

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 1**

## **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

IJzerhydroxide sacharose complex Teva 20 mg/ml, oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie.

## **2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING**

Iedere milliliter oplossing bevat 20 mg ijzer als ijzer(III)-hydroxide sacharose complex.

Iedere 5 ml ampul bevat 100 mg ijzer als ijzer(III)-hydroxide sacharose complex.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie.

IJzerhydroxide sacharose complex Teva 20 mg/ml is een donkerbruine, niet transparante, waterige oplossing.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

IJzerhydroxide sacharose complex is geïndiceerd voor de parenterale behandeling van ijzerdeficiëntie in die gevallen, waarbij orale ijzerpreparaten onvoldoende zijn.

Het kan gaan om:

- Patiënten die orale ijzerpreparaten niet verdragen,
- Patiënten die orale ijzertherapie niet juist innemen,
- Aandoeningen waarbij het klinische noodzakelijk is om de ijzervoorraad snel met ijzer aan te vullen,
- Patiënten die orale ijzerpreparaten onvoldoende opnemen (bv als gevolg van actieve inflammatoire darmziekten).

De diagnose ijzerdeficiëntie moet gebaseerd zijn op geëigende laboratoriumtesten (bv. Serum ferritine, serum ijzer, transferrine verzadiging, hemoglobine, hematocriet, erythrocyten telling en hypochrome rode cellen of rode bloedcel indicatoren: MCV, MCH, MCHC).

### **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties, tijdens en na elke toediening van IJzerhydroxide sacharose complex Teva.

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 2**

IJzerhydroxide sacharose complex Teva 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 injectie met IJzerhydroxide sacharose complex Teva geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

Berekening van de vereiste dosering

De cumulatieve dosis IJzerhydroxide sacharose complex Teva moet voor elke patiënt afzonderlijk worden berekend en mag niet worden overschreden.

*Volwassenen en ouderen:*

De totale cumulatieve dosis ijzerhydroxide sacharose complex, overeenkomend met het totale ijzertekort (mg), wordt bepaald door het hemoglobinegehalte (Hb) en het lichaamsgewicht. De dosis en het doseringsschema voor ijzerhydroxide sacharose complex dient individueel bepaald te worden voor iedere patiënt, door het totale ijzertekort met de volgende Ganzoni-formule te berekenen:

Totaal ijzertekort [mg] = lichaamsgewicht [kg] x (streef Hb – huidig Hb) [g/l] x 0,24 \* + ijzervoorraad [mg]

Tot 35 kg lichaamsgewicht: streef Hb = 130 g/l (8,10 mmol/l) en ijzervoorraad = 15 mg/kg  
lichaamsgewicht.

Boven 35 kg lichaamsgewicht: streef Hb = 150 g/l (9,32 mmol/l) en ijzervoorraad = 500 mg

\* Factor 0,24 = 0,0034 x 0,07 x 1000 (ijzergehalte van hemoglobine 0,34 %; bloedvolume 7% van het lichaamsgewicht; factor 1000 = conversie van g naar mg)

De totale hoeveelheid ijzerhydroxide sacharose complex die nodig is, wordt bepaald hetzij door bovenstaande berekening hetzij door het volgen van onderstaande doseringstabel (gebaseerd op een streef Hb van 130 g/l bij een lichaamsgewicht van ≤ 35 kg en 150 g/l bij een lichaamsgewicht van > 35 kg):

| Lichaamsgewicht<br>[kg] | Totaal aantal toe te dienen ampullen ijzerhydroxide sacharose complex |                            |                            |                             |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
|                         | Hb 60 g/l<br>(3,72 mmol/l)                                            | Hb 75 g/l<br>(4,65 mmol/l) | Hb 90 g/l<br>(5,57 mmol/l) | Hb 105 g/l<br>(6,50 mmol/l) |
| 5                       | 1,5                                                                   | 1,5                        | 1,5                        | 1                           |
| 10                      | 3                                                                     | 3                          | 2,5                        | 2                           |
| 15                      | 5                                                                     | 4,5                        | 3,5                        | 3                           |
| 20                      | 6,5                                                                   | 5,5                        | 5                          | 4                           |
| 25                      | 8                                                                     | 7                          | 6                          | 5,5                         |
| 30                      | 9,5                                                                   | 8,5                        | 7,5                        | 6,5                         |
| 35                      | 12,5                                                                  | 11,5                       | 10                         | 9                           |
| 40                      | 13,5                                                                  | 12                         | 11                         | 9,5                         |
| 45                      | 15                                                                    | 13                         | 11,5                       | 10                          |
| 50                      | 16                                                                    | 14                         | 12                         | 10,5                        |

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 3**

|    |      |      |      |      |
|----|------|------|------|------|
| 55 | 17   | 15   | 13   | 11   |
| 60 | 18   | 16   | 13,5 | 11,5 |
| 65 | 19   | 16,5 | 14,5 | 12   |
| 70 | 20   | 17,5 | 15   | 12,5 |
| 75 | 21   | 18,5 | 16   | 13   |
| 80 | 22,5 | 19,5 | 16,5 | 13,5 |
| 85 | 23,5 | 20,5 | 17   | 14   |
| 90 | 24,5 | 21,5 | 18   | 14,5 |

Om het Hb (mM) om te zetten naar Hb (g/l) dient u de eerste met 16,1145 te vermenigvuldigen.

Indien de totaal benodigde dosis de maximale dagelijkse dosis overschrijdt, dan dient de toediening te worden gesplitst.

Wanneer na 1 tot 2 weken geen reactie op de hematologische parameters wordt waargenomen moet de oorspronkelijke diagnose worden heroverwogen.

Berekening van de dosering voor ijzersubstitutie bij bloedverlies en ter ondersteuning van autologe bloeddonatie

De benodigde dosis IJzerhydroxide sacharose complex Teva ter compensatie van het ijzertekort kan worden berekend met de volgende formules:

- *Indien de hoeveelheid bloedverlies bekend is:*

Toediening van 200 mg i.v. ijzer (= 2 ampullen ijzerhydroxide sacharose complex resulteert in een toename van hemoglobines welke overeenkomt met één eenheid bloed (= 400 ml met 150 g/l of 9,32 mmol/l Hb-concentratie)).

IJzer dat moet worden aangevuld [mg] = aantal eenheden bloedverlies x 200 mg of

Hoeveelheid benodigde ampullen ijzerhydroxide sacharose complex = aantal eenheden bloedverlies x 2.

- *Indien het Hb is verlaagd:*

Gebruik de voorgaande formule, in ogenschouw nemend dat de ijzervoorraad niet hoeft te worden hersteld.

IJzer dat moet worden aangevuld [mg] = lichaamsgewicht [kg] x 0,24 x (streef Hb – huidig Hb) [g/l].

*Voorbeeld:* lichaamsgewicht 60 kg, Hb tekort 10 g/l → hoeveelheid ijzer die moet worden aangevuld = 150 mg → 1,5 ampul ijzerhydroxide sacharose complex (7,5 ml) is nodig.

Voor de maximale, aanbevolen, eenmalige en wekelijkse dosis, zie “Normale dosering”.

Normale dosering

*Volwassenen en ouderen*

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 4**

De benodigde hoeveelheid ijzerhydroxide sacharose complex dient in enkelvoudige doses van 100 mg ijzer (1 ampul ijzerhydroxide sacharose complex) te worden toegediend, niet meer dan drie maal per week, afhankelijk van het Hb.

Wanneer de klinische toestand echter snelle ijzersuppletie van de ijzervoorraad in het lichaam vereist, kan het doseringsschema worden verhoogd naar 200 mg ijzer, niet meer dan drie maal per week. De maximum toegestane dosering per toediening is 200 mg ijzer (2 ampullen ijzerhydroxide sacharose complex), geïnjecteerd gedurende tenminste 10 minuten, of 0,35 ml ijzerhydroxide sacharose complex / kg lichaamsgewicht (= 7 mg ijzer / kg lichaamsgewicht), zonder daarbij de 5 ampullen / dag (500 mg ijzer) te overschrijden, verdund in 500 ml serum en toegediend via intraveneuze infusie gedurende tenminste 3,5 uur eenmaal per week.

Een hogere incidentie van ongewenste effecten (hypotensie in het bijzonder), die overigens ook ernstiger kunnen zijn, wordt gezien bij hogere doseringen. Om deze reden moeten de instructies in verband met toedieningsduur en verdunningen, in "Wijze van toediening" strikt worden gerespecteerd, zelfs indien de patiënt niet de maximaal aanvaardbare éénmalige dosis krijgt toegediend.

#### *Kinderen*

Er is een matige hoeveelheid gegevens bij kinderen in onderzoeksomstandigheden. Indien er een klinische noodzaak is, wordt aangeraden de volgende dosis niet te overschrijden: 0,15 ml IJzerhydroxide sacharose complex Teva (3 mg ijzer) per kg lichaamsgewicht één tot driemaal per week. Voor toedieningsduur en verdunningen, zie "Wijze van toediening".

#### *Bijzondere patiëntgroepen:*

Het is niet bekend in welke mate nier- of leverinsufficiëntie de farmacologische eigenschappen van ijzer(III)hydroxide sacharose complex kan beïnvloeden.

#### **Wijze van toediening**

IJzerhydroxide sacharose complex Teva mag uitsluitend intraveneus worden toegediend door een langzame intraveneuze injectie, via een intraveneus druppelinfuus of rechtstreeks in de veneuze lijn van het dialyseapparaat. Het IV druppelinfuus heeft echter de voorkeur, aangezien dit het risico op hypotensieve episoden en paraveneuze lekkage vermindert.

Voorzieningen voor hart-long reanimatie moeten aanwezig zijn wanneer ijzerhydroxide sacharose complex wordt toegediend, omdat allergische of anafylactische reacties en hypotensieve episoden kunnen optreden.

IJzerhydroxide sacharose complex is een sterk alkalische oplossing (pH 10,5 – 11,0) en **mag nooit subcutaan of intramusculair worden toegediend**; evenmin is het geschikt voor TDI (totale dosis infusie), waarbij de totale benodigde hoeveelheid ijzer, die overeenkomt met het ijzertekort, in één keer wordt toegediend.

Ampullen dienen vóór gebruik visueel te worden gecontroleerd op neerslag en beschadiging. Alleen ampullen zonder neerslag en met een homogene oplossing dienen te worden gebruikt. De verdunde oplossing moet bruin en helder zijn. Zie ook rubriek 6.3.

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 5**

*Intraveneus druppelinfuus:*

IJzerhydroxide sacharose complex Teva mag enkel worden verdund in steriele natriumchloride (NaCl) oplossing 0,9% m/V. De verdunning moet onmiddellijk vóór de infusie plaatsvinden en de oplossing moet als volgt worden toegediend:

| <b>Dosis IJzerhydroxide sacharose complex Teva (mg ijzer)</b> | <b>Dosis IJzerhydroxide accharose complex Teva (ml)</b> | <b>Maximaal verdunningsvolume steriele NaCl-oplossing 0,9% m/V</b> | <b>Minimale infusieduur</b> |
|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 100 mg                                                        | 5 ml                                                    | 100 ml                                                             | 15 minuten                  |
| 200 mg                                                        | 10 ml                                                   | 200 ml                                                             | 30 minuten                  |
| 300 mg                                                        | 15 ml                                                   | 300 ml                                                             | 1,5 uur                     |
| 400 mg                                                        | 20 ml                                                   | 400 ml                                                             | 2,5 uur                     |
| 500 mg                                                        | 25 ml                                                   | 500 ml                                                             | 3,5 uur                     |

*Intraveneuze injectie*

IJzerhydroxide sacharose complex kan in een langzame intraveneuze injectie worden toegediend met een snelheid van 1 ml onverdunde oplossing per minuut (dat is 5 minuten per ampul) en niet meer dan 2 ampullen ijzerhydroxide sacharose complex (200 mg ijzer) per injectie. Na intraveneuze injectie moet de arm van de patiënt worden gestrekt en hoger gelegd en dient tenminste 5 minuten druk op de injectieplaats te worden aangebracht om het risico op paraveneuze lekkage te verminderen.

*Injectie in de veneuze lijn van het dialyseapparaat*

IJzerhydroxide sacharose complex kan gedurende hemodialyse direct in de veneuze lijn van het extracorporele circuit worden toegediend met dezelfde snelheid als beschreven onder intraveneuze injectie.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof(fen) of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Bekende ernstige overgevoeligheid voor andere parenteraal toegediende ijzerproducten.
- Anemie, welke niet veroorzaakt is door ijzertekort
- IJzer-‘overload’ of stoornissen in het ijzerverbruik
- Patiënten met astma, eczeem of een andere atopische allergie in de anamnese, aangezien zij meer kans hebben op allergische reacties
- Zwangerschap, eerste trimester

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoelighedsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Overgevoelighedsreacties zijn

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 6**

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 (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

IJzerhydroxide sacharose complex 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 injectie met IJzerhydroxide sacharose complex Teva te worden geobserveerd 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/anafylactoïde reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1000 adrenalineoplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroiden moet indien nodig worden gegeven.

Parenteraal ijzer dient bij patiënten met leverfunctiestoornissen slechts te worden toegediend na zorgvuldige risk/benefit afweging. Parenterale ijzer toediening dient vermeden te worden bij patiënten met leverdysfunctie, in die gevallen waar ijzer-‘overload’ een versnellende factor is, in het bijzonder Porphyria Cutanea Tarda (PCT). Zorgvuldig bewaken van de ijzer status wordt aanbevolen om een ijzer-‘overload’ te voorkomen.

Parenteraal ijzer dient voorzichtig te worden gebruikt bij acute of chronische infectie. Het wordt aanbevolen toediening van ijzer sacharose te stoppen in patiënten met bacteriëmie. Bij patiënten met chronische infecties dient het voordeel tegen het nadeel te worden afgewogen, rekening houdend met onderdrukking van de erythropoïese.

Hypotensieve episoden kunnen optreden wanneer de injectie te snel wordt toegediend. Allergische reacties, soms met arthralgie, zijn vaker waargenomen bij overschrijding van de aanbevolen dosis.

Paraveneuze lekkage dient te worden vermeden, aangezien lekkage van ijzerhydroxide sacharose complex op de injectieplaats kan leiden tot pijn, inflammatie, weefselnecrose, steriel abces en bruinverkleuring van de huid. In geval van paraveneuze lekkage moet de injectie/infusie met IJzerhydroxide sacharose complex Teva onmiddellijk worden onderbroken.

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 7**

#### Hulpstoffen

##### *Natrium*

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Zoals geldt voor alle parenterale ijzerpreparaten, dient ijzerhydroxide sacharose complex niet gelijktijdig met orale ijzerpreparaten te worden toegediend, omdat de absorptie van oraal ijzer wordt verlaagd. Daarom mag een orale ijzerbehandeling pas worden gestart tenminste 5 dagen na de laatste ijzerhydroxide sacharose complex.

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

##### **Zwangerschap**

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van ijzersucrose bij zwangere vrouwen tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Een matige hoeveelheid gegevens (tussen 300 tot 1000 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van ijzersucrose bij zwangere vrouwen tijdens het tweede en het derde trimester van de zwangerschap toonden geen veiligheidsbezwaren voor de moeder of de pasgeborene. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte nadelige effecten op de zwangerschap of de ongeboren vrucht (zie rubriek 5.3). Toediening van ijzerhydroxide sacharose complex gedurende het eerste trimester van de zwangerschap is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Ijzerdeficiëntie of anemie, die zich voordoet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan worden behandeld met orale ijzersupplementen. Ijzerhydroxide sacharose complex Teva kan worden gegeven tijdens het tweede en derde trimester van de zwangerschap als het voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor zowel moeder als foetus (zie rubriek 4.4). 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**

Het is onwaarschijnlijk, gezien het molecuulgewicht van ijzersucrose, dat dit wordt uitgescheiden in moedermelk. Daarom worden geen effecten op de zuigeling verwacht. Daarnaast blijken ijzer waarden niet significant te veranderen, wanneer de moeder ijzersuppletie krijgt. In dierstudies bleek toediening van ijzersucrose aan zogende moeders geen nadelige gevolgen te hebben voor pups (zie rubriek 5.3). Ijzerhydroxide sacharose complex kan tijdens borstvoeding worden gebruikt.

##### **Vruchtbaarheid**

Er zijn geen effecten van behandeling met ijzersucrose waargenomen op de mannelijke en vrouwelijke vruchtbaarheid bij ratten (zie rubriek 5.3).

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 8**

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

Het is onwaarschijnlijk dat IJzerhydroxide sacharose complex Teva de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloedt.

Indien patiënten symptomen als duizeligheid, verwardheid of een licht gevoel in het hoofd ervaren na toediening van ijzerhydroxide sacharose complex, dienen zij geen auto te rijden of machines te bedienen totdat de symptomen over zijn.

#### **4.8 Bijwerkingen**

De meest gemelde bijwerking in klinisch trials met ijzerhydroxide sacharose complex was dysgeusie. Deze bijwerking trad op met een frequentie van 4,5 gebeurtenissen per 100 proefpersonen. De belangrijkste ernstige bijwerkingen die met ijzerhydroxide sacharose complex in verband werden gebracht, zijn overgevoeligheidsreacties die in klinisch trials met een frequentie van 0,25 gebeurtenissen per 100 proefpersonen voorkwamen.

De bijwerkingen die na toediening van ijzerhydroxide sacharose complex bij 4.064 proefpersonen in klinische trials werden gemeld evenals de bijwerkingen die na het in de handel brengen van het geneesmiddel werden gemeld, worden in de tabel hieronder weergegeven.

Bijwerkingen worden per orgaansysteem en in aflopende frequentie beschreven:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ ),

Vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),

Zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ),

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ ),

Niet bekend (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)<sup>1</sup>

##### Immuunsysteemaandoeningen

Soms: overgevoeligheid

Niet bekend: anafylactoïde reacties, angio-oedeem

##### Zenuwstelselaandoeningen

Vaak: voorbijgaande smaakstoornissen (in het bijzonder metaalsmaak)

Soms: hoofdpijn, duizeligheid, branderig gevoel, hypesthesie, paresthesie

Zelden: syncope, slaperigheid

Niet bekend: verminderd bewustzijn, verwarde toestand, bewustzijnsverlies, angst, tremor

##### Hart- en vaataandoeningen

Vaak: hypotensie, hypertensie,

Soms: overmatig blozen, flebitis

Zelden: palpitaties

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 9**

Niet bekend: Kounis-syndroom, bradycardie, tachycardie, tromboflebitis, circulatoire collaps

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Soms: dyspnoe

Niet bekend: bronchospasme

Nier- en urinewegaandoeningen

Zelden: chromaturie

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: misselijkheid

Soms: braken, abdominale pijn, diarree, constipatie

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: jeuk, urticaria, huiduitslag, exantheem, erytheem

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen

Soms: spierkrampen, spierspasmen, myalgie, artralgie, pijn in de ledematen, rugpijn

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak: reacties op de injectie-/infusieplaats<sup>2</sup>

Soms: koorts, koude rillingen, opvliegers, pijn, perifeer oedeem

Zelden: pijn op de borst, een beklemmend gevoel op de borst, vermoeidheid, asthenie, malaise, hyperhidrose

Niet bekend: influenza-achtige ziekte die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden, koud zweet, bleekheid

Onderzoeken

Soms: alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma glutamyltransferase verhoogd, serumferritine verhoogd

Zelden; bloed lactaatdehydrogenase verhoogd

<sup>1</sup>Spontane postmarketingmeldingen

<sup>2</sup>De meest gemelde reacties op de injectie-/infusieplaats zijn: pijn, extravasatie, irritatie, reactie, verkleuring, hematoom, pruritus

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, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **4.9 Overdosering**

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 10**

Overdosering kan leiden tot een acute ijzeroverbelasting die zich kan manifesteren als haemosiderosis. Een overdosering moet behandeld worden zoals de behandelende arts dit nodig acht, met een ijzerchelator of volgens de standaard medische praktijk.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: ijzerpreparaten, ijzer trivalent, parenterale preparaten.  
ATC-code: B03AC

#### Werkingsmechanisme

De polynucleaire ijzer(III)-hydroxide kernen zijn aan het oppervlak omringd door een groot aantal niet-covalent gebonden sacharose moleculen, hetgeen resulteert in een complex met een molecuulmassa van ongeveer 43 kD. Dit is voldoende groot om renale eliminatie te verhinderen. Het complex is stabiel en geeft onder fysiologische omstandigheden geen geïoniseerd ijzer af. De polynucleaire ijzerkern heeft een structuur die vergelijkbaar is met die van de kern van ferritine, een fysiologisch eiwit dat ijzer opslaat. Het complex is ontwikkeld om op een gecontroleerde manier ijzer te leveren dat bruikbaar is voor de eiwitten die ijzer in het lichaam transporteren (bijv. transferrine) en opslaan (bijv. ferritine). Toediening van IV ijzer sacharose leidt tot fysiologische veranderingen die gepaard gaan met opname van ijzer.

Na intraveneuze toediening wordt de polynucleaire ijzerkern van het complex voornamelijk opgenomen door het reticulo-endotheliaal systeem in de lever, de milt en het beenmerg. In een tweede fase wordt het ijzer gebruikt voor de synthese van Hb, myoglobine en andere ijzerbevattende enzymen of voornamelijk in de lever opgeslagen in de vorm van ferritine.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Nefrologie

##### *Dialyse-afhankelijke chronische nierziekte*

Onderzoek LU98001 was een prospectief, open-label onderzoek met één arm dat de werkzaamheid en veiligheid van ijzerhydroxide sacharose complex onderzocht bij hemodialysepatiënten met ferriprive anemie (Hb-concentratie >8 en <11,0 g/dl, transferrinesaturatie (TSAT) <20%, en serumferritine <300 µg/l) die behandeld werden met rHuEPO. In totaal namen 77 patiënten [44 (57%) mannen; gemiddelde leeftijd 62,5 (tussen 24-85 jaar)] aan het onderzoek deel. Zij kregen 100 mg ijzer in de vorm van ijzerhydroxide sacharose complex via de dialysekatheter toegediend in maximaal 10 sessies verspreid over 3 tot 4 weken. Er werd een gemiddelde totale dosis van 983,1 ± 105,63 mg ijzer in de vorm van ijzerhydroxide sacharose complex toegediend over een gemiddelde van 9,8 ± 1,06 dialysesessies. Bij 39/45 (87%; 95% BI 76,5; 96,9) van de evalueerbare patiënten werd een Hb >11 g/dl bereikt.

Vergelijkbare resultaten werden waargenomen bij de ITT-populatie: 60/77 (78%; 95% BI 68,5; 87,3). De maximale stijging van serumferritine van 83,6 ± 11,69 µg/l naar 360,3 ± 36,81 µg/l (n=41) werd gezien

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 11**

na voltooiing van de behandeling met ijzerhydroxide sacharose complex. De maximale stijging van TSAT van  $17,1 \pm 1,5\%$  naar  $27,6 \pm 2,7\%$  ( $n=41$ ) werd gezien tijdens het opvolgbezoek 5 weken na de behandeling.

*Niet-dialyse-afhankelijke chronische nierziekte*

Onderzoek 1VEN03027 was een open-label, gerandomiseerd onderzoek waarin ijzerhydroxide sacharose complex vergeleken werd met oraal ijzersulfaat bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie en ferriprive anemie ( $Hb \leq 11,0$  g/dl, serumferritine  $\leq 300$  µg/l, en TSAT  $\leq 25\%$ ) die al dan niet behandeld werden met rHuEPO. De patiënten werden ofwel naar 1000 mg ijzer in de vorm van ijzerhydroxide sacharose complex (infusie van 500 mg gedurende 3,5 tot 4 uur op Dag 0 en Dag 14, of injecties van 200 mg toegediend gedurende 2 tot 5 minuten op 5 verschillende tijdstippen vanaf Dag 0 tot Dag 14) ofwel naar oraal ijzersulfaat 325 mg (65 mg ijzer), 3 keer per dag gedurende 56 dagen gerandomiseerd. In totaal werden in elke behandelingsgroep 91 patiënten opgenomen. Een statistisch significant groter aantal patiënten in de ijzerhydroxide sacharose complexgroep (35/79; 44,3%) vertoonde tijdens het onderzoek ( $p=0,0344$ ) een Hb-stijging  $\geq 1,0$  g/dl ten opzichte van de groep die oraal ijzer kreeg (23/82; 28,0%). Bij de patiënten die met ijzerhydroxide sacharose complex werden behandeld (31/79; 39,2%) werd vaker een klinische respons (gedefinieerd als een Hb-stijging  $\geq 1,0$  g/dl en een serumferritinstijging  $\geq 160$  µg/l) waargenomen dan bij de patiënten die met oraal ijzer werden behandeld (1/82; 1,2%);  $p<0,0001$ .

Gastro-enterologie

Een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek vergeleek ijzerhydroxide sacharose complex met oraal ijzer bij 91 patiënten met inflammatoire darmziekten en anemie ( $Hb < 11,5$  g/dl). De patiënten werden ofwel naar 200 mg orale ijzersulfaattabletten tweemaal daags ( $n=46$ ) ofwel naar ijzerhydroxide sacharose complex ( $n=45$ ) als eenmalige intraveneuze dosis van 200 mg ijzer eenmaal per week of om de twee weken gedurende 20 weken gerandomiseerd. In de ijzerhydroxide sacharose complexgroep voltooiden 43 patiënten het onderzoek, vergeleken met 35 patiënten in de groep met oraal ijzer ( $p=0,0009$ ). Op het einde van de behandeling vertoonde 66% van de patiënten in de ijzerhydroxide sacharose complexgroep een Hb-stijging  $\geq 2,0$  g/dl vergeleken met 47% in de groep met oraal ijzer ( $p=0,07$ ). In de groep die oraal ijzer kreeg, had 41% van de patiënten anemie op het einde van het onderzoek, vergeleken met 16% in de ijzerhydroxide sacharose complexgroep ( $p=0,007$ ). In de ijzerhydroxide sacharose complexgroep bereikte 42 procent van de patiënten het referentie-Hb (15 g/dl voor mannen en 13 g/dl voor vrouwen) in vergelijking met 22% in de groep die oraal ijzer kreeg ( $p=0,04$ ).

Na de bevalling

Een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij 43 vrouwen met ferriprive anemie na de bevalling ( $Hb < 9$  g/dl en serumferritine  $< 15$  µg/l 24-48 uur na de bevalling) vergeleek 2 x 200 mg ijzer in de vorm van ijzerhydroxide sacharose complex toegediend op Dag 2 en Dag 4 ( $n=22$ ) met 200 mg oraal ijzer in de vorm van ijzersulfaat toegediend tweemaal daags gedurende 6 weken ( $n=21$ ). In de ijzerhydroxide sacharose complexgroep werden significant hogere Hb-concentraties waargenomen in vergelijking met de groep die oraal ijzer kreeg op Dag 5 en Dag 14 ( $p < 0,01$ ). De gemiddelde stijging van de Hb-concentratie vanaf baseline op Dag 5 bedroeg 2,5 g/dl in de ijzerhydroxide sacharose

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 12**

complexgroep en 0,7 g/dl in de groep die oraal ijzer kreeg. Tegen Dag 40 was er geen significant verschil in Hb-concentratie tussen de behandelingsgroepen. Er was wel een significante stijging van het serumferritine in de ijzerhydroxide sacharose complexgroep tegen Dag 5 en het serumferritine bleef significant hoger in de ijzerhydroxide sacharose complexgroep vergeleken met de groep die oraal ijzer kreeg en dit gedurende het hele verloop van het onderzoek ( $p < 0,01$  op Dag 5 en Dag 14 en  $p < 0,05$  op Dag 40).

## **5.2 Farmacokinetische gegevens**

### Distributie

Bij 6 patiënten met anemie en chronisch nierfalen werd de ferrokinetiek van ijzersucrose, gelabeld met  $^{59}\text{Fe}$  en  $^{52}\text{Fe}$ , bepaald. In de eerste 6-8 uur werd  $^{52}\text{Fe}$  opgenomen door de lever, de milt en het beenmerg. De radioactieve opname door de macrofaag-rijke milt wordt als representatief beschouwd voor de reticulo-endotheliale ijzeropname.

Na intraveneuze injectie van een eenmalige dosis van 100 mg ijzer in de vorm van ijzersucrose bij gezonde vrijwilligers werden maximale totale ijzerconcentraties in serum, met een gemiddelde concentratie van 538  $\mu\text{mol/l}$ , 10 minuten na de injectie bereikt. Het verdelingsvolume van het centrale compartiment kwam overeen met het plasma volume (ongeveer 3 liter). Het totale verdelingsvolume was circa 8 liter.

### Biotransformatie

Na injectie wordt het ijzercomplex gedissocieerd in sucrose en ijzer door het reticulo-endotheliale systeem van de lever, de milt en het beenmerg. Vier weken na toediening lag het ijzerverbruik van de rode bloedcellen tussen 59 en 97%.

Bij 5 patiënten met anemie en chronisch nierfalen werd de ferrokinetiek van IV ijzer sacharose, gelabeld met  $^{59}\text{Fe}$  en  $^{52}\text{Fe}$ , bepaald. Plasma klaring van  $^{52}\text{Fe}$  lag tussen 60 en 100 minuten.  $^{52}\text{Fe}$  werd gedistribueerd naar lever, milt en beenmerg. Twee weken na toediening lag de maximale benutting van  $^{59}\text{Fe}$  in rode bloedcellen tussen 62 en 97%.

### Eliminatie

Het geïnjecteerde ijzer wordt snel uit het plasma geklaard, de terminale halfwaardetijd is ongeveer 6 uur. Het 'steady-state'-verdelingsvolume bedraagt circa 8 l, hetgeen een geringe distributie van ijzer in het lichaamswater aangeeft. Door de lagere stabiliteit van ijzer sacharose vergeleken met transferrine wordt een competitieve uitwisseling van ijzer naar transferrine waargenomen. Dit resulteert in een ijzertransport van circa 31 mg ijzer/ 24 uur.

De renale eliminatie van ijzer in de eerste 4 uur na injectie, komt overeen met minder dan 5% van de totale lichaamsklaring. Na 24 uur zijn de serum-ijzerspiegels gedaald tot het niveau van vóór de toediening en is ongeveer 75% van de sacharosedosis uitgescheiden.

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

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 13**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Natriumhydroxide (E 524), water voor injecties

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

IJzerhydroxide sacharose complex Teva 20 mg/ml mag uitsluitend worden gemengd met 0,9% natriumchloride oplossing. Er dienen géén andere intraveneuze vloeistoffen of therapeutische middelen te worden gebruikt of toegevoegd, aangezien de kans bestaat op neerslag en/of interactie.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar

#### Houdbaarheid na eerste opening van de container

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

#### Houdbaarheid na verdunnen met 0,9% natriumchloride

De verdunde vloeistof is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur in de koelkast (2-8°C). Vanuit microbiologisch standpunt echter dient het product direct na verdunnen te worden gebruikt, tenzij de wijze van openen en verdunnen microbiologische contaminatie uitsluit. In dit laatste geval is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en -conditie. Normaliter is de termijn in dit laatste geval niet langer dan 24 uur bij 2-8°C, tenzij openen en verdunnen heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

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

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

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

5 ml Type I kleurloze glazen ampul.

IJzerhydroxide sacharose complex Teva 20 mg/ml wordt geleverd in verpakkingen met 5 ampullen per doosje

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

**IJZERHYDROXIDE SACHAROSE COMPLEX TEVA 20 MG/ML**  
**oplossing voor injectie/concentraat voor oplossing voor infusie**

**MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS**

**Datum : 21 december 2023**

**1.3.1 : Samenvatting van de productkenmerken**

**Bladzijde : 14**

Bereidingsinstructie van de verdunning voor het intraveneus druppelinfuus:

Iedere 5 ml ampul ijzerhydroxide sacharose complex (100 mg ijzer) dient te worden verdund in 100 ml 0,9 % zoutinfuus, direct voor infusie (dwz 2 ampullen in 200 ml, etc. tot maximaal 5 ampullen in 500 ml zoutinfuus).

Lagere ijzerhydroxide sacharose complex concentraties zijn niet toegestaan, vanwege stabiliteitsproblemen.

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederland

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

RVG 33727

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2009

Datum van laatste verlenging: 18 februari 2014

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.6 t/m 5.3: 2 januari 2024

1223.13v.FN