Injectafer

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml oplossing bevat 50 mg ijzer als ijzer(III)carboxymaltose (ferric 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 1000 mg ijzer als ijzer(III)carboxymaltose.

Eén ml oplossing 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

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Injectafer is geïndiceerd voor de behandeling van ijzerdeficiëntie als orale ijzerpreparaten geen effect hebben of niet gebruikt mogen worden. De diagnose ijzertekort moet zijn gebaseerd op laboratoriumtests.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Injectafer mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. De patiënt dient ten minste gedurende 30 minuten na

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

Dosering

Voor de dosering van Injectafer wordt een stapsgewijze aanpak gevolgd: [1] bepaling van de individuele ijzerbehoefte, [2] berekening en toediening van de ijzerdosis of -doses en [3] bepalingen na ijzerrepletie. Deze stappen zijn hieronder beschreven:

Stap 1: Bepaling van de ijzerbehoefte
De individuele ijzerbehoefte voor repletie met Injectafer wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt en de hemoglobinespiegel (Hb). Raadpleeg Tabel 1 voor het bepalen van de 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 tot <14	6,2 tot <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 Injectafer worden toegediend. Daarbij dient rekening te worden gehouden met het volgende:

Een enkele toediening Injectafer mag niet hoger zijn dan:
• 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (voor toediening via intraveneuze injectie) of 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (voor toediening via intraveneuze infusie)
• 1.000 mg ijzer (20 ml Injectafer)

De maximaal aanbevolen cumulatieve dosis Injectafer is 1.000 mg ijzer (20 ml Injectafer) per week.

Stap 3: Bepalingen na ijzerrepletie
Herbeoordeling dient door de arts te worden uitgevoerd op basis van de conditie van de individuele patiënt. De Hb-spiegel moet niet eerder dan 4 weken na de laatste toediening van Injectafer opnieuw worden beoordeeld, zodat er voldoende tijd is voor erytropoëse 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 injectiedosis 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 Injectafer bij kinderen is niet bestudeerd en daarom wordt het afgeraden bij kinderen jonger dan 14 jaar.

Toedieningswijze
Injectafer mag uitsluitend intraveneus worden toegediend:
• via injectie of
• via infusie of
• tijdens een hemodialysesessie onverdund direct in de veneuze tak van het dialyseapparaat.

Injectafer mag niet subcutaan of intramusculair worden toegediend.

Intraveneuze injectie
Injectafer kan via intraveneuze injectie onverdund worden toegediend. De maximale enkele dosis is 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.000 mg ijzer. De toedieningssnelheden zijn weergegeven in Tabel 2:

Tabel 2: Toedieningssnelheden voor intraveneuze injectie van Injectafer

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

Intraveneuze infusie
Injectafer kan worden toegediend via intraveneuze infusie. In dat geval moet het worden verdund. De maximale enkele dosis is 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.000 mg ijzer.

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

N.B.: om redenen van stabiliteit mag Injectafer niet worden verdund tot concentraties van minder dan 2 mg ijzer/ml (het volume van de ijzer(III)carboxymaltose-oplossing is daarbij niet inbegrepen).

Tabel 3: Verdunningsschema van Injectafer voor intraveneuze infusie

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

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Overgevoeligheidsreacties
Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Overgevoeligheidsreacties zijn eveneens gemeld na eerdere toedieningen van parenterale ijzercomplexen waarbij toen geen bijwerkingen optraden.

Het risico is hoger voor patiënten met bekende allergieën, met inbegrip van geneesmiddelallergieën, alsmede voor patiënten met een voorgeschiedenis van ernstige astma, eczeem of andere atopische allergie.
Er bestaat eveneens een verhoogd risico op overgevoeligheidsreacties op parenterale ijzercomplexen bij patiënten met immuun- of inflammatoire aandoeningen (bijvoorbeeld systemische lupus erythematosus, reumatoïde artritis).

Injectafer mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Elke patiënt dient ten minste 30 minuten na elke toediening van Injectafer geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen. Wanneer er overgevoeligheidsreacties of intolerantieverschijnselen optreden tijdens het toedienen, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Cardiorespiratoire reanimatiefaciliteiten en apparatuur voor het behandelen van acute anafylactische/anafylactoïde reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1.000 adrenalineoplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroïden moet indien nodig worden gegeven.

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

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

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

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

Hulpstoffen
Eén ml onverdunde Injectafer bevat maximaal 5,5 mg (0,24 mmol) natrium. Bij patiënten met een gecontroleerd natriumdieet dient hiermee rekening gehouden te worden.

Pediatrische patiënten
Het gebruik van Injectafer 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 een orale ijzertherapie, indien nodig, pas gestart te worden ten minste 5 dagen na de laatste injectie met Injectafer.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

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

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

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

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

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

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

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

4.8 Bijwerkingen

Tabel 4 toont de bijwerkingen (ADRs), gemeld tijdens klinische studies waarbij 7.391 proefpersonen Injectafer kregen toegediend, alsook degene die gemeld werden uit postmarketing ervaringen (zie voetnoten bij tabel voor details).

De meest gemelde bijwerking is misselijkheid (doet zich bij 2,9% 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. Bij klinische proeven werden de minimale fosforwaarden in het serum waarden behaald na ca. 2 weken en 4 tot 12 weken na de Injectafer-behandeling waren de waarden teruggekeerd naar de grondwaarden. De meest ernstige reactie bestaat uit anafylactoïde reacties (zelden).

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

Systeem/ orgaanklasse	**Vaak (>1/100 tot <1/10)**	**Soms (>1/1.000 tot <1/100)**	**Zelden (>1/10.000 tot <1/1.000)**
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoelig-heid	Anafylactoïde reacties
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypofosfatemie		
Zenuwstelsel-aandoeningen	Hoofdpijn, duizeligheid	Paresthesie, dysgeusie	Bewustzijnsverlies(1)
Psychische stoornissen			Angstigheid(2)
Hartaandoeningen		Tachycardie	
Bloedvat-aandoeningen	Roodheid van het gezicht, hypertensie	Hypotensie	Flebitis, syncope(2), presyncope(2)
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen		Dyspneu	Bronchospasme(2)
Maagdarmstelsel-aandoeningen	Misselijkheid	Braken, dyspepsie, buikpijn, constipatie, diarree	Winderigheid
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Jeuk, urticaria, erythema, uitslag(3)	Angio-oedeem(2), bleekheid(2) en gezichtsoedeem(1)
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Myalgie, rugpijn, gewrichtspijn, pijn in ledematen, spierkrampen	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Reacties op de injectie-/infusieplaats(4)	Pyrexie, vermoeidheid, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, rillingen	Malaise, influenza-achtige verschijnselen(2)
Onderzoeken		Stijging in alanine-aminotransferase, Stijging in aspartaatamino-transferase, stijging in gamma-glutamyltrans-ferase, stijging in lactaatdehydro-genase in het bloed, stijging in bloed alkalischefos-fatase	

1. ADRs enkel gemeld bij postmarketing.
2. ADRs gemeld bij postmarketing die ook tijdens de klinische tests werden geconstateerd.
3. Omvat de volgende voorkeurstermen: uitslag (de frequentie van individuele bijwerkingen is vastgesteld op soms) en erythemateuze uitslag, veralgemeniseerd, maculeus, maculopapullair, jeukend (de frequenties van alle individuele bijwerkingen zijn vastgesteld op zelden).
4. Omvat de volgende voorkeurstermen: pijn op injectie-/infusieplaats, blauwe plekken, verkleuring, extravasatie, irritatie, reactie, (de frequenties van alle individuele bijwerkingen zijn vastgesteld op soms) en paresthesie (de frequentie van de individuele bijwerking is vastgesteld op zelden).
N.B.: ADR = Adverse drug reaction (bijwerking)

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
Afdeling Vigilantie
EUROSTATION II
Victor Hortaplein, 40/ 40
B-1060 Brussel
Website: www.fagg.be
e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Luxemburg
Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments
Villa Louvigny – Allée Marconi
L-2120 Luxembourg
Site internet: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html

4.9 Overdosering

Toediening van Injectafer in grotere hoeveelheden dan nodig voor het corrigeren van het ijzertekort ten tijde van toediening kan leiden tot ijzeraccumulatie op opslaglocaties hetgeen uiteindelijk kan leiden tot hemosiderose. Het controleren van ijzerparameters zoals serumferritine en transferrinesaturatie kan helpen bij het herkennen van ijzeraccumulatie. Wanneer ijzeraccumulatie optreedt, behandel dan volgens de standaard medische procedure, en overweeg het gebruik van een ijzerchelator.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Injectafer-oplossing voor injectie/infusie is een colloïdale oplossing van het ijzercomplex ijzer 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 ^{59}Fe van radio-gelabelde Injectafer varieert van 91% tot 99% voor proefpersonen met ijzerdeficiëntie (ID) en van 61% tot 84% voor proefpersonen met renale anemie na 24 dagen.
Injectafer-behandelingen van patiënten met ijzerdeficiëntie anemie resulteren in een verhoging van reticulocyten en een normaal serum ferritineniveau.

Klinische efficiëntie en veiligheid

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

Cardiologie

Chronisch hartfalen
Het CONFIRM-HF-onderzoek was een dubbelblind, gerandomiseerd onderzoek met 2 armen waarin Injectafer (n=150) werd vergeleken met placebo (n=151) bij proefpersonen met chronisch hartfalen (CHF) en ijzertekort gedurende een behandelingsperiode van 52 weken. Op dag 1 en in week 6 (correctiefase) kregen de proefpersonen Injectafer in een dosis conform een vereenvoudigd doseringsschema op basis van Hb bij de nulmeting en het lichaamsgewicht bij screening (zie rubriek 4.2), placebo of geen dosis. In week 12, 24 en 36 (onderhoudsfase) kregen de proefpersonen Injectafer (500 mg ijzer) of placebo indien het serumferritine <100 ng/ml was of 100–299 ng/ml met TSAT <20%, of geen dosis. Het behandelingsvoordeel van Injectafer ten opzichte van placebo werd aangetoond aan de hand van het primaire werkzaamheidseindpunt, de verandering in de 6- minuten looptest (6MWT) vanaf baseline tot week 24 (p=0,002). Dit effect hield het gehele onderzoek aan tot week 52 (p<0,001).

Nefrologie

Hemodialyse-afhankelijke chronische nierziekte
Studie VIT-IV-CL-015 was een open label, gerandomiseerde parallelle groepstudie die Injectafer (n=97) vergeleek met ijzersucrose (n=86) bij proefpersonen met ijzerdeficiëntie anemie die hemodialyse ondergaan. De proefpersonen kregen 2 à 3 keer per week Injectafer of ijzersucrose in enkele doses van 200 mg ijzer direct toegediend in de dialysator tot de individueel berekende cumulatieve ijzerdosis bereikt was (cumulatieve dosis ijzer in de vorm van Injectafer: 1.700 mg). Het primaire eindpunt was het percentage proefpersonen met een verhoging in Hb van ≥1,0 g/dl na 4 weken. Na 4 weken reageerde 44,1% op de behandeling met Injectafer (nl. een Hb-toename van ≥1.0 g/dl) vergeleken met 35,3% ijzersucrose (p=0,2254).

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

Gastro-enterologie

Inflammatoire darmziekten
Studie VIT-IV-CL-008 was een gerandomiseerde, open label studie naar de efficiëntie van Injectafer vs. oraal ijzersulfaat om ID anemie te verminderen bij proefpersonen met inflammatoire darmziekten (IDZ). De proefpersonen kregen of Injectafer (n=111) in enkele doses tot 1.000 mg ijzer eens per week tot de individueel berekende ijzerdosis bereikt werd (volgens de Ganzoni-formule) (gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1.490 mg), of 100 mg ijzer BID als ijzersulfaat (n=49) gedurende 12 weken. De proefpersonen die Injectafer kregen toegediend, toonden een gemiddelde Hb-toename van de start tot week 12 van 3,83 g/dl – een toename die niet minder was dan na 12 weken twee maal daagse therapie met ijzersulfaat (3,75 g/dl, p=0,8016).
Studie FER-IBD-07-COR was een gerandomiseerde, open label studie ter vergelijking van de efficiëntie van Injectafer vs. ijzersucrose bij proefpersonen met een remitterende of milde IDZ. De toediening van Injectafer werd gebaseerd op een eenvoudige doseringstabel, gebaseerd op Hb en lichaamsgewicht (zie sectie 4.2) in enkele doses tot 1.000 mg ijzer, terwijl de toediening van ijzersucrose werd gebaseerd op individueel berekende ijzerdoses (volgens de Ganzoni-formule) met doses van 200 mg ijzer tot de cumulatieve ijzerdosis bereikt werd. Proefpersonen werden opgevolgd gedurende 12 weken. 65,8% van de proefpersonen die Injectafer ontvingen (n=240; gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1.414 mg) vs. 53,6% van de personen die ijzersucrose kregen (n=235; gemiddelde cumulatieve dosis 1.207 mg; p=0,004), hadden gereageerd tegen week 12 (Hb-toename ≥2 g/dl). 83,8% van de proefpersonen die Injectafer ontvingen vs. 75,9% van de proefpersonen die ijzersucrose kregen, hadden een Hb-toename van ≥2 g/dl behaald of hadden een Hb binnen de normale grenzen in week 12 (p=0,019).

Gezondheid van de vrouw

Postpartum
Studie VIT-IV-CL-009 was een gerandomiseerde, open label niet-minderwaardigheid studie ter vergelijking van de efficiëntie van Injectafer (n=227) vs. ijzersulfaat (n=117) bij vrouwen die aan postpartum anemie lijden. De proefpersonen kregen Injectafer in enkele doses tot 1000 mg ijzer tot de individueel berekende ijzerdosis bereikt werd (volgens de Ganzoni-formule) of 100 mg ijzer als oraal ijzersulfaat BID gedurende 12 weken. Proefpersonen werden opgevolgd gedurende 12 weken. De gemiddelde Hb-toename van begin tot week 12 was 3,37 g/dl in de Injectafer-groep (n=179; gemiddelde cumulatieve ijzerdosis: 1.347 mg) vs. 3,29 g/dl in de ijzersulfaat-groep (n=89), zonder enige minderwaardigheid tussen de behandelingen.

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

Er zijn beperkte veiligheidsgegevens bij zwangere vrouwen beschikbaar uit het FER-ASAP-2009-01-onderzoek, een gerandomiseerd open-labelonderzoek waarin Ferinject (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 Ferinject 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 Ferinject en de vrouwen die werden behandeld met oraal ijzer (11,4% Ferinject-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 uitsluitsel over een optimale tijd voor herhaling van de ferritinetest. Het opnieuw beoordelen van de ferritineconcentratie eerder dan 4 weken na de substitutietherapie lijkt echter voorbarig. Het wordt dan ook aanbevolen dat de ferritineconcentratie opnieuw door de arts wordt beoordeeld op basis van de conditie van de individuele patiënt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Positronemissietomografie toonde aan dat ^{59}Fe en ^{52}Fe van Injectafer snel uit het bloed werd geëlimineerd, werd overgebracht naar het beenmerg en in de lever en milt werd afgezet.

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

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.
De compatibiliteit met andere verpakkingsmiddelen dan polyethyleen en glas is niet bekend.

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

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

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking om tegen licht te beschermen. Niet bewaren boven 30 °C. Niet in de vriezer bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Injectafer wordt geleverd in een injectieflacon (type I glas) met een stop (bromobutyl rubber) en een aluminium kapje. Een flacon bevat:
- 2 ml oplossing die 100 mg ijzer bevat. Beschikbaar in verpakkingsgrootten van 1, 2, en 5 injectieflacons
- 10 ml oplossing die 500 mg ijzer bevat. Beschikbaar in verpakkingsgrootten van 1, 2, en 5 injectieflacons
- 20 ml oplossing die 1000 mg ijzer bevat. Beschikbaar in een verpakkingsgrootte van 1 injectieflacon.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

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

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

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

Vifor France
100-101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankrijk
Tel. +33 (0)1 41 06 58 90
Fax +33 (0)1 41 06 58 99

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

België: Injectafer 2 ml : BE371393
Injectafer 10 ml : BE371402
Injectafer 20 ml : BE452711
Luxemburg: 1308/10110018

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

België: 11.06.2010 / 18.07.2012
Luxemburg: 15.11.2010 / 18.07.2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: Maart 2017