

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ferric carboxymaltose Sandoz 50 mg ijzer/ml dispersie voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml dispersie bevat 50 mg ijzer (als ijzercarboxymaltose).

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 100 mg ijzer (als ijzercarboxymaltose).

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 500 mg ijzer (als ijzercarboxymaltose).

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1000 mg ijzer (als ijzercarboxymaltose).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Eén ml dispersie bevat maximaal 5,9 mg (0,26 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

Ferric carboxymaltose Sandoz 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 gebaseerd zijn 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 Ferric carboxymaltose Sandoz.

Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Ferric carboxymaltose Sandoz geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Dosering

Voor de dosering van Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Ferric carboxymaltose Sandoz 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 bevestigd zijn 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	1500 mg	2000 mg
10 tot < 14	6,2 tot < 8,7	15 mg/kg lichaamsgewicht	1000 mg	1500 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 Ferric carboxymaltose Sandoz worden toegediend. Daarbij dient rekening te worden gehouden met het volgende:

Volwassenen en adolescenten van 14 jaar en ouder

Een enkele toediening Ferric carboxymaltose Sandoz 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)
- 1000 mg ijzer (20 ml Ferric carboxymaltose Sandoz)

De maximaal aanbevolen cumulatieve dosis Ferric carboxymaltose Sandoz is 1000 mg ijzer (20 ml Ferric carboxymaltose Sandoz) 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 Ferric carboxymaltose Sandoz mag het volgende niet overschrijden:

- 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht
- 750 mg ijzer (15 ml Ferric carboxymaltose Sandoz)

De maximaal aanbevolen cumulatieve dosis Ferric carboxymaltose Sandoz is 750 mg ijzer (15 ml Ferric carboxymaltose Sandoz) 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 Ferric carboxymaltose Sandoz opnieuw worden beoordeeld, zodat er voldoende tijd is voor erytropoëse 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 Ferric carboxymaltose Sandoz bij kinderen jonger dan 1 jaar oud zijn niet bestudeerd. Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Ferric carboxymaltose Sandoz niet bestudeerd. Ferric carboxymaltose Sandoz wordt daarom afgeraden voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse.

Wijze van toediening

Ferric carboxymaltose Sandoz mag uitsluitend intraveneus worden toegediend:

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

Ferric carboxymaltose Sandoz mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

Intraveneuze injectie

Ferric carboxymaltose Sandoz 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 1000 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 Ferric carboxymaltose Sandoz

Benodigd volume Ferric carboxymaltose Sandoz	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 1000 mg	15 minuten

Intraveneuze infusie

Ferric carboxymaltose Sandoz 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 de maximale enkele dosis 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1000 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 Ferric carboxymaltose Sandoz alleen worden verdund in steriele 0,9% m/V natriumchlorideoplossing, zoals aangegeven in Tabel 3. N.B.: om redenen van stabiliteit mag Ferric carboxymaltose Sandoz niet worden verdund tot concentraties van minder dan 2 mg ijzer/ml (het volume van de ijzercarboxymaltose-dispersie is daarbij niet inbegrepen). Voor meer instructies over verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

Tabel 3: Verdunningsschema van Ferric carboxymaltose Sandoz voor intraveneuze infusie

Benodigd volume Ferric carboxymaltose Sandoz	Equivalenten ijzerdosis	Maximale hoeveelheid steriele 0,9% m/V natriumchlorideoplossing	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 1000 mg	250 ml	15 minuten

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van Ferric carboxymaltose Sandoz is gecontra-indiceerd in gevallen van:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor Ferric carboxymaltose Sandoz of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- bekende ernstige overgevoeligheid voor andere parenteraal toegediende ijzerproducten
- niet aan ijzerdeficiëntie toegeschreven anemie, bv. 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 arteriospasm 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 (bv. systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Ferric carboxymaltose Sandoz 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 1:1000 adrenalineoplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden 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 Ferric carboxymaltose Sandoz 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 erythropoëse.

Extravasatie

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

Hulpstoffen

Eén ml onverdunde Ferric carboxymaltose Sandoz bevat maximaal 5,9 mg (0,26 mmol) natrium.

Injectieflacon met 2 ml dispersie: Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Injectieflacon met 10 ml dispersie: Dit geneesmiddel bevat maximaal 59 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 2,95% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Injectieflacon met 20 ml dispersie: Dit geneesmiddel bevat maximaal 118 mg natrium per injectieflacon, overeenkomend met 5,9% 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 Ferric carboxymaltose Sandoz.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Een ijzerdeficiëntie die zich in het eerste trimester van de zwangerschap voordoet, kan in veel gevallen worden behandeld met orale ijzersupplementen. Behandeling met Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Ferric carboxymaltose Sandoz naar moedermelk te verwaarlozen was ($\leq 1\%$).

Op basis van beperkte gegevens over zogende vrouwen is het niet waarschijnlijk dat Ferric carboxymaltose Sandoz een risico vormt voor het gezoogde kind.

Vruchtbaarheid

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

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

Ferric carboxymaltose Sandoz heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op 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) Ferric carboxymaltose Sandoz toegediend kregen, 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: Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies en na postmarketing ervaring

Systeem/orgaanklasse	Vaak (>1/100 tot <1/10)	Soms (>1/1000 tot <1/100)	Zelden (>1/10 000 tot <1/1000)	Frequentie niet bekend ⁽¹⁾
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	Anafylactische reacties	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Paresthesie, dysgeusie		Bewustzijnsverlies ⁽¹⁾
Psychische stoornissen			Angst ⁽²⁾	
Hartaandoeningen		Tachycardie		Kounis-syndroom ⁽¹⁾
Bloedvataandoeningen	Roodheid van het gezicht, hypertensie	Hypotensie	Flebitis, syncope ⁽²⁾ , presyncope ⁽²⁾	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Bronchospasme ⁽²⁾	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Braken, dyspepsie, buikpijn, constipatie, diarree	Winderigheid	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Jeuk, urticaria, erythema, uitslag ⁽³⁾	Angio-oedeem ⁽²⁾ , bleekheid ⁽²⁾ , huidverkleuring op afstand ⁽²⁾	Gezichtsoedeem ⁽¹⁾
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Myalgie, rugpijn, gewrichtspijn, pijn in ledematen, spierspasmen		Hypofosfatemische osteomalacie ⁽¹⁾
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectie-/infusieplaats ⁽⁴⁾	Pyrexie, vermoeidheid, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, rillingen, malaise	Influenza-achtige ziekte (die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden) ⁽²⁾	
Onderzoeken		Stijging in alanine-aminotransferase, stijging in aspartaataminotransferase, stijging in gamma-glutamyltransferase, stijging in lactaatdehydrogenase in het bloed, stijging in alkalische fosfatase 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, veralgemeende, maculaire, maculopapulaire, jeukende uitslag (de frequenties van alle individuele bijwerkingen zijn vastgesteld op zelden).

4 Omvat, maar is niet beperkt tot, de volgende voorkeurstermen: pijn, blauwe plekken, verkleuring, extravasatie, irritatie, reactie op injectie-/infusieplaats (de frequenties van alle individuele bijwerkingen zijn vastgesteld op soms) en paresthesie op injectie-/infusieplaats (de frequentie van de individuele bijwerking is vastgesteld op zelden).

N.B.: ADR = Adverse drug reaction (bijwerking)

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 Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Toediening van Ferric carboxymaltose Sandoz 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

Ferric carboxymaltose Sandoz-dispersie voor injectie/infusie is een colloïdale oplossing van het ijzercomplex ijzercarboxymaltose.

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 ⁵⁹Fe van radio-gelabelde ferric carboxymaltose varieert van 91% tot 99% voor proefpersonen met ijzerdeficiëntie (ID) en van 61% tot 84% voor proefpersonen met renale anemie na 24 dagen.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ijzercarboxymaltose 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 ijzercarboxymaltose (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 ijzercarboxymaltose 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 ijzercarboxymaltose (500 mg ijzer) of placebo indien het serumferritine < 100 ng/ml was of 100–300 ng/ml met TSAT < 20%. Het behandelingsvoordeel van ijzercarboxymaltose 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 ijzercarboxymaltose (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 ijzercarboxymaltose 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 ijzercarboxymaltose (500 mg ijzer) of een behandeling volgens de zorgstandaard als serumferritine < 100 ng/ml of 100-300 ng/ml en TSAT < 20%. Het behandelingsvoordeel van ijzercarboxymaltose ten opzichte van behandeling volgens de zorgstandaard werd aangetoond aan de hand van het primaire werkzaamheidseindpunt, de verandering in de op gewicht aangepaste piek-VO₂ vanaf baseline tot week 24 (gem. LS $1,04 \pm 0,44$, $p = 0,02$).

Nefrologie

Hemodialyse-afhankelijke chronische nierziekte

Studie VIT-IV-CL-015 was een open label, gerandomiseerde parallele groepstudie die ijzercarboxymaltose (n = 97) vergeleek met ijzersucrose (n = 86) bij proefpersonen met ijzerdeficiëntie anemie die hemodialyse ondergaan. De proefpersonen kregen 2 à 3 keer per week ijzercarboxymaltose of ijzersucrose in enkele doses van 200 mg ijzer direct toegediend in de dialysator tot de individueel berekende cumulatieve ijzerdosis bereikt was (gemiddelde cumulatieve dosis ijzer in de vorm van ijzercarboxymaltose: 1700 mg). Het primaire werkzaamheidseindpunt 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 ijzercarboxymaltose (nl. een Hb-toename van $\geq 1,0$ g/dl) vergeleken met 35,3% voor ijzersucrose ($p = 0,2254$).

Niet-dialyse-afhankelijke chronische nierziekte

Studie 1VIT04004 was een open label, gerandomiseerde actieve controlestudie naar de veiligheid en werkzaamheid van ijzercarboxymaltose (n = 147) vs. oraal ijzer (n = 103). De proefpersonen in de ijzercarboxymaltose-groep kregen bij de start 1000 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 driemaal daags als ijzersulfaat toegediend vanaf de start tot dag 56. Proefpersonen werden opgevolgd tot dag 56. Het primaire werkzaamheidseindpunt 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 ijzercarboxymaltose kregen toegediend vs. 34,7% van de proefpersonen die oraal ijzer kregen toegediend ($p < 0,001$). Gemiddelde hemoglobine wijziging tot dag 56/einde van de studie was 1,0 g/dl in de ijzercarboxymaltose-groep en 0,7 g/dl in de oraal ijzer-groep ($p = 0,034$, 95% BI: 0,0; 0,7).

Gastro-enterologie

Inflammatoire darmziekte

Studie VIT-IV-CL-008 was een gerandomiseerde, open label studie naar de werkzaamheid van ijzercarboxymaltose vs. oraal ijzersulfaat om ijzerdeficiënte anemie te verminderen bij proefpersonen met inflammatoire darmziekte (IDZ). De proefpersonen kregen ijzercarboxymaltose ($n = 111$) in enkele doses tot 1000 mg ijzer een keer per week tot de individueel berekende ijzerdosis bereikt werd (volgens de Ganzoni-formule) (gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1490 mg), of 100 mg ijzer twee maal daags als ijzersulfaat ($n = 49$) gedurende 12 weken. De proefpersonen die ijzercarboxymaltose 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 werkzaamheid van ijzercarboxymaltose vs. ijzersucrose bij proefpersonen met een remitterende of milde IDZ. De toediening van ijzercarboxymaltose werd gebaseerd op een eenvoudige doseringstabel, gebaseerd op Hb en lichaamsgewicht (zie rubriek 4.2) in enkele doses tot 1000 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 ijzercarboxymaltose ontvingen ($n = 240$; gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1414 mg) vs. 53,6% van de personen die ijzersucrose kregen ($n = 235$; gemiddelde cumulatieve dosis 1207 mg; $p = 0,004$), hadden gereageerd tegen week 12 (Hb-toename ≥ 2 g/dl). 83,8% van de proefpersonen die ijzercarboxymaltose ontvingen vs. 75,9% van de proefpersonen die ijzersucrose kregen, hadden een Hb-toename van ≥ 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 werkzaamheid van ijzercarboxymaltose ($n = 227$) vs. ijzersulfaat ($n = 117$) bij vrouwen die aan postpartum anemie lijden.

De proefpersonen kregen ijzercarboxymaltose in enkele doses tot 1000 mg ijzer tot de individueel berekende cumulatieve ijzerdosis bereikt werd (volgens de Ganzoni-formule) of 100 mg ijzer als oraal ijzersulfaat tweemaal daags 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 ijzercarboxymaltose-groep ($n = 179$; gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1347 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 ijzercarboxymaltose 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 ijzercarboxymaltose ($n = 121$) 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 ijzercarboxymaltose in cumulatieve doses van 1000 mg of 1500 mg ijzer (gemiddelde cumulatieve dosis: 1029 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 ijzercarboxymaltose en de vrouwen die werden behandeld met oraal ijzer (11,4% ijzercarboxymaltose-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 maagdarmaandoeningen (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 Ferric carboxymaltose Sandoz 7,5 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (n = 16) of Ferric carboxymaltose Sandoz 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (n = 19) tot een maximum dosis 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 Ferric carboxymaltose Sandoz 7,5 mg ijzer/kg en 2,8 (1,15) g/dl met Ferric carboxymaltose Sandoz 15 mg ijzer/kg. Zie ook rubriek 4.8.

In een prospectieve, open-label fase 3-studie met parallele groepen (1VIT17044) werden de werkzaamheid en veiligheid van Ferric carboxymaltose Sandoz vergeleken met orale ijzertherapie. 40 kinderen met een mediane leeftijd van 14,5 jaar (bereik: 1 tot 17 jaar) werden behandeld met 2 doses Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Ferric carboxymaltose Sandoz als bij de behandeling met oraal ijzersulfaat. De toename in Hb van de nulmeting tot dag 35 (gemiddelde LS [95% BI]) was 2,22 [1,69; 2,75] g/dl na Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Ferric carboxymaltose Sandoz dan na de behandeling met oraal ijzersulfaat, met een toename van het ferritinegehalte van de nulmeting tot dag 35 (gemiddelde LS [95% BI]) van 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml na Ferric carboxymaltose Sandoz 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 uitsluitsel 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 ^{59}Fe en ^{52}Fe van ijzercarboxymaltose 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 ijzercarboxymaltose van 100 tot 1000 mg ijzer werden bij proefpersonen met ID na 15 minuten tot 1,21 uur respectievelijk maximale totale serumijzerspiegels van 37 $\mu\text{g/ml}$ tot 333 $\mu\text{g/ml}$ 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.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van Ferric carboxymaltose Sandoz 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 Ferric carboxymaltose Sandoz van 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (tot maximaal 750 mg) werden na 1,12 uur gemiddelde maximale totale ijzerserumwaarden van 310 $\mu\text{g/ml}$ 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 pediatrische patiënten eerder een lagere systemische blootstelling (lagere $\text{AUC}_{0-72\text{u}}$) vergeleken met de volwassen patiënten (mediaan per leeftijdsgroep: 3.340 $\mu\text{g}\times\text{u/ml}$ (1 tot 2 jaar), 4.110 $\mu\text{g}\times\text{u/ml}$ (3 tot 12 jaar), 4.740 $\mu\text{g}\times\text{u/ml}$ (13 tot 17 jaar), 8.864 $\mu\text{g}\times\text{u/ml}$ (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 ijzercarboxymaltose door de placentabarrière dringt en in kleine, gereguleerde hoeveelheden uitgescheiden wordt in de melk.

In studies over reproductietoxiciteit bij konijnen zonder ijzergebrek werd ijzercarboxymaltose 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 ijzercarboxymaltose. Er werden geen aanwijzingen waargenomen van allergeen of immunotoxisch potentieel voor ijzercarboxymaltose. Een gecontroleerde in vivo test heeft geen kruisreactiviteit van ijzercarboxymaltose met anti-dextranantilichamen aangetoond. Er is na intraveneuze toediening van ijzercarboxymaltose geen lokale irritatie of intolerantie opgemerkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (E 524) (voor aanpassing van de pH)

Geconcentreerd zoutzuur (E 507) (voor aanpassing van de pH)

Water voor injectie

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

Ongeopende injectieflacon:

2 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de injectieflacon:

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij kamertemperatuur (20 - 25°C).

Vanuit microbiologisch standpunt moeten preparaten voor parenterale toediening onmiddellijk worden gebruikt. Indien ze niet onmiddellijk worden gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Toediening van het product moet worden uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Houdbaarheid na verdunning in polyethyleen flessen (na verdunning met een steriele oplossing van 0,9% m/V natriumchloride):

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (20 - 25°C) bij concentraties van: 2 mg/ml, 4 mg/ml en 5 mg/ml.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden en -omstandigheden vóór gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C zijn, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Houdbaarheid in polypropyleen spuit (onverdund):

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (20 - 25°C).

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden deze normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C zijn, tenzij de bereiding heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C. Niet in de vriezer bewaren. Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning of na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Ferric carboxymaltose Sandoz wordt geleverd in een injectieflacon (type I glas) met een stop (grijs chlorobutyl rubber) en een aluminium dop als:

- 2 ml dispersie die 100 mg ijzer bevat. Beschikbaar in verpakkingsgrootten van 1, 2 en 5 injectieflacons.
- 10 ml dispersie die 500 mg ijzer bevat. Beschikbaar in verpakkingsgrootten van 1, 2 en 5 injectieflacons.
- 20 ml dispersie die 1000 mg ijzer bevat. Beschikbaar in een verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden 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.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Ferric carboxymaltose Sandoz 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

Sandoz nv/sa
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

100 mg/2 ml: BE660917
500 mg/10 ml: BE660918
1000 mg/20 ml: BE660919

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van herziening van de tekst: 09/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 09/2025