

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Injectafer 50 mg ijzer/ ml dispersie voor injectie/infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml dispersie bevat ijzer(III)carboxymaltose (ferric carboxymaltose) overeenkomend met 50 mg ijzer.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat ijzer(III)carboxymaltose overeenkomend met 100 mg ijzer.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat als ijzer(III)carboxymaltose overeenkomend met 500 mg ijzer.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat ijzer(III)carboxymaltose overeenkomend met 1.000 mg ijzer.

### Hulpstof(fen) met bekend effect

Eén ml dispersie bevat maximaal 5,5 mg (0,24 mmol) natrium, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Dispersie voor injectie/infusie. Donkerbruine, ondoorzichtige waterige oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Injectafer is geïndiceerd voor de behandeling van ijzertekort wanneer (zie rubriek 5.1):

- orale ijzerpreparaten geen effect hebben;
- orale ijzerpreparaten niet gebruikt mogen worden;
- er een klinische noodzaak bestaat om snel ijzer toe te dienen.

De diagnose ijzertekort moet zijn gebaseerd op laboratoriumtests.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Injectafer 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 Injectafer geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

### Dosering

Voor de dosering van Injectafer wordt een stapsgewijze aanpak gevolgd:

- [1] bepaling van de individuele ijzerbehoefte,
- [2] berekening en toediening van de ijzerdosis of -doses en
- [3] bepalingen na ijzerrepletie.

Deze stappen zijn hieronder beschreven:

#### **Stap 1: Bepaling van de ijzerbehoefte**

De individuele ijzerbehoefte voor repletie met Injectafer wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt en de hemoglobinespiegel (Hb). Raadpleeg Tabel 1 voor het bepalen

van de totale ijzerbehoefte: Om de totale ijzerbehoefte aan te vullen zijn wellicht 2 doses vereist, zie stap 2 voor de maximale individuele ijzerdoses.

Het ijzertekort moet zijn bevestigd aan de hand van laboratoriumtests, zoals vermeld in rubriek 4.1.

Tabel 1: Bepaling van de totale ijzerbehoefte

Hb		Lichaamsgewicht van de patiënt		
g/dl	mmol/l	<35 kg	35 kg - 70 kg	70 kg en zwaarder
<10	<6,2	30 mg/kg lichaamsgewicht	1.500 mg	2.000 mg
10 tot <14	6,2 tot <8,7	15 mg/kg lichaamsgewicht	1.000 mg	1.500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg lichaamsgewicht	500 mg	500 mg

### Stap 2: Berekening en toediening van de maximale individuele ijzerdosis of -doses

Op basis van de bepaalde totale ijzerbehoefte moet de juiste dosis of moeten de juiste doses Injectafer worden toegediend. Daarbij dient rekening te worden gehouden met het volgende:

#### Volwassenen en adolescenten van 14 jaar en ouder

Een enkele toediening Injectafer mag niet hoger zijn dan:

- 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (voor toediening via intraveneuze injectie) of 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (voor toediening via intraveneuze infusie)
- 1.000 mg ijzer (20 ml Injectafer)

De maximaal aanbevolen cumulatieve dosis Injectafer is 1.000 mg ijzer (20 ml Injectafer) per week. Als de totale ijzerbehoefte hoger is, moet de aanvullende dosis ten minste 7 dagen na de eerste dosis worden toegediend.

#### Kinderen en adolescenten van 1 tot 13 jaar

Een enkele dosis Injectafer mag het volgende niet overschrijden:

- 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht
- 750 mg ijzer (15 ml Injectafer)

De maximaal aanbevolen cumulatieve dosis Injectafer is 750 mg ijzer (15 ml Injectafer) per week. Als de totale ijzerbehoefte hoger is, moet de aanvullende dosis ten minste 7 dagen na de eerste dosis worden toegediend.

### Stap 3: Bepalingen na ijzerrepletie

Herbeoordeling dient door de arts te worden uitgevoerd op basis van de conditie van de individuele patiënt. De Hb-spiegel moet niet eerder dan 4 weken na de laatste toediening van Injectafer opnieuw worden beoordeeld, zodat er voldoende tijd is voor erythropoëse en ijzergebruik. Indien meer ijzerrepletie nodig is voor de patiënt, dient de ijzerbehoefte opnieuw te worden berekend. (zie stap 1).

#### **Kinderen jonger dan 1 jaar oud**

De werkzaamheid en veiligheid van Injectafer bij kinderen jonger dan 1 jaar oud zijn niet bestudeerd. Injectafer wordt daarom afgeraden voor gebruik bij kinderen in deze leeftijdsgroep.

#### **Patiënten met hemodialyse afhankelijke chronische nierziekte**

Bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 14 jaar of ouder mag een enkele, dagelijkse dosis van maximaal 200 mg ijzer niet worden overschreden bij patiënten met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse (zie ook rubriek 4.4).

Bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse zijn de werkzaamheid en veiligheid van Injectafer niet bestudeerd. Injectafer wordt daarom afgeraden voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse.

### Toedieningswijze

Injectafer mag uitsluitend intraveneus worden toegediend:

- via injectie of
- via infusie of
- tijdens een hemodialysesessie onverdund direct in de veneuze tak van het dialyseapparaat.

Injectafer mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

### *Intraveneuze injectie*

Injectafer kan via intraveneuze injectie onverdund worden toegediend. Bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 14 jaar of ouder is de maximale enkele dosis 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.000 mg ijzer. Bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar is de maximale enkele dosis 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 750 mg ijzer. De toedieningssnelheden zijn weergegeven in Tabel 2:

Tabel 2: Toedieningssnelheden voor intraveneuze injectie van Injectafer

Benodigd volume Injectafer			Equivalente ijzerdosis			Toedieningssnelheid/minimale toedieningstijd
2	tot	4 ml	100	tot	200 mg	Geen minimale voorgeschreven tijd
>4	tot	10 ml	>200	tot	500 mg	100 mg ijzer/min.
>10	tot	20 ml	>500	tot	1.000 mg	15 minuten

### *Intraveneuze infusie*

Injectafer kan worden toegediend via intraveneuze infusie. In dat geval moet het worden verdund. Bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 14 jaar of ouder is maximale enkele dosis 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.000 mg ijzer. Bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar is de maximale enkele dosis 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 750 mg ijzer.

In geval van infusie mag Injectafer alleen worden verdund in steriele 0,9% m/V natriumchloride-oplossing, zoals aangegeven in Tabel 3.

N.B.: om redenen van stabiliteit mag Injectafer niet worden verdund tot concentraties van minder dan 2 mg ijzer/ml (het volume van de ijzer(III)carboxymaltose-dispersie is daarbij niet inbegrepen). Voor meer instructies over verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

Tabel 3: Verdunningsschema van Injectafer voor intraveneuze infusie

Benodigd volume Injectafer			Equivalente ijzerdosis			Maximale hoeveelheid steriele 0,9% m/V natriumchloride-oplossing	Minimale toedieningstijd
2	tot	4 ml	100	tot	200 mg	50 ml	Geen minimale voorgeschreven tijd
> 4	tot	10 ml	> 200	tot	500 mg	100 ml	6 minuten
> 10	tot	20 ml	> 500	tot	1.000 mg	250 ml	15 minuten

### 4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van Injectafer is gecontra-indiceerd in gevallen van:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor Injectafer of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- bekende ernstige overgevoeligheid voor andere parenteraal toegediende ijzerproducten,
- niet aan ijzerdeficiëntie toegeschreven anemie, bijv. andere microcytaire anemie,
- aanwijzingen van ijzerstapeling of stoornissen in het ijzerverbruik.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### *Overgevoeligheidsreacties*

Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische reacties. Overgevoeligheidsreacties zijn eveneens gemeld na eerdere toedieningen van parenterale ijzercomplexen waarbij toen geen bijwerkingen optraden. Er zijn meldingen gedaan van overgevoeligheidsreacties die verergerden tot Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair arteriospasmus dat een myocardinfarct kan veroorzaken (zie rubriek 4.8).

Het risico is hoger voor patiënten met bekende allergieën, met inbegrip van geneesmiddelallergieën, alsmede voor patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige astma, eczeem of 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).

Injectafer 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 toediening van Injectafer geobserveerd te worden 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 reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1.000 adrenalineoplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroiden moet indien nodig worden gegeven.

#### *Hypofosfatemische osteomalacie*

In de postmarketingsetting is melding gemaakt van symptomatische hypofosfatemie die tot osteomalacie en fracturen leidt waarvoor klinische interventie inclusief chirurgie vereist is. Vraag patiënten om medische hulp in te roepen wanneer ze een toenemende mate van vermoeidheid ervaren met myalgieën of botpijn. Serumfosfaat moet worden gemonitord bij patiënten die meerdere toedieningen met hogere doses of een langetermijnbehandeling ondergaan en bij patiënten met bestaande risicofactoren voor hypofosfatemie. In geval van aanhoudende hypofosfatemie moet de behandeling met ijzercarboxymaltose worden heroverwogen.

#### *Lever- of nierfunctiestoornissen*

Aan patiënten met leverdysfunctie mag ijzer pas parenteraal worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de risico's tegen de baten. Parenterale toediening van ijzer moet vermeden worden bij patiënten met leverdysfunctie als overbelasting met ijzer een bevorderende factor is, vooral bij *Porphyria Cutanea Tarda* (PCT). Het is raadzaam om de ijzerstatus nauwlettend te volgen om overbelasting te voorkomen.

Er zijn geen gegevens met betrekking tot de veiligheid beschikbaar bij patiënten met chronische nierziekte, die afhankelijk zijn van hemodialyse, die enkelvoudige doses van meer dan 200 mg ijzer kregen.

### *Infectie*

Parenteraal toegediend ijzer moet voorzichtig worden gebruikt in geval van acute of chronische infectie, astma, eczeem of atopische allergieën. Het is raadzaam om de behandeling met Injectafer te stoppen bij patiënten met bacteriëmie. Daarom moeten bij patiënten met een chronische infectie de baten worden afgewogen tegen de risico's, rekening houdend met de onderdrukking van de erytropoëse.

### *Extravasatie*

Men dient voorzichtig te zijn om paraveneuze lekkage tijdens het toedienen van Injectafer te voorkomen. Paraveneuze lekkage van Injectafer op de toedieningsplaats kan leiden tot irritatie van de huid en mogelijk langdurige bruine verkleuring en irritatie van de huid op de toedieningsplaats. In geval van paraveneuze lekkage moet onmiddellijk worden gestopt met het toedienen van Injectafer.

### *Hulpstoffen*

Injectafer bevat maximaal 5,5 mg (0,24 mmol) natrium per ml onverdunde dispersie.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg), dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat tot 55 mg natrium, overeenkomend met 2,8% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat tot 110 mg natrium, overeenkomend met 5,5% 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**

De absorptie van oraal ijzer wordt verminderd bij gelijktijdige toediening van parenterale ijzerpreparaten. Daarom dient een orale ijzertherapie, indien nodig, pas gestart te worden ten minste 5 dagen na de laatste toediening van Injectafer.

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

### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Injectafer bij zwangere vrouwen (zie rubriek 5.1). Een zorgvuldige risico/batenevaluatie is daarom vereist vóór gebruik tijdens de zwangerschap en Injectafer mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij duidelijk noodzakelijk.

Een ijzerdeficiëntieanemie die zich in het eerste trimester van de zwangerschap voordoet, kan in veel gevallen worden behandeld met orale ijzersupplementen. Behandeling met Injectafer moet worden beperkt tot het tweede en derde trimester als het voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor zowel moeder als 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.

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst erop dat ijzer dat vrijkomt uit Injectafer door de placentabarrière kan dringen en dat het gebruik tijdens de zwangerschap de ontwikkeling van het skelet van de foetus kan beïnvloeden (zie rubriek 5.3).

### Borstvoeding

Uit klinische onderzoeken is gebleken dat de overdracht van ijzer van Injectafer naar moedermelk te verwaarlozen was ( $\leq 1\%$ ). Op basis van beperkte gegevens over zogende vrouwen is het niet waarschijnlijk dat Injectafer een risico vormt voor het gezoogde kind.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van Injectafer op vruchtbaarheid bij de mens. In dieronderzoek was de vruchtbaarheid intact na behandeling met Injectafer (zie rubriek 5.3).

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

Injectafer heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken.

### 4.8 Bijwerkingen

Tabel 4 toont de bijwerkingen (ADRs), gemeld tijdens klinische studies waarbij > 9.000 proefpersonen (waaronder > 100 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar) Injectafer kregen toegediend, alsook degene die gemeld werden uit postmarketing ervaringen (zie voetnoten bij tabel voor details).

De meest gemelde bijwerking is misselijkheid (doet zich bij 3,2% van de proefpersonen voor), gevolgd door reacties op de injectie-/infusieplaats, hypofosfatemie, hoofdpijn, roodheid van het gezicht, duizeligheid en hypertensie. Reacties op de injectie-/infusieplaats zijn een samenstelling van diverse reacties die individueel werden gemeld en soms of zelden voorkomen. De meest ernstige bijwerking is anafylactische reacties (zelden); er zijn sterfgevallen gemeld. Raadpleeg rubriek 4.4 voor meer informatie.

Tabel 4: Meest voorkomende nadelige reacties waargenomen tijdens klinische studies en na postmarketing ervaring

<b>Systeem/ orgaanklasse</b>	<b>Vaak (&gt;1/100 tot &lt;1/10)</b>	<b>Soms (&gt;1/1.000 tot &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (&gt;1/10.000 tot &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequentie niet bekend<sup>(1)</sup></b>
<i>Immuunsysteem-aandoeningen</i>		Overgevoeligheid	Anafylactische reacties	
<i>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</i>	Hypofosfatemie			
<i>Zenuwstelsel-aandoeningen</i>	Hoofdpijn, duizeligheid	Dysgeusie, paresthesie		Bewustzijnsverlies <sup>(1)</sup>
<i>Psychische stoornissen</i>			Angstigheid <sup>(2)</sup>	
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie		Kounis-syndroom <sup>(1)</sup>
<i>Bloedvat-aandoeningen</i>	Roodheid van het gezicht, hypertensie	Hypotensie	Presyncope <sup>(2)</sup> , syncope <sup>(2)</sup> , flebitis	
<i>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen</i>		Dyspneu	Bronchospasme <sup>(2)</sup>	
<i>Maagdarmstelsel-aandoeningen</i>	Misselijkheid	Buikpijn, braken, constipatie, diarree, dyspepsie	Winderigheid	
<i>Huid- en onderhuid-aandoeningen</i>		Uitslag <sup>(3)</sup> , jeuk, urticaria, erythema	Angio-oedeem <sup>(2)</sup> , huidverkleuring op afstand <sup>(2)</sup> , bleekheid <sup>(2)</sup>	Gezichts-oedeem <sup>(1)</sup>
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen</i>		Gewrichtspijn, myalgie, pijn in ledematen, rugpijn, spierkrampen		Hypofosfatemische osteomalacie <sup>(1)</sup>

<i>Systeem/ orgaanklasse</i>	<b>Vaak (&gt;1/100 tot &lt;1/10)</b>	<b>Soms (&gt;1/1.000 tot &lt;1/100)</b>	<b>Zelden (&gt;1/10.000 tot &lt;1/1.000)</b>	<b>Frequentie niet bekend<sup>(1)</sup></b>
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen</i>	Reacties op de injectie-/infusieplaats <sup>(4)</sup>	Pyrexie, vermoeidheid, rillingen, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, malaise	Influenza-achtige ziekte (die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden) <sup>(2)</sup>	
<i>Onderzoeken</i>		Stijging in alanine-aminotransferase, Stijging in aspartaatamino-transferase, stijging in gamma-glutamyltrans-ferase, stijging van alkalischefos-fatase in het bloed, stijging in lactaatdehydro-genase in het bloed		

1. ADRs enkel gemeld bij postmarketing; geschat als zelden.
2. ADRs gemeld bij postmarketing die ook tijdens de klinische tests worden geconstateerd.
3. Omvat de volgende voorkeurstermen: uitslag (de frequentie van individuele bijwerkingen is vastgesteld op soms) en erythemateuze uitslag, veralgemeniseerd, maculeus, maculopapullair, jeukend (de frequenties van alle individuele bijwerkingen zijn vastgesteld op zelden).
4. Omvat, maar is niet beperkt tot, de volgende voorkeurstermen: pijn op injectie-/infusieplaats, blauwe plekken, verkleuring, extravasatie, irritatie, reactie, (de frequenties van alle individuele bijwerkingen zijn vastgesteld op soms) en paresthesie (de frequentie van de individuele bijwerking is vastgesteld op zelden).

#### Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar is vergelijkbaar met dat bij volwassenen. 110 pediatrie patiënten kregen Injectafer in 7 klinische studies. Er werden geen ernstige ADRs gemeld. De volgende niet-ernstige ADRs zijn gemeld: hypofosfatemie (n = 5), urticaria (n = 5), reacties op de injectie-/infusieplaats (n = 4), buikpijn (n = 2), roodheid van het gezicht (n = 2), hoofdpijn (n = 2), pyrexie (n = 2), stijging van leverenzymen (n = 2) en uitslag (n = 2). Constipatie, gastritis, hypertensie, jeuk en dorst werden slechts eenmaal gemeld.

#### 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 nationale meldsysteem:

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

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

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

#### **Luxemburg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

#### **4.9 Overdosering**

Toediening van Injectafer in grotere hoeveelheden dan nodig voor het corrigeren van het ijzertekort ten tijde van toediening kan leiden tot ijzeraccumulatie op opslaglocaties hetgeen uiteindelijk kan

leiden tot hemosiderose. Het controleren van ijzerparameters zoals serumferritine en transferrinesaturatie (TSAT) kan helpen bij het herkennen van ijzeraccumulatie. Wanneer ijzeraccumulatie optreedt, behandel dan volgens de standaard medische procedure, en overweeg het gebruik van een ijzerchelator.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: IJzertrivalent, parenteraal preparaat, ATC-code: B03AC

Injectafer-dispersie voor injectie/infusie is een colloïdale oplossing van het ijzercomplex ijzer(III)carboxymaltose. Dit complex is ontwikkeld om op een gecontroleerde wijze bruikbaar ijzer te verschaffen voor de ijzertransport- en ijzeropslagproteïnen in het lichaam (respectievelijk transferrine en ferritine).

Het gebruik door rode cellen van <sup>59</sup>Fe van radio-gelabelde Injectafer varieert van 91% tot 99% voor proefpersonen met ijzerdeficiëntie (ID) en van 61% tot 84% voor proefpersonen met renale anemie na 24 dagen.

Injectafer-behandelingen resulteren in een verhoging van reticulocyten en concentraties serumferritine en TSAT die binnen de referentiewaarden liggen.

#### Klinische efficiëntie en veiligheid

De efficiëntie en veiligheid van Injectafer werd bestudeerd op diverse therapeutische gebieden waarbij intraveneus ijzer nodig was om ijzerdeficiëntie te corrigeren. De voornaamste studies worden hieronder in detail beschreven.

#### Cardiologie

##### *Chronisch hartfalen*

Het CONFIRM-HF-onderzoek was een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met 2 armen waarin Injectafer (n = 150) werd vergeleken met placebo (n = 151) bij proefpersonen met chronisch hartfalen en ijzertekort gedurende een behandelingsperiode van 52 weken. Op dag 1 en in week 6 (correctiefase) kregen de proefpersonen Injectafer in een dosis conform een vereenvoudigd doseringsschema op basis van Hb bij de nulmeting en het lichaamsgewicht bij screening (zie rubriek 4.2), placebo of geen dosis. In week 12, 24 en 36 (onderhoudsfase) kregen de proefpersonen Injectafer (500 mg ijzer) of placebo indien het serumferritine <100 ng/ml was of 100 tot 300 ng/ml met TSAT <20%. Het behandelingsvoordeel van Injectafer ten opzichte van placebo werd aangetoond aan de hand van het primaire werkzaamheidseindpunt, de verandering in de 6- minuten looptest (6MWT) vanaf baseline tot week 24 (33 ±11 meter, p = 0,002). Dit effect hield het gehele onderzoek aan tot week 52 (36 ±11 meter, p<0,001).

Het EFFECT-HF-onderzoek was een gerandomiseerd open-label-onderzoek (met blinde eindpuntsevaluatie) met 2 armen waarin Injectafer (n = 86) werd vergeleken met de behandeling volgens de zorgstandaard (n = 86) bij proefpersonen met chronisch hartfalen en ijzertekort gedurende een behandelingsperiode van 24 weken. Op dag 1 en in week 6 (correctiefase) kregen de proefpersonen Injectafer in een dosis conform een vereenvoudigd doseringsschema op basis van de Hb bij de nulmeting en het lichaamsgewicht bij de screening (zie rubriek 4.2) of zorg volgens de zorgstandaard. Op week 12 (onderhoudsfase) kregen de proefpersonen Injectafer (500 mg ijzer) of een behandeling volgens de zorgstandaard als serumferritine <100 ng/ml of 100 tot 300 ng/ml en TSAT <20%. Het behandelingsvoordeel van Injectafer ten opzichte van behandeling volgens de zorgstandaard werd aangetoond aan de hand van het primaire werkzaamheidseindpunt, de verandering in de op gewicht aangepaste piek-VO<sub>2</sub> vanaf baseline tot week 24 (gem. LS 1,04 ±0,44, p=0,02).

## Nefrologie

### *Hemodialyse-afhankelijke chronische nierziekte*

Studie VIT-IV-CL-015 was een open label, gerandomiseerde parallelle groepstudie die Injectafer (n = 97) vergeleek met ijzersucrose (n = 86) bij proefpersonen met ijzerdeficiënte anemie die hemodialyse ondergaan. De proefpersonen kregen 2 à 3 keer per week Injectafer of ijzersucrose in enkele doses van 200 mg ijzer direct toegediend in de dialysator tot de individueel berekende cumulatieve ijzerdosis bereikt was (cumulatieve dosis ijzer in de vorm van Injectafer: 1.700 mg). Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen met een verhoging in Hb van  $\geq 1,0$  g/dl na 4 weken. Na 4 weken reageerde 44,1% op de behandeling met Injectafer (nl. een Hb-toename van  $\geq 1,0$  g/dl) vergeleken met 35,3% ijzersucrose (p = 0,2254).

### *Niet-dialyse-afhankelijke chronische nierziekte*

Studie 1VIT04004 was een open label, gerandomiseerde actieve controlestudie naar de veiligheid en efficiëntie van Injectafer (n = 147) vs. oraal ijzer (n = 103). De proefpersonen in de Injectafer-groep kregen bij de start 1.000 mg ijzer toegediend en 500 mg ijzer op dag 14 en 28, indien TSAT <30% was en serumferritine <500 ng/ml was bij hun prospectiebezoek. Proefpersonen in de oraal ijzer-groep kregen 65 mg ijzer TID als ijzersulfaat toegediend vanaf de start tot dag 56. Proefpersonen werden opgevolgd tot dag 56. Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen met een Hb-toename van  $\geq 1,0$  g/dl tussen begin en einde van de studie of interventie. Dit werd behaald bij 60,54% van de proefpersonen die Injectafer kregen toegediend vs. 34,7% van de proefpersonen die oraal ijzer kregen toegediend (p<0,001). Gemiddelde hemoglobijnwijziging tot dag 56/einde van de studie was 1,0 g/dl in de Injectafer-groep en 0,7 g/dl in de oraal ijzer-groep (p = 0,034, 95% CI: 0,0; 0,7).

## Gastro-enterologie

### *Inflammatoire darmziekten*

Studie VIT-IV-CL-008 was een gerandomiseerde, open label studie naar de efficiëntie van Injectafer vs. oraal ijzersulfaat om ID anemie te verminderen bij proefpersonen met inflammatoire darmziekten (IDZ). De proefpersonen kregen of Injectafer (n = 111) in enkele doses tot 1.000 mg ijzer eens per week tot de individueel berekende ijzerdosis bereikt werd (volgens de Ganzoni-formule) (gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1.490 mg), of 100 mg ijzer BID als ijzersulfaat (n = 49) gedurende 12 weken. De proefpersonen die Injectafer kregen toegediend, toonden een gemiddelde Hb-toename van de start tot week 12 van 3,83 g/dl – een toename die niet minder was dan na 12 weken twee maal daagse therapie met ijzersulfaat (3,75 g/dl, p = 0,8016).

Studie FER-IBD-07-COR was een gerandomiseerde, open label studie ter vergelijking van de efficiëntie van Injectafer vs. ijzersucrose bij proefpersonen met een remitterende of milde IDZ. De toediening van Injectafer werd gebaseerd op een eenvoudige doseringstabel, gebaseerd op Hb en lichaamsgewicht (zie sectie 4.2) in enkele doses tot 1.000 mg ijzer, terwijl de toediening van ijzersucrose werd gebaseerd op individueel berekende ijzerdoses (volgens de Ganzoni-formule) met doses van 200 mg ijzer tot de cumulatieve ijzerdosis bereikt werd. Proefpersonen werden opgevolgd gedurende 12 weken. 65,8% van de proefpersonen die Injectafer ontvingen (n = 240; gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1.414 mg) vs. 53,6% van de personen die ijzersucrose kregen (n = 235; gemiddelde cumulatieve dosis 1.207 mg; p = 0,004), hadden gereageerd tegen week 12 (Hb-toename  $\geq 2$  g/dl). 83,8% van de proefpersonen die Injectafer ontvingen vs. 75,9% van de proefpersonen die ijzersucrose kregen, hadden een Hb-toename van  $\geq 2$  g/dl behaald of hadden een Hb binnen de normale grenzen in week 12 (p = 0,019).

## Gezondheid van de vrouw

### *Postpartum*

Studie VIT-IV-CL-009 was een gerandomiseerde, open label niet-minderwaardigheid studie ter vergelijking van de efficiëntie van Injectafer (n = 227) vs. ijzersulfaat (n = 117) bij vrouwen die aan postpartum anemie lijden. De proefpersonen kregen Injectafer in enkele doses tot 1000 mg ijzer tot de individueel berekende ijzerdosis bereikt werd (volgens de Ganzoni-formule) of 100 mg ijzer als oraal

ijzersulfaat BID gedurende 12 weken. Proefpersonen werden opgevolgd gedurende 12 weken. De gemiddelde Hb-toename van begin tot week 12 was 3,37 g/dl in de Injectafer-groep (n = 179; gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1.347 mg) vs. 3,29 g/dl in de ijzersulfaat-groep (n = 89), zonder enige minderwaardigheid tussen de behandelingen.

#### *Zwangerschap*

Intraveneuze ijzermiddelen mogen niet worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Behandeling met Injectafer moet worden beperkt tot het tweede en derde trimester als het voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor zowel moeder als foetus, zie rubriek 4.6.

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens bij zwangere vrouwen beschikbaar uit het FER-ASAP-2009-01-onderzoek, een gerandomiseerd open-labelonderzoek waarin Injectafer (n = 121) werd vergeleken met oraal ijzersulfaat (n = 115) bij zwangere vrouwen in het tweede en derde trimester met anemie als gevolg van ijzertekort gedurende een behandelingsperiode van 12 weken. De proefpersonen kregen Injectafer in cumulatieve doses van 1.000 mg of 1.500 mg ijzer (gemiddelde cumulatieve dosis: 1.029 mg ijzer) op basis van het Hb en lichaamsgewicht bij de screening, of tweemaal daags 100 mg oraal ijzer gedurende 12 weken. De incidentie van het optreden van aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen was vergelijkbaar voor de vrouwen die werden behandeld met Injectafer en de vrouwen die werden behandeld met oraal ijzer (11,4% Injectafer -groep; 15,3% oraal ijzergroep). De meest gemelde aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen waren misselijkheid, pijn in de bovenbuik en hoofdpijn. De Apgar-scores en ijzerparameters van de pasgeborenen waren vergelijkbaar bij beide groepen.

#### *Pediatrische patiënten*

Adolescenten in de leeftijd van 14 jaar en ouder werden opgenomen in 4 studies uitgevoerd bij volwassenen. Daarnaast werden pediatrische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar met ijzerdeficiëntieanemie. De vaakst voorkomende etiologieën van ijzerdeficiëntieanemie waren maag-darmaandoeningen (zoals inflammatoire darmziekte, *Helicobacter pylori*-gastritis en coeliakie) en hevige baarmoederbloedingen.

In een prospectieve farmacokinetische/farmacodynamische fase 2-studie (1VIT13036) werden 35 kinderen met een mediane leeftijd van 9,8 jaar (bereik: 1,5-17,5 jaar) in 2 opeenvolgende dosiscohorten behandeld met enkele doses Injectafer 7,5 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (n = 16) of Injectafer 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (n = 19) tot een maximum van 750 mg ijzer. Hb, ferritine en TSAT namen dosisafhankelijk toe. Op dag 35 na de injectie was de gemiddelde (SD) toename in Hb 1,9 (1,38) g/dl met Injectafer 7,5 mg ijzer/kg en 2,8 (1,15) g/dl met Injectafer 15 mg ijzer/kg. Zie ook rubriek 4.8.

In een prospectieve, open-label fase 3-studie met parallelle groepen (1VIT17044) werden de werkzaamheid en veiligheid van Injectafer vergeleken met orale ijzertherapie. 40 kinderen met een mediane leeftijd van 14,5 jaar (bereik: 1 tot 17 jaar) werden behandeld met 2 doses Injectafer 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht met een interval van 7 dagen (maximale enkele dosis 750 mg) en 39 kinderen met een mediane leeftijd van 14,0 jaar (bereik: 1 tot 17 jaar) werden gedurende 28 dagen behandeld met oraal ijzersulfaat. Er werd een vergelijkbare toename van Hb waargenomen bij zowel de behandeling met Injectafer als bij de behandeling met oraal ijzersulfaat. De toename in Hb van de nulmeting tot dag 35 (gem. LS [95% BI]) was 2,22 [1,69; 2,75] g/dl na Injectafer en 1,92 [1,43; 2,41] g/dl na oraal ijzersulfaat. In totaal was het Hb >1 g/dl toegenomen bij 87,5% van de patiënten in de intraveneuze ijzergroep aan het einde van de studie. De toename in ferritine en TSAT die wordt gebruikt om de mate van ijzerrepletie te bepalen, was hoger na de behandeling met Injectafer dan na de behandeling met oraal ijzersulfaat, met een toename van het ferritinegehalte van de nulmeting tot dag 35 (gem. LS [95% BI]) van 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml na Injectafer en 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml na oraal ijzersulfaat. De overeenkomstige toename in TSAT was respectievelijk 24,3 [19,19; 29,41] % en 8,7 [3,70; 13,63] %. Zie ook rubriek 4.8.

## Monitoring van ferritine na substitutietherapie

Uit beperkte gegevens van studie VIT-IV-CL-008 blijkt dat de ferritineconcentratie snel daalt na 2-4 weken na substitutie. Daarna daalt de concentratie langzamer. In de 12 weken durende follow-up van de studie daalde de gemiddelde ferritineconcentratie niet tot een concentratie waarvoor herbehandeling kan worden overwogen. De beschikbare gegevens geven geen uitsluitel over een optimale tijd voor herhaling van de ferritinetest. Het opnieuw beoordelen van de ferritineconcentratie eerder dan 4 weken na de substitutietherapie lijkt echter voorbarig. Het wordt dan ook aanbevolen dat de ferritineconcentratie opnieuw door de arts wordt beoordeeld op basis van de conditie van de individuele patiënt.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Positronemissietomografie toonde aan dat <sup>59</sup>Fe en <sup>52</sup>Fe van Injectafer snel uit het bloed werd geëlimineerd, werd overgebracht naar het beenmerg en in de lever en milt werd afgezet.

Na toediening van een enkele dosis Injectafer van 100 tot 1.000 mg ijzer werden bij proefpersonen met ID na 15 minuten tot 1,21 uur respectievelijk maximale totale serumijzerspiegels van 37 µg/ml tot 333 µg/ml verkregen. Het volume van het centrale compartiment komt goed overeen met het plasmavolume (ongeveer 3 liter).

### Eliminatie

Het geïnjecteerde of geïnfuseerde ijzer werd snel uit het plasma verwijderd, de terminale halfwaardetijd varieerde van 7 tot maximaal 12 uur, de gemiddelde residentietijd (MRT) van 11 tot maximaal 18 uur. Renale eliminatie van ijzer was te verwaarlozen.

### Pediatische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van Injectafer bij een dosis van 15 mg ijzer/kg waren gelijkaardig met die bij volwassen patiënten met ijzerdeficiëntie. Er werd een dosisevenredige toename van de serumijzerspiegels waargenomen na een enkele dosis 7,5 mg ijzer/kg of 15 mg ijzer/kg. Na een enkele dosis Injectafer van 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (tot maximaal 750 mg) werden na 1,12 uur gemiddelde maximale totale ijzerserumwaarden van 310 µg/ml gemeten. De terminale halfwaardetijd was 9,8 uur en het door de farmacokinetische patiëntenanalyse gemeten geschatte distributievolume was 0,42 tot 3,14 l. In modelgebaseerde simulaties hadden de pediatische patiënten eerder een lagere systemische blootstelling (lagere AUC<sub>0-72u</sub>) vergeleken met de volwassen patiënten (mediaan per leeftijdsgroep: 3.340 µg×u/ml (1 tot 2 jaar), 4.110 µg×u/ml (3 tot 12 jaar), 4.740 µg×u/ml (13 tot 17 jaar), 8.864 µg×u/ml (volwassen patiënten)).

## **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en genotoxiciteit. Preklinisch onderzoek wijst uit dat ijzer uit Injectafer door de placentabarrière dringt en in kleine, gereguleerde hoeveelheden uitgescheiden wordt in de melk. In studies over reproductietoxiciteit bij konijnen zonder ijzergebrek werd Injectafer in verband gebracht met lichte skeletafwijkingen bij de foetus. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten was er geen effect op de vruchtbaarheid bij zowel mannelijke als vrouwelijke dieren. Er zijn geen langdurige onderzoeken bij dieren gedaan voor het evalueren van het carcinogeen potentieel van Injectafer. Er werden geen aanwijzingen waargenomen van allergeen of immunotoxisch potentieel voor Injectafer. Een gecontroleerde *in vivo* test heeft geen kruisreactiviteit van Injectafer met anti-dextranantilichamen aangetoond. Er is na intraveneuze toediening van Injectafer geen lokale irritatie of intolerantie opgemerkt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumhydroxide (voor afstemming van de pH)  
Zoutzuur (voor afstemming van de pH)  
Water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

De compatibiliteit met andere verpakkingsmiddelen dan polypropyleen, polyethyleen en glas is niet bekend.

### **6.3 Houdbaarheid**

*Houdbaarheid van het product in de verpakking waarin het in de handel wordt gebracht:*

4 jaar.

*Houdbaarheid nadat de verpakking voor het eerst is geopend:*

Vanuit een microbiologisch oogpunt moeten preparaten voor parenterale toediening onmiddellijk worden gebruikt.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden en condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het product moet worden toegediend onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij 30°C.

*Houdbaarheid in polyethyleen en polypropyleen verpakkingen na verdunning met een steriele oplossing van 0,9% m/V natriumchloride:*

Vanuit een microbiologisch oogpunt moeten preparaten voor parenterale toediening onmiddellijk na verdunning met steriele 0,9% m/V natriumchloride-oplossing worden gebruikt.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 72 uur bij 30°C bij concentraties van 2 mg/ml en 5 mg/ml.

*Houdbaarheid in polypropyleen spuit (onverdund):*

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 72 uur bij 30°C.

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

Niet bewaren boven 30 °C. Niet in de vriezer 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**

Injectafer wordt geleverd in een injectieflacon (type I glas) met een stop (bromobutyl rubber) en een aluminium kapje. Een injectieflacon bevat:

- 2 ml dispersie. Verpakkingsgrootten van 1, 2 of, 5 injectieflacons.
- 10 ml dispersie. Verpakkingsgrootten van 1, 2 of, 5 injectieflacons.
- 20 ml dispersie. Verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Inspecteer injectieflacons vóór gebruik visueel op bezinsel en beschadiging. Gebruik alleen de injectieflacons met een homogene dispersie zonder bezinsel.

Voor de bewaarcondities na verdunning of na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

Elke injectieflacon Injectafer is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Injectafer mag uitsluitend worden gemengd met een steriele oplossing van 0,9% m/V natriumchloride. Gebruik geen andere intraveneuze verdunningsoplossingen en therapeutische middelen, daar er een kans bestaat op precipitatie en/of interactie. Voor verdunningsinstructies, zie rubriek 4.2.

## **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. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

België:           Injectafer 2 ml : BE371393  
                  Injectafer 10 ml : BE371402  
                  Injectafer 20 ml : BE452711  
Luxemburg:     2010110018

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

België:           11.06.2010 / 18.06.2012  
Luxemburg:     15.11.2010 / 18.06.2012

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

09/2024  
Goedkeuringsdatum: 05/2025