

PRODUCT MONOGRAPH
INCLUDING PATIENT MEDICATION INFORMATION

^{Pr}**VENOFER**[®]

Iron Sucrose Injection

Solution, 20 mg elemental Iron/mL (as iron sucrose),

Intravenous Use

USP

Iron, parenteral preparations

AMERICAN REGENT, INC.
5 Ramsey Road
Shirley, New York USA 11967
www.americanregent.com

Date of Initial Authorization:
April 5, 2001

Date of Revision:
February 14, 2023

Imported by:

Fresenius Medical Care Canada Inc.
Richmond Hill, Ontario, L4B 4W6

Submission Control Number: 263718

RECENT MAJOR LABEL CHANGES

7 Warnings and Precautions, 7.1.1 Pregnant Women	02/2023
--	---------

TABLE OF CONTENTS

Sections or subsections that are not applicable at the time of authorization are not listed .

RECENT MAJOR LABEL CHANGES	2
TABLE OF CONTENTS	2
PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pediatrics	4
1.2 Geriatrics.....	4
2 CONTRAINDICATIONS	4
3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX	4
4 DOSAGE AND ADMINISTRATION	5
4.1 Dosing Considerations	5
4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Missed Dose	6
5 OVERDOSAGE	6
6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING	7
7 WARNINGS AND PRECAUTIONS	7
7.1 Special Populations.....	8
7.1.1 Pregnant Women.....	8
7.1.2 Breast-feeding.....	9
7.1.3 Pediatrics	9
7.1.4 Geriatrics (> 65 years of age)	9
8 ADVERSE REACTIONS	9
8.1 Adverse Reaction Overview	9
8.2 Clinical Trial Adverse Reactions	10
8.5 Post-Market Adverse Reactions.....	16
9 DRUG INTERACTIONS	17

9.2	Drug Interactions Overview.....	17
9.4	Drug-Drug Interactions	17
9.5	Drug-Food Interactions	17
9.6	Drug-Herb Interactions	17
9.7	Drug-Laboratory Test Interactions	17
10	CLINICAL PHARMACOLOGY	18
10.1	Mechanism of Action	18
10.2	Pharmacodynamics.....	18
10.3	Pharmacokinetics	18
11	STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL	19
12	SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS.....	19
PART II: SCIENTIFIC INFORMATION		20
13	PHARMACEUTICAL INFORMATION.....	20
14	CLINICAL TRIALS.....	20
14.1	Clinical Trials by Indication	20
15	MICROBIOLOGY	25
16	NON-CLINICAL TOXICOLOGY	25
PATIENT MEDICATION INFORMATION		27

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

1 INDICATIONS

VENOFER® (Iron Sucrose Injection) is indicated in the treatment of iron deficiency anemia in the following patients:

- non-dialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients receiving an erythropoietin
- non-dialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients not receiving an erythropoietin
- hemodialysis dependent chronic kidney disease (HDD-CKD) patients receiving an erythropoietin
- peritoneal dialysis dependent chronic kidney disease (PDD-CKD) patients receiving an erythropoietin.

1.1 Pediatrics

No data are available to Health Canada; therefore, Health Canada has not authorized an indication for pediatric use.

1.2 Geriatrics

Clinical studies with VENOFER have not identified differences in unintended responses between elderly and younger patients. Nevertheless, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting with lower doses, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

2 CONTRAINDICATIONS

- The use of VENOFER® is contraindicated in patients with evidence of iron overload and patients with anemia not caused by iron deficiency.
- VENOFER is contraindicated in patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation, including any non-medicinal ingredient, or component of the container. For a complete listing, see [6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING](#).

3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX

Serious Warnings and Precautions

- Serious hypersensitivity reactions including life-threatening and fatal anaphylactic/anaphylactoid reactions have been reported in patients receiving intravenous iron products including VENOFER (see [Immune, Hypersensitivity and Anaphylactic Reactions](#)).
- VENOFER should only be administered when personnel and therapies are immediately available for the treatment of anaphylaxis and other hypersensitivity reactions (see [Immune, Hypersensitivity and Anaphylactic Reactions](#)).

4 DOSAGE AND ADMINISTRATION

4.1 Dosing Considerations

- The dosage of VENOFR® is expressed in terms of mg of elemental iron. Each 5 mL vial contains 100 mg of elemental iron (20 mg/mL).
- Most CKD patients will require a minimum cumulative dose of 1000 mg of elemental iron, administered over sequential sessions, to achieve a favourable hemoglobin or hematocrit response. Patients may then continue to require therapy at the lowest dose necessary to maintain target levels of hemoglobin, hematocrit and iron storage parameters within acceptable limits (ferritin, TSAT).
- Should hypersensitivity reactions or signs of intolerance occur, stop VENOFR immediately. Monitor patients for signs and symptoms of hypersensitivity during and after VENOFR administration for at least 30 minutes and until clinically stable following completion of the infusion. Only administer VENOFR when personnel and resuscitative interventions are immediately available for the treatment of serious hypersensitivity reactions (see [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS](#)).

4.2 Recommended Dose and Dosage Adjustment

Recommended Adult Dosage:

- **Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients (NDD-CKD):** VENOFR is administered as a total cumulative dose of 1000 mg over a 14 day period as a 200 mg slow IV injection undiluted over 2 to 5 minutes on 5 different occasions within the 14 day period. There is limited experience with administration of an infusion of 500 mg of VENOFR, diluted in a maximum of 250 mL of 0.9% NaCl, over a period of 3.5 - 4 hours on day 1 and day 14; hypotension occurred in 2 of 30 patients treated. Patients weighing less than 70 kg may require a longer infusion time.
- **Hemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients (HDD-CKD):** VENOFR may be administered undiluted as a 100 mg slow intravenous injection over 2 to 5 minutes or as an infusion of 100 mg diluted in a maximum of 100 mL of 0.9% NaCl over a period of at least 15 minutes per consecutive hemodialysis session for a total cumulative dose of 1000 mg.
- **Peritoneal Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients (PDD-CKD):** VENOFR is administered as a total cumulative dose of 1000 mg in 3 divided doses within a 28 day period: 2 infusions of 300 mg over 1.5 hours 14 days apart followed by one 400 mg infusion over 2.5 hours 14 days later. The VENOFR dose should be diluted in a maximum of 250 mL of 0.9% NaCl.

4.4 Administration

VENOFER must only be administered intravenously by slow injection or infusion.

Table 1 Dilution

Dose (mg Fe)	Nominal Concentration per mL	Volume of VENOFER to be Added to Diluent	Volume of Diluent
Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease Patients (NDD-CKD):			
500 mg	2 mg/mL (when the maximum of 250 mL 0.9% NaCl is used).	25 mL	Maximum 250 mL 0.9% NaCl
Hemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients (HDD-CKD):			
100 mg	1 mg/mL (when the maximum of 100 mL 0.9% NaCl is used).	5 mL	Maximum 100 mL 0.9% NaCl
Peritoneal Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease Patients (PDD-CKD):			
300 mg	1.2 mg/mL (when the maximum of 250 mL 0.9% NaCl is used).	15 mL	Maximum 250 mL 0.9% NaCl
400 mg	1.6 mg/mL (when the maximum of 250 mL 0.9% NaCl is used).	20 mL	Maximum 250 mL 0.9% NaCl

When prepared as an infusion, use immediately. Do not store. Infusion rate as outlined in [4.2 Recommended Dosage and Dosage Adjustment](#).

Do not mix VENOFER with other medications or add to parenteral nutrient solutions for intravenous infusion. As with all parenteral drug products, intravenous admixtures should be inspected visually for clarity, particulate matter, precipitate, discoloration and leakage prior to administration, whenever solution and container permit. Solutions showing haziness, particulate matter, precipitate, discoloration or leakage should not be used. Discard unused portion (see [11 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL](#)).

4.5 Missed Dose

If a planned dose of VENOFER is missed, it should be administered as soon as possible. The schedule of administration should be adjusted to maintain the prescribed dosing interval.

5 OVERDOSAGE

In case of drug overdose, seek emergency medical attention, even if there are no symptoms.

Dosages of VENOFER in excess of iron needs may lead to the accumulation of iron in storage sites, resulting in hemosiderosis. Periodic monitoring of iron parameters such as serum ferritin and

transferrin saturation may assist in recognizing iron accumulation. VENOFER should not be administered to patients with iron overload and should be discontinued when serum ferritin levels exceed usual norms (see [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS – General](#)). Particular caution should be exercised to avoid iron overload where anemia unresponsive to treatment has been incorrectly diagnosed as iron deficiency anemia.

Symptoms associated with overdosage or infusing VENOFER too rapidly include hypotension, headache, vomiting, nausea, dizziness, joint aches, paresthesia, abdominal and muscle pain, edema, and cardiovascular collapse. Most symptoms have been successfully treated with IV fluids, corticosteroids and/or antihistamines.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional poison control centre.

6 DOSAGE FORMS, STRENGTHS, COMPOSITION AND PACKAGING

Table 2 – Dosage Forms, Strengths, Composition and Packaging

Route of Administration	Dosage Form / Strength/Composition	Non-medicinal Ingredients
Intravenous	Solution, 20 mg elemental iron per mL (as iron sucrose)	Water for injection. Sodium hydroxide may be used to adjust the pH.

VENOFER® is a brown, viscous, sterile, nonpyrogenic, aqueous solution containing 20 mg elemental iron per mL in the form of an iron (III)-hydroxide sucrose complex as the active ingredient, and water for injection. Sodium hydroxide may be used to adjust the pH to 10.5 – 11.1. The sterile solution has an osmolarity of 1250 mOsmol/L. The product does not contain preservatives or dextran polysaccharides.

VENOFER is available in 5 mL single dose vials, sold in boxes of 10.

7 WARNINGS AND PRECAUTIONS

Please see [3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX](#).

General

Because body iron excretion is limited and excess tissue iron can be hazardous, caution should be exercised in the administration of parenteral iron formulations, and treatment should be withheld when there is evidence of tissue iron overload. Patients receiving VENOFER require periodic monitoring of hematologic parameters, including hemoglobin, hematocrit, serum ferritin and transferrin saturation. Generally accepted guidelines recommend withholding administration of intravenous iron formulations from patients demonstrating a transferrin saturation > 50% and or serum ferritin > 800 ng/mL (see [4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#) and [5 OVERDOSAGE](#)). Transferrin saturation values increase rapidly after IV administration of iron sucrose; thus, serum iron values may be reliably obtained 48 hours after IV dosing.

Local Reactions

Care must be taken to avoid paravenous infiltration. If this occurs, the infusion of VENOFER should be discontinued immediately. Ice may be applied to cause local vasoconstriction and decrease fluid

absorption; massage of the area should be avoided.

Carcinogenesis and Mutagenesis

No data in humans is available. See animal data in [16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY](#).

Cardiovascular

VENOFER may cause clinically significant hypotension. Hypotension has been reported frequently in hemodialysis dependent chronic kidney disease patients receiving intravenous iron. Hypotension also has been reported in non-dialysis-dependent (NDD-CK) and peritoneal dialysis dependent (PDD-CK) chronic kidney disease patients receiving intravenous iron. Hypotension following administration of VENOFER may be related to the rate of administration and total dose administered. Caution should be taken to administer VENOFER according to recommended guidelines. See [4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#). Monitor for signs and symptoms of hypotension following each administration of VENOFER.

Immune

Hypersensitivity and Anaphylactic Reactions

Serious hypersensitivity reactions, including anaphylactic-type reactions, some of which have been life-threatening and fatal, have been reported in patients receiving VENOFER. Several cases of mild to moderate hypersensitivity reactions characterized by wheezing, dyspnea, hypotension, rash and/or pruritus were observed in pivotal and post-market studies. Although very rare, anaphylactic/anaphylactoid reactions have been reported in worldwide clinical safety studies and spontaneous post-marketing reports (also see [8 ADVERSE REACTIONS](#)).

Should hypersensitivity reactions or signs of intolerance occur, stop VENOFER immediately. Most reactions associated with intravenous iron preparations occur within 30 minutes of the completion of the infusion. Monitor patients for signs and symptoms of hypersensitivity during and after VENOFER administration for at least 30 minutes and until clinically stable following completion of the infusion. Only administer VENOFER when personnel and resuscitative interventions are immediately available for the treatment of serious hypersensitivity reactions (see [4 DOSAGE AND ADMINISTRATION](#)).

Reproductive Health: Female and Male Potential

- **Fertility**

VENOFER at IV doses up to 15 mg iron/kg/dose (about 10 times the maximum recommended human dose for a 70 kg person) given three times a week was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

7.1 Special Populations

7.1.1 Pregnant Women

There are no adequate and well controlled studies in pregnant women.

Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, VENOFER should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

Teratology studies performed in rats at IV doses up to 13 mg iron/kg/day (more than 9 times the maximum recommended human dose for a 70 kg person) and rabbits at IV doses up to 13 mg iron/kg on alternate days (approximately 9 times the maximum recommended human dose for a 70 kg person)

have not revealed definitive evidence of impaired fertility. Fetal growth effects at these doses appeared related to low maternal food consumption and low body weight gain.

When iron sucrose was administered at deliberate overdoses to rabbit dams (up to 215 mg/kg/day) marked fetal/placental iron overload was noted. It is unlikely that significant fetal iron overload would occur in iron deficient pregnant women receiving therapeutic doses of VENOFER to correct iron deficiency (see [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS – General](#)).

Fetal bradycardia may occur following administration of parenteral irons. It is usually transient and a consequence of a hypersensitivity reaction in the mother. Patients should be advised of the potential risk to the fetus. If intravenous administration of parenteral irons to pregnant women is considered, the unborn baby should be carefully monitored.

7.1.2 Breast-feeding

VENOFER is excreted in the milk of rats. It is not known whether VENOFER is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when VENOFER is administered to nursing women.

7.1.3 Pediatrics

No data are available to Health Canada; therefore, Health Canada has not authorized an indication for pediatric use. In a country where VENOFER is available for use in children, at a single site, five premature infants (weight less than 1,250 g) developed necrotizing enterocolitis and two of the five expired during or following a period when they received VENOFER, several other medications and erythropoietin. Necrotizing enterocolitis may be a complication of prematurity in very low birth weight infants. No causal relationship to VENOFER or any other drugs could be established.

7.1.4 Geriatrics (> 65 years of age)

Clinical studies with VENOFER have not identified differences in unintended responses between elderly and younger patients. Nevertheless, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting with lower doses, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8 ADVERSE REACTIONS

8.1 Adverse Reaction Overview

The most common treatment-related adverse events were dysgeusia, hypotension [not otherwise specified (NOS)], nausea, and dizziness.

In the HDD-CKD clinical indication group, the most common treatment-related adverse event was hypotension NOS. In the NDD-CKD clinical indication group, the most common treatment-related adverse event was dysgeusia in the VENOFER® group. In the PDD-CKD clinical indication group, the most common event in the VENOFER group was diarrhea.

The most common treatment-emergent adverse events related to study drug were hypotension NOS in the 100 mg dose group, dysgeusia in the 200 mg dose group, diarrhea NOS in the 300 mg and 400 mg dose groups, and peripheral edema, dizziness, and hypotension NOS in the 500 mg dose group.

No dose-related trends were noted for serious adverse events or premature discontinuations due to

adverse events. No clinically important incidence of hypersensitivity/allergic reaction was observed in the clinical studies.

Hypotension has been reported frequently in hemodialysis patients receiving IV iron.

Hypersensitivity Reactions: See [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS](#).

In clinical studies, several patients experienced hypersensitivity reactions presenting with wheezing, dyspnea, hypotension, rashes, or pruritus. Serious episodes of hypotension occurred in 2 patients treated with VENOFR at a dose of 500 mg.

One hundred thirty (11%) of the 1151 patients evaluated in the 4 U.S. trials in HDD-CKD patients (studies A, B and the two post marketing studies) had other prior intravenous iron therapy and were reported to be intolerant (defined as precluding further use of that iron product). When these patients were treated with VENOFR there were no occurrences of adverse events that precluded further use of VENOFR.

8.2 Clinical Trial Adverse Reactions

Clinical trials are conducted under very specific conditions. The adverse reaction rates observed in the clinical trials, therefore, may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse reaction information from clinical trials may be useful in identifying and approximating rates of adverse drug reactions in real-world use.

Adverse Events observed in all treated populations

The frequency of adverse events associated with the use of VENOFR has been documented in six randomized clinical trials involving 231 hemodialysis dependent, 139 non-dialysis-dependent, and 75 peritoneal dialysis dependent patients; and in two post-marketing safety studies involving 1051 hemodialysis dependent patients, for a total of 1496 patients. In addition, over 2000 patients treated with VENOFR have been reported in the medical literature.

Treatment-emergent adverse events reported by $\geq 2\%$ of treated patients in the randomized clinical trials, whether or not related to VENOFR administration, are listed by indication in Table 3.

Table 3 – Most Common Treatment-Emergent Adverse Events Reported in $\geq 2\%$ of Patients by Clinical Indication (Multidose Safety Population)

Adverse Events (Preferred Term)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD	
	VENOFR (N=231) %	VENOFR (N=139) %	Oral Iron (N=139) %	VENOFR (N=75) %	EPO Only (N=46) %
Subjects with any adverse event	78.8	76.3	73.4	72.0	65.2
Ear and Labyrinth Disorders					
Ear pain	0	2.2	0.7	0	0
Eye Disorders					
Conjunctivitis	0.4	0	0	2.7	0

Adverse Events (Preferred Term)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD	
	VENOFER (N=231) %	VENOFER (N=139) %	Oral Iron (N=139) %	VENOFER (N=75) %	EPO Only (N=46) %
Gastrointestinal Disorders					
Abdominal pain NOS	3.5	1.4	2.9	4.0	6.5
Constipation	1.3	4.3	12.9	4.0	6.5
Diarrhea NOS	5.2	7.2	10.1	8.0	4.3
Dysgeusia	0.9	7.9	0	0	0
Nausea	14.7	8.6	12.2	5.3	4.3
Vomiting NOS	9.1	5.0	8.6	8.0	2.2
General Disorders and Administration Site Conditions					
Asthenia	2.2	0.7	2.2	2.7	0
Chest pain	6.1	1.4	0	2.7	0
Edema NOS	0.4	6.5	6.5	0	2.2
Fatigue	1.7	3.6	5.8	0	4.3
Feeling abnormal	3.0	0	0	0	0
Infusion site burning	0	3.6	0	0	0
Injection site extravasation	0	2.2	0	0	0
Injection site pain	0	2.2	0	0	0
Peripheral edema	2.6	7.2	5.0	5.3	10.9
Pyrexia	3.0	0.7	0.7	1.3	0
Infections and Infestations					
Catheter site infection	0	0	0	4.0	8.7
Nasopharyngitis	0.9	0.7	2.2	2.7	2.2
Peritoneal infection	0	0	0	8.0	10.9
Sinusitis NOS	0	0.7	0.7	4.0	0
Upper respiratory tract infection NOS	1.3	0.7	1.4	2.7	2.2
Urinary tract infection NOS	0.4	0.7	5.0	1.3	2.2
Injury, Poisoning and Procedural Complications					
Graft complication	9.5	1.4	0	0	0
Investigations					
Cardiac murmur NOS	0.4	2.2	2.2	0	0
Fecal occult blood positive	0	1.4	3.6	2.7	4.3

Adverse Events (Preferred Term)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD	
	VENOFER (N=231) %	VENOFER (N=139) %	Oral Iron (N=139) %	VENOFER (N=75) %	EPO Only (N=46) %
Metabolism and Nutrition Disorders					
Fluid overload	3.0	1.4	0.7	1.3	0
Gout	0	2.9	1.4	0	0
Hyperglycemia NOS	0	2.9	0	0	2.2
Hypoglycemia NOS	0.4	0.7	0.7	4.0	0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders					
Arthralgia	3.5	1.4	2.2	4.0	4.3
Arthritis NOS	0	0	0	0	4.3
Back pain	2.2	2.2	3.6	1.3	4.3
Muscle cramp	29.4	0.7	0.7	2.7	0
Myalgia	0	3.6	0	1.3	0
Pain in extremity	5.6	4.3	0	2.7	6.5
Nervous System Disorders					
Dizziness	6.5	6.5	1.4	1.3	4.3
Headache	12.6	2.9	0.7	4.0	0
Hypoesthesia	0	0.7	0.7	0	4.3
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders					
Cough	3.0	2.2	0.7	1.3	0
Dyspnea	3.5	3.6	0.7	1.3	2.2
Dyspnea exacerbated	0	2.2	0.7	0	0
Nasal congestion	0	1.4	2.2	1.3	0
Pharyngitis	0.4	0	0	6.7	0
Rhinitis allergic NOS	0	0.7	2.2	0	0
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders					
Pruritus	3.9	2.2	4.3	2.7	0
Rash NOS	0.4	1.4	2.2	0	2.2
Vascular Disorders					
Hypertension NOS	6.5	6.5	4.3	8.0	6.5
Hypotension NOS	39.4	2.2	0.7	2.7	2.2

Treatment-emergent adverse events reported in $\geq 2\%$ of patients by dose group are shown in Table 4.

Table 4 – Most Common Treatment-Emergent Adverse Events Reported in ≥2% of Patients by Clinical Indication and Dose Group (Multidose Safety Population)

Adverse Events (Preferred Term)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD
	100 mg (N=231) %	200 mg (N=109) %	500 mg (N=30) %	300 mg for 2 doses followed by 400 mg for 1 dose (N= 75) %
Subjects with any adverse event	78.8	75.2	80.0	72.0
Ear and Labyrinth Disorders				
Ear pain	0	0.9	6.7	0
Eye Disorders				
Conjunctivitis	0.4	0	0	2.7
Gastrointestinal Disorders				
Abdominal pain NOS*	3.5	1.8	0	4.0
Constipation	1.3	3.7	6.7	4.0
Diarrhea NOS	5.2	6.4	10.0	8.0
Dysgeusia	0.9	9.2	3.3	0
Nausea	14.7	9.2	6.7	5.3
Vomiting NOS	9.1	5.5	3.3	8.0
General Disorders and Administration Site Conditions				
Asthenia	2.2	0.9	0	2.7
Chest pain	6.1	0.9	3.3	2.7
Edema NOS	0.4	7.3	3.3	0
Fatigue	1.7	4.6	0	0
Feeling abnormal	3.0	0	0	0
Infusion site burning	0	3.7	3.3	0
Injection site pain	0	2.8	0	0
Peripheral edema	2.6	5.5	13.3	5.3
Pyrexia	3.0	0.9	0	1.3
Infections and Infestations				
Catheter site infection	0	0	0	4.0
Nasopharyngitis	0.9	0.9	0	2.7
Peritoneal infection	0	0	0	8.0
Sinusitis NOS	0	0	3.3	4
Upper respiratory tract infection	1.3	0.9	0	2.7

Adverse Events (Preferred Term)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD
	100 mg (N=231) %	200 mg (N=109) %	500 mg (N=30) %	300 mg for 2 doses followed by 400 mg for 1 dose (N= 75) %
Injury, Poisoning and Procedural Complications				
Graft complication	9.5	1.8	0	0
Investigations				
Cardiac murmur NOS	0.4	2.8	0	0
Fecal occult blood positive	0	1.8	0	2.7
Metabolism and Nutrition Disorders				
Fluid overload	3.0	1.8	0	1.3
Gout	0	1.8	6.7	0
Hyperglycemia NOS	0	3.7	0	0
Hypoglycemia NOS	0.4	0.9	0	4.0
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders				
Arthralgia	3.5	0.9	3.3	4.0
Back pain	2.2	1.8	3.3	1.3
Muscle cramp	29.4	0	3.3	2.7
Myalgia	0	2.8	6.7	1.3
Pain in extremity	5.6	4.6	3.3	2.7
Nervous System Disorders				
Dizziness	6.5	5.5	10.0	1.3
Headache	12.6	3.7	0	4.0
Respiratory, Thoracic and Mediastinal Disorders				
Cough	3.0	0.9	6.7	1.3
Dyspnea	3.5	1.8	10.0	1.3
Pharyngitis	0.4	0	0	6.7
Skin and Subcutaneous Tissue Disorders				
Pruritus	3.9	0.9	6.7	2.7
Vascular Disorders				
Hypertension NOS	6.5	6.4	6.7	8.0
Hypotension NOS	39.4	0.9	6.7	2.7

* NOS=not otherwise specified

Drug related adverse events reported by $\geq 2\%$ of VENOFR treated patients are shown by dose group in Table 5.

Table 5 – Most Common Adverse Events Related to Study Drug Reported in $\geq 2\%$ of Patients by Clinical Indication and Dose Group (Multidose Safety Population)

Adverse Events (Preferred Term)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD
	100 mg (N=231) %	200 mg (N=109) %	500 mg (N=30) %	300 mg for 2 doses followed by 400 mg for 1 dose (N= 75) %
Subjects with any adverse event	14.7	23.9	20.0	10.7
Gastrointestinal Disorders				
Diarrhea NOS*	0.9	0	0	2.7
Dysgeusia	0.9	7.3	3.3	0
Nausea	1.7	2.8	0	1.3
General Disorders and Administration Site Conditions				
Infusion site burning	0	3.7	0	0
Injection site pain	0	2.8	0	0
Peripheral edema	0	1.8	6.7	0
Nervous Systems Disorders				
Dizziness	0	2.8	6.7	0
Headache	0	2.8	0	0
Vascular Disorders				
Hypotension NOS*	5.2	0	6.7	0

* NOS=not otherwise specified

Adverse Events Observed in Hemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease (HDD-CKD)

Adverse reactions, whether or not related to VENOFR administration, reported by $>5\%$ of treated patients from a total of 231 patients in HDD-CKD Studies A, B, and C were as follows: hypotension (39.4%), muscle cramps (29.4%), nausea (14.7%), headache (12.6%), graft complications (9.5%), vomiting (9.1%), dizziness (6.5%), hypertension (6.5%), chest pain (6.1%), and diarrhea (5.2%).

In the first post-marketing safety study, 665 chronic hemodialysis patients were treated with VENOFR doses of 100 mg at each dialysis session for up to 10 consecutive dialysis sessions for their iron deficiency or on a weekly basis for 10 weeks for maintenance of iron stores. In this study, 72% of the patients received up to 10 doses, 27% received between 11-30 doses, and 1% received 40 to 50 doses of VENOFR. Serious adverse events and drug-related non-serious adverse events were collected. In the second post-marketing safety study, 386 hemodialysis patients were exposed to a single dose of VENOFR (100 mg IV by slow injection over 2 minutes or 200 mg IV by slow injection over 5 minutes). The mean age of patients enrolled into the two post-marketing safety studies was 59 years, with a

range of 20-93 years. Males made up 60% of the population. The ethnicity of the patients enrolled in the two studies included Blacks (44%), Caucasians (41%), Hispanics (11%), Asians (3%), and others (1%). Adverse events reported by >1% of 1051 treated patients were: cardiac failure congestive, sepsis NOS and dysgeusia.

Adverse Events Observed in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD) Patients

In Study D of 182 treated NDD-CKD patients, 91 were exposed to VENOFE^R. Adverse events, whether or not related to VENOFE^R, reported by ≥5% of the VENOFE^R exposed patients were as follows: dysgeusia (7.7%), peripheral edema (7.7%), diarrhea (5.5%), constipation (5.5%), nausea (5.5%), dizziness (5.5%), and hypertension (5.5%). One serious related adverse reaction was reported (hypotension and shortness of breath not requiring hospitalization in a VENOFE^R patient). Two patients experienced possible hypersensitivity/allergic reactions (local edema/hypotension) during the study. Of the 5 patients who prematurely discontinued the treatment phase of the study due to adverse events (2 oral iron group and 3 VENOFE^R group), three VENOFE^R patients had events that were considered drug-related (hypotension, dyspnea and nausea).

In an additional study of VENOFE^R with varying erythropoietin doses in 96 treated NDD-CKD patients, adverse events, whether or not related to VENOFE^R, reported by ≥5% of VENOFE^R exposed patients are as follows: diarrhea (16.5%), edema (16.5%), nausea (13.2%), vomiting (12.1%), arthralgia (7.7%), back pain (7.7%), headache (7.7%), hypertension (7.7%), dysgeusia (7.7%), dizziness (6.6%), extremity pain (5.5%), and injection site burning (5.5%). No patient experienced a hypersensitivity/allergic reaction during the study. Of the patients who prematurely discontinued the treatment phase of the study due to adverse events (2.1% oral iron group and 12.5% VENOFE^R group), only one patient (VENOFE^R group) had events that were considered drug-related (anxiety, headache, and nausea). Ninety-one (91) patients in this study were exposed to VENOFE^R either during the treatment or extended follow-up phase.

Adverse Events Observed in Peritoneal Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (PDD-CKD)

In Study E of 121 treated PDD-CKD patients, 75 were exposed to VENOFE^R. Adverse events, whether or not related to VENOFE^R, reported by ≥5% of these patients were as follows: vomiting (8.0%), diarrhea (8.0%), hypertension (8.0%), peritoneal infection (8.0%), pharyngitis (6.7%), nausea (5.3%) and peripheral edema (5.3%). The only drug related adverse reaction to VENOFE^R administration reported by ≥2% of patients was diarrhea (2.7%). No serious drug related adverse reactions were reported during the treatment phase of study. Two VENOFE^R patients experienced a moderate hypersensitivity/allergic reaction (rash or swelling/itching) during the study. Three patients in the VENOFE^R study group discontinued study treatment due to adverse events (cardiopulmonary arrest, peritonitis, myocardial infarction, hypertension) which were considered to be not drug-related.

8.5 Post-Market Adverse Reactions

Hypersensitivity Reactions: Based on data from the post-marketing spontaneous reporting system and literature, the relative prevalence of anaphylactoid reactions was estimated at 0.0023% (116 anaphylactoid reactions out of an exposure of 5,123,048 patient-years to VENOFE^R). Some of these reactions were serious or life-threatening, including anaphylactic shock, loss of consciousness or collapse, bronchospasm with dyspnea, or convulsion (See [3 SERIOUS WARNINGS AND PRECAUTIONS BOX](#) and [7 WARNINGS AND PRECAUTIONS](#)).

Cardiac disorders:

Fetal bradycardia due to maternal hypersensitivity reactions, tachycardia

General disorders and administration site conditions:

Chills, feeling hot, influenza-like illness, injection site reaction, malaise

Investigations:

Blood iron abnormal, pulmonary test decreased

Musculoskeletal and connective tissue disorders:

Arthritis, Bone pain

Nervous system disorders:

Burning sensation, loss of consciousness, paraesthesia

Pregnancy, puerperium and perinatal conditions:

Abortion

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:

Asthma, respiratory failure, throat tightness

Skin and subcutaneous tissue disorders:

Erythema, exanthema, urticaria, skin discolouration

Vascular disorders:

Circulatory collapse, flushing

9 DRUG INTERACTIONS

9.2 Drug Interactions Overview

Drug interactions involving VENOFER have not been studied.

Oral iron should not be administered concomitantly with parenteral iron preparations. Like other parenteral iron preparations, VENOFER may be expected to reduce the absorption of concomitantly administered oral iron preparations.

9.4 Drug-Drug Interactions

Interactions with other drugs have not been established.

9.5 Drug-Food Interactions

Interactions with food have not been established.

9.6 Drug-Herb Interactions

Interactions with herbal products have not been established.

9.7 Drug-Laboratory Test Interactions

Interactions with laboratory tests have not been established.

10 CLINICAL PHARMACOLOGY

10.1 Mechanism of Action

Iron sucrose is used to replenish body iron stores in dialysis dependent and non-dialysis-dependent chronic kidney disease (NDD-CKD) patients. Iron deficiency may be caused by blood loss during dialysis, increased erythropoiesis secondary to erythropoietin use, and insufficient absorption of iron from the gastrointestinal tract. Iron is essential to the synthesis of hemoglobin to maintain oxygen transport and to the function and formation of the physiologically important heme and non-heme compounds. Most dialysis patients require intravenous iron to maintain sufficient iron stores.

10.2 Pharmacodynamics

Following intravenous administration of VENOFER, iron sucrose is dissociated by the reticuloendothelial system into iron and sucrose. In 22 chronic hemodialysis patients on erythropoietin therapy who completed treatment with iron sucrose at 100 mg of iron three times weekly for three weeks, significant increases in serum iron (12.8 µg/dL) and serum ferritin (266.3 ng/mL) and significant decreases in total iron binding capacity (-46.7 µg/dL) occurred four weeks from the initiation of iron sucrose treatment. Eligibility for this study included hemoglobin <11 g/dL and a ferritin ≤800 ng/mL or TSAT ≥50%. The mean patient age in the 23 treated (10 male and 13 female) patients was 53 years (range 21-79), mean weight 70.9 kg (range of 43-112 kg), mean hemoglobin 10.4 g/dL and mean baseline serum ferritin 50.7 ng/mL.

10.3 Pharmacokinetics

In healthy adults treated with intravenous doses of VENOFER, the iron component exhibits first order kinetics with an elimination half-life of 6 h, total clearance of 1.2 L/h, non-steady state apparent volume of distribution of 10.0 L, steady state apparent volume of distribution of 7.9 L, and the initial volume of distribution (V_{dc}) of 3.2 L.

In 12 adults (11 females and 1 male) with iron deficiency anemia (ferritin < 20 ng/L, hemoglobin between 9.0 to 13.5 g/dL in males and 9.0 to 12.5 g/dL in females) treated with 7 mg of iron per kg body weight (maximum 500 mg of iron) intravenous doses of VENOFER over 2.5 to 3.5 hours, the iron component had a total clearance of 0.64 L/h, steady state apparent volume of distribution of 11.4 L and the initial volume of distribution (V_d) of 3.4 L. The total clearance was lower following the 500 mg dose than following the 100 mg dose. The volumes of distribution were comparable to the results obtained in the non anemic patients.

Since iron disappearance from serum depends on the need for iron in the iron stores and iron utilizing tissues of the body, serum clearance of iron is expected to be more rapid in iron deficient patients compared to healthy individuals.

Distribution:

In healthy adults treated with intravenous doses of VENOFER, the iron component appears to distribute mainly in blood and to some extent in extravascular fluid. In a study evaluating VENOFER at 100 mg of iron labelled with ⁵²Fe/⁵⁹Fe in patients with iron deficiency, it was found that a significant amount of the administered iron distributes in the liver, spleen and bone marrow. The bone marrow is an iron trapping compartment and not a reversible volume of distribution.

Metabolism

VENOFER is dissociated by the reticuloendothelial system into iron and sucrose.

Elimination

The sucrose component of VENOFER is eliminated mainly by urinary excretion. In a study evaluating a single intravenous dose of VENOFER containing 1510 mg of sucrose and 100 mg of iron in 12 healthy adults, 68.3% of the sucrose was eliminated in urine in 4 h and 75.4% in 24 h. About 5% of the iron was eliminated via renal excretion over 24 h.

VENOFER is not dialyzable through CA210 (Baxter) High Efficiency or Fresenius F80A High Flux dialysis membranes. In in vitro studies, the amount of iron sucrose in the dialysate fluid was below the level of detection of the assay (less than 2 ppm).

Special Populations and Conditions

The effects of age and gender on the pharmacokinetics of VENOFER have not been studied.

11 STORAGE, STABILITY AND DISPOSAL

Store at 15-25°C. Do not freeze. Discard unused portion.

12 SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

No special handling instructions are required for this product.

PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

13 PHARMACEUTICAL INFORMATION

Drug Substance

Proper name: Iron Sucrose

Chemical name: Iron (III)-hydroxide sucrose complex, Ferric-hydroxide Sucrose Complex, Saccharated Iron Oxide

Molecular formula and molecular mass: $[\text{Na}_2\text{Fe}_5\text{O}_8(\text{OH}) \bullet 3(\text{H}_2\text{O})]_n \bullet m(\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11})$ and approximately 43,200 daltons (n = the degree of iron polymerization and m = the number of sucrose molecules in complex with the iron (III)-hydroxide)

Structural formula: Exact structural formula not known.

Physicochemical properties: Iron sucrose is a brown, viscous, aqueous solution with a total iron content of 3.50–3.90% w/w and a pH of 10.5–11.0.

14 CLINICAL TRIALS

Five clinical trials were conducted to assess the safety and efficacy of VENOFER in adults. Four studies were conducted in the United States and one was conducted in South Africa.

14.1 Clinical Trials by Indication

Hemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease (HDD-CKD)

Table 6 – Summary of patient demographics for clinical trials in Hemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease (HDD-CKD)

Study	Study design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (n)	Mean age (Range)	Sex
Study A	Multicenter, open-label, historically-controlled	VENOFER 5 mL (one vial) containing 100 mg of elemental iron was administered through the dialysis line at each dialysis session either as slow intravenous injection or a saline diluted slow infusion for a total of 10 dialysis sessions with a cumulative dose of 1000 mg elemental iron.	101	65 years (31-85)	57% male 43% female
Study B	Multicenter, open-label	VENOFER 5 mL (one vial) containing 100 mg of elemental iron was administered through the	23	53 years (21-79)	44% male 56% female

		dialysis line at each dialysis session either as slow intravenous injection or a saline diluted slow infusion for a total of 10 dialysis sessions with a cumulative dose of 1000 mg elemental iron.			
Study C	Multicenter, open-label, two period (treatment followed by observation period)	VENOFER was administered in doses of 100 mg during sequential dialysis sessions until a pre-determined (calculated) total dose of iron was administered.	130	41 years (16-70)	52% male 48% female

Study A: Hemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease (HDD-CKD)

Study A was a multicenter, open-label, historically-controlled study in 101 hemodialysis patients (77 patients with VENOFER treatment and 24 in the historical control group) with iron deficiency anemia. Eligibility for VENOFER treatment included patients undergoing chronic hemodialysis three times weekly, receiving erythropoietin, hemoglobin concentration greater than 8.0 and less than 11.0 g/dL for at least two consecutive weeks, transferrin saturation < 20%, and serum ferritin < 300 ng/mL. The mean age of the patients in the treatment group was 65 years with the age range being 31 to 85 years of age. The erythropoietin dose was to be held constant throughout the study. The protocol did not require administration of a test dose; however, some patients received a test dose at the physician's discretion. Exclusion criteria included significant underlying disease, asthma, active inflammatory disease, or serious bacterial or viral infection. VENOFER 5 mL (one vial) containing 100 mg of elemental iron was administered through the dialysis line at each dialysis session either as slow injection or a saline diluted slow infusion for a total of 10 dialysis sessions with a cumulative dose of 1000 mg elemental iron. A maximum of 3 vials of VENOFER was administered per week.

No additional iron preparations were allowed until after the Day 57 evaluation. The mean change in hemoglobin from baseline to Day 24 (end of treatment), Day 36, and Day 57 was assessed. The historical control population consisted of 24 patients with similar ferritin levels as patients treated with VENOFER, who were off intravenous iron for at least 2 weeks and who had received erythropoietin therapy with hematocrit averaging 31-36 for at least two months prior to study entry. The mean age of patients in the historical control group was 56 years, with an age range of 29 to 80 years. Patient age and serum ferritin level were similar between treatment and historical control patients. Of the 77 patients in the treatment group, 44 (57%) were male and 33 (43%) were female. The mean baseline hemoglobin and hematocrit were higher and erythropoietin dose was lower in the historical control population than in the VENOFER treated population.

Patients in the VENOFER treated population showed a statistically significant greater increase in hemoglobin and hematocrit than did patients in the historical control population. See Table 7.

Table 7 – Changes from Baseline in Hemoglobin and Hematocrit

Efficacy parameters	End of treatment		2 week follow-up		5 week follow-up	
	VENOFER (n=69)	Historical Control (n=18)	VENOFER (n=73)	Historical Control (n=18)	VENOFER (n=71)	Historical Control (n=15)
Hemoglobin (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
Hematocrit (%)	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 and *p<0.05 compared to historical control from ANCOVA analysis with baseline hemoglobin, serum ferritin and erythropoietin dose as covariates.

Study B: Hemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease (HDD-CKD)

Study B was a multicenter, open label study of VENOFER (Iron Sucrose Injection, USP) in 23 iron deficient hemodialysis patients who had been discontinued from iron dextran due to intolerance. Eligibility criteria and VENOFER administration were otherwise identical to Study A. The mean age of the patients in this study was 53 years, with ages ranging from 21-79 years. Of the 23 patients enrolled in the study, 10 (44%) were male and 13 (56%) were female. The ethnicity breakdown of patients enrolled in this study was as follows: Caucasian (35%); Black (35%); Hispanic (26%); Asian (4%). The mean change from baseline to the end of treatment (Day 24) in hemoglobin, hematocrit, and serum iron parameters was assessed.

All 23 enrolled patients were evaluated for efficacy. Statistically significant increases in mean hemoglobin (1.1±0.2 g/dL), hematocrit (3.6±0.6%), serum ferritin (266.3±30.3 ng/mL) and transferrin saturation (8.7±2.0%) were observed from baseline to end of treatment.

Study C: Hemodialysis Dependent Chronic Kidney Disease (HDD-CKD)

Study C was a multicenter, open-label, two period (treatment followed by observation period) study in iron deficient hemodialysis patients. Eligibility for this study included chronic hemodialysis patients with a hemoglobin less than or equal to 10 g/dL, a serum transferrin saturation less than or equal to 20%, and a serum ferritin less than or equal to 200 ng/mL, who were undergoing maintenance hemodialysis 2 to 3 times weekly. The mean age of the patients enrolled in this study was 41 years, with ages ranging from 16-70 years. Of 130 patients evaluated for efficacy in this study, 68 (52%) were male and 62 (48%) were female. The ethnicity breakdown of patients enrolled in this study was as follows: Caucasian (23%); Black (23%); Asian (5%); Other (mixed ethnicity) (49%). Forty-eight percent of the patients had previously been treated with oral iron. Exclusion criteria were similar to those in studies A and B. VENOFER was administered in doses of 100 mg during sequential dialysis sessions until a pre-determined (calculated) total dose of iron was administered.

Patients received VENOFER at each dialysis session, two to three times weekly. One hour after the start of each session, 5 mL iron sucrose (100 mg iron) in 100 mL 0.9% NaCl was administered into the hemodialysis line. A 50 mg dose (2.5 mL) was given to patients within two weeks of study entry. Patients were treated until they reached an individually calculated total iron dose based on baseline hemoglobin level and body weight. Twenty-seven patients (20%) were receiving erythropoietin

treatment at study entry and they continued to receive the same erythropoietin dose for the duration of the study.

Changes from baseline to observation week 2 and observation week 4 (end of study) were analyzed.

The modified intention-to-treat population consisted of 131 patients. Significant ($p < 0.0001$) increases from baseline in mean hemoglobin (1.7 g/dL), hematocrit (5%), serum ferritin (434.6 ng/mL), and serum transferrin saturation (14%) were observed at week 2 of the observation period and these values remained significantly increased ($p < 0.0001$) at week 4 of the observation period.

Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD)

Table 8 – Summary of patient demographics for clinical trials in Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD)

Study	Study design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (n)	Mean age (Range)	Sex
Study D	Randomized, open-label, multicenter, active-controlled	VENOFER either 200 mg over 2-5 minutes 5 times within 14 days or two 500 mg infusions on Day 1 and Day 14, administered over 3.5-4 hours.	188	VENOFER group (n=91): 61.6 years (range 25 to 86 years) Oral iron group (n=91): 64 years (range 21 to 86 years)	32% male 68% female

Study D: Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD)

Study D was a randomized, open-label, multicenter, active-controlled study of the safety and efficacy of oral iron versus intravenous iron sucrose (VENOFER) in NDD-CKD patients with or without erythropoietin therapy. Erythropoietin therapy was stable for 8 weeks prior to randomization. In the study, 188 patients with NDD-CKD, transferrin saturation $\leq 25\%$, ferritin ≤ 300 ng/mL and an average baseline hemoglobin of ≤ 11.0 g/dL were randomized to receive oral iron (325 mg ferrous sulfate three times daily for 56 days) or VENOFER (either 200 mg over 2-5 minutes 5 times within 14 days or two 500 mg infusions on Day 1 and Day 14, administered over 3.5-4 hours). Of the 188 randomized patients, 182 were treated and followed for up to 56 days. Efficacy assessments were measured on days 14, 28, 42 and 56. The mean age of the 91 treated patients in the VENOFER group was 61.6 years (range 25 to 86 years) and 64 years (range 21 to 86 years) for the 91 patients in the oral iron group. Ethnicity breakdown of the patients in the VENOFER group was as follows: Caucasian (60.4%), Black (34.1%), Hispanic (3.3%), Other (2.2%). Ethnicity breakdown for the oral iron group was: Caucasian (50.5%), Black (44.0%), Hispanic (4.4%), Other (1.1%). Patient demographic characteristics were not significantly different between the groups.

A statistically significant greater proportion of VENOFER subjects (35/79; 44.3%) compared to oral iron subjects (23/82; 28%) had an increase in hemoglobin ≥ 1 g/dL at any time during the study ($p=0.03$). In patients ≥ 65 years of age, the proportion of subjects achieving ≥ 1.0 g/dL increase in hemoglobin from baseline was 53% (20/38) in the VENOFER group compared to 23% (10/43) in the oral iron group. In patients < 65 years of age, the proportion of subjects achieving ≥ 1.0 g/dL increase in hemoglobin from baseline was 37% (15/41) in the VENOFER group compared to 33% (13/39) in the oral iron group. A

statistically significant greater proportion of VENOFE^r treated patients (31/79; 39.2%) compared to oral iron treated patients (1/82; 1.2%) had an increase in hemoglobin \geq 1 g/dL and ferritin \geq 160 ng/mL at any time during the study (p<0.0001).

Table 9 – Results of Study D: Non-Dialysis-Dependent Chronic Kidney Disease (NDD-CKD)

Primary Endpoint	VENOFE ^r	Oral iron
An increase in Hgb of at least 1.0 g/dL at any time between baseline and either the end of study or withdrawal.	44.3% of patients had an increase in Hgb \geq 1 g/dL at any time during the study	28% of patients had an increase in Hgb \geq 1 g/dL at any time during the study
p-value=0.03		

Peritoneal Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (PDD-CKD)

Table 10 – Summary of patient demographics for clinical trials in Peritoneal Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (PDD-CKD)

Study	Study design	Dosage, route of administration and duration	Study subjects (n)	Mean age (Range)	Sex
Study E	Randomized, open-label, multicenter	VENOFE ^r (300 mg in 250 mL 0.9% NaCl over 1.5 hours on Day 1 and Day 15 and 400 mg in 250 mL 0.9% NaCl over 2.5 hours on Day 29)	126	VENOFE ^r /erythropoietin group (n=75): 51.9 years (range 21 to 81 years) Erythropoietin alone group (n=46): 52.8 years (range 23 to 77 years)	58% male 42% female

Study E: Peritoneal Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (PDD-CKD)

Study E was a randomized [2:1 treatment:control], open-label, multicenter study comparing PDD-CKD patients receiving erythropoietin and IV iron to PDD-CKD patients receiving erythropoietin alone without iron supplementation. In the study 126 patients with PDD-CKD, stable erythropoietin for 8 weeks, transferrin saturation \leq 25%, ferritin \leq 500 ng/mL and an average baseline hemoglobin of \leq 11.5 g/dL were randomized to receive either no iron or VENOFE^r (300 mg in 250 mL 0.9% NaCl over 1.5 hours on Day 1 and Day 15 and 400 mg in 250 mL 0.9% NaCl over 2.5 hours on Day 29). Of the 126 randomized patients, 121 were treated and followed for up to 71 days. Efficacy assessments were measured on days 15, 29, 43, 57 and 71. The mean age of the 75 treated patients in the VENOFE^r/erythropoietin group was 51.9 years (range 21 to 81 years) and 52.8 years (range 23 to 77 years) for the 46 patients in the erythropoietin alone group. Ethnicity breakdown of the patients in the VENOFE^r/erythropoietin group was as follows: Black (21.3%), Caucasian (36.0%), Hispanic (32.0%), Other (10.7%). Ethnicity breakdown for the erythropoietin alone group was: Black (15.2%), Caucasian (30.4%), Hispanic (43.5%), Other (10.9%). Patient demographic characteristics were not significantly different between the groups.

Patients in the VENOFE^r/erythropoietin group had statistically significant greater mean change from baseline to the highest hemoglobin value (1.3 g/dL) compared to subjects who received erythropoietin

alone (0.6 g/dL) (p=0.0028). Additionally, statistically significant greater mean changes from baseline to the highest ferritin and transferrin saturation values were observed for subjects who received VENOFER/erythropoietin (574.6 ng/mL and 18.2%, respectively) compared to subjects who received erythropoietin only (5.5 ng/mL and 10.4%, respectively) (p<0.0001 and p=0.0098, respectively). A statistically significant greater proportion of subjects treated with VENOFER/erythropoietin (59.1%) had an increase in hemoglobin of ≥ 1 g/dL during the study compared to the subjects who received erythropoietin only (33.3%) (p=0.0273).

Table 11 – Results of Study E: Peritoneal Dialysis Dependent Chronic Kidney Disease (PDD-CKD)

Primary Endpoint	VENOFER/erythropoietin	Erythropoietin only
Change from baseline to the highest Hb observed at any time between baseline and either the end of study or withdrawal	1.3 g/dL	0.6 g/dL
	p-value=0.0028	

15 MICROBIOLOGY

No microbiological information is required for this drug product.

16 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

General Toxicology: Acute toxicity studies in mice and rats indicated that intravenously administered iron sucrose was non-lethal at doses below 75 mg iron/kg. The LD₅₀ of IV iron sucrose was lower for rats than mice and for male rats compared with female rats, with that of male rats being 140 mg iron/kg, and that of females 236 mg iron/kg.

In repeat-dosing studies in both beagles and rats, no mortality was seen at doses up to 30 mg iron/kg, administered over 1 hour three times a week for 13 weeks. Signs of toxicity from iron overload were seen in the liver, spleen and kidneys at 10 and 30 mg iron/kg.

In the beagles, liver and spleen enlargement was observed in most dogs receiving the 30 mg iron/kg dose, and liver enlargement was seen in most males receiving 10 mg iron/kg. There was a clear dose-related increase in the liver weight for both sexes, with some exceptionally high individual values, particularly at 30 mg iron/kg/dose. Group mean spleen weight was increased to a statistically significant degree for both sexes receiving the 30 mg iron/kg/dose. Dose-related iron deposition was observed mainly within macrophages and primarily in the liver, spleen and kidneys. In the liver, increased perivascular fibrosis and associated cellularity were seen at all doses and hepatocyte necrosis was noted at the 30 mg iron/kg dose. Extramedullary hematopoiesis was noted in the liver and spleen in dogs receiving 10 or 30 mg iron/kg/dose.

The non-toxic dose in rats and dogs was considered to be 3 mg iron/kg/dose administered three times weekly [9 mg iron/kg/week].

In a dog study with a seven-year observation period, hematological changes were widely evident following red cell transfusion or IV administration of 100-300 mg iron as iron sucrose five times a week for 6-10 weeks. Liver function tests and histopathology did not demonstrate cirrhosis. Tissue iron overload was well tolerated in these dogs with the notable exception of the development of blindness in all animals due to retinal changes resembling retinitis pigmentosa beginning about 3 years after iron

administration.

Carcinogenicity: No long-term studies in animals have been performed to evaluate the carcinogenic potential of VENOFER.

Genotoxicity: The Ames test, with or without metabolic activation, in vitro mouse lymphoma forward mutation test, mouse micronucleus test, and in vitro human lymphocyte chromosome aberration test were conducted with iron sucrose. No mutagenicity or genotoxicity was demonstrated.

Reproductive and Developmental Toxicology: VENOFER at IV doses up to 15 mg iron/kg/dose [about 10 times the maximum recommended human dose for a 70 kg person] given three times a week was found to have no effect on fertility and reproductive performance of male and female rats.

PATIENT MEDICATION INFORMATION

READ THIS FOR SAFE AND EFFECTIVE USE OF YOUR MEDICINE

PrVENOFER®

Iron Sucrose Injection

Read this carefully before you receive **VENOFER** and each time you receive **VENOFER**. This leaflet is a summary and will not tell you everything about this drug. Talk to your healthcare professional about your medical condition and treatment and ask if there is any new information about **VENOFER**.

Serious Warnings and Precautions

- Injectable iron products including **VENOFER** can cause serious allergic reactions, including fatal anaphylaxis or anaphylactoid reactions.
- You will receive **VENOFER** in a healthcare setting where staff is able to treat severe allergic reactions without delay. You will be monitored for signs and symptoms of an allergic reaction during and after your treatment with **VENOFER**.

What is **VENOFER** used for?

- **VENOFER** is used to treat iron deficiency anemia. This condition occurs when your body does not have enough iron. **VENOFER** is used in people with chronic kidney disease managed with or without dialysis.

How does **VENOFER** work?

VENOFER (iron sucrose) works by replenishing your body's iron levels. You need iron to make hemoglobin, which allows red blood cells to carry oxygen throughout your body.

What are the ingredients in **VENOFER**?

Medicinal ingredients: Iron sucrose

Non-medicinal ingredients: Water for injection. May contain sodium hydroxide to adjust pH.

VENOFER comes in the following dosage forms:

Solution: 20 mg elemental iron per mL (as iron sucrose)

Do not receive **VENOFER** if:

- you have any of these health problems:
 - too much iron in your body (iron overload)
 - anemia from a cause other than low iron
- you are allergic (hypersensitive) to iron sucrose or any of the other ingredients of **VENOFER** (See What are the ingredients in **VENOFER**)?

To help avoid side effects and ensure proper use, talk to your healthcare professional before you receive **VENOFER. Talk about any health conditions or problems you may have, including if you:**

- have had any allergy to iron medicines given through a vein like **VENOFER** in the past.
- are pregnant or planning to become pregnant.
- are breastfeeding or planning to breastfeed. Animal studies show that **VENOFER** may pass into breast milk.

Other warnings you should know about:

Older people: Your healthcare professional will start with a lower dose of VENOFER to prevent side effects.

Pregnancy: Tell your healthcare professional right away if you are pregnant, become pregnant, think you are pregnant or are planning on becoming pregnant. You can have a serious allergic reaction while receiving VENOFER, which can cause serious harm to your unborn baby. They may develop an unusually slow heart rate. This usually lasts for a short time. If you are receiving this medicine while pregnant, your healthcare professional should carefully monitor your unborn baby.

Monitoring, Lab and blood tests: Your healthcare professional will do blood tests before you receive VENOFER and/or during treatment to monitor your progress or check for side effects. These tests and monitoring may include:

- checking your blood iron level in order to prevent iron overload (see Overdose below for signs of too much iron in your body)
- watching you closely for signs of
 - serious allergic reactions.
 - low blood pressure like dizziness or passing out

See the **Serious side effects and what to do about them** table, below

Tell your healthcare professional about all the medicines you take, including any drugs, vitamins, minerals, natural supplements or alternative medicines.

The following may interact with VENOFER:

- iron pills taken by mouth (oral iron preparations). These may not work if you take them at the same time that you receive VENOFER.

How you will receive VENOFER:

- in a healthcare setting where staff can provide emergency medical treatment for allergic reactions. Your healthcare professional will watch you carefully while you receive each dose of VENOFER and for at least 30 minutes afterwards.
- as an injection into your vein. It is usually injected over 2 to 5 minutes or may be mixed with another fluid and injected slowly (infused) over 15 minutes to 4 hours depending on your dose of medication.

Usual dose:

Your healthcare professional will work out:

- the right dose of VENOFER for you.
- how often you receive VENOFER; Your total number of doses is based on your condition and how well you respond to the medication.

Overdose:

Signs of too much iron in your body (iron overload) due to VENOFR may include: low blood pressure, headache, vomiting, nausea, dizziness, joint aches, a burning, pricking or tingling feeling, abdominal and muscle pain, swelling, and sudden drop in blood flow through the body (cardiovascular collapse or shock).

If you think you, or a person you are caring for, have received too much VENOFR, contact a healthcare professional, hospital emergency department, or regional poison control centre immediately, even if there are no symptoms.

Missed Dose:

If you miss your scheduled dose, contact your healthcare professional as soon as possible to schedule your next treatment.

What are possible side effects from using VENOFR?

These are not all the possible side effects you may have when taking VENOFR. If you experience any side effects not listed here, tell your healthcare professional.

Common side effects that may occur include:

- nausea, vomiting, diarrhea, stomach pain, change in taste (everything seems sour, sweet, bitter or metallic)
- dizziness
- headache
- fever
- chest pain
- muscle cramps (especially leg cramps)
- swollen arm or leg
- general feeling of discomfort, flu-like symptoms such as: chills, headache, fatigue, muscle aches, or low-grade fever
- pain, redness or swelling at the injection site where the shot was given
- swelling of joints, bone pain
- burning or tingling sensation
- skin problems: skin rash, skin itchiness, skin discoloration
- flushing

If these become bothersome, consult your healthcare professional.

Serious side effects and what to do about them			
Symptom / effect	Talk to your healthcare professional		Stop taking drug and get immediate medical help
	Only if severe	In all cases	
COMMON			
Hypotension (low blood pressure): dizziness, passing out, light-headedness, nausea, vomiting, fatigue		Y	

Serious side effects and what to do about them			
Symptom / effect	Talk to your healthcare professional		Stop taking drug and get immediate medical help
	Only if severe	In all cases	
Peripheral edema (swelling of the legs or hands caused by fluid retention): swollen or puffy legs or hands		Y	
UNKNOWN			
Hypersensitivity reactions (allergic reactions) – which is sometimes life-threatening: fever, joint pain, nausea, vomiting, chest pain, rash, hives, swelling of the face, lips, tongue or throat, difficulty swallowing or breathing			Y
Breathing problems: shortness of breath, difficult to breathe on your own (respiratory failure)			Y
Circulatory collapse (problems with the circulatory system which is made up of blood vessels that carry blood away from and towards the heart): severely low blood pressure, chest pain, passing out			Y

If you have a troublesome symptom or side effect that is not listed here or becomes bad enough to interfere with your daily activities, tell your healthcare professional.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

Storage:

Store VENOFER at room temperature (15-25°C) until your appointment. Do not freeze. Discard unused portion.

Keep out of reach and sight of children.

If you want more information about VENOFER:

- Talk to your healthcare professional
- Find the full product monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Patient Medication Information by visiting the Health Canada website: (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); the manufacturer's website www.americanregent.com, or by calling 1-800-1-800-645-1706.

This leaflet was prepared by AMERICAN REGENT, INC.

Last Revised: February 14, 2023

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

^{Pr}**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

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.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
4.5 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
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
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
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

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18 phr
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
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie	19
10.3	Pharmacocinétique.....	19
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	20
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	20
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		21
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	21
14	ESSAIS CLINIQUES.....	21
14.1	Essais cliniques par indication	21
15	MICROBIOLOGIE.....	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		29

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 hématocrite. 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 hémosidérose. 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 ≥ 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 ≥ 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) %
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

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
Troubles généraux et anomalies au site 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
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
Infections et infestations					
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
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures					
Complication liée à la greffe	9,5	1,4	0	0	0
Investigations					
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
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif					
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
Troubles du système nerveux					
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
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
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
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané					
Prurit	3,9	2,2	4,3	2,7	0
Éruption cutanée NSA	0,4	1,4	2,2	0	2,2
Troubles vasculaires					
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) %
Sujets présentant tout effet indésirable	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) %
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
Nausées	14,7	9,2	6,7	5,3
Vomissements NSA	9,1	5,5	3,3	8,0
Troubles généraux et anomalies au site 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
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
Infections et infestations				
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
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures				
Complication liée à la greffe	9,5	1,8	0	0
Investigations				
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) %
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 membres	5,6	4,6	3,3	2,7
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	6,5	5,5	10,0	1,3
Céphalées	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				
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 ≥ 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) %
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
Nausées	1,7	2,8	0	1,3
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				
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
Troubles du système nerveux				
Étourdissements	0	2,8	6,7	0
Céphalées	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 (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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≥ 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 ≤ 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 ≥ 1 g/dl à tout moment pendant l'étude ($p = 0,03$). 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 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 ≥ 1 g/dl et de la ferritine ≥ 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 ≥ 1 g/dl à tout moment pendant l'étude	28 % des patients ont présenté une augmentation du taux d'Hb ≥ 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 ≤ 25 %, un taux de ferritine ≤ 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 ≥ 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 DL₅₀ 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**®

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.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, nausées, vomissements, fatigue		○	
Œdème périphérique (enflure des jambes ou des mains causée par une rétention de liquide) : jambes ou mains enflées ou gonflées		○	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions d'hypersensibilité (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			○
Problèmes respiratoires : essoufflement, difficulté à respirer par vous-même (insuffisance respiratoire)			○
Effondrement circulatoire (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), 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