

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

<sup>Pr</sup>**VENOFER**®

Fer-saccharose injectable

Solution, fer élémentaire à 20 mg/ml (sous forme de fer-saccharose),

Utilisation intraveineuse

USP

Fer, préparations parentérales

AMERICAN REGENT, INC.

5 Ramsey Road

Shirley, New York É.-U. 11967

[www.americanregent.com](http://www.americanregent.com)

Date d'approbation initiale :

5 avril 2001

Date de révision :

14 février 2023

Importé par :

Fresenius Medical Care Canada Inc.

Richmond Hill (Ontario) L4B 4W6

Numéro de contrôle de la présentation : 263718

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes

02/2023

### TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
4.4 Administration .....	6
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	9
7.1.1 Femmes enceintes .....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants .....	10
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans).....	10
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>10</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	11
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	17

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>18 phr</b>
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.4	Interactions médicament-médicament .....	18
9.5	Interactions médicament-aliment .....	18
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	18
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie .....	19
10.3	Pharmacocinétique.....	19
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>20</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>20</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>21</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>21</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>21</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	21
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>27</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>29</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

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

- les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, non sous dialyse (IRC-ND) et recevant de l'érythropoïétine;
- les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, non sous dialyse (IRC-ND) et ne recevant pas d'érythropoïétine;
- les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, sous hémodialyse (IRC-HD) et recevant de l'érythropoïétine;
- les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique, sous dialyse péritonéale (IRC-DP) et recevant de l'érythropoïétine.

#### **1.1 Enfants**

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### **1.2 Personnes âgées**

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.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

- L'utilisation de VENOFER® est contre-indiquée chez les patients présentant une surcharge de fer établie et ceux atteints d'anémie non attribuable à une carence en fer.
- VENOFER est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [\*\*6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE\*\*](#).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions d'hypersensibilité graves, dont l'anaphylaxie et des réactions anaphylactiques/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 [Système immunitaire, Hypersensibilité et réactions anaphylactiques](#)).
- 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 [Système immunitaire, Hypersensibilité et réactions anaphylactiques](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

- La posologie de VENOFER® 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 atteints d'IRC auront besoin d'une dose cumulée 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 hématokrite. Les patients pourraient continuer de 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).
- En cas de réactions d'hypersensibilité ou de signes d'intolérance, cesser immédiatement l'utilisation de VENOFER. Il convient 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 après la fin de 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 la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

Posologie recommandée chez l'adulte :

- **Patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (IRC-ND) :** VENOFER est administré en dose cumulée totale de 1 000 mg, sur une période de 14 jours, en injection intraveineuse 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 dilués dans un maximum de 250 ml de solution de NaCl à 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 2 des 30 patients traités. La durée de perfusion chez les patients pesant moins de 70 kg pourrait être plus longue.
- **Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (IRC-HD) :** VENOFER peut être administré en injection intraveineuse 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 de solution de NaCl à 0,9 %, sur une période d'au moins 15 minutes par séance d'hémodialyse consécutive, pour un total cumulé

de 1 000 mg.

- **Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale (IRC-DP) :** VENOFER est administré en dose cumulée totale de 1 000 mg divisés en trois doses administrées sur une période de 28 jours : deux perfusions de 300 mg administrées sur une période de 1,5 heure, à un 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 solution de NaCl à 0,9 %.

#### 4.4 Administration

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

**Tableau 1 Dilution**

Dose (mg Fe)	Concentration nominale par ml	Volume de VENOFER à ajouter au diluant	Volume du diluant
Patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (IRC-ND) :			
500 mg	2 mg/ml (lorsqu'on utilise le maximum de 250 ml de solution de NaCl à 0,9 %)	25 ml	Maximum de 250 ml de solution de NaCl à 0,9 %
Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (IRC-HD) :			
100 mg	1 mg/ml (lorsqu'on utilise le maximum de 100 ml de solution de NaCl à 0,9 %)	5 ml	Maximum de 100 ml de solution de NaCl à 0,9 %
Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale (IRC-DP) :			
300 mg	1,2 mg/ml (lorsqu'on utilise le maximum de 250 ml de solution de NaCl à 0,9 %)	15 ml	Maximum de 250 ml de solution de NaCl à 0,9 %
400 mg	1,6 mg/ml (lorsqu'on utilise le maximum de 250 ml de solution de NaCl à 0,9 %)	20 ml	Maximum de 250 ml de solution de NaCl à 0,9 %

Pour une administration par perfusion du médicament, l'utiliser immédiatement. Ne pas conserver le produit. Débit de perfusion tel qu'indiqué à la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#).

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 ou des précipités, ont une coloration anormale ou dont le flacon présente une

fuite ne doivent pas être utilisées. Jeter toute portion non utilisée (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).

#### 4.5 Dose oubliée

Si une dose prévue de VENOFER est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Le calendrier d'administration devrait être ajusté pour maintenir l'intervalle de dose prescrite.

## 5 SURDOSAGE

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

Les doses de VENOFER qui excèdent les besoins en fer pourraient entraîner l'accumulation de fer dans les sites de stockage et causer une hémossidérose. La surveillance périodique des taux 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 son administration doit être interrompue lorsque les taux de ferritine sérique excèdent les limites normales (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#)). Il faut être particulièrement prudent afin d'éviter une surcharge de fer lorsque l'anémie ne répondant pas au traitement a été incorrectement diagnostiquée comme une anémie ferriprive.

Les symptômes associés à un surdosage ou à une administration trop rapide de VENOFER sont entre autres l'hypotension, les céphalées, les vomissements, les nausées, les étourdissements, les douleurs articulaires, les paresthésies, les douleurs abdominales ou musculaires, l'œdème et la défaillance cardiovasculaire. La plupart des symptômes ont été traités au moyen de liquides administrés par voie i.v., de corticostéroïdes et/ou d'antihistaminiques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution, fer élémentaire à 20 mg par ml (sous forme de fer-saccharose)	Eau pour préparations injectables; de l'hydroxyde de sodium peut être utilisé pour rectifier le pH.

VENOFER® 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 principe actif et d'eau pour préparations injectables. De l'hydroxyde de sodium peut être utilisé pour rectifier le pH entre 10,5 et 11,1. La solution stérile comporte une osmolarité de 1 250 mOsmol/l. Le médicament ne contient pas d'agents de conservation ni de polysaccharides dextran.

VENOFER est disponible en flacon à dose unique de 5 ml et est vendu en boîtes de 10 flacons.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter la section [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

### Généralités

Étant donné que l'élimination du fer par l'organisme 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 convient d'effectuer une surveillance périodique des paramètres hématologiques des patients sous VENOFER, notamment de l'hémoglobine, de l'hématocrite, de la ferritine sérique et de la saturation de la transferrine. Les directives 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 les sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [5 SURDOSAGE](#)). Les valeurs de saturation de la transferrine augmentent rapidement après l'administration i.v. de fer-saccharose; par conséquent, on peut obtenir des valeurs de fer sérique fiables 48 heures après l'administration i.v. 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 liquide; il faut éviter de masser la région touchée.

### Cancérogène et mutagène

Aucune donnée n'est disponible chez l'humain. Voir les données sur les animaux dans la section [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

### Cardiovasculaire

VENOFER peut provoquer une hypotension significative sur le plan clinique. Une hypotension a été fréquemment rapportée chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse recevant du fer par voie intraveineuse. On a également rapporté une incidence d'hypotension chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique n'étant pas sous dialyse (IRC-ND) et étant sous dialyse péritonéale (IRC-DP) recevant 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#). Il convient de surveiller les patients pour déceler les signes et symptômes d'hypotension après chaque administration de VENOFER.

### Immunitaire

#### 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, une dyspnée, une hypotension, une éruption cutanée et/ou un prurit, ont été observés lors d'études pivots ainsi que dans le cadre d'études réalisées depuis la commercialisation du produit. Bien que très rares, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été signalées, partout dans le monde, dans le cadre d'études d'innocuité clinique et dans des rapports post-commercialisation spontanés (voir également la section [8 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 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 après la fin de 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 la section [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

- **Fertilité**

On a déterminé que des doses i.v. de VENOFER allant jusqu'à 15 mg de fer/kg/dose (environ 10 fois la dose maximale recommandée chez un humain de 70 kg), administrées trois fois par semaine, n'ont aucun effet sur la fertilité et la performance reproductive des rats et des rates.

### **7.1 Populations particulières**

#### **7.1.1 Femmes enceintes**

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.

Des études tératologiques menées chez des rates recevant des doses i.v. allant jusqu'à 13 mg de fer/kg/jour (plus de 9 fois la dose maximale recommandée chez un humain de 70 kg) et chez des 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 chez un humain de 70 kg) n'ont révélé aucune diminution probante de la fertilité. Les effets sur la croissance du fœtus à ces doses semblaient liés à une faible ingestion de nourriture chez les mères et à un faible gain pondéral.

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 chez le fœtus/dans le 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 la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Généralités](#)).

Une bradycardie fœtale peut survenir après l'administration de fer par voie parentérale. Elle est habituellement passagère et la conséquence d'une réaction d'hypersensibilité chez la mère. Les patientes doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus. Si l'on envisage l'administration intraveineuse de fer par voie parentérale à des femmes enceintes, l'enfant à naître doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

#### **7.1.2 Allaitement**

VENOFER est excrété dans le lait des rates. On ne sait pas si VENOFER est excrété dans le lait chez la femme. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel, il convient de faire preuve de prudence lors de l'administration de VENOFER à des femmes enceintes.

### 7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada. 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'étude, 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 d'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.

### 7.1.4 Personnes âgées (> 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.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus couramment attribuables au traitement étaient la dysgueusie, l'hypotension [non spécifiée ailleurs (NSA)], les nausées et les étourdissements.

Dans le groupe de patients IRC-HD chez qui le médicament est cliniquement indiqué, l'effet indésirable le plus couramment attribuables au traitement était l'hypotension NSA. Dans le groupe de patients IRC-ND chez qui le médicament est cliniquement indiqué, l'effet indésirable le plus couramment attribuables au traitement était la dysgueusie, observée dans le groupe recevant VENOFER®. Dans le groupe de patients IRC-DP 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 découlant du traitement les plus fréquemment attribués 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, et l'œdème périphérique, les étourdissements et l'hypotension NSA 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 interruptions prématurées 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 intraveineuse.

Réactions d'hypersensibilité : Voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

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

Cent trente (11 %) patients parmi les 1 151 évalués lors des quatre essais américains portant sur des patients IRC-HD (études A et B et les deux études de pharmacovigilance) avaient déjà reçu du fer par voie intraveineuse et ont été considérés comme intolérants (définis comme ne pouvant plus recevoir ce produit de fer). Après avoir reçu VENOFER, ces patients n'ont présenté aucun effet indésirable empêchant toute administration ultérieure de VENOFER.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

### Effets indésirables observés chez tous les groupes traités

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

Les effets indésirables découlant du traitement signalés par  $\geq 2$  % des patients traités lors d'essais cliniques avec répartition aléatoire, qu'ils soient ou non attribuables à l'administration de VENOFER, sont présentés dans le Tableau 3, par indication.

**Tableau 3 – Effets indésirables découlant du traitement les plus fréquemment signalés par  $\geq 2$  % des patients, par indication clinique (population évaluable pour l'innocuité traitée par de multiples doses)**

Effets indésirables (terme privilégié)	IRC-HD	IRC-ND		IRC-DP	
	VENOFER (N = 231) %	VENOFER (N = 139) %	Fer administ ré par voie orale (N = 139) %	VENOFER (N = 75) %	EPO seulement (N = 46) %
<b>Sujets présentant tout effet indésirable</b>	78,8	76,3	73,4	72,0	65,2
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>					
Douleur à l'oreille	0	2,2	0,7	0	0
<b>Troubles oculaires</b>					
Conjonctivite	0,4	0	0	2,7	0
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>					
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

Effets indésirables (terme privilégié)	IRC-HD	IRC-ND		IRC-DP	
	VENOFER (N = 231) %	VENOFER (N = 139) %	Fer administ ré par voie orale (N = 139) %	VENOFER (N = 75) %	EPO seulement (N = 46) %
Nausées	14,7	8,6	12,2	5,3	4,3
Vomissements NSA	9,1	5,0	8,6	8,0	2,2
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>					
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
Sensation anormale	3,0	0	0	0	0
Sensation de 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
<b>Infections et infestations</b>					
Infection du 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
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>					
Complication liée à la greffe	9,5	1,4	0	0	0
<b>Investigations</b>					
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
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>					
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
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>					
Arthralgie	3,5	1,4	2,2	4,0	4,3

Effets indésirables (terme privilégié)	IRC-HD	IRC-ND		IRC-DP	
	VENOFER (N = 231) %	VENOFER (N = 139) %	Fer administ ré par voie orale (N = 139) %	VENOFER (N = 75) %	EPO seulement (N = 46) %
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 membres	5,6	4,3	0	2,7	6,5
<b>Troubles du système nerveux</b>					
Étourdissements	6,5	6,5	1,4	1,3	4,3
Céphalées	12,6	2,9	0,7	4,0	0
Hypoesthésie	0	0,7	0,7	0	4,3
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>					
Toux	3,0	2,2	0,7	1,3	0
Dyspnée	3,5	3,6	0,7	1,3	2,2
Exacerbation de la dyspnée	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
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>					
Prurit	3,9	2,2	4,3	2,7	0
Éruption cutanée NSA	0,4	1,4	2,2	0	2,2
<b>Troubles vasculaires</b>					
Pression artérielle élevée 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 découlant du traitement signalés par  $\geq 2\%$  des patients par groupe posologique sont présentés dans le Tableau 4.

**Tableau 4– Effets indésirables découlant du traitement les plus fréquemment signalés par  $\geq 2\%$  des patients, par indication clinique et groupe posologique (population évaluable pour l'innocuité traitée par de multiples doses)**

Effets indésirables (terme privilégié)	IRC-HD	IRC-ND		IRC-DP
	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) %
<b>Sujets présentant tout effet indésirable</b>	78,8	75,2	80,0	72,0

Effets indésirables (terme privilégié)	IRC-HD	IRC-ND		IRC-DP
	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) %
<b>Troubles de l'oreille et du labyrinthe</b>				
Douleur à l'oreille	0	0,9	6,7	0
<b>Troubles oculaires</b>				
Conjonctivite	0,4	0	0	2,7
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
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
Nausées	14,7	9,2	6,7	5,3
Vomissements NSA	9,1	5,5	3,3	8,0
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
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
Sensation anormale	3,0	0	0	0
Sensation de 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
<b>Infections et infestations</b>				
Infection du 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
<b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>				
Complication liée à la greffe	9,5	1,8	0	0
<b>Investigations</b>				
Souffle cardiaque NSA	0,4	2,8	0	0
Recherche de sang occulte dans les selles positive	0	1,8	0	2,7

Effets indésirables (terme privilégié)	IRC-HD	IRC-ND		IRC-DP
	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) %
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
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
<b>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
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 membres	5,6	4,6	3,3	2,7
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Étourdissements	6,5	5,5	10,0	1,3
Céphalées	12,6	3,7	0	4,0
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>				
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
<b>Troubles de la peau et du tissu sous-cutané</b>				
Prurit	3,9	0,9	6,7	2,7
<b>Troubles vasculaires</b>				
Pression artérielle élevée 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 signalés par  $\geq 2$  % des patients recevant VENOFER sont présentés par groupe posologique dans le Tableau 5.

**Tableau 5 – Effets indésirables attribuables au médicament à l'étude les plus fréquemment signalés par ≥ 2 % des patients, par indication clinique et par groupe posologique (population évaluable pour l'innocuité traitée par de multiples doses)**

Effets indésirables (terme privilégié)	IRC-HD	IRC-ND		IRC-DP
	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) %
<b>Sujets présentant tout effet indésirable</b>	14,7	23,9	20,0	10,7
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>				
Diarrhée NSA*	0,9	0	0	2,7
Dysgueusie	0,9	7,3	3,3	0
Nausées	1,7	2,8	0	1,3
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Sensation de 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
<b>Troubles du système nerveux</b>				
Étourdissements	0	2,8	6,7	0
Céphalées	0	2,8	0	0
<b>Troubles vasculaires</b>				
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 (IRC-HD)**

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 IRC-HD inscrits dans les études A, B et C, figuraient les suivants : hypotension (39,4 %), crampes musculaires (29,4 %), nausées (14,7 %), céphalées (12,6 %), complications liées à la greffe (9,5 %), vomissements (9,1 %), étourdissements (6,5 %), pression artérielle élevée (6,5 %), douleur thoracique (6,1 %) et diarrhée (5,2 %).

Lors de la première étude de pharmacovigilance, 665 patients sous hémodialyse prolongée 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 dose unique 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 signalés 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 (IRC-ND)**

Lors de l'étude D comptant 182 patients IRC-ND traités, 91 ont reçu VENOFER. Les effets indésirables attribuables ou non à VENOFER qui ont été rapportés par  $\geq 5$  % des patients ayant reçu VENOFER étaient les suivants : dysgueusie (7,7 %), œdème périphérique (7,7 %), diarrhée (5,5 %), constipation (5,5 %), nausées (5,5 %), étourdissements (5,5 %) et pression artérielle élevée (5,5 %). Un effet indésirable grave a été rapporté (hypotension et essoufflement 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 ont présenté 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 IRC-ND traités, les effets indésirables attribuables ou non à VENOFER qui ont été rapportés par  $\geq 5$  % des patients recevant VENOFER étaient les suivants : diarrhée (16,5 %), œdème (16,5 %), nausées (13,2 %), vomissements (12,1 %), arthralgie (7,7 %), douleur au dos (7,7 %), céphalées (7,7 %), pression artérielle élevée (7,7 %), dysgueusie (7,7 %), étourdissements (6,6 %), douleur aux membres (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 % dans celui recevant VENOFER), seulement un patient (dans le groupe recevant VENOFER) a présenté des effets indésirables considérés comme étant attribuables au médicament (anxiété, céphalées et nausée). Quarante-deux (91) patients participant à cette étude ont reçu VENOFER 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 (IRC-DP)**

Lors de l'étude E comptant 121 patients IRC-DP traités, 75 ont reçu VENOFER. Les effets indésirables attribuables ou non à VENOFER qui ont été rapportés par  $\geq 5$  % de ces patients étaient les suivants : vomissements (8,0 %), diarrhée (8,0 %), hypertension (8,0 %), injection péritonéale (8,0 %), pharyngite (6,7 %), nausées (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 (éruption cutanée 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.

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

Réactions d'hypersensibilité : d'après les données tirées du système de rapport spontané après la mise en marché et de la littérature, la prévalence relative des réactions anaphylactoïdes est estimée à 0,0023 % (116 réactions anaphylactoïdes après une exposition de 5 123 048 années-patients à VENOFER). Certaines de ces réactions ont été graves ou potentiellement mortelles, notamment des

chocs anaphylactiques, une perte de connaissance ou un effondrement, un bronchospasme avec dyspnée et des convulsions (voir l'encadré [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Troubles cardiaques :**

Bradycardie fœtale due à des réactions d'hypersensibilité chez la mère, tachycardie

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

Frissons, sensation de chaleur, affection pseudogrippale, réaction au point d'injection, malaise

**Investigations :**

Fer sérique anormal, diminution du test pulmonaire

**Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif :**

Arthrite, douleurs osseuses

**Troubles du système nerveux :**

Sensation de brûlure, perte de connaissance, paresthésie

**Troubles prénatals, périnatals et puerpéraux :**

Avortement

**Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux :**

Asthme, insuffisance respiratoire, sensation de gorge serrée

**Troubles de la peau et du tissu sous-cutané :**

Érythème, exanthème, urticaire, coloration anormale de la peau

**Troubles vasculaires :**

Effondrement circulatoire, bouffée congestive

## **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses**

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.

### **9.4 Interactions médicament-médicament**

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

### **9.5 Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

### **9.6 Interactions médicament-plante médicinale**

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

## 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

Le fer-saccharose sert à restaurer les réserves de fer corporelles des patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse et non sous dialyse (IRC-ND). 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 d'un point de vue physiologique. La plupart des patients dialysés doivent recevoir du fer par voie intraveineuse pour maintenir des réserves suffisantes de fer.

### 10.2 Pharmacodynamie

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 prolongée, 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 (12,8 mcg/dl) et de la ferritine sérique (266,3 ng/ml) et des diminutions significatives du pouvoir sidéropexique total (-46,7 mcg/dl) se sont produites quatre semaines après l'instauration d'un traitement par fer-saccharose. L'admissibilité à cette étude inclut un taux d'hémoglobine de < 11 g/dl et de ferritine ≤ 800 ng/ml ou une TSAT ≥ 50 %. L'âge moyen des 23 patients traités (10 hommes et 13 femmes) était de 53 ans (de 21 à 79 ans); leur poids moyen était de 70,9 kg (de 43 à 112 kg), leur taux d'hémoglobine moyen était de 10,4 g/dl et leur taux initial moyen de ferritine sérique était de 50,7 ng/ml.

### 10.3 Pharmacocinétique

Chez les adultes en bonne santé traités par des doses intraveineuses de VENOFER, le composant de fer présente une cinétique de premier ordre avec une demi-vie d'élimination de 6 heures (h), une clairance totale de 1,2 l/h, un volume de distribution apparent non à l'état stable de 10,0 l, un volume de distribution apparent à l'état stable de 7,9 l et un volume initial de distribution ( $V_{d_c}$ ) de 3,2 l.

Chez 12 adultes (11 femmes et 1 homme) présentant une anémie ferriprive (ferritine < 20 ng/l, hémoglobine entre 9,0 et 13,5 g/dl chez les hommes et 9,0 et 12,5 g/dl chez les femmes) traités par des doses intraveineuses de VENOFER de 7 mg de fer par kg de poids corporel (maximum de 500 mg de fer) sur 2,5 à 3,5 heures, la composante de fer avait 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 initial de distribution ( $V_{d_c}$ ) de 3,4 l. La clairance totale était inférieure après la dose de 500 mg par rapport à après la dose de 100 mg. Les volumes de distribution étaient comparables aux résultats obtenus auprès des patients non anémiques.

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.

#### **Distribution :**

Chez les adultes en bonne santé 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

$^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$  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**

VENOFER est dissocié en fer et saccharose par le système réticulo-endothélial.

### **Élimination**

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 en bonne santé, 68,3 % du saccharose ont été éliminés dans l'urine en 4 heures et 75,4 % en 24 heures. Environ 5 % du fer ont été éliminés par voie rénale sur une période de 24 heures.

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'essai biologique (moins de 2 ppm).

### **Populations et états pathologiques particuliers**

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

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune directive de manipulation particulière n'est requise pour ce produit.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Fer-saccharose

Nom chimique : Complexe de fer(III)-hydroxyde saccharose, complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose, oxyde de fer sucré

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $[\text{Na}_2\text{Fe}_5\text{O}_8(\text{OH}) \bullet 3(\text{H}_2\text{O})]_n \bullet m(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})$  et approximativement 43 200 daltons (n = le degré de polymérisation du fer et m = le nombre de molécules de saccharose contenues dans le complexe d'hydroxyde de fer (III))

Formule de structure : La formule de structure exacte n'est pas connue.

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.

### 14 ESSAIS CLINIQUES

Cinq essais cliniques ont été réalisés dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité de VENOFER chez les adultes. Quatre études ont été réalisées aux États-Unis et une en Afrique du Sud.

#### 14.1 Essais cliniques par indication

##### Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (IRC-HD)

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (IRC-HD)

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude A	Multicentrique, ouverte, avec groupe témoin historique	VENOFER 5 ml (un flacon) contenant 100 mg de fer élémentaire a été administré dans la tubulure de dialyse lors de chaque séance de dialyse sous forme d'injection intraveineuse lente ou de perfusion lente avec dilution saline pour un total de 10 séances de dialyse avec une dose cumulée de 1 000 mg de fer élémentaire.	101	65 ans (31 à 85)	57 % d'hommes 43 % de femmes

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude B	Multicentrique, ouverte	VENOFER 5 ml (un flacon) contenant 100 mg de fer élémentaire a été administré dans la tubulure de dialyse lors de chaque séance de dialyse sous forme d'injection intraveineuse lente ou de perfusion lente avec dilution saline pour un total de 10 séances de dialyse avec une dose cumulée de 1 000 mg de fer élémentaire.	23	53 ans (21 à 79 ans)	44 % d'hommes 56 % de femmes
Étude C	Multicentrique, ouverte, en deux périodes (traitement suivi d'une période d'observation)	Des doses de 100 mg de VENOFER ont été administrées pendant les séances de dialyse séquentielles jusqu'à ce qu'une dose totale de fer prédéterminée (calculée) ait été administrée.	130	41 ans (16 à 70 ans)	52 % d'hommes 48 % de femmes

*Étude A : patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (IRC-HD)*

L'étude A était une étude ouverte multicentrique avec groupe témoin historique menée auprès de 101 patients sous hémodialyse (77 patients recevant VENOFER et 24 constituant le groupe témoin historique) atteints d'anémie ferriprive. Les patients admissibles au traitement par VENOFER devaient être sous hémodialyse prolongée trois fois par semaine de façon prolongée, recevoir de l'érythropoïétine, présenter un taux d'hémoglobine supérieur à 8,0 et inférieur à 11,0 g/dl pendant au moins deux semaines consécutives, et montrer une saturation de la transferrine < 20 % et un taux sérique de ferritine < 300 ng/ml. L'âge moyen des patients du groupe de traitement était de 65 ans, la fourchette d'âge variant de 31 à 85 ans. La dose d'érythropoïétine devait être maintenue constante tout au long de l'étude. Le protocole n'exigeait pas l'administration d'une dose d'essai; cependant, certains patients ont reçu une dose d'essai à la discrétion de leur médecin. Les critères d'exclusion comprenaient une maladie sous-jacente importante, de 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 dans la tubulure de dialyse lors de chaque séance de dialyse sous forme d'injection lente ou de perfusion lente avec dilution saline pour un total de 10 séances de dialyse avec une dose cumulée de 1 000 mg de fer élémentaire. Un maximum de trois flacons de VENOFER a été administré par semaine.

Aucune préparation de fer supplémentaire n'était permise avant l'évaluation du jour 57. La variation moyenne de l'hémoglobine entre le début de l'étude et le jour 24 (fin du traitement), le jour 36 et le jour 57 a été évaluée. Le groupe témoin historique comptait 24 patients présentant des taux de

ferritine semblables à ceux des patients traités par VENOFER; ils n'avaient pas reçu de fer par voie intraveineuse pendant au moins deux semaines, ayant plutôt reçu de l'érythropoïétine, et présentaient un hémocrite de 31 à 36 en moyenne au moins deux mois avant leur inscription à l'étude. L'âge moyen des patients du groupe témoin historique était de 56 ans, la fourchette d'âge variant de 29 à 80 ans. L'âge des patients et le taux de ferritine sérique étaient semblables chez les patients du groupe de traitement et ceux du groupe témoin historique. Parmi les 77 patients du groupe de traitement, 44 (57 %) étaient des hommes et 33 (43 %) étaient des femmes. Les taux initiaux moyens d'hémoglobine et d'hématocrite étaient plus élevés et la dose d'érythropoïétine était plus faible dans le groupe témoin historique que dans le groupe traité par VENOFER.

Les patients du groupe traité par VENOFER ont montré une augmentation statistiquement significative plus importante de l'hémoglobine et de l'hématocrite que les patients du groupe témoin historique (voir le Tableau 7).

**Tableau 7 – Variations des taux d'hémoglobine et d'hématocrite par rapport au début de l'étude**

Paramètres d'efficacité	Fin du traitement		Suivi à 2 semaines		Suivi à 5 semaines	
	VENOFER (n = 69)	Groupe témoin historique (n = 18)	VENOFER (n = 73)	Groupe témoin historique (n = 18)	VENOFER (n = 71)	Groupe 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 \* $p < 0,05$  comparativement au groupe témoin historique, selon l'analyse ANCOVA utilisant les taux d'hémoglobine et de ferritine sérique initiaux et la dose initiale d'érythropoïétine comme covariables.

#### *Étude B : patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (IRC-HD)*

L'étude B était une étude ouverte et multicentrique évaluant 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 cette étude était de 53 ans, leur âge variant de 21 à 79 ans. Parmi les 23 patients inscrits à l'étude, 10 (44 %) étaient des hommes et 13 (56 %) étaient des femmes. La répartition ethnique des patients inscrits à cette étude était la suivante : blancs (35 %); noirs (35 %); hispaniques (26 %); asiatiques (4 %). La variation moyenne des taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de fer sérique entre le début de l'étude et la fin du traitement (jour 24) a été évaluée.

L'efficacité a été évaluée chez les 23 patients inscrits. Des augmentations statistiquement significatives des taux moyens d'hémoglobine (1,1 ± 0,2 g/dl), d'hématocrite (3,6 ± 0,6 %), de ferritine sérique (266,3 ± 30,3 ng/ml) et de la saturation de la transferrine (8,7 ± 2,0 %) ont été observées entre le début de l'étude et la fin du traitement.

### Étude C : patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse (IRC-HD)

L'étude C était une étude ouverte, multicentrique, à deux périodes (traitement suivi d'une période d'observation) menée chez des patients sous hémodialyse présentant une carence en fer. Les patients admissibles à cette étude devaient être sous hémodialyse prolongée, présenter un taux d'hémoglobine inférieur ou égal à 10 g/dl, une saturation de la transferrine sérique inférieure ou égale à 20 % ainsi qu'un taux de ferritine sérique inférieur ou égal à 200 ng/ml, et avoir besoin d'une hémodialyse d'entretien 2 à 3 fois par semaine. L'âge moyen des patients inscrits à cette étude était de 41 ans, leur âge variant de 16 à 70 ans. Parmi les 130 patients évalués pour l'efficacité du traitement dans cette étude, 68 (52 %) étaient des hommes et 62 (48 %) étaient des femmes. La répartition ethnique des patients inscrits à cette étude était la suivante : blancs (23 %); noirs (23 %); asiatiques (5 %); autre (origine ethnique mixte) (49 %). Quarante-huit pour cent des patients avaient déjà reçu du fer par voie orale. Les critères d'exclusion étaient semblables à ceux des études A et B. Des doses de 100 mg de VENOFER ont été administrées pendant les séances de dialyse séquentielles jusqu'à ce qu'une dose totale de fer prédéterminée (calculée) ait été administrée.

Les patients ont reçu VENOFER à chaque séance de dialyse, deux ou trois fois par semaine. Une heure après le début de chaque séance, 5 ml de fer-saccharose (100 mg de fer) dans 100 ml d'une solution de NaCl à 0,9 % étaient administrés dans la tubulure d'hémodialyse. Une dose de 50 mg (2,5 ml) a été administrée aux patients dans les deux semaines suivant l'inscription à l'étude. Les patients ont été traités jusqu'à ce qu'ils atteignent individuellement une dose totale de fer calculée en fonction du taux d'hémoglobine et du poids corporel initiaux. Vingt-sept patients (20 %) étaient traités par de l'érythropoïétine au moment de leur admission dans l'étude et ils ont continué à recevoir la même dose d'érythropoïétine pendant toute la durée de l'étude.

Les variations entre le début de l'étude et les semaines d'observation 2 et 4 (fin de l'étude) ont été analysées.

La population en intention de traiter modifiée comprenait 131 patients. Des augmentations significatives ( $p < 0,0001$ ) par rapport au début de l'étude des taux moyens d'hémoglobine (1,7 g/dl), d'hématocrite (5 %), de ferritine sérique (434,6 ng/ml) et de la saturation de la transferrine sérique (14 %) ont été observées à la semaine 2 de la période d'observation et ces valeurs sont demeurées significativement élevées ( $p < 0,0001$ ) à la semaine 4 de la période d'observation.

### Patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (IRC-ND)

**Tableau 8 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (IRC-ND)**

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude D	Ouverte, multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par médicament actif	VENOFER 200 mg pendant de 2 à 5 minutes, 5 fois en 14 jours ou deux perfusions de 500 mg le jour 1 et le jour 14, administrées pendant 3,5 à 4 heures	188	Groupe traité par VENOFER (n = 91) : 61,6 ans (de 25 à 86 ans) Groupe traité par fer par voie orale (n = 91) : 64 ans (de 21 à 86 ans)	32 % d'hommes 68 % de femmes

### Étude D : patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (IRC-ND)

L'étude D était une étude ouverte, multicentrique, à répartition aléatoire et contrôlée par médicament actif visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité du fer administré par voie orale par rapport au fer-saccharose administré par voie intraveineuse (VENOFER) chez des patients IRC-ND traités ou non par érythropoïétine. Le traitement par l'érythropoïétine devait être stable pendant 8 semaines avant la répartition aléatoire. Dans l'étude, 188 patients IRC-ND présentant une saturation de la transferrine  $\leq 25\%$ , un taux de ferritine  $\leq 300$  ng/ml et un taux d'hémoglobine initial moyen  $\leq 11,0$  g/dl ont été répartis aléatoirement pour recevoir du fer par voie orale (325 mg de sulfate ferreux trois fois par jour pendant 56 jours) ou VENOFER (200 mg pendant 2 à 5 minutes 5 fois en 14 jours ou 2 perfusions de 500 mg les jours 1 et 14, administrées pendant 3,5 à 4 heures). Parmi les 188 patients répartis aléatoirement, 182 ont été traités et suivis pendant une période maximale de 56 jours. Les évaluations de l'efficacité ont été réalisées les jours 14, 28, 42 et 56. L'âge moyen des 91 patients traités dans le groupe VENOFER était de 61,6 ans (fourchette de 25 à 86 ans) et de 64 ans (fourchette de 21 à 86 ans) chez les 91 patients recevant le fer par voie orale. La répartition ethnique des patients du groupe VENOFER était comme suit : blancs (60,4 %), noirs (34,1 %), hispaniques (3,3 %) et autre (2,2 %). La répartition ethnique du groupe recevant le fer par voie orale était comme suit : blancs (50,5 %), noirs (44,0 %), hispaniques (4,4 %) et autre (1,1 %). Les caractéristiques démographiques des patients des 2 groupes n'étaient pas significativement différentes.

Une proportion statistiquement significative plus importante de sujets traités par VENOFER (35/79; 44,3 %) comparativement aux sujets recevant du fer par voie orale (23/82; 28 %) a présenté une augmentation du taux d'hémoglobine  $\geq 1$  g/dl à tout moment pendant l'étude ( $p = 0,03$ ). Chez les patients âgés de  $\geq 65$  ans, la proportion de sujets présentant une augmentation  $\geq 1,0$  g/dl de l'hémoglobine par rapport au début de l'étude était de 53 % (20/38) dans le groupe VENOFER, comparativement à 23 % (10/43) dans le groupe recevant du fer par voie orale. Chez les patients âgés de  $< 65$  ans, la proportion de sujets présentant une augmentation  $\geq 1,0$  g/dl de l'hémoglobine par rapport au début de l'étude était de 37 % (15/41) dans le groupe VENOFER, comparativement à 33 % (13/39) dans le groupe recevant du fer par voie orale. Une proportion statistiquement significative plus importante de patients traités par VENOFER (31/79; 39,2 %) comparativement aux sujets recevant du fer par voie orale (1/82; 1,2 %) a présenté une augmentation de l'hémoglobine  $\geq 1$  g/dl et de la ferritine  $\geq 160$  ng/ml à tout moment pendant l'étude ( $p < 0,0001$ ).

**Tableau 9 – Résultats de l'étude D : patients atteints d'insuffisance rénale chronique non sous dialyse (IRC-ND)**

Critère d'évaluation principal	VENOFER	Fer par voie orale
Une augmentation du taux d'Hb d'au moins 1,0 g/dl à tout moment entre le début et la fin de l'étude ou le retrait.	44,3 % des patients ont présenté une augmentation du taux d'Hb $\geq 1$ g/dl à tout moment pendant l'étude	28 % des patients ont présenté une augmentation du taux d'Hb $\geq 1$ g/dl à tout moment pendant l'étude
	valeur $p = 0,03$	

### Patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale (IRC-DP)

**Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur**

## l'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale (IRC-DP)

Étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude E	Multicentrique, ouverte et à répartition aléatoire	VENOFER (300 mg dans 250 ml d'une solution de NaCl à 0,9 % pendant 1,5 heure les jours 1 et 15 et 400 mg dans 250 ml d'une solution de NaCl à 0,9 % pendant 2,5 heures le jour 29).	126	Groupe VENOFER/érythropoïétine (n = 75) : 51,9 ans (fourchette de 21 à 81 ans)  Groupe érythropoïétine seule (n = 46) : 52,8 ans (fourchette de 23 à 77 ans)	58 % d'hommes 42 % de femmes

### Étude E : patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale (IRC-DP)

L'étude E était une étude ouverte, multicentrique et à répartition aléatoire (rapport traitement:témoin de 2:1), comparant des patients IRC-DP recevant de l'érythropoïétine et du fer par voie i.v. avec des patients IRC-DP recevant de l'érythropoïétine seule sans supplément de fer. Dans l'étude, 126 patients IRC-DP recevant des doses stables d'érythropoïétine pendant 8 semaines et présentant un taux de saturation de la transferrine  $\leq 25\%$ , un taux de ferritine  $\leq 500$  ng/ml et un taux d'hémoglobine initial moyen  $\leq 11,5$  g/dl ont été répartis aléatoirement pour recevoir du fer ou VENOFER (300 mg dans 250 ml d'une solution de NaCl à 0,9 % pendant 1,5 heure les jours 1 et 15 et 400 mg dans 250 ml d'une solution de NaCl à 0,9 % pendant 2,5 heures le jour 29). Parmi les 126 patients répartis aléatoirement, 121 ont été traités et suivis pendant une période maximale de 71 jours. Les évaluations de l'efficacité ont été réalisées 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 (fourchette de 21 à 81 ans) et de 52,8 ans (fourchette de 23 à 77 ans) chez les 46 patients du groupe érythropoïétine seule. La répartition ethnique des patients du groupe VENOFER/érythropoïétine était comme suit : noirs (21,3 %), blancs (36,0 %), hispaniques (32,0 %) et autre (10,7 %). La répartition ethnique du groupe recevant l'érythropoïétine seule était comme suit : noirs (15,2 %), blancs (30,4 %), hispaniques (43,5 %) et autre (10,9 %). Les caractéristiques démographiques des patients des 2 groupes n'étaient pas significativement différentes.

Les patients du groupe VENOFER/érythropoïétine présentaient une variation moyenne statistiquement significative plus importante par rapport au début de l'étude de la valeur d'hémoglobine la plus élevée (1,3 g/dl) comparativement aux sujets ayant reçu l'érythropoïétine seule (0,6 g/dl) ( $p = 0,0028$ ). De plus, on a observé des variations moyennes statistiquement significatives plus importantes entre les valeurs initiales et les valeurs les plus élevées de la ferritine et de la saturation de la transferrine chez les sujets ayant reçu l'association VENOFER/érythropoïétine (574,6 ng/ml et 18,2 %, respectivement) par rapport aux sujets ayant reçu l'érythropoïétine seulement (5,5 ng/ml et 10,4 %, respectivement) ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0098$ , respectivement). Une proportion statistiquement significative plus importante de sujets traités par VENOFER/érythropoïétine (59,1 %) a présenté une augmentation de

l'hémoglobine  $\geq 1$  g/dl pendant l'étude comparativement aux sujets ayant reçu l'érythropoïétine seulement (33,3 %) ( $p = 0,0273$ ).

**Tableau 11 – Résultats de l'étude E : patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse péritonéale (IRC-DP)**

Critère d'évaluation principal	VENOFER/érythropoïétine	Érythropoïétine seulement
Variation entre la valeur initiale et le taux d'Hb le plus élevé observé à tout moment entre le début et la fin de l'étude ou le retrait	1,3 g/dl	0,6 g/dl
valeur $p = 0,0028$		

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Toxicologie générale :** des études de toxicité aiguë menées chez des souris et des rats ont montré que le fer-saccharose administré par voie intraveineuse n'était pas mortel à des doses inférieures à 75 mg/kg. La DL<sub>50</sub> du fer-saccharose par voie i.v. était plus faible chez les rats que chez les souris, et chez les rats mâles comparativement aux rates femelles, celle des rats mâles étant de 140 mg de fer/kg et celle des rates femelles de 236 mg de fer/kg.

Dans des études à doses répétées menées chez des chiens beagle et des rats, aucun décès n'a été observé à des doses allant jusqu'à 30 mg de fer/kg, administrées pendant 1 heure trois fois par semaine pendant 13 semaines. Des signes de toxicité liée à une surcharge de fer ont été observés dans le foie, la rate et les reins à des doses de 10 et 30 mg de fer/kg.

Chez les chiens beagle, une hypertrophie du foie et de la rate a été observée chez la plupart des sujets recevant la dose de 30 mg de fer/kg, et une hypertrophie du foie a été observée chez la plupart des mâles recevant la dose de 10 mg de fer/kg. Une nette augmentation du poids du foie liée à la dose a été observée chez les deux sexes, des valeurs individuelles exceptionnellement élevées étant notées, en particulier avec la dose de 30 mg de fer/kg. Le poids moyen de la rate dans les 2 groupes posologiques a augmenté de manière statistiquement significative chez les deux sexes recevant la dose de 30 mg de fer/kg. Des dépôts de fer liés à la dose ont été observés principalement dans les macrophages, et essentiellement dans le foie, la rate et les reins. Dans le foie, on a observé une augmentation de la fibrose périvasculaire et de la cellularité associée à toutes les doses et on a noté une nécrose des hépatocytes à la dose de 30 mg de fer/kg. Une hématoïèse extramédullaire a été observée dans le foie et la rate des chiens recevant la dose de 10 mg ou 30 mg de fer/kg.

La dose non toxique chez les rats et les chiens a été établie à 3 mg de fer/kg, administrée trois fois par semaine (9 mg de fer/kg/semaine).

Dans le cadre d'une étude menée chez des chiens avec une période d'observation de sept ans, des changements hématologiques très évidents ont été observés après une transfusion de globules rouges ou l'administration i.v. de 100 à 300 mg de fer sous forme de fer-saccharose cinq fois par semaine pendant 6 à 10 semaines. Les épreuves de la fonction hépatique et l'histopathologie n'ont pas révélé de cirrhose. La surcharge de fer tissulaire a été bien tolérée chez ces chiens, à l'exception notable de l'apparition d'une cécité chez l'ensemble des animaux en raison de changements rétinien ressemblant

à une rétinite pigmentaire survenant environ 3 ans après l'administration de fer.

**Cancérogénicité** : aucune étude à long terme n'a été réalisée chez les animaux afin d'évaluer le potentiel cancérogène de VENOFER.

**Génotoxicité** : le test d'Ames avec ou sans activation métabolique, le test d'induction de mutation *in vitro* sur un lymphome murin, le test des micronoyaux chez la souris et le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des lymphocytes humains ont été effectués avec du fer-saccharose. Aucune mutagénicité ni génotoxicité n'a été démontrée.

**Toxicologie pour la reproduction et le développement** : on a déterminé que des doses i.v. de VENOFER allant jusqu'à 15 mg de fer/kg/dose (environ 10 fois la dose maximale recommandée chez un humain de 70 kg), administrées trois fois par semaine, n'ont aucun effet sur la fertilité et la performance reproductive des rats et des rates.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **VENOFER**<sup>®</sup>

#### Fer-saccharose injectable

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **VENOFER** et chaque fois que vous prenez **VENOFER**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **VENOFER**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- Les produits de fer injectables, y compris **VENOFER**, peuvent causer des réactions allergiques graves, y compris une anaphylaxie ou des réactions anaphylactoïdes mortelles.
- Vous recevrez **VENOFER** dans un établissement de soins de santé où le personnel est en mesure de traiter les réactions allergiques graves sans tarder. On vous surveillera pour déceler les signes et symptômes d'une réaction allergique pendant et après votre traitement par **VENOFER**.

#### Pour quoi **VENOFER** est-il utilisé?

- **VENOFER** est utilisé pour traiter l'anémie ferriprive. Cette affection survient lorsque la quantité de fer dans votre organisme est insuffisante. **VENOFER** est utilisé chez les personnes atteintes d'une insuffisance rénale chronique avec ou sans dialyse.

#### Comment **VENOFER** agit-il?

**VENOFER** (fer-saccharose) agit en restaurant les taux de fer du corps. Le fer est nécessaire à la production d'hémoglobine, laquelle permet aux globules rouges de transporter l'oxygène dans l'organisme.

#### Quels sont les ingrédients dans **VENOFER**?

Ingrédients médicinaux : Fer-saccharose

Ingrédients non médicinaux : Eau pour préparations injectables; peut contenir de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH.

#### **VENOFER** est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution : fer élémentaire à 20 mg par ml (sous forme de fer-saccharose)

#### Ne prenez pas **VENOFER** si :

- vous présentez l'un de ces problèmes de santé :
  - trop grande quantité de fer dans l'organisme (surcharge de fer);
  - anémie due à une autre raison qu'un faible taux de fer;
- vous êtes allergique (hypersensible) au fer-saccharose ou à un autre ingrédient de **VENOFER** (voir Quels sont les ingrédients dans **VENOFER**?).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre VENOFER, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :**

- vous avez déjà eu une allergie aux médicaments à base de fer administrés dans une veine comme VENOFER;
- vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse;
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Des études sur les animaux ont révélé que VENOFER pourrait pénétrer dans le lait maternel.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Personnes âgées :** votre professionnel de la santé commencera par une dose plus faible de VENOFER pour prévenir les effets secondaires.

**Grossesse :** informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous êtes enceinte, devenez enceinte, pensez l'être ou prévoyez de le devenir. Vous pourriez avoir une réaction allergique grave pendant que vous recevez VENOFER, ce qui peut nuire gravement à votre enfant à naître. Ce dernier pourrait présenter une fréquence cardiaque anormalement lente, qui ne dure habituellement pas longtemps. Si vous recevez ce médicament alors que vous êtes enceinte, votre professionnel de la santé doit surveiller attentivement votre enfant à naître.

**Surveillance, analyses de laboratoire et analyses de sang :** Votre professionnel de la santé réalisera des analyses sanguines avant de vous donner VENOFER et/ou pendant le traitement afin de surveiller votre évolution ou voir si des effets secondaires apparaissent. Ces tests et cette surveillance peuvent comprendre :

- la vérification de votre taux de fer dans le sang afin d'éviter une surcharge de fer (voir Surdosage ci-dessous pour connaître les signes d'une trop grande quantité de fer dans l'organisme);
- une surveillance étroite pour déceler les signes de :
  - réactions allergiques graves,
  - faible tension artérielle comme des étourdissements ou un évanouissement.Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

**Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec VENOFER :**

- comprimés de fer par voie orale (préparations orales de fer). Ces médicaments pourraient ne pas fonctionner si vous les prenez en même temps que VENOFER.

**Comment vous recevrez VENOFER**

- Dans un établissement de soins de santé où le personnel peut fournir un traitement médical d'urgence en cas de réactions allergiques. Votre professionnel de la santé vous surveillera attentivement quand vous recevrez des doses de VENOFER et pendant au moins 30 minutes par la suite.

- Sous forme d'injection dans une veine. Le médicament est habituellement injecté sur une période de 2 à 5 minutes ou peut être mélangé avec un autre liquide et injecté lentement (par perfusion) sur une période de 15 minutes à 4 heures, selon la dose.

#### **Dose habituelle :**

Votre professionnel de la santé déterminera :

- la bonne dose de VENOFER pour vous;
- la fréquence à laquelle vous recevrez VENOFER; le nombre total de doses est basé sur votre état et sur votre réponse au médicament.

#### **Surdosage :**

Les signes d'une trop grande quantité de fer dans votre organisme (surcharge de fer) due à VENOFER peuvent comprendre :

une faible tension artérielle, des céphalées, des vomissements, des nausées, des étourdissements, des douleurs articulaires, une sensation de brûlure, de piqûre ou de picotement, des douleurs abdominales et/ou musculaires, une enflure et une chute soudaine du débit sanguin corporel (défaillance ou choc cardiovasculaire).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VENOFER, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre la dose prévue, communiquez avec votre professionnel de la santé dès que possible pour planifier votre prochain traitement.

#### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VENOFER?**

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VENOFER. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires courants qui peuvent survenir comprennent :

- nausées, vomissements, diarrhée, douleurs à l'estomac, altération du goût (tout a un goût aigre, sucré, amer ou métallique);
- étourdissements;
- céphalées;
- fièvre;
- douleur thoracique;
- crampes musculaires (surtout dans les jambes);
- enflure du bras ou de la jambe;
- sensation de malaise généralisé, symptômes pseudogrippaux tels que frissons, maux de tête, fatigue, douleurs musculaires ou faible fièvre;
- douleur, rougeur ou enflure au point d'injection du médicament;
- enflure des articulations, douleur osseuse;
- sensation de brûlure ou de picotement;

- problèmes de peau : éruption cutanée, démangeaisons cutanées, coloration anormale de la peau;
- bouffées vasomotrices.

Si ces symptômes deviennent problématiques, consultez votre professionnel de la santé.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme/effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
<b>COURANT</b>			
<b>Hypotension</b> (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, nausées, vomissements, fatigue		○	
<b>Œdème périphérique</b> (enflure des jambes ou des mains causée par une rétention de liquide) : jambes ou mains enflées ou gonflées		○	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Réactions d'hypersensibilité</b> (réactions allergiques) – parfois mortelles : fièvre, douleurs articulaires, nausées, vomissements, douleur thoracique, éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficultés à avaler ou à respirer			○
<b>Problèmes respiratoires :</b> essoufflement, difficulté à respirer par vous-même (insuffisance respiratoire)			○
<b>Effondrement circulatoire</b> (problèmes liés au système circulatoire, constitué de vaisseaux sanguins qui transportent le sang vers et depuis le cœur) : hypotension importante, douleur thoracique, évanouissement			○

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### Entreposage :

Conservez VENOFER à température ambiante (15 à 25 °C) jusqu'à votre rendez-vous. Ne congelez pas le produit. Jetez toute portion non utilisée.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir davantage au sujet de VENOFER :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant ([www.americanregent.com](http://www.americanregent.com)), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 645-1706.

Le présent dépliant a été rédigé par AMERICAN REGENT, INC.

Dernière révision le 14 février 2023