

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Venofe 20 mg ijzer / ml, oplossing voor injectie of concentraat voor oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Een milliliter oplossing bevat 20 mg ijzer als ijzersucrose (ijzer(III)-hydroxide sucrose complex).

Elke 5 ml-ampul Venofe bevat 100 mg ijzer in de vorm van ijzersucrose (ijzer(III)-hydroxide sucrose complex)

Elke 5 ml-injectieflacon Venofe bevat 100 mg ijzer in de vorm van ijzersucrose (ijzer(III)-hydroxide sucrose complex)

### Hulpstof met bekend effect

Venofe bevat maximaal 7 mg natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie of concentraat voor oplossing voor infusie.

Venofe is een donkerbruine, niet-transparante, waterige oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1. Therapeutische indicaties**

Venofe is bedoeld voor de behandeling van ijzertekort bij de volgende indicaties:

- Wanneer het klinisch noodzakelijk is om de ijzervoorraad snel aan te vullen,
- Bij patiënten die behandeling met oraal in te nemen ijzer niet verdragen of niet correct innemen,
- Bij actieve darmontstekingen, waarbij oraal in te nemen ijzerpreparaten niet werken,
- Bij chronische nierziekte wanneer orale ijzerpreparaten minder werkzaam zijn.

De diagnose ijzertekort moet gebaseerd zijn op de juiste laboratoriumtests (bijv. Hb, serumferritine, TSAT, serumijzer, etc.).

(Hb hemoglobine, TSAT transferrinesaturatie)

### **4.2. Dosering en wijze van toediening**

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties, tijdens en na elke toediening van Venofe.

Venofor mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. De patiënt dient ten minste gedurende 30 minuten na elke toediening van Venofor geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

#### Dosering

De cumulatieve dosis Venofor moet voor elke patiënt individueel berekend worden en mag in geen geval overschreden worden.

#### Dosisberekening

De totale cumulatieve dosis Venofor, equivalent aan het totale ijzertekort (mg), wordt bepaald op basis van de hemoglobinespiegel (Hb) en het lichaamsgewicht (LG).

De dosis Venofor moet voor elke patiënt individueel berekend worden op basis van het totale ijzertekort met de volgende Ganzoni-formule, bijvoorbeeld:

$$\text{Totaal ijzertekort [mg]} = \text{LG [kg]} \times (\text{Hb-doelspiegel} - \text{werkelijke Hb-spiegel}) \text{ [g/dl]} \times 2,4^* + \text{depotijzer [mg]}$$

- LG van minder dan 35 kg: Hb-doelspiegel = 13 g/dl en depotijzer = 15 mg/kg LG
- LG van 35 kg en meer: Hb-doelspiegel = 15 g/dl en depotijzer = 500 mg

\* Factor 2,4 = 0,0034 (ijzergehalte van Hb = 0,34%) × 0,07 (bloedvolume = 7% van LG) × 1000 (conversie van [g] naar [mg]) × 10

Totale hoeveelheid Venofor die moet worden toegediend (in ml) =

Totaal ijzertekort [mg]  
20 mg ijzer/ml

Totale hoeveelheid Venofer (ml) die moet worden toegediend op basis van lichaamsgewicht, werkelijke Hb-spiegel en Hb-doelspiegel\*:

LG	Totaal volume Venofer (20 mg ijzer per ml) dat dient te worden toegediend			
	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
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

\*LG van minder dan 35 kg: Hb doelspiegel = 13 g/dl  
 LG van 35 kg of meer: Hb doelspiegel = 15 g/dl

Om Hb (mM) om te zetten in Hb (g/dl), vermenigvuldigt u de eerste met 1,6.  
 Indien de totale noodzakelijke dosis de maximale enkele dosis overschrijdt, dan moet de toediening opgesplitst worden.

### Dosering

#### *Volwassenen*

5–10 ml Venofer (100–200 mg ijzer) 1 tot 3 keer per week. Voor toedieningsduur en verdunningsratio zie "Wijze van toediening".

#### *Pediatrische patiënten*

Er is onvoldoende onderzoek gedaan naar het gebruik van Venofer bij kinderen en daarom wordt Venofer niet aangeraden voor het gebruik bij kinderen.

### Wijze van toediening

Venofer mag enkel intraveneus toegediend worden. Dit kan door een langzame intraveneuze injectie, door een intraveneus druppelinfuus of direct in de veneuze lijn van het dialyseapparaat.

#### Intraveneus druppelinfuus

Venofe mag uitsluitend worden verdund in een steriele 0,9% m/V natriumchloride-oplossing (NaCl). De verdunning moet direct vóór infusie plaatsvinden en de oplossing moet als volgt worden toegediend:

<b>Dosis Venofe (mg ijzer)</b>	<b>Dosis Venofe (ml Venofe)</b>	<b>Maximaal verdunningsvolume van de steriele 0,9% m/V NaCl-oplossing</b>	<b>Minimale infusietijd</b>
50 mg	2,5 ml	50 ml	8 minuten
100 mg	5 ml	100 ml	15 minuten
200 mg	10 ml	200 ml	30 minuten

Om stabiliteitsredenen zijn verdunningen naar lagere concentraties Venofe niet toelaatbaar.

#### Intraveneuze injectie

Venofe kan worden toegediend middels een langzame intraveneuze injectie met een snelheid van 1 ml onverdunde oplossing per minuut en niet meer dan 10 ml Venofe (200 mg ijzer) per injectie.

#### Injectie in veneuze lijn van dialyseapparaat

Venofe kan toegediend worden tijdens een hemodialysesessie, direct in de veneuze lijn van het dialyseapparaat, onder dezelfde voorwaarden als voor de intraveneuze injectie.

### **4.3. Contra-indicaties**

Het gebruik van Venofe is gecontra-indiceerd in geval van:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Bekende ernstige overgevoeligheid voor andere parenteraal toegediende ijzerproducten
- Anemie die niet veroorzaakt wordt door ijzertekort
- Aangetoond teveel aan ijzer of erfelijke stoornissen in het gebruik van ijzer

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Er werden eveneens overgevoeligheidsreacties gerapporteerd na eerdere toedieningen van parenterale ijzercomplexen met inbegrip van ijzersucrose, waarbij toen geen bijwerkingen optraden. Er zijn meldingen gedaan van overgevoeligheidsreacties die verergerden tot Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair arteriospasme dat een myocardinfarct kan veroorzaken (zie rubriek 4.8)). In een aantal studies bij patiënten met een voorgeschiedenis van overgevoeligheidsreactie op ijzerdextran of ijzergluconaat, werd aangetoond dat Venofe goed verdragen werd. Voor gekende ernstige overgevoeligheid aan een ander parenteraal ijzerproduct, zie rubriek 4.3.

Het risico op overgevoeligheidsreacties is hoger voor patiënten met allergieën zoals geneesmiddelallergieën, alsook patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige astma, eczeem of een andere atopische allergie.

Er bestaat eveneens een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties op parenterale ijzercomplexen bij patiënten met immuun- of inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

Venofor mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Elke patiënt dient ten minste 30 minuten na elke injectie met Venofor te worden geobserveerd op het optreden van bijwerkingen. Wanneer er overgevoeligheidsreacties of intolerantieverschijnselen optreden tijdens het toedienen, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Cardiorespiratoire reanimatiefaciliteiten en apparatuur voor het behandelen van acute anafylactische/anafylactoïde reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1000 adrenaline-oplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroiden moet indien nodig worden gegeven.

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis mag ijzer uitsluitend parenteraal worden toegediend na een zorgvuldige risico-/batenanalyse. Parenterale toediening van ijzer moet worden vermeden bij patiënten met leverfunctiestoornissen waarbij een ijzerteveel een versnellende factor is, vooral Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Zorgvuldige bewaking van de ijzerstatus wordt aanbevolen om een ijzerteveel te voorkomen.

Parenteraal ijzer moet met voorzichtigheid gebruikt worden bij acute of chronische infecties. Aanbevolen wordt de toediening van Venofor stop te zetten bij patiënten met bacteriëmie. Bij patiënten met chronische infecties moet een risico-/batenanalyse worden uitgevoerd.

Paraveneuze lekkage moet vermeden worden, aangezien lekkage van Venofor op de injectieplaats kan leiden tot pijn, ontsteking en bruine verkleuring van de huid.

Venofor bevat maximaal 7 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Net als alle andere parenterale ijzerpreparaten mag Venofor niet gelijktijdig worden toegediend met orale ijzerpreparaten, omdat dit zorgt voor een verminderde opname van oraal ijzer. Orale ijzertherapie moet daarom minimaal 5 dagen na de laatste injectie Venofor worden begonnen.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van ijzersucrose bij vrouwen in de eerste drie maanden van hun zwangerschap. Gegevens (resultaten van 303 zwangerschappen) over het gebruik van Venofor bij zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester toonden geen veiligheidsproblemen aan bij de moeder of de pasgeborene. Een zorgvuldige risico/batenevaluatie is vereist vóór gebruik tijdens de zwangerschap en Venofor mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk (zie rubriek 4.4).

Anemie veroorzaakt door ijzertekort in het eerste trimester van de zwangerschap kan in veel gevallen worden behandeld met orale ijzertoeiening. De behandeling met Venofer moet worden beperkt tot het tweede en derde trimester als het voordeel opweegt tegen het potentiële risico voor zowel de moeder als de foetus.

Na toediening van parenterale ijzerpreparaten kan foetale bradycardie optreden. Het is doorgaans van voorbijgaande aard en het gevolg van een overgevoeligheidsreactie bij de moeder. Tijdens intraveneuze toediening van parenterale ijzerpreparaten aan zwangere vrouwen dient de ongeboren baby zorgvuldig gecontroleerd te worden.

Studies bij dieren geven geen directe of indirecte schadelijke effecten aan met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Er is beperkte informatie over de uitscheiding van ijzer in de moedermelk na toediening van intraveneuze ijzersucrose. In een klinische studie kregen 10 gezonde moeders die borstvoeding gaven en een ijzertekort hadden 100 mg ijzer toegediend in de vorm van ijzersucrose. Vier dagen na de behandeling was het ijzergehalte in de moedermelk niet verhoogd en was er geen verschil met de controlegroep (n = 5). Het kan niet worden uitgesloten dat pasgeborenen/zuigelingen kunnen blootgesteld worden aan ijzer afkomstig van Venofer via de moedermelk. Daarom moet er een risico-/batenanalyse uitgevoerd worden.

Preklinische gegevens duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten op de zuigeling. In zogende ratten die behandeld werden met <sup>59</sup>Fe -gelabelde ijzersucrose werd een geringe afscheiding van ijzer in de melk en een geringe overdracht van ijzer in het nageslacht waargenomen. Het is niet waarschijnlijk dat niet-gemetaboliseerde ijzersucrose in de moedermelk terechtkomt.

### Vruchtbaarheid

Na behandeling met ijzersucrose zijn bij ratten geen effecten op de vruchtbaarheid en het reproductievermogen waargenomen.

## **4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Wanneer zich na toediening van Venofer symptomen als duizeligheid, verwardheid of een licht gevoel in het hoofd voordoen, mogen patiënten niet rijden en geen machines bedienen tot de symptomen zijn verdwenen.

## **4.8. Bijwerkingen**

De meest gerapporteerde bijwerking in klinische studies met Venofer was dysgeusie, met een frequentie van 4,5 gevallen per 100. De belangrijkste ernstige bijwerkingen geassocieerd met Venofer zijn overgevoeligheidsreacties, die zich met een frequentie van 0,25 gevallen per 100 personen in klinische studies voordeden.

Anafylactoïde/anafylactische reacties zijn alleen gemeld nadat het product in de handel is gebracht (naar schatting zelden); er zijn sterfgevallen gemeld. Zie rubriek 4.4

De bijwerkingen gerapporteerd na toediening van Venofer bij 4064 patiënten tijdens klinische studies en na het op de markt brengen, worden in onderstaande tabelweergegeven.

Systeemorgaanklasse	Vaak ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Soms ( $\geq 1/1,000$ , $< 1/100$ )	Zelden ( $\geq 1/10,000$ , $< 1/1,000$ )	Frequentie onbekend <sup>1)</sup>
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>		Overgevoeligheid		Anafylactoïde/anafylactische reacties, angio-oedeem
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Dysgeusie	Hoofdpijn, duizeligheid, paresthesie, hypesthesie	Syncope, slaperigheid	Verlaagd bewustzijnsniveau, verwardheid, verlies van bewustzijn, angst, tremor
<b>Hartaandoeningen</b>			Hartkloppingen	Bradycardie, tachycardie, Kounis-syndroom
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypotensie, hypertensie	Roodheid, flebitis		Collaps van de bloedsomloop, tromboflebitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Dyspneu		Bronchospasme
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Chromaturie	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Nausea	Braken, buikpijn, diarree, constipatie		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Pruritus, huiduitslag		Urticaria, erytheem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Spierspasmen, spierpijn, gewrichtspijn, pijn in de extremiteiten, rugpijn		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Reacties rond de injectie-/infusieplaats <sup>2)</sup>	Rillingen, asthenie, vermoeidheid, perifeer oedeem, pijn	Pijn op de borst, hyperhydrose, pyrexie	Koud zweet, malaise, bleekheid, influenza-achtige ziekte <sup>3</sup>
<b>Onderzoeken</b>		Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, serumferritine verhoogd	Bloedlactaatdehydrogenase toegenomen	

<sup>1)</sup> Spontane meldingen na het op de markt brengen; naar schatting zelden.

<sup>2)</sup> De meest gemelde zijn: pijn, extravasatie, irritatie, reactie, verkleuring, hematoom, pruritus rond de injectie-/infusieplaats.

<sup>3)</sup> Die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9. Overdosering**

Overdosering kan een teveel aan ijzer veroorzaken, dat zich kan manifesteren als hemosiderose. Overdosering moet worden behandeld volgens het oordeel van de behandelende arts, met een ijzerchelaatvormer of volgens de algemene geneeskundige praktijk.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Preparaat tegen anemie, ijzer, parenteraal preparaat, ATC-code: B03AC

Werkingsmechanisme

Ijzersucrose, de werkzame stof in Venofer, is samengesteld uit een polynucleaire ijzer(III)-hydroxide kern die omringd is door een groot aantal niet-covalent gebonden sucrose moleculen. Het complex heeft een gewichtsgemiddelde molecuulmassa (Mw) van ongeveer 43 kDa. De polynucleaire ijzerkern heeft een structuur die vergelijkbaar is met die van de kern van het fysiologisch voorkomende ijzeropslageiwit ferritine. Het complex is ontworpen om - op een gecontroleerde manier - bruikbaar ijzer aan te bieden voor ijzertransport- en ijzeropslageiwitten in het lichaam (respectievelijk transferrine en ferritine).

Na intraveneuze toediening wordt de polynucleaire ijzerkern van het complex voornamelijk opgenomen door het reticulo-endotheliale systeem van lever, milt en beenmerg. In een volgende stap wordt het ijzer gebruikt voor de synthese van hemoglobine, myoglobine en andere ijzerbevattende enzymen of voornamelijk opgeslagen in de lever in de vorm van ferritine.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

#### Chronische nierinsufficiëntie

Onderzoek LU98001 was een eenarmige studie om de werkzaamheid en veiligheid na te gaan van 100 mg ijzer in de vorm van Venofer, toegediend in maximaal 10 sessies gespreid over 3 à 4 weken, bij hemodialysepatiënten met ijzerdeficiëntieanemie (Hb >8 en <11,0 g/dl, TSAT <20 % en serumferritine ≤300 µg/l) die rHuEPO-therapie kregen. Bij 60/77 patiënten werd een Hb ≥11 g/dl bereikt. De gemiddelde toename van serumferritine

en TSAT was significant, en dit vanaf de baseline tot het einde van de behandeling (dag 24), alsook tot de follow-upbezoeken na 2 en 5 weken.

Onderzoek 1VEN03027 was een gerandomiseerd onderzoek waarin Venofer (1.000 mg in doses gespreid over 14 dagen) werd vergeleken met orale innames van ijzersulfaat (325 mg 3 maal daags gedurende 56 dagen) bij niet-dialyseafhankelijke patiënten met een chronische nierinsufficiëntie (Hb  $\leq$ 11.0 g/dl, serumferritine  $\leq$ 300  $\mu$ g/l en TSAT  $\leq$ 25%) met of zonder rHuEPO. Een klinische respons (gedefinieerd als Hb-toename  $\geq$ 1.0 g/dl en serumferritinetoenname  $\geq$ 160  $\mu$ g/l) werd vaker waargenomen bij patiënten behandeld met Venofer (31/79; 39,2%) in vergelijking met het oraal ingenomen ijzer (1/82; 1,2%);  $p < 0,0001$ .

#### Inflammatoire darmziekte

In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werd Venofer (eenmalige IV-dosis van 200 mg ijzer eenmaal per week of om de twee weken tot de cumulatieve dosis werd bereikt) vergeleken met oraal ijzer (200 mg tweemaal daags gedurende 20 weken) bij patiënten met inflammatoire darmziekten en anemie (Hb  $<$ 11,5 g/dl). Aan het einde van de behandeling vertoonde 66% van de patiënten in de Venofer groep een Hb-toename van  $\geq$ 2.0 g/dl in vergelijking met 47% in de orale ijzergroep ( $p = 0,07$ ).

#### Postpartum

In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek bij vrouwen met postpartum ijzerdeficiëntieanemie (Hb  $<$ 9 g/dl en serumferritine  $<$ 15  $\mu$ g/l 24 tot 48 uur na de bevalling) werd  $2 \times 200$  mg ijzer in de vorm van Venofer op dag 2 en 4 ( $n = 22$ ) vergeleken met 200 mg oraal ijzer in de vorm van ijzersulfaat, tweemaal daags gedurende 6 weken ( $n = 21$ ). De gemiddelde toename van Hb vanaf de baseline tot dag 5 was 2,5 g/dl in de Venofer-groep, tegenover 0,7 g/dl in de orale ijzergroep ( $p < 0,01$ ).

#### Zwangerschap

In een gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden vrouwen in het derde trimester van hun zwangerschap met ijzerdeficiëntieanemie (Hb 8 tot 10,5 g/dl en serumferritine  $<$ 13  $\mu$ g/l) gerandomiseerd naar Venofer (individueel berekende totale dosis ijzer toegediend gedurende 5 dagen) of naar een oraal ijzerpolymaltosecomplex (100 mg 3 maal daags tot aan de bevalling). De toename van Hb vanaf de baseline was significant groter in de Venofer groep dan in de orale ijzergroep op dag 28 en bij de bevalling ( $p < 0,01$ ).

## **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

De ferrokinetiek van ijzersucrose gelabeld met  $^{52}\text{Fe}$  en  $^{59}\text{Fe}$  is beoordeeld bij 6 patiënten met anemie en chronisch nierfalen. In de eerste 6-8 uur werd  $^{52}\text{Fe}$  opgenomen door de lever, milt en beenmerg. De opname van radioactiviteit door de macrofaagrijke milt wordt als representatief beschouwd voor de opname van ijzer door het reticulo-endotheliale systeem.

Na intraveneuze injectie van een eenmalige dosis ijzer met 100 mg ijzersucrose bij gezonde vrijwilligers werden 10 minuten na de injectie maximale serumijzerconcentraties van gemiddeld 538  $\mu$ mol/l bereikt. Het distributievolume van het centrale compartiment kwam goed overeen met het plasmavolume (ongeveer 3 liter).

## Biotransformatie

Na injectie wordt sucrose grotendeels uitgescheiden en wordt de polynucleaire ijzernucleïne voornamelijk opgenomen door het reticulo-endotheliale systeem van lever, milt en beenmerg. Vier weken na toediening varieerde het maximale rode bloedcelgebruik van 59% tot 97%.

## Eliminatie

Het ijzersucrosecomplex heeft een gewichtsgemiddelde molecuulmassa (Mw) van ongeveer 43 kDa. Dit is voldoende groot om renale eliminatie te verhinderen. De renale eliminatie van ijzer in de eerste 4 uur na injectie van een dosis Venofer van 100 mg ijzer komt overeen met minder dan 5% van de dosis. Na 24 uur zijn de serumijzerconcentraties gedaald tot het niveau van vóór toediening. De renale eliminatie van sucrose bedroeg ongeveer 75% van de toegediende dosis.

### **5.3. Gegevens uit preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen gebaseerd op conventionele studies van herhaalde dosis toxiciteit, genotoxiciteit en toxiciteit voor de voortplanting en ontwikkeling.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1. Lijst van hulpstoffen**

Water voor injectie  
Natriumhydroxide (voor aanpassing van de pH-waarde)

### **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6. Er kan mogelijk bezinksel en/of interactie voorkomen indien gemengd met andere oplossingen of geneesmiddelen. De compatibiliteit met verpakkingen anders dan van glas, polyethyleen en PVC is onbekend.

### **6.3. Houdbaarheid**

Houdbaarheid van het product zoals verpakt voor verkoop:

3 jaar.

Houdbaarheid na eerste opening van de verpakking:

Uit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Houdbaarheid na verdunning met steriele 0,9% m/V natriumchlorideoplossing (NaCl):

Uit microbiologisch oogpunt moet het product direct na verdunning met steriele 0,9% m/V natriumchloride-oplossing worden gebruikt.

#### **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Niet bewaren boven de 25°C. Niet invriezen. In de originele verpakking bewaren. Voor de bewaarcondities na verdunning of na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

#### **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

5 ml oplossing in één ampul (type I-glas) in een verpakkingsgrootte van 5.  
5 ml oplossing in één injectieflacon (type I-glas) in een verpakkingsgrootte van 5.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

#### **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Ampullen of injectieflacons moeten vóór gebruik visueel gecontroleerd worden op bezinsel en beschadigingen. Gebruik enkel die met een sedimentvrije en homogene oplossing. Venofer mag uitsluitend gemengd worden met steriele 0,9% m/V natriumchlorideoplossing voor verdunning. Voor instructies over verdunning van het product vóór toediening, zie rubriek 4.2.

De verdunde oplossing moet er bruin en helder uitzien.

Elke ampul of flacon Venofer is bedoeld voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

België:           5ml Ampullen : BE 216492  
                      5 ml Injectieflacons : BE 345502  
Luxemburg:      2001070069

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

België: 11-08-2000 / 20-05-2008

Luxemburg: 12-07-2001 / 22-05-2008

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Datum van goedkeuring van de tekst: 06/2023