RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Venofer 20 mg di ferro/mL, soluzione iniettabile o concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni millilitro di soluzione contiene 20 mg di ferro sotto forma di ferro saccarato (complesso di ferro(III) idrossido e saccarosio).

Ogni fiala da 5 mL di Venofer contiene 100 mg di ferro sotto forma di ferro saccarato (complesso di ferro(III) idrossido e saccarosio).

Ogni flaconcino da 2,5 mL di Venofer contiene 50 mg di ferro sotto forma di ferro saccarato (complesso di ferro(III) idrossido e saccarosio).

Ogni flaconcino da 5 mL di Venofer contiene 100 mg di ferro sotto forma di ferro saccarato (complesso di ferro(III) idrossido e saccarosio).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o concentrato per soluzione per infusione.
Venofer è una soluzione acquosa di colore bruno scuro, non trasparente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Venofer è indicato per il trattamento della carenza di ferro nelle seguenti indicazioni:
- Nei casi in cui vi sia una esigenza clinica di un rapido apporto di ferro;
- Nei pazienti non in grado di tollerare una terapia marziale orale o non collaboranti;
- Nelle malattie intestinali infiammatorie in fase attiva nelle quali le preparazioni orali di ferro sono inefficaci;
- Nella malattia renale cronica, quando le preparazioni di ferro per via orale sono meno efficaci.

La diagnosi della carenza di ferro deve essere basata su adeguati test di laboratorio (ad esempio Hb, ferritina serica, TSAT, ferro serico, ecc.).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

(Hb emoglobina,TSAT saturazione della transferrina)

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Monitorare attentamente i pazienti per segnali e sintomi di reazioni di ipersensibilità durante e dopo ogni somministrazione di Venofer.

Venofer deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione. Il paziente deve essere tenuto sotto osservazione in relazione alle reazioni avverse per almeno 30 minuti dopo ogni somministrazione di Venofer (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

La dose cumulativa di Venofer deve essere calcolata individualmente per ciascun paziente e non deve essere superata.

Calcolo della dose
La dose cumulativa totale di Venofer, equivalente alla carenza totale di ferro (in mg), viene stabilita in base ai livelli di emoglobina (Hb) e al peso corporeo (PC). La dose di Venofer deve essere calcolata individualmente per ciascun paziente, in funzione della carenza di ferro totale calcolata con la seguente formula di Ganzoni, ad esempio:

Carenza complessiva di ferro [mg] = PC [kg] x (Hb target - Hb attuale) [g/dL] x 2,4* + ferro di deposito [mg]

- Sotto i 35 kg di PC: Hb target = 13 g/dL e ferro di deposito = 15 mg/kg di PC
- Dai 35 kg di PC: Hb target = 15 g/dL e ferro di deposito = 500 mg

* Fattore 2,4 = 0,0034 (contenuto di ferro nell'Hb = 0,34%) x 0,07 (volume ematico = 7% di PC) x 1000 (fattore di conversione da [g] in [mg]) × 10

$$\text{Quantità complessiva di Venofer da somministrare (in mL)} = \frac{\text{Carenza di ferro totale [mg]}}{\text{20 mg di ferro/mL}}$$

Quantità complessiva di Venofer (mL) da somministrare in base al peso corporeo, al livello di emoglobina attuale e al livello di emoglobina target*:

PC	Quantità complessiva di Venofer (20 mg di ferro per mL) da somministrare			
	Hb 6,0 g/dL	Hb 7,5 g/dL	Hb 9,0 g/dL	Hb 10,5 g/dL
30 kg	47,5 mL	42,5 mL	37,5 mL	32,5 mL
35 kg	62,5 mL	57,5 mL	50 mL	45 mL
40 kg	67,5 mL	60 mL	55 mL	47,5 mL
45 kg	75 mL	65 mL	57,5 mL	50 mL

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

50 kg	80 mL	70 mL	60 mL	52,5 mL
55 kg	85 mL	75 mL	65 mL	55 mL
60 kg	90 mL	80 mL	67,5 mL	57,5 mL
65 kg	95 mL	82,5 mL	72,5 mL	60 mL
70 kg	100 mL	87,5 mL	75 mL	62,5 mL
75 kg	105 mL	92,5 mL	80 mL	65 mL
80 kg	112,5 mL	97,5 mL	82,5 mL	67,5 mL
85 kg	117,5 mL	102,5 mL	85 mL	70 mL
90 kg	122,5 mL	107,5 mL	90 mL	72,5 mL

* Sotto i 35 kg di PC: Hb target = 13 g/dL
Dai 35 kg di PC: Hb target = 15 g/dL

Per convertire Hb (mM) a Hb (g/dL), moltiplicare il valore della prima per 1,6.
Se la dose totale necessaria supera la dose singola massima consentita, la somministrazione deve essere ripartita.

Posologia

Adulti
5-10 mL di Venofer (100-200 mg di ferro) da 1 a 3 volte a settimana. Per il tempo di somministrazione e il rapporto di diluizione vedere il paragrafo "Modo di somministrazione".

Popolazione pediatrica
L'impiego di Venofer non è stato ancora adeguatamente studiato nei bambini, e pertanto, l'uso di Venofer nei bambini non è raccomandato.

Modo di somministrazione

Venofer deve essere somministrato esclusivamente per via endovenosa, che può consistere in una iniezione endovenosa lenta, una infusione endovenosa goccia a goccia o direttamente nella linea venosa della macchina per dialisi.

Infusione endovenosa goccia a goccia

Venofer deve essere diluito esclusivamente in una soluzione sterile di sodio cloruro (NaCl) allo 0,9% m/V. La diluizione deve avvenire immediatamente prima dell'infusione e la soluzione deve essere somministrata nel modo seguente:

Dose di Venofer (mg di ferro)	**Dose di Venofer (mL di Venofer)**	**Volume di diluizione massimo della soluzione sterile di NaCl allo 0,9% m/V**	**Tempo di infusione minimo**
50 mg	2,5 mL	50 mL	8 minuti
100 mg	5 mL	100 mL	15 minuti
200 mg	10 mL	200 mL	30 minuti

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Per ragioni di stabilità, non sono ammissibili diluizioni a concentrazioni più basse di Venofer.

Iniezione endovenosa

Venofer può essere somministrato mediante iniezione endovenosa lenta ad una velocità di 1 mL di soluzione non diluita al minuto, non somministrando più di 10 mL di Venofer (200 mg di ferro) per iniezione.

Iniezione nella linea venosa della macchina per dialisi

Venofer può essere somministrato in una sessione di emodialisi direttamente nella linea venosa della macchina per dialisi nelle stesse condizioni descritte per l'iniezione endovenosa.

4.3. Controindicazioni

L'uso di Venofer è controindicato nelle seguenti condizioni:

- Ipersensibilità al principio attivo, a Venofer o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Nota ipersensibilità grave ad altri prodotti a base di ferro per uso parenterale
- Anemia non causata dalla carenza di ferro
- Evidenza di sovraccarico di ferro o disturbi ereditari nell'utilizzo del ferro.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Preparazioni a base di ferro somministrate per via parenterale possono causare reazioni di ipersensibilità che includono reazioni anafilattiche/anafilattoidi gravi e potenzialmente fatali. Sono state anche segnalate reazioni di ipersensibilità dopo dosi di complessi a base di ferro per uso parenterale già somministrate in precedenza e senza incidenti, incluso il ferro saccarato. Tuttavia, in numerosi studi condotti su pazienti con anamnesi di reazione di ipersensibilità al ferro destrano o al gluconato ferrico, Venofer è risultato ben tollerato. Per l'ipersensibilità grave nota ad altri prodotti a base di ferro per uso parenterale vedere il paragrafo 4.3.

Il rischio di reazioni di ipersensibilità aumenta per i pazienti con allergie note che includono allergie ai farmaci, compresi i pazienti con anamnesi di asma grave, eczema o altre allergie atopiche.
Esiste anche un aumento del rischio di reazioni di ipersensibilità ai complessi a base di ferro per uso parenterale in pazienti in condizioni infiammatorie o di natura immunitaria (per. es. lupus eritematoso sistemico, artrite reumatoide).

Venofer deve essere somministrato solamente nel caso in cui sia immediatamente disponibile del personale addestrato a valutare e gestire reazioni anafilattiche, in una struttura dove possono essere garantite delle complete apparecchiature per la rianimazione. Ogni paziente deve essere tenuto sotto osservazione in relazione alle reazioni avverse per almeno 30 minuti dopo ogni iniezione di Venofer. Se durante la somministrazione si presentano reazioni di ipersensibilità o segnali di intolleranza, si deve interrompere il trattamento immediatamente. Devono essere disponibili apparecchiature per la rianimazione cardiorespiratoria e attrezzature per gestire reazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

acute anafilattiche/anafilattoidi, che comprendono una soluzione iniettabile di adrenalina 1:1000. Deve essere somministrato in modo appropriato un trattamento ulteriore di antistaminici e/o corticosteroidi.

Nei pazienti con disfunzione epatica, somministrare ferro per via parenterale solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Si deve evitare la somministrazione parenterale di ferro nei pazienti con disfunzione epatica per i quali un sovraccarico di ferro rappresenta un fattore precipitante, in particolare nel caso di porfiria cutanea tarda (PCT). Per impedire il sovraccarico, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ferro.

Si deve somministrare con cautela ferro per via parenterale in presenza di infezione acuta o cronica. Si raccomanda di sospendere la somministrazione di Venofer nei pazienti con batteriemia. Nel caso di pazienti con infezione cronica, occorre valutare il rapporto rischio/beneficio.

La perdita paravenosa deve essere evitata perché la perdita di Venofer in prossimità del sito di iniezione può provocare dolore, infiammazione e scolorimento marrone della pelle.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Come per tutti i preparati a base di ferro somministrati per via parenterale, Venofer non deve essere somministrato in concomitanza con preparati a base di ferro per via orale poiché l'assorbimento di ferro per via orale è ridotto. La terapia a base di ferro per via orale deve essere quindi iniziata almeno 5 giorni dopo l'ultima iniezione di Venofer.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati sull'uso del ferro saccarato nelle donne nel primo trimestre di gravidanza. Dai dati (303 esiti della gravidanza) raccolti sull'uso di Venofer in donne nel secondo e terzo trimestre di gravidanza non è emersa alcuna preoccupazione dal punto di vista della sicurezza per la madre o il neonato.
Prima dell'uso in gravidanza si richiede un'attenta valutazione del rischio/beneficio e Venofer non deve essere usato in gravidanza se non chiaramente necessario (vedere paragrafo 4.4).

Un'anemia da carenza di ferro che si presenta nel primo trimestre di gravidanza può in molti casi essere trattata con ferro per via orale. Il trattamento con Venofer deve essere limitato al secondo e al terzo trimestre se si giudica che il beneficio superi il rischio potenziale sia per la madre che per il feto.

Gli studi animali non indicano alcun effetto nocivo diretto o indiretto relativamente alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Sono disponibili informazioni limitate sull'escrezione del ferro nel latte materno in seguito alla somministrazione di ferro saccarato per via endovenosa. In uno studio

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

clinico, 10 madri sane in allattamento affette da carenza di ferro hanno ricevuto 100 mg di ferro sotto forma di ferro saccarato. Quattro giorni dopo il trattamento, il contenuto di ferro nel latte materno non era aumentato e non è stata osservata alcuna differenza rispetto al gruppo di controllo (n=5). Non è possibile escludere che i neonati/lattanti possano essere esposti al ferro derivato da Venofer attraverso il latte materno, per cui occorre valutare il rapporto rischio/beneficio.

I dati preclinici non indicano effetti dannosi diretti o indiretti per il lattante. In ratti in allattamento trattati con ferro saccarato marcato con ^{59}Fe sono stati osservati una ridotta secrezione di ferro nel latte e un passaggio di ferro nella prole. È improbabile che il ferro saccarato non metabolizzato passi nel latte materno.

Fertilità
Nessun effetto del trattamento con ferro saccarato è stato osservato sulla fertilità e sull'accoppiamento nei ratti.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In caso di sintomi di vertigini, confusione o capogiri in seguito alla somministrazione di Venofer, i pazienti devono astenersi dal guidare veicoli e dall'usare macchinari fino alla scomparsa dei sintomi.

4.8. Effetti indesiderati

La reazione avversa al farmaco più comunemente riportata negli studi clinici con Venofer è la disgeusia, insorta con una frequenza di 4,5 eventi per 100 soggetti. Le reazioni avverse al farmaco gravi più importanti associate a Venofer sono le reazioni di ipersensibilità, che negli studi clinici si sono verificate con una frequenza pari a 0,25 eventi per 100 soggetti. Reazioni anafilattoidi/anafilattiche sono state segnalate solo dopo l'immissione in commercio (stimate come rare); sono stati riportati decessi. Vedere paragrafo 4.4.

Le reazioni avverse riportate dopo la somministrazione di Venofer in 4.064 soggetti nell'ambito di studi clinici, così come quelli segnalati dopo l'immissione in commercio, sono mostrate nella seguente tabella.

Classificazione per sistemi e organi	**Comune (≥1/100, <1/10)**	**Non comune (≥1/1.000, <1/100)**	**Raro (≥1/10.000, <1/1.000)**	**Frequenza non nota[1)]**
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità		Reazioni anafilattoidi/ anafilattiche , angioedema
Patologie del sistema nervoso	Disgeusia	Cefalea, vertigini, parestesia, ipoestesia	Sincope, sonnolenza	Riduzione del livello di coscienza, stato confusionale, perdita di coscienza, ansia, tremori
Patologie cardiache			Palpitazioni	Bradicardia, tachicardia
Patologie vascolari	Ipotensione, ipertensione	Rossore, flebite		Collasso circolatorio, tromboflebite

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Classificazione per sistemi e organi	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)	Frequenza non nota[1)]
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Dispnea		Broncospasmo
Patologie renali e urinarie			Cromaturia	
Patologie gastrointestinali	Nausea	Vomito, dolore addominale, diarrea, stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito, rash		Orticaria, eritema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Spasmi muscolari, mialgia, artralgia, dolore agli arti, mal di schiena		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Reazioni nella sede di iniezione/infusione[2)]	Brividi, astenia, affaticamento, edema periferico, dolore.	Dolore toracico, iperidrosi, febbre	Sudore freddo, malessere, pallore,malattia simil-influenzale[3)]
Esami diagnostici		Aumento dell'alanina amino transferasi, aumento dell'aspartato aminotransferasi, aumento della gamma glutamiltransferasi, aumento della ferritina sierica.	Aumento della lattato deidrogenasi nel sangue	

[1)] Segnalazioni spontanee dopo l'immissione in commercio, stimate come rare

[2)] Le reazioni riportate più frequentemente sono: dolore nella sede di iniezione/infusione, stravaso, irritazione, reazione, scolorimento, ematoma, prurito.

[3)] Insorgenza può variare da alcune ore a diversi giorni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9. Sovradosaggio

Il sovradosaggio può provocare un sovraccarico di ferro che può manifestarsi sotto forma di emosiderosi. Il sovradosaggio deve essere trattato, se ritenuto necessario dal medico curante, con un agente chelante del ferro o secondo la pratica medica standard.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparazione antianemica, ferro, preparazione parenterale, codice ATC: B03AC

Meccanismo d'azione

Il ferro saccarato, il principio attivo di Venofer, è composto da un nucleo di idrossido di ferro(III) polinucleare circondato da un gran numero di molecole di saccarosio legate con legami non covalenti. Il complesso ha un peso molecolare medio (Mw) di circa 43 kDa. Il nucleo di ferro polinucleare presenta una struttura simile a quella del nucleo della ferritina, la proteina di immagazzinamento fisiologico del ferro. Il complesso è progettato per fornire, secondo una modalità controllata, ferro utilizzabile per le proteine di trasporto e di immagazzinamento del ferro (cioè, transferrina e ferritina, rispettivamente) nell'organismo.
Dopo la somministrazione per via endovenosa, il nucleo di ferro polinucleare proveniente dal complesso viene captato principalmente dal sistema reticoloendoteliale nel fegato, nella milza e nel midollo osseo. Successivamente il ferro viene utilizzato per la sintesi di Hb, mioglobina e altri enzimi che contengono ferro o viene conservato principalmente nel fegato sotto forma di ferritina.

Efficacia e sicurezza clinica

Malattia renale cronica
Lo studio LU98001 era uno studio a braccio singolo teso a valutare l'efficacia e la sicurezza di 100 mg di ferro sotto forma di Venofer per un massimo di 10 sessioni nel corso di 3-4 settimane in pazienti in emodialisi con anemia da carenza di ferro (Hb >8 e <11,0 g/dL, TSAT <20% e ferritina sierica ≤300 µg/L) che stavano ricevendo la terapia rHuEPO. In 60 pazienti su 77 è stato raggiunto un valore di Hb ≥11 g/dL. L'aumento medio della ferritina sierica e di TSAT era significativo dal momento basale alla fine del trattamento (giorno 24) come pure alle visite di follow-up a 2 e a 5 settimane.

Lo studio 1VEN03027 era uno studio randomizzato che confrontava Venofer (1000 mg in dosi suddivise in 14 giorni) e solfato ferroso per via orale (325 mg 3 volte al giorno per 56 giorni) in pazienti con malattia renale cronica non dipendente da dialisi (Hb ≤11,0 g/dL, ferritina sierica ≤300 µg/L e TSAT ≤25%) con o senza rHuEPO. Una risposta clinica (definita come un aumento di Hb ≥1,0 g/dL e della ferritina sierica ≥160 µg/L) era osservata più frequentemente nei pazienti trattati con Venofer (31/79; 39,2%) rispetto a quelli trattati con ferro per via orale (1/82; 1,2%); p<0,0001.

Malattia infiammatoria intestinale
Uno studio randomizzato controllato ha confrontato Venofer (singola dose EV di 200 mg di ferro una volta alla settimana o ogni due settimane fino al raggiungimento della dose cumulativa) con il ferro per via orale (200 mg due volte al giorno per 20 settimane) in pazienti con malattia infiammatoria intestinale e anemia (Hb <11,5 g/dL). Al termine del trattamento il 66% dei pazienti nel gruppo con Venofer presentava un aumento di Hb ≥2,0 g/dL rispetto al 47% nel gruppo con ferro per via orale (p=0,07).

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Post-partum
Una sperimentazione randomizzata controllata in donne con anemia da carenza di ferro post-partum (Hb <9 g/dL e ferritina sierica <15 µg/L a 24–48 ore dal parto) confrontava 2 × 200 mg di ferro somministrato sotto forma di Venofer ai giorni 2 e 4 (n=22) e 200 mg di ferro per via orale somministrato sotto forma di solfato ferroso due volte al giorno per 6 settimane (n=21). L'aumento medio di Hb dal momento basale al giorno 5 era 2,5 g/dL nel gruppo Venofer e 0,7 g/dL nel gruppo ferro per via orale (p<0,01).

Gravidanza
In uno studio randomizzato controllato, donne al terzo trimestre di gravidanza con anemia da carenza di ferro (Hb 8-10,5 g/dL e ferritina sierica <13 µg/L) sono state randomizzate a ricevere Venofer (dose totale di ferro calcolata individualmente somministrata in 5 giorni) o il complesso polimaltosio di ferro per via orale (100 mg 3 volte al giorno fino al parto). L'aumento di Hb dal basale è stato significativamente maggiore nel gruppo con Venofer rispetto al gruppo con ferro per via orale al Giorno 28 e al parto (p<0,01).

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

È stata valutata la ferrocinetica del ferro saccarato marcato con ^{52}Fe e ^{59}Fe in 6 pazienti con anemia e insufficienza renale cronica. Nelle prime 6-8 ore, il ^{52}Fe era captato nel fegato, nella milza e nel midollo osseo. La captazione radioattiva da parte della milza ricca di macrofagi è considerata rappresentativa della captazione reticoloendoteliale del ferro.
Dopo l'iniezione endovenosa di una dose singola di ferro da 100 mg sotto forma di ferro saccarato in volontari sani, le concentrazioni totali massime di ferro sierico sono state raggiunte dopo 10 minuti dall'iniezione, e avevano una concentrazione media di 538 µmol/L. Il volume di distribuzione del compartimento centrale aveva una buona correlazione con il volume plasmatico (circa 3 litri).

Biotrasformazione

Dopo l'iniezione, il saccarosio si dissocia ampiamente e il nucleo di ferro polinucleare viene captato principalmente dal sistema reticoloendoteliale del fegato, della milza e del midollo osseo. A 4 settimane dalla somministrazione l'utilizzo di ferro da parte dei globuli rossi variava dal 59% al 97%.

Eliminazione

Il complesso di ferro saccarato ha un peso molecolare medio (Mw) di circa 43 kDa, che è abbastanza elevato da impedire l'eliminazione renale. L'eliminazione renale del ferro, che si verifica nelle prime 4 ore dopo l'iniezione di una dose di Venofer di 100 mg di ferro, corrispondeva a meno del 5% della dose. Dopo 24 ore la concentrazione totale di ferro sierico era ridotta al livello pre-dose. L'eliminazione renale di saccarosio era circa il 75% della dose somministrata.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Acqua per preparazioni iniettabili
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. In caso di miscelazione con altre soluzioni o prodotti medicinali sussiste il rischio di precipitazione e/o interazione. Non si conosce la compatibilità del prodotto con contenitori diversi dal vetro, polietilene e dal PVC.

6.3. Periodo di validità

Periodo di validità del prodotto confezionato per la vendita
3 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura del contenitore
Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente.

Periodo di validità dopo diluizione con la soluzione sterile di sodio cloruro (NaCl) allo 0,9% m/V

Dal punto di vista microbiologico il prodotto diluito deve essere usato immediatamente dopo la diluizione con soluzione sterile di sodio cloruro allo 0,9% m/V.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C. Non congelare. Conservare nella confezione originale.
Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione o dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

5 mL di soluzione in una fiala (vetro di tipo I) in confezioni da 5.
2,5 mL di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) in confezioni da 5.
5 mL di soluzione in un flaconcino (vetro di tipo I) in confezioni da 5.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento

Prima dell'uso le fiale o i flaconcini devono essere esaminati visualmente per individuare la presenza di eventuali sedimenti o danneggiamenti. Usare esclusivamente quelli che non presentano sedimenti e nei quali la soluzione è omogenea.

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Venofer non deve essere miscelato con altri medicinali diversi dalla soluzione per diluizione sterile di sodio cloruro allo 0,9% m/V. Per le istruzioni sulla diluizione del prodotto prima della somministrazione, vedere il paragrafo 4.2.

La soluzione diluita deve risultare marrone e trasparente.

Ogni fiala o flaconcino di Venofer è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

CONCESSIONARIO PER LA VENDITA:

Vifor Pharma Italia Srl
Via Paolo di Dono, 73
00142 Roma
Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035283011– 5 fiale da 5 ml
035283023– 5 flaconcini da 5 ml
035283035– 5 flaconcini da 2,5 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

05.11.2004

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 29/04/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco