

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

Venofer 20 mg ijzer per ml, oplossing voor injectie / concentraat voor oplossing voor infusie

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

Elke milliliter oplossing bevat 20 mg ijzer als ijzersucrose [ijzer(III)-hydroxide sucrose complex].

Elke 5 ml-ampul Venofer bevat 100 mg ijzer in de vorm van ijzersucrose [ijzer(III)-hydroxide sucrose complex].

Elke 5 ml-injectieflacon bevat 100 mg ijzer in de vorm van ijzersucrose (ijzer(III)-hydroxide sucrose complex).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Venofer bevat maximaal 7 mg natrium per ml.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## **3. FARMACEUTISCHE VORM**

Oplossing voor injectie / concentraat voor oplossing voor infusie.

Venofer is een donkerbruine, niet-transparante, oplossing in water.

## **4. KLINISCHE GEGEVENS**

### **4.1 Therapeutische indicaties**

Venofer is geïndiceerd voor de parenterale behandeling van ijzerdeficiëntie in de volgende indicaties:

- Bij patiënten die geen orale ijzertherapie kunnen verdragen
- Bij patiënten met malabsorptie (zoals bij inflammatoire darmziekten)
- Bij patiënten bij wie het ijzerverlies groter is dan door orale inname kan worden gecompenseerd (zoals bij chronische hemodialyse).

Venofer mag enkel worden toegediend wanneer de indicatie bevestigd is door middel van gepaste onderzoeken.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

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

Venofer 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 Venofer geobserveerd te worden op het optreden van bijwerkingen (zie rubriek 4.4).

### Dosering

De cumulatieve dosis Venofer moet voor elke patiënt afzonderlijk worden berekend en mag niet worden overschreden.

#### *Berekening van de dosering*

De totale cumulatieve dosis Venofer, overeenkomend met het totale ijzertekort (mg), wordt bepaald op basis van de hemoglobineconcentratie (Hb) en het lichaamsgewicht (LG). De dosis Venofer moet voor elke patiënt afzonderlijk worden berekend op basis van het totale ijzertekort dat met de volgende Ganzoni-formule wordt berekend. Bijvoorbeeld:

**Totaal ijzertekort [mg] = LG [kg] x (streef-Hb – huidig Hb) [g/dl] x 2,4\* + ijzervoorraad [mg]**

Minder dan 35 kg LG:

Streef-Hb = 13 g/dl (8,10 mmol/l) en

ijzervoorraad = 15 mg/kg LG

35 kg LG en meer:

Streef-Hb = 15 g/dl (9,32 mmol/l) en

ijzervoorraad = 500 mg

\* Factor 2,4 = 0,0034 (ijzergehalte van Hb = 0,34%) x 0,07 (bloedvolume = 7% van LG) x 1000 (conversie van [g] naar [mg]) x 10

Totaal aantal Venofer-ampullen of –injectieflacons dat moet worden toegediend = totaal ijzertekort [mg]/ 100 mg  
(1 ampul of 1 injectieflacon Venofer komt overeen met 5 ml = 100 mg ijzer)

Totale hoeveelheid Venofer (ml) die moet worden toegediend op basis van het lichaamsgewicht, de huidige Hb-concentratie en de streef-Hb-concentratie\*:

LG	Totaal aantal toe te dienen Venofer-ampullen of –injectieflacons:			
	Hb 6,0 g/dl (3,72 mmol/l)	Hb 7,5 g/dl (4,65 mmol/l)	Hb 9,0 g/dl (5,57 mmol/l)	Hb 10,5 g/dl (6,50 mmol/l)
5 kg	1,5	1,5	1,5	1
10 kg	3	3	2,5	2
15 kg	5	4,5	3,5	3
20 kg	6,5	5,5	5	4
25 kg	8	7	6	5,5
30 kg	9,5	8,5	7,5	6,5
35 kg	12,5	11,5	10	9
40 kg	13,5	12	11	9,5
45 kg	15	13	11,5	10
50 kg	16	14	12	10,5
55 kg	17	15	13	11
60 kg	18	16	13,5	11,5
65 kg	19	16,5	14,5	12
70 kg	20	17,5	15	12,5
75 kg	21	18,5	16	13
80 kg	22,5	19,5	16,5	13,5
85 kg	23,5	20,5	17	14
90 kg	24,5	21,5	18	14,5

Minder dan 35 kg LG: streef-Hb = 13 g/dl (8,10 mmol/l)

Vanaf 35 kg LG en meer: streef-Hb = 15 g/dl (9,32 mmol/l)

Om Hb (mmol/l) om te zetten naar Hb (g/dl), vermenigvuldig de eerste waarde met 1,6.

Indien de totale benodigde dosis de maximaal toegelaten eenmalige dosis overschrijdt, dan dient de toediening te worden verdeeld. Wanneer na 1 tot 2 weken geen reactie op de hematologische parameters wordt waargenomen moet de oorspronkelijke diagnose worden heroverwogen.

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

De benodigde dosis Venofer ter compensatie van het ijzertekort kan worden berekend met de volgende formules:

- Wanneer de hoeveelheid bloedverlies bekend is:

De toediening van 200 mg ijzer (= 10 ml Venofer) moet resulteren in een toename van Hb die ongeveer overeenkomt met 1 eenheid bloed (400 ml met Hb = 15 g/dl of 9,32 mmol/l Hb-concentratie).

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

Hoeveelheid benodigde Venofer [ml] = Aantal eenheden bloedverlies x 10 ml of

Aantal benodigde Venofer-ampullen of -injectieflacons = aantal eenheden bloedverlies x 2

- Wanneer het Hb lager dan wenselijk is:

De formule gaat ervan uit dat de ijzervoorraad niet hoeft te worden hersteld.

IJzer dat moet worden aangevuld [mg] = LG [kg] x 2,4 (streef-Hb – huidig Hb) [g/dl]

Voorbeeld: Voor LG = 60 kg en Hb-daling = 1 g/dl (0,62 mmol/l)

⇒  $\cong$  150 mg ijzer dat moet worden aangevuld

⇒ 7,5 ml Venofer nodig = 1,5 ampul of 1,5 injectieflacon

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

### Normale dosering:

#### *Volwassenen*

5 – 10 ml Venofer (100 – 200 mg ijzer) 1 tot 3 keer per week.

Voor toedieningsduur en verdunningen, zie “Wijze van toediening”.

#### *Pediatische patiënten*

Er is een matige hoeveelheid gegevens bij kinderen in onderzoeksomstandigheden. Indien er een klinische noodzaak is, wordt aangeraden de volgende dosis niet te overschrijden: 0,15 ml Venofer (3 mg ijzer) per kg lichaamsgewicht één tot driemaal per week.

Voor toedieningsduur en verdunningen, zie “Wijze van toediening”.

#### *Maximale aanvaardbare éénmalige dosis*

##### Volwassenen

- Per injectie: 10 ml Venofer (= 200 mg ijzer) in ten minste 10 minuten.
- Per infusie: Wanneer de klinische situatie dit verlangde werden doses tot 500 mg ijzer toegediend. De maximale getolereerde enkelvoudige dosis is 7 mg ijzer per kg lichaamsgewicht, als enkelvoudige dosis, zonder daarbij de 500 mg ijzer te overschrijden. Voor instructies in verband met toedieningsduur en verdunningen, zie “Wijze van toediening”.

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

### Wijze van toediening

Venofer mag enkel via intraveneuze weg worden toegediend. Dit kan via een druppelinfluus, een langzame injectie of rechtstreeks in de veneuze lijn van het dialyseapparaat.

### Intraveneus druppelinfuus

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

Dosis Venofor (mg ijzer)	Dosis Venofor (ml Venofor)	Maximaal verdunningsvolume steriele NaCl-oplossing 0,9% m/V	Minimale infusieduur
100 mg	5 ml	100 ml	15 minuten
200 mg	10 ml	200 ml	30 minuten
300 mg	15 ml	300 ml	1,5 uur
400 mg	20 ml	400 ml	2,5 uur
500 mg	25 ml	500 ml	3,5 uur

### Intraveneuze injectie

Venofor kan worden toegediend als langzame intraveneuze injectie met een snelheid van 1 ml onverdunde oplossing per min (d.w.z. 5 min per ampul of injectieflacon van 5 ml) en niet meer dan 10 ml Venofor (200 mg ijzer) per injectie

### Injectie in de veneuze lijn van het dialyseapparaat

Venofor kan tijdens een hemodialysesessie direct in de veneuze lijn van het dialyseapparaat worden toegediend met dezelfde snelheid als beschreven onder intraveneuze injectie.

## **4.3 Contra-indicaties**

Het gebruik van Venofor is gecontra-indiceerd in de volgende gevallen:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor Venofor of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Bekende, ernstige overgevoeligheid voor andere parenteraal toegediende ijzerproducten
- Anemie welke niet veroorzaakt is door ijzertekort
- Bewezen ijzer-‘overload’ of stoornissen in het ijzerverbruik

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

Parenteraal toegediende ijzerpreparaten kunnen overgevoeligheidsreacties veroorzaken, waaronder ernstige en mogelijk fatale anafylactische/anafylactoïde reacties. Overgevoeligheidsreacties zijn eveneens gemeld na eerdere toedieningen van parenterale ijzercomplexen waarbij toen geen bijwerkingen optraden. Er zijn meldingen gedaan van overgevoeligheidsreacties die verergerden tot Kounis-syndroom (acuut allergisch coronair 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).

Venofer mag alleen worden toegediend wanneer personeel dat ervaren is in het beoordelen en behandelen van anafylactische reacties direct beschikbaar is en in een omgeving waar alle reanimatiefaciliteiten voorhanden zijn. Elke patiënt dient ten minste 30 minuten na elke injectie met Venofer te worden geobserveerd op het optreden van bijwerkingen. Wanneer er overgevoeligheidsreacties of intolerantieverschijnselen optreden tijdens het toedienen, dient de behandeling onmiddellijk te worden gestaakt. Cardiorespiratoire reanimatiefaciliteiten en apparatuur voor het behandelen van acute anafylactische/anafylactoïde reacties moeten voorhanden zijn, waaronder een injecteerbare 1:1000 adrenalineoplossing. Aanvullende behandeling met antihistaminica en/of corticosteroiden moet indien nodig worden gegeven.

Bij patiënten met een gestoorde leverfunctie mag parenteraal ijzer enkel worden toegediend na een zorgvuldige afweging van de voordelen en risico's. De toediening van parenteraal ijzer moet vermeden worden bij patiënten met een gestoorde leverfunctie waarbij ijzeroverbelasting een in de hand werkende factor is. Zorgvuldige controle van de ijzerstatus is aanbevolen om ijzeroverbelasting te voorkomen.

Parenteraal ijzer dient met voorzichtigheid te worden gebruikt in geval van een acute of chronische infectie. Het is aanbevolen om de toediening van Venofer stop te zetten bij patiënten met bacteriëmie. Bij patiënten met een chronische infectie moeten de voordelen en risico's zorgvuldig worden afgewogen.

Paraveneuze lekkage moet vermeden worden, omdat lekkage van Venofer ter hoogte van de injectieplek kan leiden tot pijn, inflammatie en bruinverkleuring van de huid. In geval van paraveneuze lekkage moet de injectie/infusie met Venofer onmiddellijk worden onderbroken.

Dit geneesmiddel bevat maximaal 7 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,4% 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**

Zoals voor alle parenterale ijzerpreparaten, is het raadzaam om Venofer niet gelijktijdig met orale ijzerpreparaten toe te dienen, omdat de absorptie van oraal ijzer kan worden verlaagd.

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

##### Zwangerschap

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

Toediening van Venofer gedurende het eerste trimester van de zwangerschap wordt ontraden. IJzerdeficiëntie of anemie, die zich voordoet tijdens het eerste trimester van de zwangerschap kan worden behandeld met orale ijzersupplementen. Venofer kan worden gegeven tijdens het

tweede en derde trimester van de zwangerschap als het voordeel zwaarder weegt dan het mogelijke risico voor zowel moeder als foetus (zie rubriek 4.4).

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

#### Borstvoeding

Het is onwaarschijnlijk, gezien het molecuulgewicht van ijzersucrose, dat dit wordt uitgescheiden in moedermelk. Daarnaast blijken ijzer waarden niet significant te veranderen, wanneer de moeder ijzersuppletie krijgt. In dierstudies bleek toediening van ijzersucrose aan zogende moeders geen nadelige gevolgen te hebben voor pups (zie rubriek 5.3). Toediening van Venofer is toegestaan tijdens de borstvoedings-periode.

#### Vruchtbaarheid

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

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

Het is onwaarschijnlijk dat Venofer de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, beïnvloedt.

Indien symptomen zoals duizeligheid, verwardheid of een licht gevoel in het hoofd echter optreden na toediening van Venofer, dienen patiënten met deze symptomen pas weer een auto te besturen of machines te bedienen nadat de symptomen zijn verdwenen.

### **4.8 Bijwerkingen**

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

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

<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Vaak (<math>\geq 1/100</math>, <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Soms (<math>\geq 1/1.000</math>, <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Zelden (<math>\geq 1/10.000</math>, <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Frequentie niet bekend<sup>1)</sup></b>
<b>Immuunsysteem-aandoeningen</b>		Overgevoeligheid		Anafylactoïde reacties, angio-oedeem
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Dysgeusie	Hoofdpijn, duizeligheid, branderig gevoel, paresthesie, hypoesthesie	Syncope, slaperigheid	Verminderd bewustzijn, verwarde toestand, bewustzijnsverlies, angst, tremor
<b>Hartaandoeningen</b>			Palpitaties	Bradycardie, tachycardie, Kounis-syndroom
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Hypotensie, hypertensie	Overmatig blozen, flebitis		Circulatoire collaps, tromboflebitis
<b>Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen</b>		Dyspneu		Bronchospasme
<b>Nier- en urinewegaandoeningen</b>			Chromaturie	
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Nausea	Braken, abdominale pijn, diarree, constipatie		
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>		Pruritus, rash		Urticaria, erytheem
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen</b>		Spierspasmen, myalgie, artralgie, pijn in de ledematen, rugpijn		
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Reacties op de injectie-/infusieplaats <sup>2)</sup>	Koude rillingen, asthenie, vermoeidheid, perifere oedeem, pijn	Pijn op de borst, hyperhidrose, pyrexie	Koud zweet, malaise, bleekheid, influenza-achtige ziekte die na enkele uren tot meerdere dagen kan optreden
<b>Onderzoeken</b>		Alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gamma-glutamyltransferase verhoogd, serumferritine verhoogd	Bloed lactaatdehydrogenase verhoogd	



1) Spontane postmarketingmeldingen

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

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

### **4.9 Overdosering**

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: antianemische preparaten, ijzer, parenteraal preparaat, ATC-code: B03AC

#### Werkingsmechanisme

Ijzersucrose, de werkzame stof van Venofer, bestaat uit een kern van polynucleair ijzer(III)-hydroxide omringd door een groot aantal niet-covalent gebonden sucrose-moleculen. Het complex heeft een gewichtsgemiddeld molecuulgewicht (Mw) van ongeveer 43 kDa. De polynucleaire ijzerkern heeft een structuur die vergelijkbaar is met die van de kern van ferritine, een fysiologisch eiwit dat ijzer opslaat. Het complex is ontwikkeld om op een gecontroleerde manier ijzer te leveren dat bruikbaar is voor de eiwitten die ijzer in het lichaam transporteren (bijv. transferrine) en opslaan (bijv. ferritine).

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

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

##### Nefrologie

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

Onderzoek LU98001 was een prospectief, open-label onderzoek met één arm dat de werkzaamheid en veiligheid van Venofer onderzocht bij hemodialysepatiënten met ferriprivee anemie (Hb-concentratie >8 en <11,0 g/dl, transferrinesaturatie (TSAT) <20%, en serumferritine <300 µg/l) die behandeld werden met rHuEPO. In totaal namen 77 patiënten

[44 (57%) mannen; gemiddelde leeftijd 62,5 (tussen 24-85 jaar)] aan het onderzoek deel. Zij kregen 100 mg ijzer in de vorm van Venofer via de dialysekatheter toegediend in maximaal 10 sessies verspreid over 3 tot 4 weken. Er werd een gemiddelde totale dosis van  $983,1 \pm 105,63$  mg ijzer in de vorm van Venofer toegediend over een gemiddelde van  $9,8 \pm 1,06$  dialysesessies. Bij 39/45 (87%; 95% BI 76,5; 96,9) van de evalueerbare patiënten werd een Hb  $>11$  g/dl bereikt. Vergelijkbare resultaten werden waargenomen bij de ITT-populatie: 60/77 (78%; 95% BI 68,5; 87,3). De maximale stijging van serumferritine van  $83,6 \pm 11,69$   $\mu\text{g/l}$  naar  $360,3 \pm 36,81$   $\mu\text{g/l}$  (n=41) werd gezien na voltooiing van de behandeling met Venofer. De maximale stijging van TSAT van  $17,1 \pm 1,5\%$  naar  $27,6 \pm 2,7\%$  (n=41) werd gezien tijdens het opvolgbezoek 5 weken na de behandeling.

#### *Niet-dialyse-afhankelijke chronische nierziekte*

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

#### Gastro-enterologie

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

#### Na de bevalling

Een prospectief, gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek bij 43 vrouwen met ferriprivee anemie na de bevalling (Hb  $<9$  g/dl en serumferritine  $<15$   $\mu\text{g/l}$  24-48 uur na de bevalling) vergeleek 2 x 200 mg ijzer in de vorm van Venofer toegediend op Dag 2 en Dag 4 (n=22) met 200 mg oraal ijzer in de vorm van ijzersulfaat toegediend tweemaal daags gedurende 6 weken

(n=21). In de Venofergroep werden significant hogere Hb-concentraties waargenomen in vergelijking met de groep die oraal ijzer kreeg op Dag 5 en Dag 14 ( $p < 0,01$ ). De gemiddelde stijging van de Hb-concentratie vanaf baseline op Dag 5 bedroeg 2,5 g/dl in de Venofergroep en 0,7 g/dl in de groep die oraal ijzer kreeg. Tegen Dag 40 was er geen significant verschil in Hb-concentratie tussen de behandelingsgroepen. Er was wel een significante stijging van het serumferritine in de Venofergroep tegen Dag 5 en het serumferritine bleef significant hoger in de Venofergroep vergeleken met de groep die oraal ijzer kreeg en dit gedurende het hele verloop van het onderzoek ( $p < 0,01$  op Dag 5 en Dag 14 en  $p < 0,05$  op Dag 40).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### Distributie

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

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

### Biotransformatie

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

### Eliminatie

Na injectie van het ijzercomplex, wordt ijzer wordt snel uit het plasma geklaard, de terminale halfwaardetijd is ongeveer 6 uur. Na 24 uur was de totale serumijzerconcentratie gedaald tot de concentratie vóór toediening. Uitwisseling van ijzer naar transferritine was ongeveer 31.0 mg Fe/ 24h. Het ijzersucrosecomplex heeft een gemiddeld molecuulgewicht (Mw) van 43 kDa. Ongeveer 5% van de toegediende ijzer dosis werd in de eerste 24 uur na injectie uitgescheiden in de urine. De renale eliminatie van sucrose bedroeg ongeveer 75% van de toegediende dosis.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

Natriumhydroxide (E 524, voor pH-aanpassing)

## **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die welke vermeld zijn in rubriek 6.6. Er bestaat een kans op precipitatie en/of interactie, indien dit geneesmiddel gemengd wordt met andere oplossingen of geneesmiddelen. De verenigbaarheid met andere verpakkingsmiddelen dan glas, polyethyleen en PVC is niet bekend.

## **6.3 Houdbaarheid**

### Houdbaarheid van het product in zijn verkoopverpakking

3 jaar

### Houdbaarheid na opening van de container

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt.

### Houdbaarheid na verdunning met steriele 0,9 % natriumchloride (NaCl) oplossing

Chemische stabiliteit over een periode van 12 uur op kamertemperatuur werd aangetoond.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Wanneer het niet onmiddellijk wordt gebruikt zijn bewaartijden en condities in gebruik voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal niet langer mogen zijn dan 3 uur op kamertemperatuur tenzij de verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

## **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

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

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

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

Glazen ampul (Type I) van 5 ml in verpakkingsgrootten van 5.

Glazen injectieflacon (Type I) van 5 ml in verpakkingsgrootten van 5.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

Ampullen of injectieflacons dienen visueel te worden gecontroleerd op bezinking en beschadigingen voor gebruik. Alleen die gebruiken die vrij van bezinking zijn en een homogene oplossing bevatten.

Venofer mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen, behalve steriele 0,9% m/V natriumchloride oplossing voor verdunning. Voor instructies over verdunning van het product voorafgaand aan toediening, zie rubriek 4.2.

De verdunde oplossing moet bruin en helder zijn.

Elke ampul/injectieflacon met Venofer is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Geregistreerd onder RVG 20690

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 oktober 1997  
Datum van hernieuwing van de vergunning: 30 oktober 2012

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

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2 en 4.4: 19 augustus 2020  
Laatste wijziging betreft de opmaak: 13 december 2021