

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Injectafer 50 mg de fer/mL dispersion injectable/pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un mL de dispersion contient un volume de carboxymaltose ferrique équivalent à 50 mg de fer.

Chaque flacon de 2 mL contient un volume de carboxymaltose ferrique équivalent à 100 mg de fer.

Chaque flacon de 10 mL contient un volume de carboxymaltose ferrique équivalent à 500 mg de fer.

Chaque flacon de 20 mL contient un volume de carboxymaltose ferrique équivalent à 1 000 mg de fer.

Excipient(s) à effet notoire

Un mL de dispersion contient jusqu'à 5,5 mg (0,24 mmol) de sodium, voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Dispersion injectable/pour perfusion. Solution aqueuse, non transparente, de couleur brun foncé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Injectafer est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque (voir rubrique 5.1) :

- les préparations orales de fer ne sont pas efficaces.
- les préparations orales de fer ne peuvent pas être utilisées.
- il existe un besoin clinique d'administrer du fer rapidement.

Le diagnostic de carence martiale doit reposer sur des examens biologiques appropriés.

4.2 Posologie et mode d'administration

Surveiller attentivement les patients afin de détecter tout signe et symptôme de réactions d'hypersensibilité pendant et après chaque administration d'Injectafer.

Injectafer doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration d'Injectafer (voir rubrique 4.4).

Posologie

La posologie d'Injectafer est déterminée en plusieurs étapes:

- [1] détermination des besoins individuels en fer,
- [2] calcul de la ou des doses de fer à administrer
- [3] examens de contrôle après la supplémentation en fer.

Ces étapes sont décrites ci-dessous:

Etape 1 : Détermination des besoins en fer

Les besoins individuels en fer à compléter avec Injectafer sont déterminés à partir du poids corporel et du taux d'hémoglobine (Hb) du patient. Se reporter au Tableau 1 pour déterminer les besoins totaux en fer. 2 doses peuvent être nécessaires pour combler les besoins totaux en fer, voir l'étape 2 pour les doses individuelles maximales de fer.

La carence martiale doit être confirmée par des examens biologiques, comme indiqué à la rubrique 4.1.

Tableau 1 : Détermination des besoins totaux en fer

Hb		Poids corporel du patient		
g/dl	mmol/l	inférieur à 35 kg	de 35 kg à < 70 kg	70 kg et plus
< 10	< 6,2	30 mg/kg de poids corporel	1 500 mg	2 000 mg
de 10 à < 14	de 6,2 à < 8,7	15 mg/kg de poids corporel	1 000 mg	1 500 mg
≥ 14	≥ 8,7	15 mg/kg de poids corporel	500 mg	500 mg

Etape 2 : Calcul de la ou des doses individuelles maximales de fer à administrer

La ou les doses appropriées d'Injectafer, basées sur les besoins totaux en fer déterminés, doivent être administrées en tenant compte des points suivants :

Adultes et adolescents âgés de 14 ans et plus

Une administration unique d'Injectafer ne doit pas dépasser :

- 15 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par injection intraveineuse) ou 20 mg de fer/kg de poids corporel (pour l'administration par perfusion intraveineuse),
- 1 000 mg de fer (20 mL d'Injectafer).

La dose cumulée maximale recommandée d'Injectafer est de 1 000 mg de fer (20 mL d'Injectafer) par semaine. Si les besoins totaux en fer sont plus élevés, l'administration d'une dose supplémentaire doit être espacée d'au moins 7 jours de la première dose.

Enfants et adolescents âgés de 1 à 13 ans

Une administration unique d'Injectafer ne doit pas dépasser :

- 15 mg de fer/kg de poids corporel,
- 750 mg de fer (15 mL d'Injectafer).

La dose cumulée maximale recommandée d'Injectafer est de 750 mg de fer (15 mL d'Injectafer) par semaine. Si les besoins totaux en fer sont plus élevés, l'administration d'une dose supplémentaire doit être espacée d'au moins 7 jours de la première dose.

Etape 3 : Examens de contrôle après la supplémentation en fer

Le clinicien doit procéder à la réévaluation en fonction de l'état du patient individuel. Le taux d'Hb doit être réévalué au moins 4 semaines après la dernière administration d'Injectafer afin de laisser le temps nécessaire à l'érythropoïèse et à l'utilisation du fer. Si le patient nécessite une nouvelle supplémentation en fer, les besoins en fer doivent être recalculés (voir étape 1).

Enfants âgés de moins d'un an

L'efficacité et la sécurité d'Injectafer n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de moins d'un an. L'utilisation d'Injectafer n'est donc pas recommandée chez les enfants de cette tranche d'âge.

Patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés

Chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus, la dose quotidienne unique maximale de 200 mg de fer ne doit pas être dépassée chez les patients insuffisants rénaux chroniques hémodialysés (voir aussi rubrique 4.4).

L'efficacité et la sécurité d'Injectafer n'ont pas été étudiées chez les enfants âgés de 1 à 13 ans insuffisants rénaux chroniques nécessitant une hémodialyse. L'utilisation d'Injectafer n'est donc pas recommandée chez les enfants âgés de 1 à 13 ans insuffisants rénaux chroniques nécessitant une hémodialyse.

Mode d'administration

Injectafer doit être exclusivement administré par voie intraveineuse :

- par injection, ou
- par perfusion, ou
- directement non dilué dans la ligne veineuse du dialyseur pendant une séance d'hémodialyse.

Injectafer ne doit pas être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

Injection intraveineuse

Injectafer peut être administré en injection intraveineuse, sans dilution préalable. Chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel et ne doit pas dépasser 1 000 mg de fer. Chez les enfants âgés de 1 à 13 ans, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel, mais ne doit pas dépasser 750 mg de fer. Les vitesses d'administration sont présentées dans le Tableau 2 :

Tableau 2 : Vitesses d'administration d'Injectafer par injection intraveineuse

Volume d'Injectafer requis	Dose de fer équivalente	Vitesse d'administration / Durée minimale d'administration
2 à 4 mL	100 à 200 mg	Pas de durée minimale prescrite
> 4 à 10 mL	> 200 à 500 mg	100 mg de fer/min
> 10 à 20 mL	> 500 à 1 000 mg	15 minutes

Perfusion intraveineuse

Injectafer peut être administré par perfusion intraveineuse. Il doit dans ce cas être dilué. Chez les adultes et les adolescents âgés de 14 ans et plus, la dose unique maximale est de 20 mg de fer/kg de poids corporel et ne doit pas dépasser 1 000 mg de fer. Chez les enfants âgés de 1 à 13 ans, la dose unique maximale est de 15 mg de fer/kg de poids corporel, mais ne doit pas dépasser 750 mg de fer.

Lors de la perfusion intraveineuse, Injectafer doit exclusivement être dilué dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V, comme indiqué au Tableau 3. Remarque : pour des raisons de stabilité, Injectafer ne doit pas être dilué à des concentrations inférieures à 2 mg de fer/mL (sans compter le volume de dispersion de carboxymaltose ferrique). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

Tableau 3 : Schéma de dilution d'Injectafer pour perfusion intraveineuse

Volume d'Injectafer requis	Dose de fer équivalente	Quantité maximale de solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V	Durée minimum d'administration
2 à 4 mL	100 à 200 mg	50 mL	–
> 4 à 10 mL	> 200 à 500 mg	100 mL	6 minutes
> 10 à 20 mL	> 500 à 1000 mg	250 mL	15 minutes

4.3 Contre-indications

L'utilisation d'Injectafer est contre-indiquée dans les cas de :

- Hypersensibilité à la substance active, à Injectafer ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypersensibilité grave connue à tout autre fer administré par voie parentérale
- Anémie non liée à une carence martiale, comme une autre anémie microcytaire
- Signe de surcharge martiale ou troubles d'utilisation du fer.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactions d'hypersensibilité

Les préparations à base de fer par voie parentérale peuvent provoquer des réactions d'hypersensibilité, y compris des réactions anaphylactiques graves et potentiellement fatales. Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées également chez des patients qui avaient reçu plusieurs administrations de fer par voie parentérale auparavant, sans effet indésirable. Des réactions d'hypersensibilité ayant progressé vers un syndrome de Kounis (artériospasme coronaire allergique aigu qui peut donner lieu à un infarctus du myocarde, voir rubrique 4.8) ont été rapportées.

Ce risque est plus élevé chez les patients présentant des allergies connues, y compris des allergies médicamenteuses, des antécédents d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergie (terrain atopique) sévères.

Le risque de réactions d'hypersensibilité aux complexes de fers administrés par voie parentérale est également accru chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires (p. ex. lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde).

Injectafer doit être administré uniquement lorsque du personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques est immédiatement disponible, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation. Le patient doit être surveillé afin de détecter l'apparition de tout effet indésirable pendant au moins 30 minutes après chaque administration d'Injectafer. Si des manifestations d'hypersensibilité ou d'intolérance sont observées durant l'administration, le traitement doit être immédiatement arrêté. La prise en charge d'une réaction anaphylactique implique d'avoir à disposition les moyens nécessaires à une réanimation cardio-respiratoire incluant l'adrénaline injectable (1:1 000). Un traitement complémentaire par antihistaminique et/ou glucocorticoïde peut également s'avérer nécessaire.

Ostéomalacie hypophosphatémique

Une hypophosphatémie symptomatique entraînant une ostéomalacie et des fractures nécessitant une intervention clinique, notamment une intervention chirurgicale, a été rapportée dans le cadre de la post-commercialisation. Les patients doivent être invités à consulter un médecin s'ils ressentent une aggravation de la fatigue avec des myalgies ou des douleurs osseuses. Le phosphate sérique doit être surveillé chez les patients qui reçoivent plusieurs administrations à des doses plus élevées ou un traitement de longue durée, et chez ceux qui présentent des facteurs de risque existants d'hypophosphatémie. En cas d'hypophosphatémie persistante, le traitement par carboxymaltose ferrique doit être réévalué.

Déficience hépatique ou atteinte de la fonction rénale

Chez les patients présentant une insuffisance dysfonctionnement hépatique, le fer par voie parentérale ne doit être administré qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. L'administration parentérale de fer est à éviter chez les patients atteints d'un dysfonctionnement hépatique où la surcharge martiale constitue un facteur déclenchant, notamment en cas de porphyrie cutanée tardive (PCT). Une surveillance étroite du bilan martial est conseillée afin d'éviter toute surcharge martiale.

Il n'existe aucune donnée concernant la sécurité des patients hémodialysés présentant une insuffisance rénale chronique et qui reçoivent une dose unique de plus de 200 mg de fer.

Infection

Le fer parentéral doit être utilisé avec précaution en cas d'infection aiguë ou chronique, d'asthme, d'eczéma ou d'allergies atopiques. Il est conseillé d'interrompre le traitement à l'Injectafer chez les patients présentant une bactériémie. Aussi, chez les patients souffrant d'une infection chronique, une évaluation des bienfaits/risques doit être réalisée en tenant compte de la suppression de l'érythropoïèse.

Extravasation

Il convient de prendre toutes les précautions pour éviter une extravasation lors de l'administration d'Injectafer. L'extravasation d'Injectafer au site d'administration peut provoquer une irritation de la peau et une coloration brune potentielle durable au site d'administration.

En cas d'extravasation, l'administration d'Injectafer doit être interrompue immédiatement.

Excipients

Injectafer contient jusqu'à 5,5 mg (0,24 mmol) de sodium par mL de dispersion non diluée, ce qui équivaut à 0,3 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

L'absorption de fer oral, administré de façon concomitante à des formulations parentérales de fer, est réduite. Par conséquent, si un traitement martial par voie orale s'avère nécessaire, un délai de 5 jours après la dernière administration d'Injectafer doit être respecté.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données disponibles concernant l'utilisation d'Injectafer chez la femme enceinte sont limitées (voir rubrique 5.1). Une évaluation prudente du rapport bénéfice/risque devra donc être effectuée avant toute utilisation d'Injectafer pendant la grossesse ; celui-ci ne devra être utilisé pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue.

Dans bien des cas, l'anémie par carence martiale durant le premier trimestre de grossesse peut être traitée par une préparation de fer orale. Lorsque le bénéfice d'un traitement par Injectafer est estimé supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus, il est recommandé de limiter ce traitement aux deuxième et troisième trimestres.

Une bradycardie fœtale peut survenir après l'administration de préparations parentérales à base de fer. Elle est généralement transitoire et consécutive à une réaction d'hypersensibilité chez la mère. Le fœtus doit faire l'objet d'un suivi attentif pendant l'administration intraveineuse de préparations parentérales à base de fer à une femme enceinte.

Les études chez l'animal montrent que le fer libéré par Injectafer peut traverser la barrière placentaire et que son utilisation durant la grossesse peut avoir un impact sur le développement du squelette chez le fœtus (voir rubrique 5.3).

Allaitement

Les études cliniques ont montré que le transfert du fer d'Injectafer dans le lait maternel était négligeable ($\leq 1\%$). Selon les quelques données disponibles chez les femmes allaitantes, il est peu probable qu'Injectafer constitue un risque pour l'enfant allaité.

Fertilité

On ne possède pas de données relatives à l'effet d'Injectafer sur la fertilité humaine. Dans des études chez l'animal, la fertilité était inchangée après un traitement par Injectafer (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Il n'est pas attendu d'impact d'Injectafer sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Le tableau 4 présente les effets indésirables (ADR) rapportés durant les études cliniques au cours desquelles Injectafer a été administré à > 9 000 sujets (dont plus de 100 enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans) ainsi que ceux issus de l'expérience après mise sur le marché (voir les notes en bas de tableau pour plus de détails).

L'effet indésirable le plus fréquemment signalé est la nausée (qui survient chez 3,2 % des sujets), suivi réactions au site d'injection/de perfusion, de l'hypophosphatémie, des céphalées, des bouffées vasomotrices, des étourdissements et de l'hypertension. Les réactions au site d'injection/de perfusion sont composées d'effets indésirables signalés individuellement comme peu fréquents ou rares. Les réactions anaphylactiques (rares) constituent l'effet indésirable le plus grave ; des cas d'issue fatale ont été rapportés. Voir rubrique 4.4 pour plus de détails.

Tableau 4 : Effets indésirables observés pendant les essais cliniques et au cours de l'expérience après mise sur le marché

<i>Classes de systèmes d'organes</i>	Fréquent ($\geq 1/100$, < 1/10)	Peu fréquent (1/1000 à <1/100)	Rare (1/10000 à <1/1000)	Fréquence indéterminée⁽¹⁾
<i>Affections du système immunitaire</i>		Hypersensibilité	Réactions anaphylactiques	
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	Hypophosphatémie			
<i>Affections du système nerveux</i>	Céphalées, étourdissements	Dysgueusie, paresthésie		Perte de connaissance ⁽¹⁾
<i>Affections psychiatriques</i>			Anxiété ⁽²⁾	
<i>Affections cardiaques</i>		Tachycardie		Syndrome de Kounis ⁽¹⁾
<i>Affections vasculaires</i>	Bouffées vasomotrices, hypertension	Hypotension	Présyncope ⁽²⁾ , syncope ⁽²⁾ , phlébite	
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		Dyspnée	Bronchospasme ⁽²⁾	
<i>Affections gastro-intestinales</i>	Nausées	Douleurs abdominales, vomissements, constipation, diarrhée,	Flatulences	

		dyspepsie		
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>		Éruption cutanée ⁽³⁾ , prurit, urticaire, érythème	Angioedème ⁽²⁾ , décoloration cutanée à distance ⁽²⁾ , pâleur ⁽²⁾	Œdème facial ⁽¹⁾
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		Arthralgie, myalgie, extrémités douloureuses, douleurs dorsales, spasmes musculaires		Ostéomalacie hypophosphatémique ⁽¹⁾
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Réactions au point d'injection/de perfusion ⁽⁴⁾	Pyrexie, fatigue, frissons, douleur thoracique, œdème périphérique, malaise	Syndrome grippal (qui peut apparaître quelques heures à plusieurs jours après l'injection) ⁽²⁾	
<i>Investigations</i>		Élévation de l'alanine aminotransférase, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, élévation du taux de phosphatase alcaline dans le sang, élévation du taux de lactate déshydrogénase dans le sang		

1 Effets indésirables exclusivement signalés dans le cadre de l'expérience après mise sur le marché, considérés comme rares.

2 Effets indésirables signalés dans le cadre de l'expérience après mise sur le marché également observés lors des essais cliniques

3 Inclut les termes préférentiels suivants : éruption cutanée (l'effet indésirable individuel est déterminée comme « peu fréquent ») et éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculeuse, éruption maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse (les effets indésirables individuels est déterminée comme « rare »).

4 Inclut, de façon non exhaustive, les termes préférentiels suivants : douleur au site d'injection/de perfusion, hématome au site d'injection/de perfusion, décoloration au site d'injection/de perfusion, extravasation au site d'injection/de perfusion, irritation au site d'injection/de perfusion, réaction au niveau du site d'injection/de perfusion (les effets indésirables individuels est déterminée comme « peu fréquent ») et paresthésie au site d'injection/de perfusion (l'effet indésirable individuel est déterminée comme « rare »).

Population pédiatrique

Le profil de sécurité des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans est comparable à celui des adultes. 110 patients pédiatriques ont reçu Injectafer au cours de 7 études cliniques. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Les effets indésirables non graves rapportés étaient les suivants : hypophosphatémie (n = 5), urticaire (n = 5), réactions au site d'injection/de perfusion (n = 4), douleurs abdominales (n = 2), bouffées vasomotrices (n = 2), céphalées (n = 2), pyrexie (n = 2), enzymes hépatiques augmentées (n = 2) et éruption cutanée (n = 2). Constipation, gastrite, hypertension, prurit et soif n'ont été rapportés qu'une seule fois.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	--

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

L'administration de quantités d'Injectafer dépassant la quantité nécessaire pour corriger la carence martiale au moment de l'administration peut conduire à une accumulation de fer dans les sites de stockage et finalement à une hémosidérose. La surveillance des paramètres martiaux comme la ferritine sérique et la saturation de la transferrine (TSAT) peut contribuer à détecter une accumulation de fer. Si une accumulation de fer se produit, il convient de traiter selon les normes de la pratique médicale, par exemple d'envisager l'utilisation d'un chélateur du fer.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Fer trivalent, formulation parentérale, Code ATC : B03AC

La dispersion injectable/pour perfusion Injectafer est une solution colloïdale de fer sous forme de complexe de carboxymaltose ferrique.

Ce complexe est conçu pour délivrer, de manière contrôlée, le fer utilisable aux protéines de l'organisme assurant le transport et le stockage du fer (respectivement la transferrine et la ferritine). Après 24 jours, l'utilisation par les globules rouges des sujets souffrant d'une carence martiale (CM) est de 91 % à 99 % du ⁵⁹Fe issu d'Injectafer radiomarké et de 61 % à 84 % pour les sujets atteints d'une anémie d'origine rénale.

Le traitement a induit une augmentation de la numération réticulocytaire, des taux sériques de ferritine et des taux de TSAT pour atteindre des valeurs normales.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et l'innocuité d'Injectafer ont été étudiées dans différents cadres thérapeutiques nécessitant l'administration de fer en intraveineuse pour corriger la carence martiale.

Les principales études sont décrites plus en détail ci-dessous.

Cardiologie

Insuffisance cardiaque chronique

L'étude CONFIRM-HF est une étude randomisée en double aveugle à deux groupes parallèles comparant Injectafer (n = 150) par rapport à un placebo (n = 151) chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque chronique et de carence en fer pendant une période de traitement de 52 semaines. Au jour 1 et à la semaine 6 (phase de correction), les sujets se sont vus administrer soit Injectafer conformément à une grille de dosage simplifiée en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection (voir rubrique 4.2), soit un placebo, soit aucune dose. Aux semaines 12, 24 et 36 (phase d'entretien), les sujets ont reçu une dose de Injectafer (500 mg de fer) ou de placebo si le taux de ferritine sérique était <100 ng/mL ou compris entre 100 et 300 ng/mL avec un taux de TSAT < 20 %. Le bénéfice apporté par le traitement à base de Injectafer par rapport au placebo a été démontré avec le critère principal d'efficacité, le changement observé lors du test de marche de 6 minutes (6MWT) entre l'inclusion et la semaine 24 (33 ± 11 mètres, $p = 0,002$). Cet effet a persisté au cours de l'étude jusqu'à la semaine 52 (33 ± 11 mètres, $p < 0,001$).

L'étude EFFECT-HF est une étude ouverte (avec évaluation des critères en aveugle), randomisée, à deux groupes parallèles, comparant Injectafer (n = 86) au traitement standard (n = 86) chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque chronique et de carence en fer pendant une période de traitement de 24 semaines. Au jour 1 et à la semaine 6 (phase de correction), les sujets ont reçu soit Injectafer conformément à une grille posologique simplifiée en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection (voir rubrique 4.2), soit le traitement standard. À la semaine 12 (phase d'entretien), les sujets ont reçu une dose d'Injectafer (500 mg de fer) ou le traitement standard si le taux de ferritine sérique était < 100 ng/mL ou compris entre 100 et 300 ng/mL avec un taux de TSAT < 20 %. Le bénéfice apporté par le traitement à base d'Injectafer par rapport au traitement standard a été démontré avec le critère principal d'efficacité, la variation de la VO₂ maximale corrigée en fonction du poids entre l'inclusion et la semaine 24 (moyenne des moindres carrés $1,04 \pm 0,44$, $p=0,02$).

Néphrologie

Néphropathie chronique avec dépendance à l'hémodialyse

L'étude VIT-IV-CL-015 est une étude randomisée, ouverte, ayant comparé l'efficacité d'Injectafer (n = 97) à celle de l'hydroxyde ferrique saccharose (n = 86) dans des groupes parallèles de sujets ayant une anémie ferriprive au stade de la dialyse. Les sujets recevaient 200 mg de fer par voie intraveineuse, 2 à 3 fois par semaine pendant la séance de dialyse jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée pour chaque sujet (dose cumulée moyenne de fer sous forme d'Injectafer : 1 700 mg). Le critère principal d'efficacité était le pourcentage de sujets ayant une amélioration du taux d'Hb d'au moins 1,0 g/dl 4 semaines après le début de l'étude. Quatre semaines après le début de l'étude, 44,1 % des patients ont réagi favorablement au traitement à base d'Injectafer (c.-à-d. une augmentation du taux d'Hb $\geq 1,0$ g/dl) contre 35,3 % pour le groupe recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose ($p = 0,2254$).

Néphropathie chronique sans dépendance à l'hémodialyse

L'étude 1VIT04004 est une étude ouverte randomisée et contrôlée par médicament actif évaluant l'innocuité et l'efficacité d'Injectafer (n = 147) par rapport au fer par voie orale (n = 103). Les sujets du groupe traité à base d'Injectafer ont reçu 1 000 mg de fer au début de l'étude puis 500 mg de fer le 14e et le 28e jour si la saturation de la transferrine est <30 % et la ferritine sérique était <500 ng/mL lors des visites respectives. Les sujets du groupe traité à base de fer par voie orale ont reçu 65 mg de fer trois fois par jour sous forme de sulfate de fer pendant 56 jours. Les sujets ont été suivis pendant 56 jours. Le critère principal était le pourcentage de sujets avec une augmentation du taux d'Hb $\geq 1,0$ g/dl à tout moment entre le début et la fin de l'étude, ou pendant la durée de l'intervention. Ce résultat a été obtenu par 60,54 % des sujets du groupe Injectafer contre 34,7 % des sujets du groupe fer oral ($p < 0,001$). La variation moyenne du taux d'hémoglobine au 56e jour/à la fin de l'étude était de 1,0 g/dl dans le groupe Injectafer contre 0,7 g/dl dans le groupe fer oral ($p = 0,034$, IC 95 % : 0,0 ; 0,7).

Gastroentérologie

Maladie inflammatoire de l'intestin

L'étude VIT-IV-CL-008 est une étude ouverte randomisée comparant l'efficacité d'Injectafer par rapport au sulfate de fer oral pour la réduction de l'anémie liée à une CM chez les sujets souffrants de maladie inflammatoire de l'intestin (MII). Les sujets ont reçu soit Injectafer (n = 111) en dose unique de 1 000 mg de fer maximum une fois par semaine jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée (selon la formule de Ganzoli) pour chaque sujet (dose moyenne cumulée de fer : 1 490 mg), ou 100 mg de fer sous forme de sulfate de fer deux fois par jour (n = 49) pendant 12 semaines. Cette étude montre que les sujets recevant Injectafer présentaient une augmentation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines de 3,83 g/l non inférieure à un traitement par du sulfate de fer deux fois par jour à 12 semaines (3,75 g/dl, p = 0,8016). L'étude FER-IBD-07-COR était une étude ouverte randomisée comparant l'efficacité d'Injectafer par rapport à l'hydroxyde ferrique saccharose chez des sujets souffrant de MII en rémission ou légère. Les doses des sujets recevant Injectafer ont été définies selon une grille de dosage simplifiée en utilisant le taux d'Hb au début de l'étude et le poids du sujet (voir rubrique 4.2) ; elles étaient administrées en doses uniques de 1 000 mg de fer maximum alors que les sujets recevant de l'hydroxyde ferrique saccharose ont reçu des doses conformes aux doses cumulées calculées selon la formule de Ganzoli pour chaque sujet à raison de 200 mg de fer jusque la dose cumulée de fer soit atteinte. Les sujets ont été suivis pendant 12 semaines. 65,8 % des sujets recevant Injectafer (n = 240 ; dose moyenne cumulée de fer : 1 414 mg) contre 53,6 % des sujets recevant l'hydroxyde ferrique saccharose (n = 235 ; dose moyenne cumulée de fer 1 207 mg ; p = 0,004) ont répondu après 12 semaines (le critère principal était défini comme une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl). Une proportion de 83,8 % des sujets traités à base d'Injectafer contre 75,9 % des sujets recevant l'hydroxyde ferrique saccharose a atteint une augmentation du taux d'Hb ≥ 2 g/dl ou avait un taux d'Hb normal après 12 semaines (p = 0,019).

Santé des femmes

Post-partum

L'étude VIT-IV-CL-009 était une étude de non infériorité, randomisée, ouverte comparant l'efficacité d'Injectafer (n = 227) au sulfate de fer (n = 117) chez les femmes souffrant d'anémie post-partum. Les sujetes ont reçu soit Injectafer en dose unique de 1 000 mg de fer maximum jusqu'à atteinte de la dose cumulée calculée (selon la formule de Ganzoli) pour chaque sujet, soit 100 mg de sulfate de fer par voie orale deux fois par jour pendant 12 semaines. Les sujets ont été suivis pendant 12 semaines. La variation moyenne du taux d'Hb à 12 semaines était de 3,37 g/dl chez le groupe recevant Injectafer (n = 179 ; dose cumulée moyenne de fer : 1 347 mg) contre 3,29 g/dl dans le groupe recevant du sulfate de fer (n = 89), démontrant ainsi la non infériorité entre les deux traitements

Grossesse

Les préparations de fer pour administration intraveineuse ne doivent pas être utilisées pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue. Le traitement à base d'Injectafer doit être limité aux deuxième et troisième trimestres de grossesse si l'effet bénéfique est supérieur au risque potentiel pour la mère et le fœtus (voir rubrique 4.6).

Des données limitées relatives à la sécurité du médicament chez les femmes enceintes sont disponibles dans l'étude FER-ASAP-2009-01, une étude ouverte et randomisée comparant Injectafer (n = 121) au sulfate ferrique oral (n = 115) chez des femmes enceintes atteintes d'une anémie induite par une carence en fer durant les deuxième et troisième trimestres pendant une période de traitement de 12 semaines. Les sujets se sont vus administrer Injectafer sous forme de doses cumulatives de 1 000 mg ou 1 500 mg de fer (dose cumulative moyenne : 1 029 mg de fer) en fonction du taux d'Hb et du poids corporel de référence lors de la sélection, ou 100 mg sous forme de thérapie orale de fer deux fois par jour (BID) pendant 12 semaines. L'incidence d'effets indésirables liés au traitement était semblable pour les femmes traitées par Injectafer et celles traitées par administration orale de fer (11,4 % pour le groupe traité par Injectafer ; 15,3 % pour le groupe traité par administration orale de fer). Les effets indésirables liés au traitement les plus fréquemment signalés étaient les nausées, les douleurs abdominales hautes et les maux de tête. Le score d'Apgar et les paramètres martiaux des nouveau-nés étaient identiques pour les deux groupes de traitement.

Population pédiatrique

Des adolescents âgés de 14 ans ou plus ont été inclus dans 4 études menées chez des adultes. En outre, des études pédiatriques ont été menées chez des enfants et des adolescents âgés de 1 à 17 ans souffrant d'anémie ferriprive. Les étiologies les plus fréquentes de l'anémie ferriprive étaient les maladies gastro-intestinales (par exemple, maladie inflammatoire de l'intestin, gastrite à *Helicobacter pylori*, maladie cœliaque) et les saignements utérins abondants.

Au cours d'une étude prospective pharmacocinétique/pharmacodynamique de phase II (1VIT13036), 35 enfants d'un âge médian de 9,8 ans (intervalle : 1,5–17,5 ans) ont été traités dans 2 cohortes de doses consécutives avec des doses uniques d'Injectafer 7,5 mg de fer/kg de poids corporel (n = 16) ou d'Injectafer 15 mg de fer/kg de poids corporel (n = 19), à une dose maximale de 750 mg de fer. L'Hb, la ferritine et la TSAT ont augmenté de manière dose-dépendante. Au Jour 35 après l'injection, l'augmentation moyenne (ET) de l'Hb était de 1,9 (1,38) g/dL avec Injectafer 7,5 mg de fer/kg et de 2,8 (1,15) g/dL avec Injectafer 15 mg de fer/kg. Voir également rubrique 4.8.

Au cours d'une étude prospective, en ouvert, en groupes parallèles, de phase III (1VIT17044), l'efficacité et la sécurité d'Injectafer ont été comparées à celles d'un traitement ferrique oral. 40 enfants d'un âge médian de 14,5 ans (intervalle : 1 à 17 ans) ont été traités par 2 doses d'Injectafer 15 mg de fer/kg de poids corporel à 7 jours d'intervalle (dose unique maximale de 750 mg) et 39 enfants d'un âge médian de 14,0 ans (intervalle : 1 à 17 ans) ont été traités par sulfate ferrique oral pendant 28 jours. Une augmentation similaire de l'Hb a été observée après le traitement par Injectafer et le traitement par sulfate ferrique oral. L'augmentation de l'Hb entre l'inclusion et le Jour 35 (moyenne des moindres carrés [IC à 95 %]) était de 2,22 [1,69 ; 2,75] g/dL après Injectafer et de 1,92 [1,43 ; 2,41] g/dL après le sulfate ferrique oral. Au total, 87,5 % des patients du groupe recevant du fer par voie intraveineuse ont obtenu une augmentation de l'Hb > 1 g/dL à la fin de l'étude. L'augmentation de la ferritine et de la TSAT, utilisée comme mesure de la reconstitution des réserves de fer, a été plus élevée après le traitement par Injectafer qu'après le traitement par sulfate ferrique oral, avec une augmentation de la ferritine entre l'inclusion et le Jour 35 (moyenne des moindres carrés [IC à 95 %]) de 132,1 [105,44 ; 158,76] ng/mL après Injectafer et de 11,0 [-15,62 ; 37,65] ng/mL après le sulfate ferrique oral. L'augmentation correspondante de la TSAT était respectivement de 24,3 [19,19 ; 29,41] % et de 8,7 [3,70 ; 13,63] %. Voir également rubrique 4.8.

Surveillance de la ferritine après une thérapie de remplacement

Les données limitées de l'étude VIT-IV-CL-008 démontrent que les concentrations en ferritine diminuent rapidement pendant les 2 à 4 semaines qui suivent le remplacement puis plus lentement ensuite. Les concentrations moyennes en ferritine n'ont pas chuté à des niveaux nécessitant d'envisager un nouveau traitement pendant les 12 semaines de suivi de l'étude. Par conséquent, les données disponibles n'indiquent pas clairement le moment optimal pour réanalyser la ferritine. Toutefois, l'évaluation des concentrations en ferritine moins de 4 semaines après la thérapie de remplacement semble prématurée. Il est donc recommandé que le clinicien procède à une nouvelle réévaluation de la ferritine en fonction de l'état du patient individuel.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

L'utilisation de la tomographie par émission de positron a permis de démontrer que le ⁵⁹Fe et le ⁵²Fe provenant d'Injectafer étaient rapidement éliminés du sang, transférés dans la moelle osseuse et stockés dans le foie et la rate.

Après administration d'une dose unique d'Injectafer de 100 à 1000 mg de fer chez des sujets ayant une carence martiale, des concentrations maximales totales de fer sérique de 37 µg/mL jusqu'à 333 µg/mL, respectivement après 15 minutes et 1,21 heure, ont été obtenues. Le volume du compartiment central correspond bien au volume plasmatique (environ 3 litres).

Elimination

Le fer injecté ou perfusé a été rapidement éliminé du plasma, avec une demi-vie terminale allant de 7 à 12 heures, un temps moyen de résidence de 11 à 18 heures. L'élimination rénale du fer a été négligeable.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques d'Injectafer à la dose de 15 mg de fer/kg ont été similaires à celles des patients adultes présentant une carence martiale. Le fer sérique a augmenté proportionnellement à la dose après une dose unique de 7,5 mg de fer/kg ou de 15 mg de fer/kg. Après une dose unique d'Injectafer de 15 mg de fer/kg de poids corporel (750 mg maximum), des valeurs moyennes maximales de fer sérique total de 310 µg/mL ont été mesurées après 1,12 heure. La demi-vie terminale était de 9,8 heures, et le volume de distribution estimé par l'analyse pharmacocinétique de population était de 0,42 à 3,14 L. D'après les simulations basées sur un modèle, les sujets pédiatriques avaient tendance à avoir une exposition systémique plus faible (ASC_{0-72h} plus faible) par rapport aux adultes (médiane par tranche d'âge : 3 340 µg×h/mL [1 à 2 ans], 4 110 µg×h/mL [3 à 12 ans], 4 740 µg×h/mL [13 à 17 ans], 8 864 µg×h/mL [adultes]).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Les études précliniques indiquent que le fer libéré par Injectafer traverse la barrière placentaire et qu'il est excrété dans le lait en quantités limitées et contrôlées. Lors des études de toxicologie de la reproduction utilisant des lapins sans carence martiale, Injectafer a été associé à des anomalies mineures du squelette chez le fœtus. Une étude de fertilité chez les rats n'a pas révélé d'effets sur la fertilité chez les animaux mâles ou femelles. Aucune étude à long terme n'a été réalisée chez l'animal pour évaluer le potentiel carcinogène d'Injectafer. Il n'a été observé aucun signe de potentiel allergique ou immunotoxique. Un test *in vivo* contrôlé n'a mis en évidence aucune réactivité croisée d'Injectafer et des anticorps anti-dextran. Aucune irritation ou intolérance locale n'a été observée après administration intraveineuse.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

La compatibilité avec les récipients qui ne sont pas en polypropylène, en polyéthylène ou en verre n'est pas connue.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du médicament conditionné pour la vente :
3 ans.

Durée de conservation après la première ouverture du flacon :

D'un point de vue microbiologique, les formulations pour administration parentérale doivent être utilisées immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur. L'administration du produit doit être effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 7 jours à une température de 30 °C.

Durée de conservation dans des récipients en polyéthylène et en polypropylène après dilution dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 % m/V.

D'un point de vue microbiologique, les formulations pour administration parentérale doivent être utilisées immédiatement après leur dilution dans une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9% m/V.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 72 heures à une température de 30 °C, à des concentrations de 2 mg/ml et 5 mg/ml.

Durée de conservation dans une seringue en polypropylène (non dilué) :

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

La stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 72 heures à une température de 30 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. A conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Injectafer est livré dans un flacon (verre de type I) avec bouchon (caoutchouc bromobutyle) et une capsule en aluminium, contenant :

- 2 mL de dispersion. Boîte de 1, 2 ou 5 flacons.
- 10 mL de dispersion. Boîte de 1, 2 ou 5 flacons.
- 20 mL de dispersion. Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Avant utilisation, inspecter visuellement les flacons à la recherche de tout dépôt ou endommagement. Utiliser uniquement ceux qui contiennent une dispersion homogène sans dépôt.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution ou première ouverture, voir rubrique 6.3.

Chaque flacon d'Injectafer est destiné à un usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Injectafer doit être mélangé exclusivement à une solution stérile de chlorure de sodium à 0,9 %. Aucune autre solution pour dilution intraveineuse ou aucun agent thérapeutique ne doit être utilisé, en

raison du risque de précipitation et/ou d'interaction. Pour les instructions relatives à la dilution, voir rubrique 4.2.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Belgique: Injectafer 2 mL : BE371393
 Injectafer 10 mL : BE371402
 Injectafer 20 mL : BE452711
Luxembourg: 1308/10110018

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Belgique: 11.06.2010 / 18.07.2012
Luxembourg: 15.11.2010 / 18.07.2012

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

08/2023.
Date d'approbation : 02/2023

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

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

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén ml dispersie bevat ijzer(III)carboxymaltose (ferric carboxymaltose) overeenkomend met 50 mg ijzer.

Elke injectieflacon van 2 ml bevat ijzer(III)carboxymaltose overeenkomend met 100 mg ijzer.
Elke injectieflacon van 10 ml bevat als ijzer(III)carboxymaltose overeenkomend met 500 mg ijzer.
Elke injectieflacon van 20 ml bevat ijzer(III)carboxymaltose overeenkomend met 1.000 mg ijzer.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Eén ml dispersie bevat maximaal 5,5 mg (0,24 mmol) natrium, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Injectafer is geïndiceerd voor de behandeling van ijzertekort wanneer (zie rubriek 5.1):

- orale ijzerpreparaten geen effect hebben;
- orale ijzerpreparaten niet gebruikt mogen worden;
- er een klinische noodzaak bestaat om snel ijzer toe te dienen.

De diagnose ijzertekort moet zijn gebaseerd op laboratoriumtests.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd op klachten en symptomen van overgevoeligheidsreacties, tijdens en na elke toediening van 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 totale ijzerbehoefte: Om de totale ijzerbehoefte aan te vullen zijn wellicht 2 doses vereist, zie stap 2 voor de maximale individuele ijzerdoses.

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

Tabel 1: Bepaling van de totale ijzerbehoefte

Hb		Lichaamsgewicht van de patiënt		
g/dl	mmol/l	<35 kg	35 kg - 70 kg	70 kg en zwaarder
<10	<6,2	30 mg/kg lichaamsgewicht	1.500 mg	2.000 mg
10 tot <14	6,2 tot <8,7	15 mg/kg lichaamsgewicht	1.000 mg	1.500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg lichaamsgewicht	500 mg	500 mg

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

Op basis van de bepaalde totale ijzerbehoefte moet de juiste dosis of moeten de juiste doses Injectafer worden toegediend. Daarbij dient rekening te worden gehouden met het volgende:

Volwassenen en adolescenten van 14 jaar en ouder

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. Als de totale ijzerbehoefte hoger is, moet de aanvullende dosis ten minste 7 dagen na de eerste dosis worden toegediend.

Kinderen en adolescenten van 1 tot 13 jaar

Een enkele dosis Injectafer mag het volgende niet overschrijden:

- 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht
- 750 mg ijzer (15 ml Injectafer)

De maximaal aanbevolen cumulatieve dosis Injectafer is 750 mg ijzer (15 ml Injectafer) per week. Als de totale ijzerbehoefte hoger is, moet de aanvullende dosis ten minste 7 dagen na de eerste dosis worden toegediend.

Stap 3: Bepalingen na ijzerrepletie

Herbeoordeling dient door de arts te worden uitgevoerd op basis van de conditie van de individuele patiënt. De Hb-spiegel moet niet eerder dan 4 weken na de laatste toediening van Injectafer 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. (zie stap 1).

Kinderen jonger dan 1 jaar oud

De werkzaamheid en veiligheid van Injectafer bij kinderen jonger dan 1 jaar oud zijn niet bestudeerd. Injectafer wordt daarom afgeraden voor gebruik bij kinderen in deze leeftijdsgroep.

Patiënten met hemodialyse afhankelijke chronische nierziekte

Bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 14 jaar of ouder mag een enkele, dagelijkse dosis van maximaal 200 mg ijzer niet worden overschreden bij patiënten met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse (zie ook rubriek 4.4).

Bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse zijn de werkzaamheid en veiligheid van Injectafer niet bestudeerd. Injectafer wordt daarom afgeraden voor gebruik bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar met chronische nierziekte die afhankelijk zijn van hemodialyse.

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. Bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 14 jaar of ouder is de maximale enkele dosis 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.000 mg ijzer. Bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar is de maximale enkele dosis 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 750 mg ijzer. De toedieningssnelheden zijn weergegeven in Tabel 2:

Tabel 2: Toedieningssnelheden voor intraveneuze injectie van 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. Bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 14 jaar of ouder is maximale enkele dosis 20 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 1.000 mg ijzer. Bij kinderen in de leeftijd van 1 tot 13 jaar is de maximale enkele dosis 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht tot een maximum van 750 mg ijzer.

In geval van infusie mag 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-dispersie is daarbij niet inbegrepen). Voor meer instructies over verdunning van het geneesmiddel voor toediening, zie rubriek 6.6.

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	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	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 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 arteriospasmie 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).

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 reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1.000 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 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 erythropoëse.

Extravasatie

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

Hulpstoffen

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De absorptie van oraal ijzer wordt verminderd bij gelijktijdige toediening van parenterale ijzerpreparaten. Daarom dient een orale ijzertherapie, indien nodig, pas gestart te worden ten minste 5 dagen na de laatste toediening van 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.

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 Injectafer door de placentabarière 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 ($\leq 1\%$). 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 > 9.000 proefpersonen (waaronder >100 kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar) 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 3,2% van de proefpersonen voor), gevolgd door reacties op de injectie-/infusieplaats, hypofosfatemie, hoofdpijn, roodheid van het gezicht, duizeligheid en hypertensie. Reacties op de injectie-/infusieplaats zijn een samenstelling van diverse reacties die individueel werden gemeld en soms of zelden voorkomen. De meest ernstige bijwerking is anafylactische reacties (zelden); er zijn sterfgevallen gemeld. Raadpleeg rubriek 4.4 voor meer informatie.

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

<i>Systeem/ orgaanklasse</i>	Vaak (>1/100 tot <1/10)	Soms (>1/1.000 tot <1/100)	Zelden (>1/10.000 tot <1/1.000)	Frequentie niet bekend⁽¹⁾
<i>Immuunsysteem- aandoeningen</i>		Overgevoelig- heid	Anafylactische reacties	
<i>Voedings- en stofwisselings- stoornissen</i>	Hypofosfatemie			
<i>Zenuwstelsel- aandoeningen</i>	Hoofdpijn, duizeligheid	Dysgeusie, paresthesie		Bewustzijns- verlies ⁽¹⁾
<i>Psychische stoornissen</i>			Angstigheid ⁽²⁾	
<i>Hartaandoeningen</i>		Tachycardie		Kounis- syndroom ⁽¹⁾
<i>Bloedvat- aandoeningen</i>	Roodheid van het gezicht, hypertensie	Hypotensie	Presyncope ⁽²⁾ , syncope ⁽²⁾ , flebitis	

<i>Systeem/ orgaanklasse</i>	Vaak (>1/100 tot <1/10)	Soms (>1/1.000 tot <1/100)	Zelden (>1/10.000 tot <1/1.000)	Frequentie niet bekend⁽¹⁾
<i>Ademhalingsstelsel- , borstkas- en mediastinum- aandoeningen</i>		Dyspneu	Bronchospasme ⁽²⁾	
<i>Maagdarmstelsel- aandoeningen</i>	Misselijkheid	Buikpijn, braken, constipatie, diarree, dyspepsie	Winderigheid	
<i>Huid- en onderhuid- aandoeningen</i>		Uitslag ⁽³⁾ , jeuk, urticaria, erythema	Angio-oedeem ⁽²⁾ , huidverkleuring op afstand ⁽²⁾ , bleekheid ⁽²⁾	Gezichts-oedeem ⁽¹⁾
<i>Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen</i>		Gewrichtspijn, myalgie, pijn in ledematen, rugpijn, spierkrampen		Hypofosfatemische osteomalacie ⁽¹⁾
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaats- stoornissen</i>	Reacties op de injectie- /infusieplaats ⁽⁴⁾	Pyrexie, vermoeidheid, rillingen, pijn in de borstkas, perifeer oedeem, malaise	Influenza-achtige ziekte (die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden) ⁽²⁾	
<i>Onderzoeken</i>		Stijging in alanine- aminotransferase, Stijging in aspartaatamino- transferase, stijging in gamma- glutamyltrans- ferase, stijging van alkalischefos- fatase in het bloed, stijging in lactaatdehydro- genase in het bloed		

1. ADRs enkel gemeld bij postmarketing; geschat als zelden.
2. ADRs gemeld bij postmarketing die ook tijdens de klinische tests worden geconstateerd.
3. Omvat de volgende voorkeurstermen: uitslag (de frequentie van individuele bijwerkingen is vastgesteld op soms) en erythemateuze uitslag, veralgemeniseerd, maculeus, maculopapullair, jeukend (de frequenties van alle individuele bijwerkingen zijn vastgesteld op zelden).
4. Omvat, maar is niet beperkt tot, 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).

Pediatrische patiënten

Het veiligheidsprofiel bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar is vergelijkbaar met dat bij volwassenen. 110 pediatrie patiënten kregen Injectafer in 7 klinische studies. Er werden

geen ernstige ADRs gemeld. De volgende niet-ernstige ADRs zijn gemeld: hypofosfatemie (n = 5), urticaria (n = 5), reacties op de injectie-/infusieplaats (n = 4), buikpijn (n = 2), roodheid van het gezicht (n = 2), hoofdpijn (n = 2), pyrexie (n = 2), stijging van leverenzymen (n = 2) en uitslag (n = 2). Constipatie, gastritis, hypertensie, jeuk en dorst werden slechts eenmaal gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

België

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

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 (TSAT) kan helpen bij het herkennen van ijzeraccumulatie. Wanneer ijzeraccumulatie optreedt, behandel dan volgens de standaard medische procedure, en overweeg het gebruik van een ijzerchelator.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Injectafer-dispersie voor injectie/infusie is een colloïdale oplossing van het ijzercomplex ijzer(III)carboxymaltose. Dit complex is ontwikkeld om op een gecontroleerde wijze bruikbaar ijzer te verschaffen voor de ijzertransport- en ijzeropslagproteïnen in het lichaam (respectievelijk transferrine en ferritine).

Het gebruik door rode cellen van ⁵⁹Fe 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 resulteren in een verhoging van reticulocyten en concentraties serumferritine en TSAT die binnen de referentiewaarden liggen.

Klinische efficiëntie en veiligheid

De efficiëntie en veiligheid van 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 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 tot 300 ng/ml met TSAT <20%. 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 (33 ±11 meter, p = 0,002). Dit effect hield het gehele onderzoek aan tot week 52 (36 ±11 meter, p<0,001).

Het EFFECT-HF-onderzoek was een gerandomiseerd open-label-onderzoek (met blinde eindpuntsevaluatie) met 2 armen waarin Injectafer (n = 86) werd vergeleken met de behandeling volgens de zorgstandaard (n = 86) bij proefpersonen met chronisch hartfalen en ijzertekort gedurende een behandelingsperiode van 24 weken. Op dag 1 en in week 6 (correctiefase) kregen de proefpersonen Injectafer in een dosis conform een vereenvoudigd doseringsschema op basis van de Hb bij de nulmeting en het lichaamsgewicht bij de screening (zie rubriek 4.2) of zorg volgens de zorgstandaard. Op week 12 (onderhoudsfase) kregen de proefpersonen Injectafer (500 mg ijzer) of een behandeling volgens de zorgstandaard als serumferritine <100 ng/ml of 100 tot 300 ng/ml en TSAT <20%. Het behandelingsvoordeel van Injectafer ten opzichte van behandeling volgens de zorgstandaard werd aangetoond aan de hand van het primaire werkzaamheidseindpunt, de verandering in de op gewicht aangepaste piek-VO₂ vanaf baseline tot week 24 (gem. LS 1,04 ±0,44, p=0,02).

Nefrologie

Hemodialyse-afhankelijke chronische nierziekte

Studie VIT-IV-CL-015 was een open label, gerandomiseerde parallele groepstudie die Injectafer (n = 97) vergeleek met ijzersucrose (n = 86) bij proefpersonen met ijzerdeficiënte 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 Injectafer-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 hemoglobijnwijziging 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 Injectafer 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 Injectafer (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 Injectafer 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 Injectafer en de vrouwen die werden behandeld met oraal ijzer (11,4% Injectafer -groep; 15,3% oraal ijzergroep). De meest gemelde aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen waren misselijkheid, pijn in de bovenbuik en hoofdpijn. De Apgar-scores en ijzerparameters van de pasgeborenen waren vergelijkbaar bij beide groepen.

Pediatrische patiënten

Adolescenten in de leeftijd van 14 jaar en ouder werden opgenomen in 4 studies uitgevoerd bij volwassenen. Daarnaast werden pediatrische onderzoeken uitgevoerd bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 1 tot 17 jaar met ijzerdeficiëntieanemie. De vaakst voorkomende etiologieën van

ijzerdeficiëntieanemie waren maag-darmaandoeningen (zoals inflammatoire darmziekte, *Helicobacter pylori*-gastritis en coeliakie) en hevige baarmoederbloedingen.

In een prospectieve farmacokinetische/farmacodynamische fase 2-studie (1VIT13036) werden 35 kinderen met een mediane leeftijd van 9,8 jaar (bereik: 1,5-17,5 jaar) in 2 opeenvolgende dosiscohorten behandeld met enkele doses Injectafer 7,5 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (n = 16) of Injectafer 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (n = 19) tot een maximum van 750 mg ijzer. Hb, ferritine en TSAT namen dosisafhankelijk toe. Op dag 35 na de injectie was de gemiddelde (SD) toename in Hb 1,9 (1,38) g/dl met Injectafer 7,5 mg ijzer/kg en 2,8 (1,15) g/dl met Injectafer 15 mg ijzer/kg. Zie ook rubriek 4.8.

In een prospectieve, open-label fase 3-studie met parallele groepen (1VIT17044) werden de werkzaamheid en veiligheid van Injectafer vergeleken met orale ijzertherapie. 40 kinderen met een mediane leeftijd van 14,5 jaar (bereik: 1 tot 17 jaar) werden behandeld met 2 doses Injectafer 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht met een interval van 7 dagen (maximale enkele dosis 750 mg) en 39 kinderen met een mediane leeftijd van 14,0 jaar (bereik: 1 tot 17 jaar) werden gedurende 28 dagen behandeld met oraal ijzersulfaat. Er werd een vergelijkbare toename van Hb waargenomen bij zowel de behandeling met Injectafer als bij de behandeling met oraal ijzersulfaat. De toename in Hb van de nulmeting tot dag 35 (gem. LS [95% BI]) was 2,22 [1,69; 2,75] g/dl na Injectafer en 1,92 [1,43; 2,41] g/dl na oraal ijzersulfaat. In totaal was het Hb >1 g/dl toegenomen bij 87,5% van de patiënten in de intraveneuze ijzergroep aan het einde van de studie. De toename in ferritine en TSAT die wordt gebruikt om de mate van ijzerrepletie te bepalen, was hoger na de behandeling met Injectafer dan na de behandeling met oraal ijzersulfaat, met een toename van het ferritinegehalte van de nulmeting tot dag 35 (gem. LS [95% BI]) van 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml na Injectafer en 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml na oraal ijzersulfaat. De overeenkomstige toename in TSAT was respectievelijk 24,3 [19,19; 29,41] % en 8,7 [3,70; 13,63] %. Zie ook rubriek 4.8.

Monitoring van ferritine na substitutietherapie

Uit beperkte gegevens van studie VIT-IV-CL-008 blijkt dat de ferritineconcentratie snel daalt na 2-4 weken na substitutie. Daarna daalt de concentratie langzamer. In de 12 weken durende follow-up van de studie daalde de gemiddelde ferritineconcentratie niet tot een concentratie waarvoor herbehandeling kan worden overwogen. De beschikbare gegevens geven geen uitsluitel over een optimale tijd voor herhaling van de ferritinetest. Het opnieuw beoordelen van de ferritineconcentratie eerder dan 4 weken na de substitutietherapie lijkt echter voorbarig. Het wordt dan ook aanbevolen dat de ferritineconcentratie opnieuw door de arts wordt beoordeeld op basis van de conditie van de individuele patiënt.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

Positronemissietomografie toonde aan dat ⁵⁹Fe en ⁵²Fe 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).

Eliminatie

Het geïnjecteerde of geïnfuseerde ijzer werd snel uit het plasma verwijderd, de terminale halfwaardetijd varieerde van 7 tot maximaal 12 uur, de gemiddelde residentietijd (MRT) van 11 tot maximaal 18 uur. Renale eliminatie van ijzer was te verwaarlozen.

Pediatrische patiënten

De farmacokinetische eigenschappen van Injectafer bij een dosis van 15 mg ijzer/kg waren gelijkaardig met die bij volwassen patiënten met ijzerdeficiëntie. Er werd een dosisevenredige

toename van de serumijzerspiegels waargenomen na een enkele dosis 7,5 mg ijzer/kg of 15 mg ijzer/kg. Na een enkele dosis Injectafer van 15 mg ijzer/kg lichaamsgewicht (tot maximaal 750 mg) werden na 1,12 uur gemiddelde maximale totale ijzerserumwaarden van 310 µg/ml gemeten. De terminale halfwaardetijd was 9,8 uur en het door de farmacokinetische patiëntenanalyse gemeten geschatte distributievolume was 0,42 tot 3,14 l. In modelgebaseerde simulaties hadden de pediatrische patiënten eerder een lagere systemische blootstelling (lagere AUC_{0-72u}) vergeleken met de volwassen patiënten (mediaan per leeftijdsgroep: 3.340 µg×u/ml (1 tot 2 jaar), 4.110 µg×u/ml (3 tot 12 jaar), 4.740 µg×u/ml (13 tot 17 jaar), 8.864 µg×u/ml (volwassen patiënten)).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor 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 polypropyleen, 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.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden en condities tijdens gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Het product moet worden toegediend onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 7 dagen bij 30°C.

Houdbaarheid in polyethyleen en polypropyleen verpakkingen 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.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 72 uur bij 30°C bij concentraties van 2 mg/ml en 5 mg/ml.

Houdbaarheid in polypropyleen spuit (onverdund):

Vanuit een microbiologisch oogpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

Indien niet onmiddellijk gebruikt, vallen de bewaartijden tijdens gebruik en condities voorafgaand aan gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C.

Chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 72 uur bij 30°C.

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

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 injectieflacon bevat:

- 2 ml dispersie. Verpakkingsgrootten van 1, 2 of, 5 injectieflacons.
- 10 ml dispersie. Verpakkingsgrootten van 1, 2 of, 5 injectieflacons.
- 20 ml dispersie. 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 dispersie zonder bezinksel.

Voor de bewaarcondities na verdunning of na de eerste opening van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3. 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/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

België: 11.06.2010 / 18.07.2012
Luxemburg: 15.11.2010 / 18.07.2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2023
Goedkeuringsdatum: 08/2023