,3 %), blancs (36,0 %), hispaniques (32,0 %), autres (10,7 %). La répartition de l'ethnicité des patients du groupe traité seulement à l'érythropoïétine était : noirs (15,2 %), blancs (30,4 %), hispaniques (43,5 %), autres (10,9 %). Les caractéristiques démographiques des patients n'étaient pas significativement différentes entre les groupes.

Les patients du groupe traité au VENOFER/érythropoïétine ont présenté un changement moyen statistiquement et significativement supérieur de la base à la valeur la plus élevée d'hémoglobine (1,3 g/dl) comparativement aux sujets qui ont reçu seulement l'érythropoïétine (0,6 g/dl) ($p = 0,0028$). De plus, des changements moyens statistiquement et significativement supérieurs de la base de référence aux valeurs de ferritine et de transferrine les plus élevées ont été observés chez les sujets recevant VENOFER/érythropoïétine (574,6 ng/mL et 18,2 %, respectivement) comparés aux sujets qui ont reçu seulement de l'érythropoïétine (5,5 ng/mL et 10,4 %, respectivement) ($p < 0,0001$ et $p = 0,0098$, respectivement). Une proportion statistiquement et significativement supérieure des sujets traités au VENOFER/érythropoïétine (59,1 %) a présenté une augmentation du taux d'hémoglobine de ≥ 1 g/dl pendant l'étude comparativement aux sujets qui ont reçu seulement de l'érythropoïétine (33,3 %) ($p = 0,0273$).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Humaine

Pharmacodynamique :

À la suite de l'administration intraveineuse de VENOFER, le fer-saccharose est dissocié en fer et saccharose par le système réticulo-endothélial. Chez 22 patients sous hémodialyse chronique sous traitement à l'érythropoïétine qui ont complété le traitement au fer-saccharose à 100 mg de fer trois fois par semaine pendant trois semaines, des augmentations significatives de fer sérique (12,8 µg/dl) et de ferritine sérique (266,3 ng/mL) et des réductions significatives du pouvoir sidéropexique total (-46,7 µg/dl) se sont produites pendant quatre semaines à partir du début du traitement au fer-saccharose. L'admissibilité à cette étude inclut un taux d'hémoglobine de < 11 g/dl et de ferritine de ≤ 800 ng/mL ou TSAT ≥ 50 %. L'âge moyen des patients des 23 patients traités (10 hommes et 13 femmes) était de 53 ans (de 21 à 79 ans), un poids moyen de 70,9 kg (de 43 à 112 kg), un taux d'hémoglobine moyen de 10,4 g/dl et un taux de base moyen de ferritine sérique de 50,7 ng/mL.

Pharmacocinétique :

Chez 12 adultes présentant une anémie ferriprive (11 femmes et 1 homme) traités à raison de doses intraveineuses de 7 mg/fer/kg de poids corporel (maximum de 500 mg de fer) de VENOFER pendant 2,5 à 3,5 heures, le composant de fer présente une clairance totale de 0,64 l/h, un volume de distribution apparent à l'état d'équilibre de 11,4 l et un volume de distribution initial (V_{d_i}) de 3,4 l. La clairance totale était inférieure à la suite de la dose de 500 mg qu'après la dose de 100 mg. Les volumes de distribution étaient comparables aux résultats obtenus auprès des patients non anémiques.

Cinquante-huit virgule un (58,1 %) du saccharose a été éliminé dans l'urine en 4 h et 90,5 % en 24 h. Seulement 4,8 % du fer a été éliminé par excrétion rénale au cours des premières 24 h. Après 72 heures, le pourcentage cumulatif (5,02 %) était essentiellement inchangé. L'excrétion urinaire du saccharose et du fer était comparable aux résultats obtenus chez des adultes en santé à la suite de l'administration d'une dose de 100 mg.

L'admissibilité à cette étude comprenait des patients présentant une carence en fer (ferritine < 20 ng/l et aucune autre cause d'anémie) avec un taux d'hémoglobine entre 9,0 et 13,5 g/dl chez les hommes et entre 9,0 et 12,5 g/dl chez les femmes avec un IMC dans une marge de 20 % de la normale. L'âge moyen des patients était de 31 ans (de 18 à 55 ans), le poids moyen de 66,6 kg (de 55 à 96 kg), l'IMC moyen de 24,4 (de 19,8 à 29 kg/m²), un taux d'hémoglobine moyen de 11,1 g/dl et un taux de ferritine sérique de base moyen de 3,7 ng/mL. Le niveau de ferritine a été obtenu les jours 1, 2 et 3 à la suite du dosage et a atteint son niveau maximal le jour 2 avec une valeur de 293 (écart-type de 81 ng/mL).

Étant donné que l'élimination plasmatique du fer dépend des besoins en fer dans les réserves ferriques et les tissus de l'organisme qui utilisent le fer, la clairance du fer devrait se faire plus rapidement chez les patients présentant une carence en fer que chez les personnes en bonne santé.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les études chez les souris et les rats ont indiqué que le fer-saccharose administré par voie intraveineuse n'était pas mortel à des doses inférieures à 75 mg de fer/kg. La DL₅₀ de fer-saccharose sous forme i.v. était inférieure chez les rats que chez les souris et chez les rats plus que chez les rates, celle des rats étant de 140 mg de fer/kg et de 236 mg de fer/kg chez les rates.

Toxicité à doses répétées

Dans des études à doses répétées auprès de beagles et de rats, aucune mortalité n'a été observée à des doses allant jusqu'à 30 mg de fer/kg, administrés sur 1 heure trois fois par semaine pendant 13 semaines. Les signes de toxicité de surcharge de fer ont été observés dans le foie, dans la rate et dans les reins à des doses de 10 et 30 mg de fer/kg.

Chez les beagles, le grossissement du foie et de la rate a été observé chez la plupart des chiens recevant la dose de 30 mg de fer/kg, et le grossissement du foie a été observé chez la plupart des mâles recevant la dose de 10 mg de fer/kg. Une augmentation liée à la dose évidente du poids du foie chez les sujets des deux sexes a été observée, avec des valeurs individuelles exceptionnellement élevées, en particulier pour la dose de 30 mg de fer/kg/dose. Le poids moyen de la rate pour le groupe a augmenté à un degré statistiquement significatif pour les deux sexes recevant la dose de 30 mg de fer/kg/dose. Le dépôt de fer lié à la dose a été observé principalement dans les macrophages et principalement dans le foie, la rate et les reins. Dans le

foie, la fibrose périvasculaire et la cellularité associée augmentées ont été observées avec toutes les doses et une nécrose hépatique a été observée à une dose de 30 mg de fer/kg. Une hématopoïèse extramédullaire a été observée dans le foie et la rate chez les chiens recevant 10 ou 30 mg de fer/kg/dose.

La dose non-toxique chez les rats et les chiens a été considérée de 3 mg de fer/kg/dose administrés trois fois par semaine [9 mg de fer/kg/semaine].

Dans une étude sur les chiens comptant une période d'observation de sept ans, les changements hématologiques étaient très évidents à la suite de la transfusion de cellules rouges ou de l'administration par i.v. de 100 à 300 mg de fer sous forme de fer-saccharose cinq fois par semaine pendant 6 à 10 semaines. Les tests de fonction hépatique et l'histopathologie n'ont pas démontré la présence de cirrhose. La surcharge de fer dans les tissus a été bien tolérée par ces chiens avec une exception importante du développement de la cécité chez tous les animaux en raison de changements rétiens s'apparentant à la rétinite pigmentaire débutant environ trois ans après l'administration de fer.

Mutagenicité et génotoxicité

Le test d'Ames, avec ou sans activation métabolique, l'analyse des mutations du lymphome de la souris mené *in vitro*, le test des micronoyaux chez la souris et le test d'aberration mené *in vitro* sur des lymphocytes humains ont été effectués avec du fer-saccharose. Aucune mutagenicité ou génotoxicité n'a été établie.

Cancérogénicité

Aucune étude prolongée chez les animaux n'a été effectuée en vue d'évaluer le potentiel cancérogène de VENOFER.

Reproduction

On a déterminé que des doses intraveineuses de VENOFER allant jusqu'à 15 mg de fer/kg/dose [environ 10 fois la dose maximale recommandée pour un être humain de 70 kg], administrées trois fois par semaine, n'ont aucun effet sur la fertilité et le rendement reproductif des rats et des rates.

RÉFÉRENCES

1. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. *Am J Kidney Dis* 37: S182-S238.
2. Charytan C, Levin A, Al-Saloum M, et al. Efficacy and Safety of Iron Sucrose for Iron Deficiency in Patients with Dialysis-Associated Anemia: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 37 (2): 300-307, 2001.
3. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, et al. Safety and Efficacy of Iron Sucrose in Patients Sensitive to Iron Dextran: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 36 (1): 88-97, 2000.
4. Danielson BG et al. Pharmacokinetics of iron (III)-hydroxide sucrose complex after a single intravenous dose in healthy volunteers. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 46(I); 6: 615-621, 1996.
5. Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, et al. Kinetic analysis of ⁵²FE-labeled iron (III) hydroxide-sucrose complex following bolus administration using positron emission tomography. *Brit J of Haematology* 104: 288-295, 1999.
6. Pribilla W. Animal experiments investigating the iron transfer between mother and fetus after the intravenous administration of iron. *Acta Haemat* 12: 371-384, 1954.
7. Wöhler F. The iron supply to the fetus. Réimprimé de *Archiv für Kinderheilkunde* 155 (3), 1957.

PARTIE III : INFORMATION DESTINÉE AU CONSOMMATEUR

VENOFER
Fer-saccharose injectable, USP

Ce feuillet est la troisième partie de la monographie de produit à trois volets publiée lorsque la vente de VENOFER a été homologuée au Canada, et s'adresse spécialement aux consommateurs. Ce feuillet est un sommaire et ne vise pas à vous fournir tous les renseignements sur VENOFER. Communiquez avec votre médecin ou un pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

- vous présentez des symptômes de surcharge de fer (voir **Surdosage**);
- vous êtes enceinte ou prévoyez devenir enceinte;
- vous allaitez ou prévoyez allaiter. Des études sur les animaux ont révélé que VENOFER est excrété dans le lait maternel.
- Discutez-en avec votre médecin.

Une baisse de la tension artérielle a été rapportée fréquemment chez les patients hémodialysés recevant du fer par voie intraveineuse.

Seul un médecin compétent ou un professionnel de la santé doit administrer VENOFER. VENOFER n'est pas destiné à être administré par le patient.

L'innocuité et l'efficacité de VENOFER chez les patients pédiatriques n'ont pas encore été établies.

Il faut faire preuve de prudence lors de l'administration de VENOFER à des patients âgés et commencer par la dose la plus faible.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Ce pour quoi le médicament est utilisé :

VENOFER est indiqué dans le traitement de l'anémie ferriprive des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse et non sous dialyse.

Son fonctionnement :

VENOFER sert à restaurer les réserves de fer corporelles des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse et non sous dialyse. La carence en fer peut être causée par des saignements pendant la dialyse, la production accrue de globules rouges consécutive à l'utilisation d'érythropoïétine, et l'absorption insuffisante de fer par le tractus gastro-intestinal. Le fer est nécessaire à la production d'hémoglobine, laquelle permet aux globules rouges de transporter l'oxygène dans le corps. La plupart des patients dialysés doivent recevoir du fer par voie intraveineuse pour maintenir des réserves suffisantes de fer.

Les cas dans lesquels il ne faut pas l'utiliser :

L'utilisation de VENOFER est contre-indiquée chez les patients présentant une trop grande quantité de fer (surcharge de fer) dans leur corps, ceux ayant une hypersensibilité connue (allergie ou sensibilité) à VENOFER, et ceux atteints d'anémie non attribuable à une carence en fer.

Ingrédient médicamenteux du médicament :

Fer-saccharose

Ingrédients non médicamenteux importants :

Eau pour préparations injectables

Les formes posologiques sont :

Flacons de dose unitaire de 5 mL, 20 mg de fer élémentaire/mL

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les interactions médicamenteuses relatives à VENOFER n'ont pas fait l'objet d'études. Il ne faut pas administrer de fer par voie orale avec d'autres préparations de fer injectables. Tout comme dans le cas des autres préparations de fer injectables, VENOFER pourrait diminuer l'absorption de préparations de fer administrées par voie orale.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Seul un médecin compétent ou un professionnel de la santé doit administrer VENOFER. VENOFER n'est pas destiné à être administré par le patient.

Posologie recommandée chez l'adulte :

La posologie de VENOFER est exprimée en mg de fer élémentaire.

Patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse : VENOFER est administré en dose cumulative totale de 1 000 mg, sur une période de 14 jours, en injection i.v. lente de 200 mg, à cinq occasions différentes au cours de la période de 14 jours ou en perfusion de 500 mg de VENOFER, sur une période de 4 heures le jour 1 et le jour 14; Les durées de perfusion des patients pesant moins de 70 kg pourraient être plus longues.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser VENOFER, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes hypersensible aux produits de fer injectables;

Patients sous hémodialyse : VENOFER est administré en injection intraveineuse lente de 100 mg ou en perfusion de 100 mg par séance de dialyse consécutive, pour une dose cumulative totale de 1 000 mg.

Patients sous dialyse péritonéale : VENOFER est administré en dose cumulative totale de 1 000 mg et divisé en trois doses administrées sur une période de 28 jours : deux perfusions de 300 mg administrées **sur une période de 1,5 heure**, à intervalle de 14 jours, suivies d'une perfusion de 400 mg administrée **sur une période de 2,5 heures**, 14 jours plus tard.

Surdosage :

En cas de surdosage, rechercher une assistance médicale d'urgence, même en l'absence de symptômes.

Les symptômes associés à un surdosage ou à une administration trop rapide de VENOFER sont entre autres la baisse de la tension artérielle, les maux de tête, les vomissements, la nausée, les étourdissements, les douleurs articulaires, une sensation de brûlure, de piqûre ou de picotement, la paresthésie, les douleurs abdominales ou musculaires, l'enflure et la défaillance cardiovasculaire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets indésirables les plus courants sont : la nausée, les étourdissements, les maux de tête, les vomissements, la diarrhée, les douleurs abdominales, la fièvre, la douleur thoracique, les crampes musculaires (particulièrement dans les jambes). Si ces effets vous incommode, consultez votre médecin.

De très rares cas de réactions graves, parfois potentiellement mortelles (perte de conscience, effondrement, difficulté à respirer ou convulsions) et des cas de baisse de tension artérielle graves (hypotension) ont été rapportés en lien avec l'utilisation de VENOFER. Seul un médecin compétent ou un professionnel de la santé doit administrer VENOFER. VENOFER n'est pas destiné à être administré par le patient.

EFFETS INDÉSIRABLES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou pharmacien		Cessez de prendre le médicament ou appelez votre médecin ou pharmacien
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
Effets indésirables graves	Réactions allergiques graves, parfois potentiellement mortelles, accompagnées de symptômes comme les suivants : difficulté à respirer, convulsion, effondrement, démangeaisons et rash.		Y	
	Faible tension artérielle accompagnée de symptômes tels que syncope, faiblesse.		Y	

Cette liste d'effets indésirables n'est pas exhaustive. Si vous présentez un effet indésirable imprévu pendant que vous prenez VENOFER, communiquez avec votre médecin ou pharmacien.

CONSERVATION

Conserver entre 15 et 25 °C. Ne pas congeler. Jeter toute portion non utilisée.

Garder hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne au www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, sans frais, au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, sans frais, au 1 866 678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à l'adresse :
www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux

POUR OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Fabriqué par :

Luitpold Pharmaceuticals, Inc.
One Luitpold Drive, P.O Box 9001
Shirley, New York 11967, États-Unis

Distribué par :

Bellco Health Care Inc.
2900 Argentia Road, Unit 10
Mississauga, Ontario
Canada L5N 7X9

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit, préparés à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse :

<http://www.luitpold.com> ou <http://www.americanregent.com>
ou en communiquant avec le promoteur, Luitpold
Pharmaceuticals, Inc., en composant le :
1 800 645-1706

Ce document a été préparé par Luitpold Pharmaceuticals, Inc.

Dernière révision : 15 janvier 2013