

## Venofer®

(riassunto a cura della farmacia vaticana, per l'uso interno della farmacia)

**Composizione di Venofer®:** principio attivo: ferro e ossido di ferro saccarato (ferrum ut ferri oxidum saccharatum). Eccipienti: acqua q.b. ad solut. pro 1 ml. Osmolarità: circa 1250 mOsm/l; valore di pH: 10.5-11.0. **Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità:** fiale per uso endovenoso; una fiala di 5 ml contiene 100 mg di ferro.

**Indicazioni/utilizzo:** La carenza di ferro (marziale) dei Pazienti (ndt. anemia sideropenica), nei quali la terapia orale o non ha sufficiente efficacia o non è praticabile, come ad es. a causa di intolleranza ai preparati orali di ferro o malattie croniche del tratto gastro-intestinale (es. colite ulcerosa) che possono peggiorare con la terapia marziale orale. o per i casi di carenza di ferro refrattaria alla terapia marziale con il sospetto di una non affidabile assunzione dei prodotti orali. Si può impiegare soltanto dopo aver confermato la diagnosi di carenza di ferro tramite gli esami di laboratorio (es. ferritina, emoglobina, ematocrito o conta degli eritrociti e di questi MCV, MCH e MCHC). Causa mancata esperienza clinica, non si raccomanda di usare Venofer® nei bambini sotto i 3 anni.

**Posologia/utilizzo:** calcolo del dosaggio:

Il dosaggio di Venofer® deve essere adattato alla carenza individuale di ferro totale (Cift), che si calcola con la seguente formula:

$Cift = \text{peso corporeo [kg]} \times (\text{Hb attesa} - \text{Hb effettiva}) [\text{g/l}] \times 0,24^* + \text{ferro nei depositi [mg]}$

Fino a 35 kg di peso corporeo Hb attesa = 130 g/l e rispettivamente 15 mg/kg di ferro di deposito. (ndt.: Hb 130 g/l corrispondono in unità di misura abituale in Italia a 13 g/100ml) Pazienti con il peso corporeo  $\geq 35$  kg, Hb attesa = 150 g/l e rispettivamente il ferro di deposito = 500 mg.

\*Fattore  $0,24 = 0,0034 \times 0,07 \times 1000$  (contenuto in ferro di emoglobina)  $\approx 0,34\%$  / volume ematico  $\approx 7\%$  del peso corporeo / fattore 1000 = per passare da g a mg).

Quantità necessaria di fiale di Venofer® = deficit totale di ferro [mg]/100 mg

peso corporeo [kg]	Quantità necessaria di fiale di Venofer®			
	Hb 60 g/l	Hb 75 g/l	Hb 90 g/l	Hb 105 g/l
10	3	3	2,5	2
15	5	4,5	3,5	3
20	6,5	5,5	5	4
25	8	7	6	5,5
30	9,5	8,5	7,5	6,5
35	12,5	11,5	10	9
40	13,5	12	11	9,5
45	15	13	11,5	10
50	16	14	12	10,5
55	17	15	13	11
60	18	16	13,5	11,5
65	19	16,5	14,5	12
70	20	17,5	15	12,5
75	21	18,5	16	13
80	22,5	19,5	16,5	13,5
85	23,5	20,5	17	14
90	24,5	21,5	18	14,5

Se il numero di fiale necessarie per la somministrazione giornaliera supera il massimo dosaggio giornaliero, allora la somministrazione deve essere suddivisa.

### Dosaggio abituale

Adulti: 5-10 ml Venofer® (100-200 mg ferro una fino a due volte alla settimana, a seconda dei valori ematici).

**Dose massima tollerabile:** Come iniezione: 10 ml di Venofer® (200 mg di ferro) iniettati in bolo lento per almeno 10 minuti.

Come infusione (fleboclisi e.v.): vengono impiegate le dosi fino a 500mg, se il quadro clinico lo richiede. Il dosaggio massimo per una singola somministrazione consiste di 7 mg di ferro/kg di peso corporeo, una volta alla settimana, non può però superare 500mg.

Per la durata di trattamento e la diluizione vedere „Indicazioni/utilizzo“. A dosaggi più elevati, vi è una maggiore incidenza delle reazioni indesiderate (specialmente l'abbassamento di pressione), che in questi casi, possono essere anche gravi. Perciò si deve con attenzione rispettare i tempi di infusione indicati nel capitolo „Somministrazione“, anche dovesse non trattarsi di dosaggi massimi. Se il trattamento non avesse successo (il non verificarsi di aumento di emoglobina di circa 0,1 g/dl di sangue al giorno e circa 1-2 g/dl dopo 2-3 settimane), bisogna tornare a verificare la diagnosi originaria di anemia sideropenica ed escludere una perdita di sangue persistente. Il dosaggio usato nel trattamento non deve superare il valore calcolato di posologia.

**Bambini oltre i 3 anni:** i dati a disposizione riguardo i pazienti pediatrici, sono limitati. Se vi è una necessità clinica, si raccomanda di non superare una posologia di 0,15 ml di Venofer® (3 mg di ferro) pro kg di peso corporeo, da una a tre volte la settimana, a seconda dei valori di Hb

### Somministrazione:

Venofer® può essere somministrato soltanto per via endovenosa tramite una fleboclisi, in bolo lento o direttamente nella parte venosa dell'apparecchio per la dialisi. Il farmaco non è adatto per una somministrazione intramuscolare e a motivo di un aumentato rischio dell'insorgenza degli effetti collaterali, non è previsto come farmaco da impiegare in una dose singola (vedere „Misure di prudenza“). Durante la somministrazione, deve essere disponibile tutto l'occorrente per il trattamento delle reazioni anafilattiche. Prima di impiegare Venofer® per la prima volta, si deve saggiare la tolleranza mediante un adatto metodo di iniezione di prova. A questo proposito, negli adulti viene iniettato  $\frac{1}{4}$  -  $\frac{1}{2}$  del contenuto di una fiala e nei bambini la metà della dose giornaliera calcolata. Se entro il tempo d'attesa di 15 minuti non si osservano alcune reazioni avverse, si può somministrare la parte restante della dose. La somministrazione di prova deve essere rifatta ad ogni nuovo ciclo di cura.

**Controindicazioni:** Ipersensibilità (allergia) nota nei confronti del principio attivo o di uno qualsiasi degli eccipienti; ogni anemia senza la diagnosi accertata della carenza di ferro (es. anemia emolitica, anemia megaloblastica da carenza della Vitamina B-12, disturbi della eritropoiesi, ipoplasia midollare); tutte le condizioni con il sovraccarico di ferro (emocromatosi, emosiderosi); o disturbi di utilizzazione di ferro (anemia sideroacrestica ndt.: a. sideroblastica), talassemia, anemia da piombo, porphyria cutanea tarda); primo trimestre di gravidanza.

**Avvertenze e Misure di prudenza:** in seguito ad un'iniezione eseguita troppo velocemente, possono verificarsi degli episodi di ipotensione. Evitare iniezioni paravenose. Se si verifica un'iniezione paravenosa (ndt.: un stravasamento), bisogna: se l'ago è ancora inserito, sciacquare con la soluzione fisiologica. Per accelerare l'eliminazione e per impedire la ripartizione di ferro, applicare delicatamente sul sito d'iniezione un gel o una pomata all'eparina (evitare di massaggiare per non favorire l'assorbimento). Raramente, a seguito del trattamento con il Venofer®, vengono riferite reazioni allergiche potenzialmente fatali, accompagnate dal collasso cardiocircolatorio, perdita di coscienza, caduta della

pressione, dispnea o convulsioni. Reazioni mortali allergiche, in corso di trattamento con i complessi ferro-carboidrati, vengono menzionate nella letteratura. Per questo motivo, l'infusione può essere somministrata soltanto nelle strutture provviste di quanto occorre per la rianimazione cardio-polmonare. Spesso, durante il trattamento con i preparati intravenosi di ferro, è stato osservato il brusco abbassamento della pressione. Perciò, l'infusione va eseguita con prudenza. Nei Pazienti con allergie, asma, disturbi epatici, artrite reumatoide, la sindrome di Osler-Rendu-Weber, fasi acute di poliartrite cronica, iperparatiroidismo incontrollato, cirrosi epatica scompensata, epatite virale, è necessaria una particolare prudenza nell'utilizzare Venofer®.

L'insorgere delle reazioni avverse nei Pazienti con malattie cardio-circolatorie, può aumentare il rischio di complicanze cardiovascolari correlate. Nei Pazienti (adulti e bambini) che a seguito di un'infezione cronica o acuta hanno fortemente aumentato il valore di ferritina, il Venofer® va usato con prudenza, in quanto la somministrazione di ferro parenterale può avere un effetto sfavorevole sul decorso di una infezione batterica o virale.

#### **Interazioni:**

Come tutti gli altri preparati di ferro per endovena, Venofer® non può essere somministrato assieme a preparati di ferro per via orale. Si può iniziare la terapia orale solo 5 giorni dopo l'ultima iniezione (ndt. Di Venofer®). La somministrazione contemporanea di ACE-inibitori (come per es. Enalapril), può aumentare l'effetto sistemico di preparati parenterali di ferro.

#### **Gravidanza, allattamento:**

Se il prodotto viene impiegato durante la gravidanza, è richiesta la prudenza. Nel primo trimestre Venofer® è controindicato (vedere "Controindicazioni"). Nel 2° o nel 3° trimestre va utilizzato soltanto nel caso di urgente bisogno. Gli sperimenti sugli animali non hanno evidenziato alcuna tossicità diretta o indiretta con effetti sulla gravidanza, sviluppo embrionale, sviluppo del feto e/i sviluppo post-natale.

I dati ottenuti da un campione limitato di donne gravide che sono state esposte (ndt. Al Venofer®), non ha evidenziato effetti avversi sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. Non vi sono esperienze di studi epidemiologici al riguardo. Per ora non si sa, se il complesso ferro(III)-idrossido-saccarosio contenuto nel Venofer® attraversa la placenta, tuttavia è stato dimostrato un minimo passaggio di ferro-destrano.

Il ferro legato alla transferrina passa comunque la barriera placentare, per poi, legato alla lattoferrina, passare nel latte materno.

È improbabile che il ferro non metabolizzato passi nel latte materno. Perciò si presume che Venofer® non comporti alcun rischio per il bambino allattato al seno. Vi è poca esperienza clinica al riguardo. Allora, durante l'allattamento, Venofer® deve essere impegnate solo con prudenza.

#### **Effetti sulla capacità di guida dell'automobile e l'uso dei macchinari pericolosi:**

Non sono stati condotti studi relativi. È improbabile, che Venofer® abbia qualche effetto sulla capacità di guida dell'automobile e sull'uso dei macchinari pericolosi.

#### **Reazioni indesiderate:**

Gli effetti collaterali (ADRs) di Venofer® osservati più frequentemente durante gli studi clinici erano passeggiere alterazioni del senso di gusto, ipotensione, febbre e brivido, reazioni locali nel sito d'iniezione e nausea nei 0,5-1,5% dei Pazienti. Occasionalmente si manifestavano delle reazioni anafiloidi lievi. In genere, le reazioni anafiloidi sono effetti collaterali da prendere molto sul serio. (vedere "Avvertenze e Misure di prudenza"). I seguenti effetti collaterali sono stati osservati negli studi clinici durante il periodo in cui era stato impegnato Venofer®, da cui si può supporre una relazione causale.

#### *Sistema nervoso:*

Frequenti ( $\geq 1\%$  e  $<$  di  $10\%$ ) disturbi transitori di senso del gusto (soprattutto gusto metallico). Occasionali ( $\geq 0,1\%$  e  $<$  di  $1\%$ ) cefalea, giramenti di testa. Raramente: ( $\geq 0,01\%$  e  $<$  di  $0,1\%$ ) parestesie.

#### *Sistema cardio-circolatorio:*

Occasionalmente: ipotensione e collasso, tachicardia e palpitazioni. *Apparato respiratorio:*

*Occasionalmente:* broncospasmo, dispnea.

#### *Sistema gastro-intestinale:*

Occasionalmente: nausea, vomito, dolori addominali, diarrea.

#### *Cute e annessi cutanei:*

Occasionalmente: prurito, orticaria, rash, esantema, eritema.

*Muscolatura scheletrica, tessuto connettivo, ossa:* crampi muscolari, mialgie.

#### *Altri effetti collaterali ed effetti locali:*

Occasionalmente; febbre, brivido, vampate di calore, dolore toracico e oppressione toracica. Irritazioni nel sito d'iniezione come flebite superficiale, bruciore, edema.

Raramente: reazioni anafilattoidi (raramente accompagnate da artralgie); edemi periferici, stanchezza, astenia, malessere.

#### *Effetti riferiti nelle segnalazioni spontanee:*

Casi singoli: obnubilamento di coscienza, stordimento, confusione, angioedema ed edemi alle articolazioni.

**Sovradosaggio:** Il sovradosaggio porta al sovraccarico di ferro, che potrà manifestarsi con un'emossiderosi. Questo può verificarsi in seguito ad un prolungato e infondato impiego, quando un'anemia che non risponde alla terapia, viene erroneamente diagnosticata come una anemia sideropenica. Questo sovraccarico di ferro deve essere trattato come una talassemia (utilizzando desferoxamina per via intramuscolare). È poco probabile che l'eccesso di Venofer possa essere eliminato mediante l'emodialisi.

**Proprietà/Effetti.** Il ligando contenuto nel complesso consiste in saccarosio (disaccaride) e non contiene destrano (polisaccaride). Esso non interagisce con gli anticorpi specifici anti-destrano e perciò non provoca reazioni anafilatte indotte da destano. Come tutti preparati di ferro, Venofer® non ha alcun effetto sulla eritropoiesi o su altri tipi di anemie, non causate da carenza di ferro.

**Meccanismo d'azione:** Nel Venofer è presente il ferro in forma trivalente, come un complesso macromolecolare ferro(III)-idrossido-saccarosio. Dopo la somministrazione endovenosa, questo complesso viene captato principalmente dal fegato e il ferro viene successivamente impegnato per la sintesi di emoglobina, di mioglobina e di enzimi contenenti il ferro e in parte viene immagazzinato nei tessuti.

**Farmacodinamica:** È noto, che la sintesi di protoporfirina a partire da ferro, dipende in grande misura dal grado di carenza di ferro. Questa sintesi è massima quando i valori di ferro sono più bassi e rallenta in maniera inversamente proporzionale all'aumento di ferro, fino a quando questo non raggiunga i valori normali. (ndt.:La sintesi di protoporfirina) non può essere accelerata aumentando la dose di ferro oltre la capacità massima delle proteine di trasporto. In uno studio è stato impegnato Venofer con isotopi  $^{59}\text{Fe}$  e  $^{52}\text{Fe}$ . Sono stati trattati 6 Pazienti con anemia e insufficienza renale cronica. In questi malati, il massimo utilizzo (ndt.: di ferro) nei globuli rossi, dopo un periodo di trattamento da due a quattro settimane, era compreso tra il 68 e il 97%.

**Efficacia Clinica:** Negli studi clinici si poté dimostrare, che la risposta ematologica al complesso ferro(III)-idrossido-saccarosio somministrato per endovena, era più veloce che nel caso dei preparati solubili per via orale.

**Farmacocinetica: Distribuzione:** Nel siero dei volontari sani, 10 minuti dopo la somministrazione di 100 mg di ferro (=1 fiala di

Venofer®) era stata misurata una concentrazione massima media di 538 µmol/l (30 mg/l). Il volume di distribuzione del compartimento centrale risultava di 3 litri, che coincidono con il volume di siero. Il volume di distribuzione in "steady state" risultava di circa 8 litri, che vuol dire che vi è una modesta distribuzione di ferro nell'acqua corporea. Il tempo di dimezzamento ( $t_{1/2}$ ) terminale calcolato è di ordine di circa 6 ore. **Metabolismo:** 4 ore dopo la somministrazione, la transferrina è saturata oltre a 90% e dopo 24 ore raddoppia il valore di ferritina. In 6 Pazienti con l'anemia e insufficienza renale cronica è stata studiata la cinetica di ferro. A questo scopo si è utilizzato Venofer® marcato con isotopi  $^{59}\text{Fe}$  e  $^{52}\text{Fe}$ . La clearance plasmatica di  $^{52}\text{Fe}$  risultava nel range tra 60-100 minuti. Con questo è stata dimostrata la captazione di  $^{52}\text{Fe}$  nel fegato, nella milza e nel midollo osseo

**Eliminazione:** L'eliminazione renale di ferro inizia nelle prime quattro ore dopo l'iniezione e corrisponde a circa 5% di clearance totale (circa 20 ml/min). Dopo 24 ore il ferro sierico raggiunge i valori iniziali e circa 75% di saccarosio è eliminato.

**Cinetica nelle situazioni cliniche particolari:** Per ora non si sa, quale sia l'influsso di disturbi renali e epatici sulle proprietà farmacologiche del complesso ferro(III)-idrossido-saccarosio (indicazione: vedere "Misure di prudenza").

**Dati preclinici:** I dati preclinici non segnalano alcun rischio particolare per quanto riguarda studi convenzionali sugli animali di tossicità, genotossicità e tossicità riproduttiva.

#### **Ulteriori indicazioni:**

**Incompatibilità:** Venofer® può essere disciolto soltanto nella soluzione fisiologica (NaCl 0,9%), osservando la procedura asettica. Non sono consentiti altri solventi o altre associazioni terapeutiche.

**Influenza di Venofer® su esami strumentali:** Nessuna conosciuta.

**Stabilità:** Condizioni di conservazione prescritte: non superare i 25°C, al riparo dalla luce. Utilizzare le fiale immediatamente dopo l'apertura. Le flebo di soluzione fisiologica con fiale di Venofer® già disciolte, devono essere conservate a temperatura  $\leq$  di 25°C e utilizzate entro 12 ore. Venofer® può essere utilizzato solo entro la data di scadenza indicata sulla scatoletta con la sigla «EXP».

**Informazioni particolari riguardanti la conservazione:**

Le fiale non vanno congelate né esposte a temperature elevate. La non corretta conservazione può determinare la formazione del sedimento visibile a occhio nudo.

**Indicazioni per l'utilizzo:** Prima di utilizzare, controllare le fiale se non sono danneggiate e se non vi sia il sedimento. Utilizzare soltanto la soluzione omogenea e senza sedimento.

**Infusione:** Venofer® va somministrato preferibilmente per infusione. Per preparare la soluzione per la fleboclisi, diluire il contenuto di una fiala (5 ml= 100 mg di ferro) con al massimo 100 ml di soluzione 0.9% di NaCl (ndt.: soluzione fisiologica)(2 fiale in massimo 200ml di soluzione fisiologica). La diluizione deve essere fatta appena prima della somministrazione. Modalità di infusione: 100 mg di Fe in almeno 15 minuti, 200 mg di Fe in almeno 30 minuti, 300 mg di Fe in almeno 1½ ore, 400 mg di Fe in almeno 2½ ore e 500 mg di Fe in almeno 3½ ore. Se si deve somministrare il massimo dosaggio di 7mg di Fe/kg di peso corporeo, indipendentemente della dose totale, si deve adoperare il tempo di infusione di almeno 3½ ore.

**Iniezione endovenosa (bolo):** Venofer® può essere somministrato anche per iniezione endovenosa (bolo) lenta, con la velocità massima di 1 ml al minuto (almeno 5 minuti per una fiala). In bolo lento si possono somministrare al massimo 2 fiale. Dopo l'iniezione, il braccio del paziente deve rimanere disteso. Prendere le precauzioni necessarie per evitare una somministrazione paravenosa (stravasamento).

#### **Iniezione nell'apparechio per la dialisi:**

Venofer® può essere iniettato direttamente nella parte venosa dell'apparechio per la dialisi. Per il dosaggio applicare gli stessi criteri visti per l'iniezione endovenosa  
AIC svizzero (Zulassungsvermerk) 15398 (Swissmedic); proprietario AIC Vifor (International) AG Postfach; 9001 St.Gallen.  
Confezioni: 5 fiale 5ml/100mg Fe.  
Stato informazioni: Luglio 2002