

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz 50 mg/ml, dispersie voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml dispersie bevat 50 mg ijzer (als IJzer(III)carboxymaltose)

Elke injectieflacon van 2 ml bevat 100 mg ijzer (als IJzer(III)carboxymaltose)

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 500 mg ijzer (als IJzer(III)carboxymaltose)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 1.000 mg ijzer (als IJzer(III)carboxymaltose)

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

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz is geïndiceerd voor de behandeling van ijzertekort wanneer (zie rubriek 5.1):

- orale ijzerpreparaten geen effect hebben;
- orale ijzerpreparaten niet gebruikt kunnen 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 IJzer(III)carboxymaltose Sandoz.

IJzer(III)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 gedurende ten minste 30 minuten na elke toediening van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Dosering

Voor de dosering van IJzer(III)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 IJzer(III)carboxymaltose Sandoz wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt en de hemoglobinespiegel (Hb). Raadpleeg Tabel 1 voor het bepalen van de ijzerbehoefte:

Tabel 1: Bepaling van de ijzerbehoefte

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

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

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

Op basis van de eerder bepaalde ijzerbehoefte moet de juiste dosis of moeten de juiste doses IJzer(III)carboxymaltose Sandoz worden toegediend. Daarbij dient rekening te worden gehouden met het volgende:

Een enkele toediening IJzer(III)carboxymaltose Sandoz mag het volgende niet overschrijden:

- 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 IJzer(III)carboxymaltose Sandoz).

De maximaal aanbevolen cumulatieve dosis IJzer(III)carboxymaltose Sandoz is 1.000 mg ijzer (20 ml IJzer(III)carboxymaltose Sandoz) per week.

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 IJzer(III)carboxymaltose Sandoz 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 aan de hand van tabel 1 hierboven. (Zie rubriek 5.1.).

Bijzondere populatie: patiënten met hemodialyse afhankelijke chronische nierziekte

Een enkele, dagelijkse dosis van maximaal 200 mg ijzer mag niet worden overschreden bij patiënten met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse (zie ook rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Het gebruik van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz bij kinderen is niet bestudeerd en wordt daarom afgeraden bij kinderen jonger dan 14 jaar.

Wijze van toediening

IJzer(III)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.

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

Intraveneuze injectie

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz kan via intraveneuze injectie onverdund worden toegediend. De maximale enkele dosis is 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.000 mg ijzer. De toedieningssnelheden staan in Tabel 2:

Tabel 2: Toedieningssnelheden voor intraveneuze injectie van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz

Benodigd volume IJzer(III)carboxymaltose Sandoz	Equivalentte ijzerdosis	Toedieningsneleid/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	20 minuten

Intraveneuze infusie

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz kan worden toegediend via intraveneuze infusie. In dat geval moet het worden verdund. De maximale enkele dosis is 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.000 mg ijzer.

Voor infusie mag IJzer(III)carboxymaltose Sandoz alleen worden verdund in steriele 0,9% m/V natriumchloride-oplossing, zoals aangegeven in Tabel 3. N.B.: om redenen van stabiliteit mag IJzer(III)carboxymaltose Sandoz 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 voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

Tabel 3: Verdunningsschema van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz voor intraveneuze infusie

Benodigd volume IJzer(III)carboxymaltose Sandoz	Equivalentte 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	20 minuten

4.3 Contra-indicaties

Het gebruik van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz is gecontra-indiceerd in gevallen van:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- 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/anafylactoïde 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 een andere atopische allergie.

Er bestaat eveneens een verhoogd risico op overgevoelighedsreacties op parenterale ijzercomplexen bij patiënten met immuun- of inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

IJzer(III)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 IJzer(III)carboxymaltose Sandoz geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen. Wanneer er overgevoelighedsreacties of intolerantieverschijnselen optreden tijdens het toedienen, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Cardiorespiratoire reanimatiefaciliteiten en apparatuur voor het behandelen van acute anafylactische/anafylactoïde reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1000 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 leverdisfunctie mag ijzer pas parenteraal worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de voordelen tegen de risico's. Parenterale toediening van ijzer moet vermeden worden bij patiënten met leverdisfunctie 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 zorgvuldig worden gebruikt bij acute of chronische infectie, astma, eczeem of atopische allergieën. Het wordt aanbevolen behandeling met IJzer(III)carboxymaltose Sandoz te staken bij patiënten met aanhoudende bacteriëmie. Daarom moeten bij patiënten met een chronische ontsteking de voordelen en risico's tegen elkaar worden afgewogen. Daarbij dient rekening te worden gehouden met de onderdrukking van de erytropoëse.

Extravasatie

Terughoudendheid moet worden betracht om paraveneuze lekkage te voorkomen bij toediening van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz. Paraveneuze lekkage van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz op de toedieningsplaats kan leiden tot irritatie van de huid en mogelijk een langdurige bruine verkleuring op de plaats van toediening. In geval van paraveneuze lekkage dient de toediening van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz onmiddellijk te worden gestopt.

Hulpstoffen

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz bevat maximaal 5,9 mg (0,26 mmol) natrium per ml onverdunde dispersie.

Injectieflacon met 2 ml dispersie: dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (0,23 mg) per injectieflacon, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Injectieflacon met 10 mg 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 natrium 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 natrium voor een volwassene.

Pediatrische patiënten

Het gebruik van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz is niet bestudeerd bij kinderen.

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 orale ijzertherapie, indien nodig, pas ten minste 5 dagen na de laatste IJzer(III)carboxymaltose Sandoz toediening te worden gestart.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van IJzer(III)carboxymaltose Sandoz bij zwangere vrouwen (zie rubriek 5.1). Een zorgvuldige risico/batenevaluatie is daarom vereist vóór gebruik tijdens de zwangerschap en IJzer(III)carboxymaltose Sandoz 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 IJzer(III)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 IJzer(III)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 IJzer(III)carboxymaltose Sandoz naar moedermelk te verwaarlozen was ($\leq 1\%$). Op basis van beperkte gegevens over borstvoeding gevende vrouwen is het niet waarschijnlijk dat IJzer(III)carboxymaltose Sandoz een risico vormt voor het borstvoeding krijsende kind.

Vruchtbaarheid

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

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

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz heeft waarschijnlijk geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

In tabel 4 staan de bijwerkingen van het geneesmiddel die zijn gemeld tijdens klinische onderzoeken met > 8.000 proefpersonen die IJzer(III)carboxymaltose Sandoz kregen, evenals die zijn gemeld in postmarketingonderzoeken (zie voetnoten bij de tabel voor meer informatie).

De meest gemelde bijwerking is misselijkheid (trad op bij 2,9% van de proefpersonen), gevolgd door reacties op de injectie-/infusieplaats, hypofosfatemie, hoofdpijn, roodheid van het gezicht, duizeligheid en hypertensie. Reacties op de injectie-/infusieplaats bestaan uit verschillende bijwerkingen die individueel zijn gemeld met een frequentie van soms of zelden. De meest ernstige bijwerking is anafylactoïde/anafylactische reacties (zelden); er zijn sterfgevallen gemeld. Raadpleeg rubriek 4.4 voor meer informatie.

Tabel 4: Bijwerkingen die tijdens klinische onderzoeken en bij postmarketing zijn waargenomen

Systeem/orgaan klasse	Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Frequentie niet bekend ⁽¹⁾
Immuunsysteem aandoeningen		Overgevoeligheid	Anafylactoïde/anafylactische reacties	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie			
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Paressthesie, dysgeusie		Verlies van bewustzijn ⁽¹⁾
Psychische stoornissen			Angst ⁽²⁾	
Hartaandoeningen		Tachycardie		Kounis-syndroom ⁽¹⁾
Bloedvataandoeningen	Roodheid van het gezicht, hypertensie	Hypotenie	Flebitis syncope ⁽²⁾ , presyncope ⁽²⁾	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Bronchospasmen ⁽²⁾	
Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid	Braken, dyspepsie, buikpijn, obstipatie, diaree	Flatulentie	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Pruritus, urticaria, erytheem, huiduitslag ⁽³⁾	Angio-edeem ⁽²⁾ , bleke gelaatskleur ⁽²⁾ , huidverkleuring op afstand ⁽²⁾	Oedeem in het gezicht ⁽¹⁾
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie, rugpijn, artralgie, pijn in ledematen, spierkrampen		Hypofosfatemische osteomalacie ⁽¹⁾
Algemene aandoeningen en toedienings-	Reacties op de injectie-	Pyrexie, vermoeidheid, pijn	Malaise, influenza-achtige ziekte (die na	

plaatsstoornissen	/infusieplaats⁽⁴⁾	op de borst, perifeer oedeem, rillingen	enkele uren tot meerdere dagen kan optreden⁽²⁾	
Onderzoeken		Stijging in alanine-aminotransferase, stijging in aspartaat-aminotransferase, gamma-glutamyltransferase, stijging in lactaatdehydrogenase in het bloed, stijging in alkalische fosfatase in het bloed		

1 Bijwerkingen die uitsluitend bij postmarketing zijn gemeld; geschat als zelden.

2 Bijwerkingen die bij postmarketing zijn gemeld en ook worden waargenomen in een klinische opstelling.

3 Daaronder vallen de volgende voorkeurstermen: uitslag (de frequentie van individuele bijwerkingen is vastgesteld op soms) en uitslag erythemateuze -gegeneraliseerde, -maculaire, -maculopapulaire, prurigineuze (de frequenties van alle individuele bijwerkingen zijn vastgesteld op zelden).

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

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Toediening van IJzer(III)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 kan helpen bij het onderkennen van ijzeraccumulatie. Bij het optreden van ijzeraccumulatie kan het gebruik van een ijzerchelaatvormer worden overwogen. Als ijzerstapeling optreedt, moet deze conform normale medische zorg worden behandeld. Overweeg bijvoorbeeld het gebruik van een ijzerchelator.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz-dispersie voor injectie/infusie is een colloïdale oplossing van het ijzercomplex ijzer(III)carboxymaltose.

Het complex is ontworpen als een op gecontroleerde manier bruikbaar ijzer voor ijzertransport en opslageiwitten in het lichaam (transferrine respectievelijk ferritine).

Benutting van ⁵⁹Fe in rode bloedcellen uit radioactief gelabelde ijzer carboxymaltose varieerde van 91% tot 99% bij proefpersonen met ijzertekort, en 61% tot 84% bij proefpersonen met renale anemie op de 24^e dag na de laatste dosis.

Behandeling met ijzer carboxymaltose leidt tot een verhoogd aantal reticulocyten en concentraties serumferritine en TSAT die binnen de referentiewaarden liggen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van ijzer carboxymaltose is onderzocht in verschillende therapeutische gebieden waarbij intraveneus ijzer nodig was om ijzertekort te corrigeren. De belangrijkste onderzoeken staan hieronder gedetailleerder beschreven.

Cardiologie

Chronisch hartfalen

Het CONFIRMHF-onderzoek was een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met 2 armen waarin ijzer 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 ijzer carboxymaltose 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 ijzer carboxymaltose (500 mg ijzer) of placebo indien het serumferritine <100 ng/ml was of 100–300 ng/ml met TSAT <20%. Het behandelingsvoordeel van ijzer carboxymaltose 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 EFFECTHF-onderzoek was een gerandomiseerd open-label-onderzoek (met blinde eindpuntsevaluatie) met 2 armen waarin ijzer carboxymaltose (n=86) werd vergeleken met de standaardbehandeling (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 carboxymaltose 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 standaardbehandeling. In week 12 (onderhoudsfase) kregen de proefpersonen ijzer carboxymaltose (500 mg ijzer) of een standaardbehandeling als serumferritine <100 ng/ml of 100 tot 300 ng/ml en TSAT <20% waren. Het behandelingsvoordeel van ijzer carboxymaltose ten opzichte van de standaardbehandeling werd aangetoond aan de hand van het primaire werkzaamheidseindpunt, de verandering in de op gewicht aangepaste piek-VO₂ vanaf de nulmeting tot week 24 (gem. LS $1,04 \pm 0,44$, $p=0,02$).

Nefrologie

Chronische nierziekte waarvoor hemodialyse nodig is

Het VIT-IV-CL-015-onderzoek was een niet-geblindeerd, gerandomiseerd parallelgroepenonderzoek waarin ijzer carboxymaltose (n=97) werd vergeleken met ijzersucrose (n=86) bij proefpersonen met anemie door ijzertekort en die hemodialyse kregen. De proefpersonen kregen 2-3 keer per week ijzer carboxymaltose of ijzersucrose in enkele doses van 200 mg ijzer direct in het dialyse-apparaat tot de individueel berekende cumulatieve ijzerdosis werd bereikt (gemiddelde cumulatieve dosis ijzer zoals ijzer carboxymaltose : 1.700 mg). Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage proefpersonen dat na 4 weken na de nulmeting een verhoging van de Hb van $\geq 1,0$ g/dl had bereikt. Na 4 weken na de nulmeting reageerde 44,1% op behandeling met ijzer carboxymaltose (d.w.z. verhoging van de Hb van $\geq 1,0$ g/dl) ten opzichte van 35,3% voor ijzersucrose ($p=0,2254$).

Chronische nierziekte waarvoor geen hemodialyse nodig is

Het 1VIT04004-onderzoek was een niet-geblindeerd, gerandomiseerd, actief gecontroleerd onderzoek ter evaluatie van de veiligheid en werkzaamheid van ijzer carboxymaltose (n=147) vs. orale ijzer (n=103). De proefpersonen in de ijzer carboxymaltose-groep kregen 1.000 mg ijzer bij de nulmeting en 500 mg ijzer op dag 14 en 28, als de TSAT <30% was en serumferritine <500 ng/ml bij het respectieve bezoek. De proefpersonen in de groep orale ijzer kregen driemaal daags 65 mg ijzer in de vorm van ijzersulfaat vanaf de nulmeting tot aan dag 56. De proefpersonen werden nabehandeld tot dag 56. Het primaire werkzaamheidseindpunt was het percentage proefpersonen dat ergens tussen de

nulmeting en het eind van het onderzoek of de behandeling een verhoging van de Hb bereikte van $\geq 1,0$ g/dl. Dat werd bereikt door 60,54% van de proefpersonen die werden behandeld met ijzer carboxymaltose vs. 34,7% van de proefpersonen in de groep die orale ijzer kreeg ($p < 0,001$). De gemiddelde verandering in hemoglobine tot dag 56/eind van het onderzoek was 1,0 g/dl in de ijzer carboxymaltose-groep en 0,7 g/dl in de groep die orale ijzer kreeg ($p = 0,034$, 95% BI: 0,0; 0,7).

Gastro-enterologie

Chronische darmontsteking

Het VIT-IV-CL-008-onderzoek was een gerandomiseerd, niet-geblindeerd onderzoek waarin de werkzaamheid werd onderzocht van ijzer carboxymaltose vs. orale ijzersulfaat bij de verlaging van anemie door ijzertekort bij proefpersonen met chronische darmontsteking. De proefpersonen kregen ofwel eenmaal per week ijzer carboxymaltose ($n = 111$) in een enkele dosis van maximaal 1.000 mg ijzer tot de individueel berekende ijzerdosis (op basis van de Ganzoni-formule) werd bereikt (gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1.490 mg), of 12 weken tweemaal per dag 100 mg ijzer in de vorm van ijzersulfaat ($n = 49$). De proefpersonen die werden behandeld met ijzer carboxymaltose toonden een verhoging van de Hb vanaf de nulmeting tot week 12 van 3,83 g/dl, en dat was niet-inferieur aan 12 weken tweemaal daagse behandeling met ijzersulfaat (3,75 g/dl, $p = 0,8016$).

Het FER-IBD-07-COR-onderzoek was een gerandomiseerd, niet-geblindeerd onderzoek waarin de werkzaamheid werd onderzocht van ijzer carboxymaltose vs. ijzersucrose bij proefpersonen met remitterende of een milde chronische darmontsteking. De proefpersonen die werden behandeld met ijzer carboxymaltose kregen een dosis conform een vereenvoudigd doseringsschema op basis van de Hb en het lichaamsgewicht bij de nulmeting (zie rubriek 4.2) in een enkele dosis van maximaal 1.000 mg ijzer, terwijl proefpersonen die werden behandeld met ijzersucrose een dosis kregen conform individueel berekende ijzerdoses op basis van de Ganzoni-formule in doses van 200 mg ijzer tot de cumulatieve ijzerdosis werd bereikt. Proefpersonen werden 12 weken nabehandeld. 65,8% van de proefpersonen die werden behandeld met ijzer carboxymaltose ($n = 240$; gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1.414 mg) vs. 53,6% die werd behandeld met ijzersucrose ($n = 235$; gemiddelde cumulatieve dosis: 1.207 mg; $p = 0,004$) had een respons in week 12 (gedefinieerd als verhoging van de Hb van ≥ 2 g/dl). 83,8% van met ijzer carboxymaltose behandelde proefpersonen vs. 75,9% van met ijzersucrose behandelde proefpersonen bereikte een verhoging van de Hb van ≥ 2 g/dl of had in week 12 een Hb binnen de normale grenswaarden ($p = 0,019$).

Gezondheid van vrouwen

Na de bevalling

Het VIT-IV-CL-009-onderzoek was een gerandomiseerd, niet-geblindeerd equivalentie-onderzoek waarin de werkzaamheid werd vergeleken van ijzer carboxymaltose ($n = 227$) vs. ijzersulfaat ($n = 117$) bij vrouwen met bloedarmoede na de bevalling.

De proefpersonen kregen ofwel ijzer carboxymaltose in een enkele dosis van maximaal 1.000 mg ijzer tot de individueel berekende cumulatieve ijzerdosis (op basis van de Ganzoni-formule) werd bereikt, of gedurende 12 weken tweemaal daags 100 mg ijzer in de vorm van ijzersulfaat. Proefpersonen werden 12 weken nabehandeld. De gemiddelde verandering in Hb vanaf de nulmeting tot week 12 was 3,37 g/dl in de ijzer carboxymaltose-groep ($n = 179$; gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1.347 mg) vs. 3,29 g/dl in de groep met ijzersulfaat ($n = 89$), waarmee equivalentie tussen de behandelingen werd aangetoond.

Zwangerschap

Intraveneuze ijzermiddelen mogen niet worden gebruikt tijdens zwangerschap tenzij strikt noodzakelijk. Behandeling met ijzer carboxymaltose 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 FERASAP200901-onderzoek, een gerandomiseerd open-labelonderzoek waarin ijzer 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 carboxymaltose 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 ijzer carboxymaltose en de vrouwen die werden behandeld met oraal ijzer (11,4% ijzer carboxymaltose-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.

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 uitsluitend 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

Met behulp van positronemissietomografie (PET) werd aangetoond dat ⁵⁹Fe en ⁵²Fe van ijzer carboxymaltose 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 ijzer carboxymaltose van 100 tot 1.000 mg ijzer werden bij proefpersonen met ijzerdeficiëntie 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.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit de resultaten van conventionele onderzoeken van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit na herhaalde toediening en genotoxiciteit is er geen specifiek risico voor mensen gebleken. Preklinisch onderzoek wijst uit dat ijzer uit ijzer 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 carboxymaltose in verband gebracht met lichte skeletafwijkingen in 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 ijzer carboxymaltose. Er werden geen aanwijzingen waargenomen van allergeen of immunotoxisch potentieel. Een gecontroleerde *in vivo* test heeft geen kruisreactiviteit van ijzer carboxymaltose met anti-dextranantilichamen aangetoond. Er is na intraveneuze toediening geen lokale irritatie of intolerantie opgemerkt.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumhydroxide (E 524)(voor afstemming van de pH)
Geconcentreerd zoutzuur (E 507)(voor afstemming van de pH)
Water voor injectie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in 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
Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij kamertemperatuur (20 -25°C).

Vanuit een microbiologisch oogpunt moeten preparaten voor parenterale toediening onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Toediening van het product moet worden uitgevoerd onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Houdbaarheid na verdunning in polyethylene flacons (na oplossing met een steriele oplossing van 0,9% m/V natriumchloride:

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 oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Houdbaarheid in polypropyleen spuit (onverdund):

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij kamertemperatuur (20 - 25°C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en de omstandigheden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8°C, tenzij bij bereiding vond plaats in 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 de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz wordt geleverd in een injectieflacon (type I glas) met een stop (grijze chloorbutyl rubber) en een aluminium kapje.

- 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 bezinksel en beschadiging. Gebruik alleen de injectieflacons met een homogene dispersie zonder bezinksel.

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

IJzer(III)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 B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

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

IJzer(III)carboxymaltose Sandoz 50 mg/ml, dispersie voor injectie/infusie RVG 127842

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 20 december 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 1, 2, 3, 4.2, 4.4, 5,1, 6,5 en 6,6