

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ferric carboxymaltose Viatris 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 ijzer(III)carboxymaltose overeenkomend met 500 mg ijzer.

Elke injectieflacon van 20 ml bevat ijzer(III)carboxymaltose overeenkomend met 1000 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.

pH tussen 5 to 7.

Osmolaliteit tussen 280 mOsmol/kg en 385 mOsmol/kg.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Ferric carboxymaltose Viatris 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 Ferric carboxymaltose Viatris.

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

## Dosering

Voor de dosering van Ferric carboxymaltose Viatris wordt een stapsgewijze aanpak gevolgd:

- [1] Bepaling van de individuele ijzerbehoefte.
- [2] Berekening en toediening van de ijzerdosis of -doses.
- [3] Bepalingen na ijzerrepletie.

Deze stappen zijn hieronder beschreven:

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

De individuele ijzerbehoefte voor repletie met Ferric carboxymaltose Viatris 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	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 Viatris worden toegediend. Daarbij dient rekening te worden gehouden met het volgende:

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

Een enkele toediening Ferric carboxymaltose Viatris 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 Viatris).

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

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

De maximaal aanbevolen cumulatieve dosis Ferric carboxymaltose Viatris is 750 mg ijzer (15 ml Ferric carboxymaltose Viatris) 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 dient niet eerder dan 4 weken na de laatste toediening van Ferric carboxymaltose Viatris opnieuw te 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 Ferric carboxymaltose Viatris bij kinderen jonger dan 1 jaar oud zijn niet bestudeerd. Dit geneesmiddel wordt daarom afgeraden voor gebruik bij kinderen in deze leeftijdsgroep.

### *Patiënten met hemodialyse afhankelijke chronische nierziekte*

Bij volwassenen en adolescenten 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 van 1 tot 13 jaar met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse zijn de werkzaamheid en veiligheid van Ferric carboxymaltose Viatris niet bestudeerd. Dit geneesmiddel wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen van 1 tot 13 jaar met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse.

### *Wijze van toediening*

Ferric carboxymaltose Viatris 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 Viatris mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

### *Intraveneuze injectie*

Ferric carboxymaltose Viatris kan via intraveneuze injectie met behulp van onverdunde dispersie worden toegediend. Bij volwassenen en adolescenten van 14 jaar of ouder is de maximale enkele dosis 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1000 mg ijzer. Bij kinderen 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 Viatris**

<b>Benodigd volume Ferric carboxymaltose Viatris</b>	<b>Equivalentte ijzerdosis</b>	<b>Toedieningssnelheid/minimale toedieningstijd</b>
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 Viatris kan worden toegediend via intraveneuze infusie. In dat geval dient het te worden verdund. Bij volwassenen en adolescenten van 14 jaar of ouder is maximale enkele dosis 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1000 mg ijzer. Bij kinderen 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 Viatris alleen worden verdund in steriele 0,9% m/V natriumchlorideoplossing, zoals aangegeven in Tabel 3. N.B.: om redenen van stabiliteit mag Ferric carboxymaltose Viatris 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: Verdunningschema van Ferric carboxymaltose Viatris voor intraveneuze infusie**

<b>Benodigd volume</b>	<b>Equivalentte</b>	<b>Maximale hoeveelheid</b>	<b>Minimale</b>
------------------------	---------------------	-----------------------------	-----------------

Ferric carboxymaltose Viatris	ijzerdosis	steriele 0,9% m/V natriumchloride oplossing	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 Viatris is gecontra-indiceerd in gevallen van:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof 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 ijzergebruik.

### 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 arteriospasme 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 (bijv. systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

Ferric carboxymaltose Viatris 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 de behandeling 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. Indien nodig moet aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroiden 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. Patiënten moet worden geadviseerd om medisch advies in te winnen 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 ijzer(III)carboxymaltose 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 ijzeroverbelasting 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 ijzer(III)carboxymaltose te stoppen bij patiënten met bacteriëmie. Daarom moeten bij patiënten met een chronische infectie de baten worden afgewogen tegenover de risico's, rekening houdend met de onderdrukking van de erythropoëse.

#### *Extravasatie*

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

#### *Hulpstoffen*

Dit geneesmiddel bevat maximaal 5,5 mg (0,24 mmol) natrium per ml onverdunde dispersie, overeenkomend met 0,3% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g natrium 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 Viatris.

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

#### Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van ijzer(III)carboxymaltose bij zwangere vrouwen (zie rubriek 5.1). Experimenteel onderzoek bij dieren wijst erop dat ijzer dat vrijkomt uit ijzer(III)carboxymaltose 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).

Ferric carboxymaltose Viatris mag niet worden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. IJzertekort tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan in veel gevallen worden behandeld met orale ijzersupplementen. Behandeling met Ferric carboxymaltose Viatris moet beperkt blijven tot het tweede en derde trimester en mag alleen worden gebruikt als het voordeel groter wordt geacht dan het potentiële risico voor zowel de moeder als de foetus.

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

#### Borstvoeding

Klinische studies toonden aan dat de overdracht van ijzer uit ijzer(III)carboxymaltose naar moedermelk verwaarloosbaar was ( $\leq 1\%$ ). Op basis van beperkte gegevens over vrouwen die borstvoeding geven is het onwaarschijnlijk dat ijzer(III)carboxymaltose een risico vormt voor het kind dat borstvoeding krijgt. Ferric carboxymaltose Viatris kan gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

#### Vruchtbaarheid

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

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

Ferric carboxymaltose Viatris heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Tabel 4 toont de bijwerkingen, gemeld tijdens klinische studies waarbij > 9000 proefpersonen (waaronder >100 kinderen en adolescenten van 1 tot 17 jaar) ijzer(III)carboxymaltose 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: Bijwerkingen waargenomen tijdens klinische studies en na postmarketing ervaring**

<b>Systeem/Orgaan klasse</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math> tot <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1\ 000</math> tot <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Zelden (<math>\geq 1/10\ 000</math> tot <math>&lt; 1/1\ 000</math>)</b>	<b>Frequentie niet bekend<sup>(1)</sup></b>
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid	Anafylactische reacties	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie			
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Paraesthesie, dysgeusia		Bewustzijnsverlies <sup>(1)</sup>
Psychische aandoeningen			Angstigheid <sup>(2)</sup>	
Hartaandoeningen		Tachycardie		Kounis-syndroom <sup>(1)</sup>
Bloedvat-aandoeningen	Roodheid van het gezicht, hypertensie	Hypotensie	Flebitis, syncope <sup>(2)</sup> , presyncope <sup>(2)</sup>	
Ademhalingsstelsel-, borstkassen mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Bronchospasme <sup>(2)</sup>	

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Braken, dyspepsie, buikpijn, constipatie, diarree	Winderigheid	
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Jeuk, urticaria, erythema, huiduitslag <sup>(3)</sup>	Angio-oedeem <sup>(2)</sup> , bleekheid <sup>(2)</sup> , huidverkleuring op afstand <sup>(2)</sup>	Gezichtsoedeem <sup>(1)</sup>
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie, rugpijn, gewrichtspijn, pijn in ledematen, spierkrampen		Hypofosfatemische osteomalacie <sup>(1)</sup>
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Reacties op de injectie/infusieplaats <sup>(4)</sup>	Pyrexie, vermoeidheid, pijn in borstkas, perifere oedeem, rillingen, malaise	Griepachtige ziekte (die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden) <sup>(2)</sup>	
Onderzoeken		Stijging in alanine aminotransferase, stijging in aspartaataminotransferase, stijging in gamma-glutamyltransferase, stijging in lactaatdehydrogenase in het bloed, stijging van alkalinefosfatase in het bloed		

(1) Bijwerkingen enkel gemeld bij postmarketing; geschat als zelden.

(2) Bijwerkingen gemeld bij postmarketing die ook tijdens de klinische tests worden waargenomen.

(3) Omvat de volgende voorkeurstermen: huiduitslag (de frequentie van individuele bijwerkingen is bepaald als soms) en erythemateuze, gegeneraliseerde, maculeuze, maculopapulaire, jeukende huiduitslag (de frequentie van alle individuele bijwerkingen is bepaald als zelden).

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

### Pediatrie patiënten

Het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten van 1 tot 17 jaar is vergelijkbaar met dat bij volwassenen. 110 pediatrie patiënten kregen ijzer(III)carboxymaltose in 7 klinische studies. Er werden geen ernstige bijwerkingen gemeld. De volgende niet-ernstige bijwerkingen 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:

#### België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

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

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

## **4.9 Overdosering**

Toediening van Ferric carboxymaltose Viatris 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 Viatris 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 ijzer(III)carboxymaltose varieert van 91% tot 99% voor proefpersonen met ijzerdeficiëntie (ID) en van 61% tot 84% voor proefpersonen met renale anemie na 24 dagen. Ijzer(III)carboxymaltose-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 ijzer(III)carboxymaltose 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 2-armig onderzoek waarin ijzer(III)carboxymaltose (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 ofwel ijzer(III)carboxymaltose volgens een vereenvoudigd doseringsschema op basis van Hb bij de nulmeting en het lichaamsgewicht bij screening (zie rubriek 4.2), of placebo of geen dosis.

In week 12, 24 en 36 (onderhoudsfase) kregen de proefpersonen ijzer(III)carboxymaltose (500 mg ijzer) of placebo indien het serumferritine <100 ng/ml of 100 tot 300 ng/ml met TSAT <20% was. Het behandelingsvoordeel van ijzer(III)carboxymaltose ten opzichte van placebo werd aangetoond aan de hand van het primaire werkzaamheidseindpunt, de verandering in de 6- minuten wandeltest (6MWT) vanaf de uitgangswaarde 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 open-label (met blinde eindpuntsevaluatie), gerandomiseerd, 2-armig onderzoek, waarin ijzer(III)carboxymaltose (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 ijzer(III)carboxymaltose volgens een vereenvoudigd doseringsschema op basis van Hb bij de nulmeting en het lichaamsgewicht bij de screening (zie rubriek 4.2) of zorg volgens de zorgstandaard. In week 12 (onderhoudsfase) kregen de proefpersonen ijzer(III)carboxymaltose (500 mg ijzer) of een behandeling volgens de zorgstandaard als serumferritine <100 ng/ml of 100 tot 300 ng/ml en TSAT <20% was. Het behandelingsvoordeel van ijzer(III)carboxymaltose ten opzichte van de standaardbehandeling werd aangetoond aan de hand van het primaire werkzaamheidseindpunt, de verandering in de op gewicht aangepaste piek-VO<sub>2</sub> vanaf de uitgangswaarde 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 parallel groeponderzoek waarin ijzer(III)carboxymaltose (n = 97) vergeleken werd met ijzersucrose (n = 86) bij proefpersonen met ijzerdeficiëntie anemie die hemodialyse ondergingen. De proefpersonen kregen 2 à 3 keer per week ijzer(III)carboxymaltose of ijzersucrose in eenmalige doses van 200 mg ijzer rechtstreeks toegediend in de dialysator tot de individueel berekende cumulatieve ijzerdosis bereikt was (gemiddelde cumulatieve dosis ijzer in de vorm van ijzer(III)carboxymaltose: 1700 mg). Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen met een verhoging in Hb van ≥1,0 g/dl op 4 weken na de uitgangswaarde. Op 4 weken na de uitgangswaarde reageerde 44,1% op de behandeling met ijzer(III)carboxymaltose (nl. een Hb-toename van ≥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 waarin de veiligheid en efficiëntie van ijzer(III)carboxymaltose (n = 147) vs. oraal ijzer (n = 103) werd geëvalueerd. De proefpersonen in de ijzer(III)carboxymaltose-groep kregen bij de start 1000 mg ijzer toegediend en 500 mg ijzer op dag 14 en 28, indien TSAT <30% 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 werkzaamheidseindpunt was het percentage proefpersonen met een Hb-toename van ≥1,0 g/dl tussen begin en einde van de studie of interventie. Dit werd behaald bij 60,54% van de proefpersonen die ijzer(III)carboxymaltose 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 ijzer(III)carboxymaltose-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 waarin de efficiëntie van ijzer(III)carboxymaltose vs. oraal ijzersulfaat om ID anemie te verminderen bij proefpersonen met inflammatoire darmziekten (IDZ) werd vergeleken. De proefpersonen kregen ofwel ijzer(III)carboxymaltose (n = 111) in enkelvoudige doses van maximaal 1000 mg ijzer per

week tot de individueel berekende ijzerdosis bereikt werd (volgens de Ganzoni-formule) (gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1490 mg), of 100 mg ijzer BID als ijzersulfaat (n = 49) gedurende 12 weken. Proefpersonen die ijzer(III)carboxymaltose kregen toegediend, toonden een gemiddelde Hb-toename vanaf 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 ijzer(III)carboxymaltose vs. ijzersucrose bij proefpersonen met een remitterende of milde IDZ. De toediening van ijzer(III)carboxymaltose werd gebaseerd op een eenvoudige doseringstabel, gebaseerd op Hb en lichaamsgewicht (zie sectie 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 ijzer(III)carboxymaltose 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 tegen week 12 gereageerd (gedefinieerd als Hb-toename  $\geq 2$  g/dl). 83,8% van de proefpersonen die met ijzer(III)carboxymaltose behandeld werden vs. 75,9% van de proefpersonen die met ijzersucrose behandeld werden, bereikten een Hb-toename van  $\geq 2$  g/dl 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 non-inferioriteitsstudie ter vergelijking van de efficiëntie van ijzer(III)carboxymaltose (n = 227) vs. ijzersulfaat (n = 117) bij vrouwen die aan postpartum anemie lijdten. De proefpersonen kregen ijzer(III)carboxymaltose in enkelvoudige doses van maximaal 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 ijzer(III)carboxymaltose-groep (n = 179; gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1347 mg) vs. 3,29 g/dl in de ijzersulfaat-groep (n = 89), waaruit bleek dat de behandelingen niet inferieur waren.

#### *Zwangerschap*

Intraveneuze ijzerhoudende geneesmiddelen dienen niet te worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Behandeling met ijzer(III)carboxymaltose moet worden beperkt tot het tweede en derde trimester als het voordeel zwaarder weegt dan het potentiële 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 ijzer(III)carboxymaltose (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 ijzer(III)carboxymaltose in cumulatieve doses van 1000 mg of 1500 mg ijzer (gemiddelde cumulatieve dosis: 1029 mg ijzer) op basis van 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 ijzer(III)carboxymaltose en de vrouwen die werden behandeld met oraal ijzer (11,4% ijzer(III)carboxymaltose-groep; 15,3% oraal ijzer-groep). 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 van 14 jaar en ouder werden opgenomen in 4 studies uitgevoerd bij volwassenen. Daarnaast werden pediatrische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen en adolescenten van 1 tot 17 jaar met ijzerdeficiëntie anemie. De vaakst voorkomende etiologieën van ijzerdeficiëntie anemie waren maag-darmaandoeningen (zoals inflammatoire darmziekte, *Helicobacter pylori*-gastritis en coeliakie) en zware 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 enkelvoudige doses ijzer(III)carboxymaltose 7,5 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (n = 16) of ijzer(III)carboxymaltose 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (n = 19) met een maximale 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 ijzer(III)carboxymaltose 7,5 mg ijzer/kg en 2,8 (1,15) g/dl met ijzer(III)carboxymaltose 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 ijzer(III)carboxymaltose vergeleken met orale ijzertherapie. 40 kinderen met een mediane leeftijd van 14,5 jaar (bereik: 1 tot 17 jaar) werden behandeld met 2 doses ijzer(III)carboxymaltose 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht met een interval van 7 dagen (maximale enkelvoudige 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. Een vergelijkbare toename in Hb werd waargenomen na zowel de behandeling met ijzer(III)carboxymaltose 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 ijzer(III)carboxymaltose 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 ijzer(III)carboxymaltose 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 ijzer(III)carboxymaltose 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 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 toestand van de individuele patiënt.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Distributie

Positronemissietomografie toonde aan dat <sup>59</sup>Fe en <sup>52</sup>Fe uit ijzer(III)carboxymaltose snel uit het bloed werd geëlimineerd, naar het beenmerg werd overgebracht en in de lever en milt werd afgezet. Na toediening van een enkele dosis ijzer(III)carboxymaltose van 100 tot 1000 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 verwaarloosbaar.

#### Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van ijzer(III)carboxymaltose 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 ijzer(III)carboxymaltose 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 pediatriese 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 de mens op basis van conventionele studies naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening en genotoxiciteit. Preklinisch onderzoek wijst uit dat ijzer uit ijzer(III)carboxymaltose door de placentabarrière dringt en in kleine, gereguleerde hoeveelheden uitgescheiden wordt in de melk. In studies over reproductietoxiciteit bij konijnen zonder ijzergebrek werd ijzer(III)carboxymaltose in verband gebracht met lichte skeletafwijkingen bij de foetus. In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten waren er geen effecten op de vruchtbaarheid bij zowel mannelijke als vrouwelijke dieren. Er zijn geen langdurige onderzoeken bij dieren uitgevoerd om het carcinogeen potentieel van ijzer(III)carboxymaltose te evalueren. Er werden geen aanwijzingen waargenomen van allergeen of immunotoxisch potentieel. Een gecontroleerde *in-vivo* test heeft geen kruisreactiviteit van ijzer(III)carboxymaltose met anti-dextraanantilichamen aangetoond. Er is geen lokale irritatie of intolerantie waargenomen na intraveneuze toediening.

## **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 in rubriek 6.6.

### **6.3 Houdbaarheid**

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

*Houdbaarheid nadat de verpakking voor het eerst is geopend:*  
Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk gebruikt te worden, tenzij de methode van openen het risico van microbiële besmetting uitsluit.

*Houdbaarheid na verdunning met steriele 0,9% m/V natriumchlorideoplossing:*

De chemische en fysische stabiliteit van het verdunde product tijdens gebruik is aangetoond gedurende 72 uur bij 25 °C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het verdunde product onmiddellijk gebruikt te worden. Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en bewaarcondities voorafgaand aan het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Bewaren beneden 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

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

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

Ferric carboxymaltose Viatris wordt geleverd in een injectieflacon (type I glas) met een donkergrijze stop (broombutylrubber) en aluminium verzegeling als:

- 2 ml dispersie met 100 mg ijzer. Verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 2 of 5 injectieflacons.
- 10 ml dispersie met 500 mg ijzer. Verkrijgbaar in verpakkingen van 1, 2 of 5 injectieflacons.
- 20 ml dispersie met 1000 mg ijzer. Verkrijgbaar in een verpakking 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 bezinksel en schade. Gebruik alleen injectieflacons met een homogene dispersie zonder bezinksel.

Elke injectieflacon Ferric carboxymaltose Viatris is bedoeld voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

Ferric carboxymaltose Viatris mag alleen worden gemengd met een steriele 0,9% m/V natriumchlorideoplossing. Gebruik geen andere intraveneuze verdunningsoplossingen en therapeutische middelen, aangezien er een kans bestaat op precipitatie en/of interactie. Voor verdunningsinstructies met betrekking tot de equivalente ijzerdosis, zie rubriek 4.2 (Tabel 3).

De periode van chemische en fysische stabiliteit van het verdunde product tijdens gebruik vermeld in rubriek 6.3 is gebaseerd op stabiliteitsstudies van het product verdund tot een uiteindelijke ijzerconcentratie van 2-5 mg/ml.

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

Viatris GX  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

Ferric carboxymaltose Viatris 2 ml: BE663947

Ferric carboxymaltose Viatris 10 ml: BE663948

Ferric carboxymaltose Viatris 20 ml: BE663949

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26/02/2025

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

Datum van herziening van de tekst: 12/2024

Datum van de goedkeuring van de tekst: 02/2025