

Venofer[®]

inyección de sacarosa férrica, USP

DESCRIPCIÓN

Venofer[®] (inyección de sacarosa férrica, USP) es un complejo polinuclear de sacarosa e hidróxido férrico (III) de color marrón, estéril y acuoso para uso intravenoso. La inyección de sacarosa férrica tiene un peso molecular aproximado de entre 34.000 y 60.000 daltones y una fórmula estructural propuesta de:

[Na2Fe2O8(OH)•3(H2O)] n•m(C12H22O11)

donde n representa el grado de polimerización del hierro y m representa la cantidad de moléculas de sacarosa asociadas con el hidróxido férrico (III).

Cada ml contiene 20 mg de hierro elemental como sacarosa férrica en agua para inyectar. Venofer[®] se encuentra disponible en envases de dosis única de 5 ml (100 mg de hierro elemental por 5 ml) y en envases de dosis única de 10 ml (200 mg de hierro elemental por 10 ml). El medicamento contiene aproximadamente 30% de sacarosa w/v (300 mg/ml) y un pH de 10.5-11.1. El producto no contiene conservantes. La osmolaridad de la inyección es de 1.250 mOsmol/l.

Clase terapéutica: hematínica

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Farmacodinámica: Luego de la administración intravenosa de Venofer[®], el sistema reticuloendotelial disocia la sacarosa férrica en hierro y sacarosa. En 22 pacientes en hemodiálisis con tratamiento de eritropoyetina (eritropoyetina humana recombinante) tratados con sacarosa férrica con 100 mg de hierro, tres veces por semana durante tres semanas, se observó un gran incremento de hierro sérico y ferritina sérica y una considerable disminución de la capacidad total de fijación del hierro a las cuatro semanas de haber comenzado el tratamiento con sacarosa férrica.

Farmacocinética: En adultos saludables tratados con dosis intravenosas de Venofer[®], su componente de hierro muestra una cinética de primer orden con una vida media de eliminación de 6 horas, aclaramiento total de 1.2 l/h, volumen de distribución aparente de estado no estacionario de 10.0 l y volumen de distribución aparente de estado estacionario de 7.9 l. Debido a que la desaparición del hierro en suero depende de la necesidad de hierro en las reservas de hierro y en los tejidos del cuerpo que necesitan hierro, se espera que el aclaramiento sérico del hierro sea más rápido en pacientes con deficiencia de hierro en tratamiento con Venofer[®] en comparación con las personas saludables. Los efectos de la edad y el sexo en la farmacocinética de Venofer[®] aún no fueron analizados.

Venofer[®] no se dializa a través de las membranas de diálisis de alta eficiencia de CA210 (Baxter) o de alto flujo de Fresenius F80A. En estudios *in vitro*, la cantidad de sacarosa férrica en el fluido dializado estaba por debajo de los niveles de detección del ensayo (menos de 2 partes por millón).

Distribución: En adultos saludables que reciben dosis intravenosas de Venofer[®], su componente de hierro parece distribuirse principalmente en sangre y hasta cierta medida en fluido extravascular. Un estudio que analiza Venofer[®] con 100 mg de hierro marcado con ⁵²Fe/⁵⁹Fe en pacientes con deficiencia de hierro demuestra que una cantidad importante del hierro administrado se distribuye en el hígado, el bazo y la médula ósea, y que la médula ósea es un compartimento de retención de hierro y no un volumen de distribución reversible.

Metabolismo y eliminación: Luego de la administración intravenosa de Venofer[®], el sistema reticuloendotelial disocia la sacarosa férrica en hierro y sacarosa. El componente de sacarosa es eliminado principalmente por excreción urinaria. En un estudio que analiza una dosis intravenosa única de Venofer[®] con 1.510 mg de sacarosa y 100 mg de hierro en 12 adultos saludables (9 mujeres y 3 hombres de edades entre 32 y 52 años), el 68.3% de la sacarosa fue eliminada por orina en 4 horas y el 75.4% en 24 horas. Parte del hierro también se elimina por orina. Ni la transferrina ni los niveles del receptor de transferrina cambiaron de inmediato luego de la administración de la dosis [1]. En este estudio y en otro estudio que analiza una dosis intravenosa única de sacarosa férrica con cantidades de hierro entre 500 y 700 mg en 26 pacientes anémicos con tratamiento de eritropoyetina (23 mujeres y 3 hombres de edades entre 16 y 60 años), aproximadamente el 5% del hierro fue eliminado por orina en 24 horas en cada nivel de dosis [2].

Interacción con otros medicamentos: La interacción con otros medicamentos que incluye a Venofer[®] no ha sido analizada. Sin embargo, como otros preparados parenterales de hierro, se espera que Venofer[®] pueda reducir la absorción de preparados orales de hierro administrados concomitantemente.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Venofer[®] es utilizado para reabastecer las reservas de hierro del cuerpo en pacientes que padecen enfermedad renal crónica sin dependencia de tratamiento de diálisis (NDD-CKD) que reciben eritropoyetina y en pacientes NDD-CKD que no reciben eritropoyetina, y en pacientes que padecen enfermedad renal crónica dependientes de hemodiálisis (HDD-CKD) y dependientes de diálisis peritoneal (PDD-CKD) que reciben eritropoyetina. La deficiencia de hierro puede deberse a la pérdida de sangre durante la diálisis, a una mayor eritropoyesis posterior al uso de eritropoyetina y a la absorción insuficiente de hierro del tracto gastrointestinal. El hierro es esencial para la síntesis de la hemoglobina para mantener el transporte de oxígeno y para la función y formación de otros compuestos hemo y no hemo fisiológicamente importantes. La mayoría de los pacientes en tratamiento de diálisis necesitan aplicaciones intravenosas de hierro para mantener las reservas suficientes de hierro. Se realizaron seis estudios clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de Venofer[®]. Se realizaron cinco estudios en los Estados Unidos (516 pacientes) y uno en Sudáfrica (131 pacientes).

Estudio A: Enfermedad renal crónica dependiente de hemodiálisis (HDD-CKD)

El estudio A fue multicéntrico, abierto y con control histórico en 101 pacientes en hemodiálisis (77 pacientes con tratamiento de Venofer[®] y 24 en el grupo de control histórico) con anemia por deficiencia de hierro. Podían incluirse en el tratamiento con Venofer[®] pacientes que se sometían a la hemodiálisis crónica tres veces por semana, que recibían eritropoyetina, concentraciones de hemoglobina superiores a 8.0 e inferiores a 11.0 g/dl durante al menos dos semanas consecutivas, saturación de transferrina inferior al 20% y ferritina sérica inferior a 300 ng/ml. La edad promedio de los pacientes del grupo en tratamiento era de 65 años, con un rango de edades entre 31 y 85 años. La dosis de eritropoyetina debía mantenerse constante durante todo el estudio. El protocolo no requería la administración de una dosis de prueba; sin embargo, algunos pacientes recibieron una dosis de prueba a criterio del médico. Los criterios de exclusión incluían enfermedad subyacente crítica, asma, enfermedad inflamatoria activa o infecciones bacterianas o virales serias. Venofer[®] 5 ml con 100 mg de hierro elemental fue administrado a través de la línea de diálisis en cada sesión de diálisis, ya sea como una inyección lenta o una infusión lenta diluida en solución salina por un total de 10 sesiones de diálisis con una dosis acumulativa de 1,000 mg de hierro elemental. Un máximo de 15 ml (300 mg de hierro elemental) de Venofer[®] fue administrado por semana.

No estaban permitidas otras preparaciones de hierro hasta después del día 57 de evaluación. Se evaluó el cambio promedio en la hemoglobina desde el valor de referencia hasta el día 24 (fin del tratamiento), día 36 y día 57. La población histórica de control estaba compuesta por 24 pacientes con niveles de ferritina similares a los de los pacientes tratados con Venofer[®], a los cuales no se les suministró hierro por vía intravenosa durante al menos 2 semanas y que recibieron terapia de eritropoyetina con hematocrito promedio de 31 a 36 durante al menos dos meses antes de ingresar al estudio. La edad promedio de los pacientes del grupo histórico de control era de 56 años, con un rango de edades de entre 29 y 80 años. La edad y el nivel de ferritina sérica de los pacientes eran similares entre los pacientes del tratamiento y los pacientes de control histórico. De los 77 pacientes del grupo de tratamiento, 44 (57%) eran hombres y 33 (43%) eran mujeres. La hemoglobina y el hematocrito de referencia promedio fueron más altos y la dosis de eritropoyetina fue más baja en la población histórica de control que en la población tratada con Venofer[®]. Los pacientes de la población tratada con Venofer[®] mostraron un aumento considerable y estadísticamente mayor en la hemoglobina y el hematocrito que los pacientes de la población histórica de control. Ver Tabla 1.

Tabla 1. Cambios del valor de referencia en la hemoglobina y el hematocrito

Parámetros de eficacia	Final del tratamiento		Seguimiento de 2 semanas		Seguimiento de 5 semanas	
	Venofe r [®] (n=69)	Control histórico (n=18)	Venofe r [®] (n=73)	Control histórico (n=18)	Venofe r [®] (n=71)	Control histórico (n=15)
Hemoglobina (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
Hematocrito (%)	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 y *p<0.05 comparados con el control histórico del análisis de covarianza (ANCOVA) con las dosis de referencia de hemoglobina, ferritina sérica y eritropoyetina como covariables. La ferritina sérica aumentó considerablemente (p=0.0001) en el punto final del estudio desde el valor de referencia en la población tratada con Venofer[®] (165.3±24.2 ng/ml), en comparación con la población histórica de control (-27.6±9.5 ng/ml). La saturación de transferrina también aumentó considerablemente (p=0.0016) en el punto final del estudio desde el valor de referencia en la población tratada con Venofer[®] (8.8±1.6%) en comparación con la población histórica de control (-5.1±4.3%) [3].

Estudio B: Enfermedad renal crónica dependente de hemodiálisis (HDD-CKD)

El estudio B fue un estudio multicéntrico y abierto de Venofer[®] (inyección de sacarosa férrica, USP) en 23 pacientes en hemodiálisis con deficiencia de hierro, a los que se les interrumpió el suministro de hierro dextrano debido a intolerancia. El criterio de elegibilidad y la administración de Venofer[®] fueron idénticos a los del estudio A. La edad promedio de los pacientes de este estudio era de 53 años, con un rango de edades de entre 21 y 79 años. De los 23 pacientes inscritos en el estudio, 10 (44%) eran hombres y 13 (56%) eran mujeres. El detalle de origen étnico de los pacientes inscritos en este estudio fue el siguiente: caucásico (35%), afroamericano (35%), hispano (26%), asiático (4%). Se evaluó el cambio promedio desde el valor de referencia hasta el final del tratamiento (día 24) en los parámetros de hemoglobina, hematocrito y hierro sérico.

Los 23 pacientes inscritos fueron evaluados para verificar la eficacia. Se observaron aumentos estadísticamente significativos en la hemoglobina (1.1±0.2 g/dl), el hematocrito (3.6±0.6%), la ferritina sérica (266.3±30.3 ng/ml) y la saturación de transferrina promedio (8.7±2.0%) desde el valor de referencia hasta el final del tratamiento [4].

Estudio C: Enfermedad renal crónica dependiente de hemodiálisis (HDD-CKD)

El estudio C fue multicéntrico, abierto y realizado en dos períodos (tratamiento seguido de un período de observación) en pacientes en hemodiálisis con deficiencia de hierro. La elegibilidad para participar en este estudio incluía a los pacientes de hemodiálisis crónica con hemoglobina inferior o igual a 10 g/dl, saturación de transferrina sérica inferior o igual a 20% y ferritina sérica inferior o igual a 200 ng/ml, que se sometían a hemodiálisis de mantenimiento entre 2 y 3 veces a la semana. La edad promedio de los pacientes inscritos en este estudio era de 41 años, con un rango de edades de entre 16 y 70 años. De los 130 pacientes evaluados para verificar la eficacia en este estudio, 68 (52%) eran hombres y 62 (48%) eran mujeres. El detalle de origen étnico de los pacientes inscritos en este estudio fue el siguiente: caucásico (23%), afroamericano (23%), asiático (5%) y otro (origen étnico mixto) (49%). El cuarenta y ocho por ciento de los pacientes había sido tratado anteriormente con hierro oral. Los criterios de exclusión fueron similares a los de los estudios A y B. Venofer[®] se administró en dosis de 100 mg durante sesiones de diálisis consecutivas hasta que se administró una dosis total predeterminada (calculada) de hierro.

Los pacientes recibieron Venofer[®] en cada sesión de diálisis, entre dos y tres veces a la semana. Una hora después del comienzo de cada sesión, se administraron 5 ml de sacarosa férrica (100 mg de hierro) en 100 ml 0.9% de NaCl en el tubo de hemodiálisis. Se suministró una dosis de 50 mg (2.5 ml) a los pacientes dentro de las dos semanas posteriores al ingreso al estudio. Los pacientes fueron tratados hasta alcanzar una dosis de hierro total calculada individualmente según el nivel de hemoglobina de referencia y el peso corporal. Veintisiete pacientes (20%) estaban recibiendo un tratamiento de eritropoyetina al momento de ingresar al estudio y continuaron recibiendo la misma dosis de eritropoyetina durante todo el estudio.

Se analizaron los cambios desde el valor de referencia hasta las semanas de observación 2 y 4 (finalización del estudio).

La población con intención de tratar modificada estaba formada por 131 pacientes. Se observaron aumentos significativos (p<0.0001) del valor de referencia en la hemoglobina (1.7 g/dl), el hematocrito (5%), la ferritina sérica (434.6 ng/ml) y la saturación de transferrina sérica promedio (14%) en la semana 2 del período de observación y estos valores continuaron significativamente elevados (p<0.0001) en la semana 4 del período de observación.

Estudio D: Enfermedad renal crónica sin dependencia de tratamiento de diálisis (NDD-CKD)

El estudio D fue aleatorio, abierto, multicéntrico y controlado con un principio activo para evaluar la seguridad y la eficacia del hierro oral frente a la sacarosa férrica intravenosa (Venofer[®]) en pacientes con NDD-CKD con o sin terapia de eritropoyetina. La terapia de eritropoyetina fue estable durante 8 semanas antes de la aleatorización. En el estudio, 188 pacientes con NDD-CKD, con saturación de transferrina “ 25%, ferritina “ 300 ng/ml y un valor de referencia promedio de hemoglobina “ 11.0 g/dl fueron aleatorizados para recibir hierro oral (325 mg de sulfato ferroso tres veces al día durante 56 días); o Venofer[®] (200 mg durante 2 a 5 minutos 5 veces en 14 días, o dos infusiones de 500 mg el día 1 y el día 14, administradas durante 3.5 a 4 horas). De los 188 pacientes aleatorizados, 182 fueron tratados y controlados hasta por 56 días. Las evaluaciones de eficacia se realizaron los días 14, 28, 42 y 56. La edad promedio de los 91 pacientes tratados en el grupo de Venofer[®] fue de 61.6 años (rango entre 25 y 86 años) y 64 años (rango entre 21 y 86 años) para los 91 pacientes en el grupo de hierro oral. El detalle de origen étnico de los pacientes en el grupo de Venofer[®] fue el siguiente: caucásico (60.4%), afroamericano (34.1%), hispano (3.3%) y otro (2.2%). El detalle de origen étnico del grupo de hierro oral fue: caucásico (50.5%), afroamericano (44.0%), hispano (4.4%) y otro (1.1%). Las características demográficas de los pacientes no fueron significativamente diferentes entre los grupos. Una proporción considerable y estadísticamente mayor de sujetos que recibieron Venofer[®] (35/73; 44.3%), en comparación con sujetos que recibieron hierro oral (23/82; 28%), experimentó un aumento de hemoglobina de Ø 1 g/dl en cualquier momento durante el estudio (p= 0.03). En pacientes Ø de 65 años, la proporción que logró un incremento de Ø 1.0 g/dl de hemoglobina desde el valor de referencia fue del 53% (20/38) en el grupo que recibía Venofer[®] en comparación con la del 23% (10/43) en el

grupo que recibía hierro oral. En pacientes Ø de 65 años, la proporción que logró un incremento de Ø 1.0 g/dl de hemoglobina desde el valor de referencia fue del 37% (15/41) en el grupo que recibía Venofer[®] en comparación con la del 33% (13/39) en el grupo que recibía hierro oral. Una proporción considerable y estadísticamente mayor de pacientes tratados con Venofer[®] (31/79; 39.2%), en comparación con pacientes tratados con hierro oral (1/82; 1.2%), experimentó un aumento de hemoglobina de Ø 1 g/dl y ferritina de ? 160 ng/ml en cualquier momento durante el estudio (p<0.0001).

Estudio E: Enfermedad renal crónica dependiente de diálisis peritoneal (PDD-CKD)

El estudio E fue aleatorio [2:1 tratamiento: control], abierto y multicéntrico, y comparaba pacientes que padecían PDD-CKD y que recibían eritropoyetina y hierro IV con pacientes que padecían PDD-CKD que recibían sólo eritropoyetina sin suplemento de hierro. 126 pacientes con PDD-CKD, eritropoyetina estable durante 8 semanas, TSAT “ 25%, ferritina “ 500 ng/ml y un valor de referencia promedio de hemoglobina de “ 11.5 g/dl fueron aleatorizados para recibir nada de hierro o Venofer[®] (inyección de sacarosa férrica, USP) (300 mg en 250 ml 0.9% NaCl durante 1.5 horas el día 1 y 15 y 400 mg en 250 ml 0.9% NaCl durante 2.5 horas el día 29). 121 de los 126 pacientes aleatorizados fueron tratados y controlados durante hasta 71 días, y un total de 88 pacientes completó el estudio. Las evaluaciones de eficacia se realizaron los días 15, 29, 43, 57 y 71. Las características demográficas de los pacientes no fueron significativamente diferentes entre los grupos. La edad promedio de los 75 pacientes tratados en el grupo de Venofer[®] /eritropoyetina era de 51.9 años (rango entre 21 y 81 años) en comparación con un promedio de 52.8 años (rango entre 23 y 77 años) para 46 pacientes del grupo de sólo eritropoyetina. El detalle de origen étnico de los pacientes en el grupo de Venofer[®] / eritropoyetina fue: caucásico (36%); hispano (32%); afroamericano (21.3%) y otro (10.7%). El detalle de origen étnico para el grupo de sólo eritropoyetina fue: hispano (43.5%); caucásico (30.4%); afroamericano (15.2%) y otro (10.9%). Los pacientes en el grupo de Venofer[®] / eritropoyetina experimentaron un cambio promedio considerable y estadísticamente mayor desde el valor de referencia hasta el valor más alto de hemoglobina (1.3 g/dl), en comparación con sujetos que recibieron sólo eritropoyetina (0.6 g/dl) (p < 0.01). Una proporción considerable y estadísticamente mayor de sujetos tratados con Venofer[®] / eritropoyetina (59.1%) experimentó un aumento de hemoglobina de Ø 1 g/dl en cualquier momento durante el estudio, en comparación con sujetos que recibieron sólo eritropoyetina (33.3%) (p < 0.05).

INDICACIONES CLÍNICAS Y USO

Venofer[®] es indicado para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en los siguientes pacientes:

- pacientes que padecen enfermedad renal crónica sin dependencia de diálisis (NDD-CKD) que reciben eritropoyetina,
- pacientes que padecen enfermedad renal crónica sin dependencia de diálisis (NDD-CKD) que no reciben eritropoyetina,
- pacientes que padecen enfermedad renal crónica con dependencia de diálisis (HDD-CKD) que reciben eritropoyetina,
- pacientes que padecen enfermedad renal crónica con dependencia de diálisis peritoneal (PDD-CKD) que reciben eritropoyetina.

CONTRAINDICACIONES

El uso de Venofer[®] está contraindicado en pacientes que presentan señales de sobrecarga de hierro, en pacientes con hipersensibilidad conocida a Venofer[®] o a cualquiera de sus componentes inactivos y en pacientes con anemia no causada por deficiencia de hierro.

ADVERTENCIAS

Se reportaron reacciones de hipersensibilidad a los productos inyectables de hierro. Ver **PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS**.

PRECAUCIONES

Generales:

Debido a que la excreción de hierro del cuerpo es limitada y el exceso de hierro en los tejidos puede ser peligroso, se deberá actuar con precaución para suspender la administración de hierro en caso de advertir señales de sobrecarga de hierro en los tejidos. Los pacientes que reciben Venofer[®] necesitan un monitoreo periódico de los parámetros hematológicos y hematínicos (hemoglobina, hematocrito, ferritina sérica y saturación de transferrina). La terapia de hierro debe suspenderse en pacientes que presenten señales de sobrecarga de hierro. Los valores de saturación de transferrina aumentan rápidamente luego de la administración intravenosa de sacarosa férrica; por lo tanto, los valores de hierro sérico pueden obtenerse con seguridad 48 horas después de la dosis intravenosa. (Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN** y **SOBREDOSIFICACIÓN**).

Reacciones de hipersensibilidad:

Se reportaron reacciones serias de hipersensibilidad en pacientes que recibieron Venofer[®]. No se observaron reacciones de hipersensibilidad que ponen en riesgo la vida en los estudios clínicos. En estos estudios se observaron diferentes casos de reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas. Existen informes espontáneos de postcomercialización sobre reacciones de hipersensibilidad que ponen en riesgo la vida en pacientes que reciben Venofer[®]. Ver **REACCIONES ADVERSAS**.

Hipotensión:

Se reportaron casos frecuentes de hipotensión en pacientes que padecen enfermedad renal crónica dependientes de hemodiálisis y que reciben hierro intravenoso. La hipotensión también se reportó en pacientes que padecen enfermedad renal crónica sin dependencia de diálisis y dependientes de diálisis peritoneal que reciben hierro intravenoso. La hipotensión posterior a la administración de Venofer[®] puede estar relacionada con la velocidad de administración y con el total de la dosis administrada. Se deberá actuar con precaución al administrar Venofer[®] según las pautas recomendadas. Ver **DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastorno de fertilidad:

No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Venofer[®].

Venofer[®] no dio un resultado genotóxico en la prueba de Ames, la prueba de mutación en células de linfoma de ratón (L5178Y/TK+/-), la prueba de aberración cromosómica de linfocitos humanos ni en la prueba de micronúcleos en ratón.

Venofer[®] en dosis IV hasta de 15 mg de hierro/kg/día (alrededor de 1.2 veces la dosis máxima recomendada para humanos según la superficie corporal) no presenta efectos en la fertilidad ni en el rendimiento reproductivo en ratas hembra y macho.

Embarazo, Categoría B:

Se realizaron estudios teratológicos en ratas con dosis IV hasta de 13 mg de hierro/kg/día (alrededor de 0.5 veces la dosis máxima recomendada para humanos según la superficie corporal) y en conejos con dosis IV hasta de 13 mg hierro/kg/día (alrededor de 1 vez la dosis máxima recomendada para humanos según la superficie corporal) y no revelaron señales de trastornos de fertilidad ni daños en el feto a causa de Venofer[®]. Sin embargo, no se han realizado estudios adecuados y correctamente controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre reflejan la respuesta en humanos, este medicamento debe indicarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Madres lactantes:

Venofer[®] se elimina a través de la leche de las ratas. Se desconoce si este medicamento se elimina a través de la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se eliminan a través de la leche humana, se debe tener precaución al administrar Venofer[®] en las mujeres lactantes.

Uso pediátrico:

No se ha comprobado la seguridad y la eficacia de Venofer[®] en pacientes pediátricos. En un país donde Venofer[®] se puede utilizar en niños, en un solo lugar, cinco bebés prematuros (con un peso inferior a 1,250 g) desarrollaron enterocolitis necrotizante y dos de los cinco murieron durante o después de un período en el que recibieron Venofer[®], muchos otros medicamentos y eritropoyetina. La enterocolitis necrotizante puede ser una complicación de la prematuridad en bebés que nacen con muy bajo peso. No se ha comprobado ninguna relación causal con Venofer[®] ni con ningún otro medicamento.

Uso geriátrico:

Los estudios del A al E no incluyeron suficientes cantidades de sujetos de 65 años de edad o más para determinar si respondieron de forma diferente de los sujetos más jóvenes. De los 1,051 pacientes en dos estudios de seguridad de postcomercialización de Venofer[®], el 40% tenía 65 años y más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas informadas no identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes, pero no se puede descartar una mayor sensibilidad en algunos de los individuos mayores.

REACCIONES ADVERSAS

Eventos adversos observados en todas las poblaciones tratadas

La frecuencia de eventos adversos relacionados con el uso de Venofer[®] se ha documentado en seis estudios clínicos aleatorios con un total de 1,496 pacientes con enfermedad renal crónica, que incluían 231 pacientes dependientes de hemodiálisis, 139 pacientes sin dependencia de diálisis y 75 pacientes dependientes de diálisis peritoneal; y en dos estudios de seguridad de postcomercialización que incluían 1,051 pacientes con enfermedad renal crónica dependientes de hemodiálisis. Además, se informaron más de 2,000 pacientes tratados con Venofer[®] en la literatura médica.

Los eventos adversos que surgieron durante el tratamiento, informados por Ø 2% de los pacientes tratados en los estudios clínicos aleatorios, relacionados o no con la administración de Venofer[®], se enumeran por indicación en la Tabla 2.

Tabla 2. Eventos adversos más comunes que surgieron durante el tratamiento, informados por Ø 2% de los pacientes por indicación clínica (Población de seguridad de multidosis)

Eventos adversos (Término preferido)	HDD-CKD	NDD-CKD			PDD-CKD	
	Venofe r [®] (N=231) %	Venofe r [®] (N=139) %	Hierro oral (N=139) %	Venofe r [®] (N=75) %	Solamente EPO (N=46) %	
Sujetos con algún evento adverso	78.8	76.3	73.4	72.0	65.2	
Trastornos del oído y del laberinto						
Dolor de oído	0	2.2	0.7	0	0	
Trastornos oculares						
Conjuntivitis	0.4	0	0	2.7	0	
Trastornos gastrointestinales						
Dolor abdominal NOS*	3.5	1.4	2.9	4.0	6.5	
Constipación	1.3	4.3	12.9	4.0	6.5	
Diarrea NOS	5.2	7.2	10.1	8.0	4.3	
Disgeusia	0.9	7.9	0	0	0	
Náuseas	14.7	8.6	12.2	5.3	4.3	
Vómitos NOS	9.1	5.0	8.6	8.0	2.2	
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración						
Astenia	2.2	0.7	2.2	2.7	0	
Dolor de pecho	6.1	1.4	0	2.7	0	
Edema NOS	0.4	6.5	6.5	0	2.2	
Fatiga	1.7	3.6	5.8	0	4.3	
Sensación de anomalidad	3.0	0	0	0	0	
Ardor en el lugar de la infusión	0	3.6	0	0	0	
Extravasación en el lugar de la inyección	0	2.2	0	0	0	
Dolor en el lugar de la inyección	0	2.2	0	0	0	
Edema periférico	2.6	7.2	5.0	5.3	10.9	
Pirexia	3.0	0.7	0.7	1.3	0	
Infecciones e infestaciones						
Infección en el lugar del catéter	0	0	0	4.0	8.7	
Nasofaringitis	0.9	0.7	2.2	2.7	2.2	
Infección peritoneal	0	0	0	8.0	10.9	
Sinusitis NOS	0	0.7	0.7	4.0	0	
Infección del tracto respiratorio superior NOS	1.3	0.7	1.4	2.7	2.2	
Infección del tracto urinario NOS	0.4	0.7	5.0	1.3	2.2	
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	</					

Tabla 2. Eventos adversos más comunes que surgieron durante el tratamiento, informados por 0 2% de los pacientes por indicación clínica (Población de seguridad de multidosis) CONTINUACIÓN

Adverse Events (Preferred Term)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD	
	Venifer® (N=231) %	Venifer® (N=139) %	Oral Iron (N=139) %	Venifer® (N=75) %	EPO Only (N=46) %
Investigaciones					
Soplo cardíaco NOS	0.4	2.2	2.2	0	0
Prueba de sangre oculta en heces positiva	0	1.4	3.6	2.7	4.3
Trastornos del metabolismo y la nutrición					
Sobrecarga hídrica	3.0	1.4	0.7	1.3	0
Gota	0	2.9	1.4	0	0
Hiper glucemia NOS	0	2.9	0	0	2.2
Hipoglucemia NOS	0.4	0.7	0.7	4.0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo					
Artralgia	3.5	1.4	2.2	4.0	4.3
Artritis NOS	0	0	0	0	4.3
Dolor de espalda	2.2	2.2	3.6	1.3	4.3
Calambres musculares	29.4	0.7	0.7	2.7	0
Mialgia	0	3.6	0	1.3	0
Dolor en las extremidades	5.6	4.3	0	2.7	6.5
Trastornos del sistema nervioso					
Mareos	6.5	6.5	1.4	1.3	4.3
Dolor de cabeza	12.6	2.9	0.7	4.0	0
Hipoestesia	0	0.7	0.7	0	4.3
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos					
Tos	3.0	2.2	0.7	1.3	0
Disnea	3.5	3.6	0.7	1.3	2.2
Disnea agravada	0	2.2	0.7	0	0
Congestión nasal	0	1.4	2.2	1.3	0
Faringitis	0.4	0	0	6.7	0
Rinitis alérgica NOS	0	0.7	2.2	0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					
Prurito	3.9	2.2	4.3	2.7	0
Erupción cutánea NOS	0.4	1.4	2.2	0	2.2
Trastornos vasculares					
Hipertensión NOS	6.5	6.5	4.3	8.0	6.5
Hipotensión NOS	39.4	2.2	0.7	2.7	2.2

*NOS: sin especificar

Los eventos adversos que surgieron durante el tratamiento, informados por 0 2% de los pacientes según el grupo de dosis se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3. Eventos adversos más comunes que surgieron durante el tratamiento, informados por 0 2% de los pacientes por indicación clínica (Población de seguridad de multidosis)

Eventos adversos (Término preferido)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD
	100 mg (N=231) %	200 mg (N=109) %	500 mg (N=30) %	300 mg para 2 dosis, seguidos de 400 mg para 1 dosis (N=75) %
Sujetos con algún evento adverso	78.8	75.2	80.0	72.0
Trastornos del oído y del laberinto				
Dolor de oído	0	0.9	6.7	0
Trastornos oculares				
Conjuntivitis	0.4	0	0	2.7
Trastornos gastrointestinales				
Dolor abdominal NOS*	3.5	1.8	0	4.0
Constipación	1.3	3.7	6.7	4.0
Diarrea NOS	5.2	6.4	10.0	8.0
Disgeusia	0.9	9.2	3.3	0
Náuseas	14.7	9.2	6.7	5.3
Vómitos NOS	9.1	5.5	3.3	8.0
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Astenia	2.2	0.9	0	2.7
Dolor de pecho	6.1	0.9	3.3	2.7
Edema NOS	0.4	7.3	3.3	0
Fatiga	1.7	4.6	0	0
Sensación de anomalía	3.0	0	0	0
Ardor en el lugar de la infusión	0	3.7	3.3	0
Dolor en el lugar de la inyección	0	2.8	0	0
Edema periférico	2.6	5.5	13.3	5.3
Pirexia	3.0	0.9	0	1.3
Infecciones e infestaciones				
Infección en el lugar del catéter	0	0	0	4.0
Nasofaringitis	0.9	0.9	0	2.7
Infección peritoneal	0	0	0	8.0
Sinusitis NOS	0	0	3.3	4
Infección del tracto respiratorio superior	1.3	0.9	0	2.7
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento				
Complicación de injertos	9.5	1.8	0	0
Investigaciones				
Soplo cardíaco NOS	0.4	2.8	0	0
Prueba de sangre oculta en heces positiva	0	1.8	0	2.7
Trastornos del metabolismo y la nutrición				
Sobrecarga hídrica	3.0	1.8	0	1.3
Gota	0	1.8	6.7	0
Hiper glucemia NOS	0	3.7	0	0
Hipoglucemia NOS	0.4	0.9	0	4.0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Artralgia	3.5	0.9	3.3	4.0
Dolor de espalda	2.2	1.8	3.3	1.3
Calambres musculares	29.4	0	3.3	2.7
Mialgia	0	2.8	6.7	1.3
Dolor en las extremidades	5.6	4.6	3.3	2.7
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	6.5	5.5	10.0	1.3
Dolor de cabeza	12.6	3.7	0	4.0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Tos	3.0	0.9	6.7	1.3
Disnea	3.5	1.8	10.0	1.3
Faringitis	0.4	0	0	6.7
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito	3.9	0.9	6.7	2.7
Trastornos vasculares				
Hipertensión NOS	6.5	6.4	6.7	8.0
Hipotensión NOS	39.4	0.9	6.7	2.7

NOS: sin especificar

Los eventos adversos relacionados con el medicamento, informados por 0 2% de los pacientes tratados con Venifer® se muestran según el grupo de dosis en la Tabla 4.

Tabla 4. Eventos adversos más comunes relacionados con el medicamento del estudio, informados por 0 2% de los pacientes según el grupo de dosis (Población de seguridad de multidosis)

Eventos adversos (Término preferido)	HDD-CKD	NDD-CKD		PDD-CKD
	100 mg (N=231) %	200 mg (N=109) %	500 mg (N=30) %	300 mg para 2 dosis, seguidos de 400 mg para 1 dosis (N=75) %
Sujetos con algún evento adverso	14.7	23.9	20.0	10.7
Trastornos gastrointestinales				
Diarrea NOS*	0.9	0	0	2.7
Disgeusia	0.9	7.3	3.3	0
Náuseas	1.7	2.8	0	1.3
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración				
Ardor en el lugar de la infusión	0	3.7	0	0
Dolor en el lugar de la inyección	0	2.8	0	0
Edema periférico	0	1.8	6.7	0
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos	0	2.8	6.7	0
Dolor de cabeza	0	2.8	0	0
Trastornos vasculares				
Hipotensión NOS	5.2	0	6.7	0

*NOS: sin especificar

Eventos adversos observados en pacientes que padecen enfermedad renal crónica dependientes de hemodiálisis (HDD-CKD)
Las reacciones adversas, relacionadas o no con la administración de Venifer® (inyección de sacarosa férrica, USP), informadas por más del 5% de los pacientes tratados, de un total de 231 pacientes que participaron de los estudios A, B y C con HDD-CKD fueron las siguientes: hipotensión (39.4%), calambres musculares (29.4%), náuseas (14.7%), dolor de cabeza (12.6%), complicaciones de los injertos (9.5%), vómitos (9.1%), mareos (6.5%), hipertensión (6.5%), dolor de pecho (6.1%) y diarrea (5.2%).

En el primer estudio de seguridad de postcomercialización, 665 pacientes de hemodiálisis crónica fueron tratados con dosis de 100 mg de Venifer® en cada sesión de diálisis, durante hasta 10 sesiones consecutivas por la deficiencia de hierro o semanalmente, durante 10 semanas, para preservar las reservas de hierro. En este estudio, el 72% de los pacientes recibió hasta 10 dosis, el 27% recibió entre 11 y 30 dosis y el 1% recibió entre 40 y 50 dosis de Venifer®. Se recopilaron los eventos adversos serios y los eventos adversos no serios relacionados con el medicamento. En el segundo estudio de seguridad de postcomercialización, 386 pacientes en hemodiálisis fueron expuestos a una sola dosis de Venifer® (100 mg por vía intravenosa en forma de inyección lenta durante 2 minutos o 200 mg por vía intravenosa en forma de inyección lenta durante 5 minutos). La edad promedio de los pacientes inscritos en los dos estudios de seguridad de postcomercialización fue de 59 años, con un rango de edades de entre 20 y 93 años. Los hombres constituían el 60% de la población. El origen étnico de los pacientes inscritos en los dos estudios fue el siguiente: afroamericano (44%), caucásico (41%), hispano (11%), asiático (3%) y otro (1%). Los eventos adversos informados por más del 1% de los 1,051 pacientes tratados fueron: insuficiencia cardíaca congestiva, sepsis sin especificar y disgeusia.

Eventos adversos observados en pacientes que padecen enfermedad renal crónica sin dependencia de diálisis (NDD-CKD)

En el estudio D, de los 182 pacientes con NDD-CKD tratados, 91 fueron expuestos a Venifer®. Los eventos adversos, relacionados o no con Venifer®, informados por 0 5% de los pacientes expuestos a Venifer® fueron los siguientes: disgeusia (7.7%), edema periférico (7.7%), diarrea (5.5%), constipación (5.5%), náuseas (5.5%), mareos (5.5%) e hipertensión (5.5%). Se informó una reacción adversa seria relacionada [hipotensión y falta de aire que no requerían hospitalización en un paciente de Venifer®]. Durante el estudio, dos pacientes experimentaron posibles reacciones alérgicas y de hipersensibilidad (edema/hipotensión locales). De los 5 pacientes que discontinuaron prematuramente la fase de tratamiento del estudio debido a eventos adversos (2 del grupo de hierro oral y 3 del grupo de Venifer®), tres pacientes de Venifer® tuvieron eventos que se consideraron relacionados con el medicamento (hipotensión, disnea y náuseas). En un estudio adicional de Venifer® con dosis variadas de eritropoyetina en 96 pacientes con NDD-CKD tratados, los eventos adversos, relacionados o no con Venifer®, informados por 0 5% de los pacientes expuestos a Venifer® fueron los siguientes: diarrea (16.5%), edema (16.5%), náuseas (13.2%), vómitos (12.1%), artralgia (7.7%), dolor de espalda (7.7%), dolor de cabeza (7.7%), hipertensión (7.7%), disgeusia (7.7%), mareos (6.6%), dolor en las extremidades (5.5%), y ardor en el lugar de la inyección (5.5%). Ningún paciente experimentó una reacción alérgica o de hipersensibilidad durante el estudio. De los pacientes que discontinuaron prematuramente la fase de tratamiento del estudio debido a eventos adversos (el 2.1% del grupo de hierro oral y el 12.5% del grupo de Venifer®), sólo un paciente (del grupo de Venifer®) tuvo eventos que se consideraron relacionados con el medicamento (ansiedad, dolor de cabeza y náuseas). En el estudio, noventa y un (91) pacientes fueron expuestos a Venifer®, ya sea durante el tratamiento o durante la fase de seguimiento extendido.

Eventos adversos observados en pacientes que padecen enfermedad renal crónica con dependencia de diálisis peritoneal (PDD-CKD)

En el estudio E, de los 121 pacientes con PDD-CKD tratados, 75 fueron expuestos a Venifer®. Los eventos adversos, relacionados o no con Venifer®, informados por 0 5% de los pacientes son los siguientes: diarrea, infección peritoneal, vómitos, hipertensión, faringitis, edema periférico y náuseas. De los 75 pacientes expuestos a Venifer®, 9 pacientes experimentaron eventos adversos serios, como los siguientes: infección peritoneal (2 pacientes) y paro cardiopulmonar, infarto de miocardio, infección de las vías respiratorias superiores (sin especificar), anemia, gangrena, hipovolemia y tuberculosis (1 paciente por cada una de estas complicaciones). Ninguno de estos eventos fue considerado relacionado con el medicamento. Dos pacientes tratados con Venifer® experimentaron una reacción moderada de hipersensibilidad/alergia (erupción cutánea o inflamación/picazón) durante el estudio. La única reacción adversa relacionada con la administración de Venifer® informada por 0 2% de los pacientes fue la diarrea. Tres de los pacientes del grupo de estudio de Venifer® discontinuaron el tratamiento debido a eventos adversos (paro cardiopulmonar, peritonitis e infarto de miocardio, hipertensión), de los cuales ninguno se consideró relacionado con el medicamento.

Reacciones de hipersensibilidad: Ver **ADVERTENCIAS** y **PRECAUCIONES**.

En estudios clínicos, varios pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad que se presentaron con respiración sibilante, disnea, hipotensión, erupción cutánea o prurito. 2 pacientes tratados con Venifer® a una dosis de 500 mg sufrieron episodios serios de hipotensión. El sistema de informes espontáneos de postcomercialización incluye informes de pacientes que experimentaron reacciones serias o que ponen en riesgo la vida (shock anafiláctico, pérdida del conocimiento o colapso, broncoespasmos con disnea, o convulsiones) relacionadas con la administración de Venifer®. Ciento treinta (11%) de los 1,151 pacientes evaluados en los 4 estudios con pacientes que padecen HDD-CKD en los EE. UU. (estudios A, B y los dos estudios de postcomercialización) recibieron previamente terapia de hierro intravenoso y resultaron ser intolerantes (descarta el uso futuro de ese producto de hierro). Cuando estos pacientes fueron tratados con Venifer®, no ocurrieron eventos adversos que descartaran un próximo uso de Venifer®.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las dosis de Venifer® (inyección de sacarosa férrica, USP) que exceden las necesidades de hierro pueden ocasionar acumulación de hierro en reservas y causar hemosiderosis. El monitoreo periódico de los parámetros de hierro, como la ferritina sérica y la saturación de transferrina, pueden ayudar a detectar la acumulación de hierro. Venifer® no debe administrarse a pacientes con sobrecarga de hierro y debe discontinuarse cuando los niveles de ferritina sérica igualan o superan las pautas establecidas [5]. Se deberá actuar con especial precaución para evitar la sobrecarga de hierro cuando la anemia insensible al tratamiento se diagnostica incorrectamente como anemia por deficiencia de hierro. Los síntomas relacionados con la sobredosis o con una infusión demasiado rápida de Venifer® incluyen hipotensión, disnea, dolores de cabeza, vómitos, náusea, mareos, dolores en las articulaciones, parestesia, dolores abdominales y musculares, edemas y colapso cardiovascular. La mayoría de los síntomas fueron tratados satisfactoriamente con fluidos IV, hidrocortisona o antihistamínicos. La infusión de la solución como se recomienda o a una velocidad menor también puede aliviar los síntomas.

Datos preclínicos:

Las dosis IV únicas de Venifer® a 150 mg de hierro/kg en ratones (alrededor de 3 veces la dosis máxima recomendada para humanos según la superficie corporal) y 100 mg de hierro/kg en ratas (alrededor de 8 veces la dosis máxima recomendada para humanos según la superficie corporal) fueron letales. Los síntomas de toxicidad aguda fueron sedación, hipoactividad, ojos pálidos y hemorragia en el tracto gastrointestinal y los pulmones.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

La dosis de Venifer® se expresa en miligramos de hierro elemental. Cada ml contiene 20 mg de hierro elemental.

La mayoría de los pacientes con CKD necesitarán una dosis de repleción mínima acumulativa de 1,000 mg de hierro elemental, administrada en sesiones secuenciales, para obtener una respuesta de hemoglobina favorable y para reabastecer las reservas de hierro (ferritina, TSAT). Los pacientes en hemodiálisis pueden aún necesitar terapia con Venifer® u otras preparaciones de hierro intravenoso a la dosis más baja necesaria para mantener los niveles objetivo de hemoglobina y los parámetros de laboratorio de reservas de hierro dentro de los límites aceptables.

Administración: Venifer® sólo debe administrarse por vía intravenosa por inyección lenta o por infusión.

Dosis recomendada para adultos:

Pacientes que padecen enfermedad renal crónica dependientes de hemodiálisis (HDD-CKD): Venifer® puede administrarse sin diluir mediante inyección intravenosa lenta de 100 mg durante 2 a 5 minutos o mediante infusión de 100 mg diluida en un máximo de 100 ml de NaCl 0.9% durante al menos 15 minutos por sesión de hemodiálisis consecutiva por una dosis acumulativa total de 1,000 mg.

Pacientes que padecen enfermedad renal crónica sin dependencia de diálisis (NDD-CKD): Venifer® es administrado en una dosis acumulativa total de 1,000 mg durante un período de 14 días mediante una inyección IV lenta sin diluir de 200 mg durante 2 a 5 minutos en 5 sesiones diferentes dentro del período de 14 días. Existe experiencia limitada con la administración de una infusión de 500 mg de Venifer® diluido en un máximo de 250 ml de NaCl 0.9% durante un período de 3.5 a 4 horas el día 1 y el día 14. Se produjo hipotensión en 2 de los 30 pacientes tratados. (Ver **ESTUDIOS CLÍNICOS, Estudio D: Pacientes que padecen enfermedad renal crónica sin dependencia de diálisis (NDD-CKD)** y **REACCIONES ADVERSAS, Eventos adversos observados en pacientes que padecen enfermedad renal crónica sin dependencia de diálisis (NDD-CKD)**).

Pacientes que padecen enfermedad renal crónica dependientes de diálisis peritoneal (PDD-CKD): Venifer® es administrado en una dosis acumulativa total de 1,000 mg, dividida en 3 dosis mediante infusión intravenosa lenta en un período de 28 días: 2 infusiones de 300 mg durante 1.5 horas con una diferencia de 14 días, seguidas de una infusión de 400 mg durante 2.5 horas 14 días después. La dosis de Venifer® debe diluirse en un máximo de 250 ml de NaCl 0.9%.

PRESENTACIÓN

Venifer® se presenta en envases de dosis únicas de 5 ml y 10 ml. Cada envase de 5 ml contiene 100 mg de hierro elemental (20 mg/ml) y cada envase de 10 ml contiene 200 mg de hierro elemental (20 mg/ml). No contiene conservantes. Almacenar en la caja de cartón original a 25°C (77°F). Excursiones permitidas a 15°-30°C (59°-86°F). [Ver temperatura ambiente controlada de USP]. No congelar.

Estéril

NDC-49230-534-01	Envase de dosis única de 100 mg/5 ml	Caja individual
NDC-49230-534-10	Envase de dosis única de 100 mg/5 ml	Paquetes de 10
NDC-49230-534-25	Envase de dosis única de 100 mg/5 ml	Paquetes de 25
NDC-49230-103-01	Envase de dosis única de 200 mg/10 ml	Caja individual
NDC-49230-103-05	Envase de dosis única de 200 mg/10 ml	Paquetes de 5
NDC-49230-103-10	Envase de dosis única de 200 mg/10 ml	Paquetes de 10

Sólo con receta médica

REFERENCIAS:

- [1] Danielson, et al.; *Drug Research* 46:615-621, 1996.
- [2] Anatkov and Gekova; Problems of Hem. Blvd. Transfns., *Med Physioculture*, 13:295-298, 1970.
- [3] Charytan, et al.; *Am J Kidney Dis* 37:300-307, 2001.
- [4] Van Wyck, et al.; *Am J Kidney Dis* 36:88-97, 2000.
- [5] National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. *Am J Kidney Dis* 37: S182-S238, (suppl 1) 2001.

G101025.00 10/2009

Venifer® es fabricado bajo licencia de American Regent, Inc. (Shirley, NY) y Vfior (Internacional) Inc., Suiza. Venifer® es una marca registrada de Vfior inc. (internacional) usado por el permiso.

Fabricado para & Distribuido por:

Fresenius Medical Care NA

Waltham, MA 02451

1-800-323-5188