

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ferric carboxymaltose Sandoz 50 mg železa/ml injekčná/infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden mililiter disperzie obsahuje 50 mg železa (vo forme železitej soli karboxymaltózy).

Každá injekčná liekovka s objemom 2 ml obsahuje 100 mg železa (vo forme soli železitej karboxymaltózy).

Každá injekčná liekovka s objemom 10 ml obsahuje 500 mg železa (vo forme železitej soli karboxymaltózy).

Každá injekčná liekovka s objemom 20 ml obsahuje 1 000 mg železa (vo forme železitej soli karboxymaltózy).

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Jeden mililiter disperzie obsahuje až 5,9 mg (0,26 mmol) sodíka, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná/infúzna disperzia.

Tmavohnedý, nepriehľadný, vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ferric carboxymaltose Sandoz je indikovaný na liečbu nedostatku železa, keď (pozri časť 5.1):

- sú perorálne prípravky s obsahom železa neúčinné,
- perorálne prípravky s obsahom železa nemožno použiť,
- existuje klinická potreba rýchleho dodania železa.

Diagnóza nedostatku železa musí byť založená na výsledkoch laboratórnych testov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Starostlivo sledujte príznaky a symptómy hypersenzitívnych reakcií pacientov počas každého podávania lieku Ferric carboxymaltose Sandoz a po ňom.

Liek Ferric carboxymaltose Sandoz je možné podávať len za podmienky, že je okamžite k dispozícii personál vyškolený na vyhodnocovanie a zvládanie anafylaktických reakcií v prostredí s úplným vybavením na resuscitáciu. U pacientov je potrebné pozorovať, či sa nevyskytnú nežiaduce účinky, minimálne 30 minút po každom podaní lieku Ferric carboxymaltose Sandoz (pozrite časť 4.4).

Podávanie

Pri dávkovaní lieku Ferric carboxymaltose Sandoz je potrebné postupovať podľa nasledujúcich krokov: [1] stanovenie individuálnej potreby železa, [2] výpočet a podanie dávky (dávok) železa a [3] vyhodnotenia po suplementácii železa. Tieto kroky sú popísané nižšie.

1. krok: Stanovenie potreby železa

Individuálna potreba suplementácie železa pomocou lieku Ferric carboxymaltose Sandoz sa stanovuje na základe telesnej hmotnosti pacienta a hladiny hemoglobínu (Hb). Na stanovenie potreby železa použite nasledujúcu tabuľku (Tabuľka 1):

Tabuľka 1. Stanovenie potreby železa

Hb		Telesná hmotnosť pacienta		
g/dl	mmol/l	nižšia ako 35 kg	od 35 kg do <70 kg	70 kg a viac
<10	<6,2	500 mg	1 500 mg	2 000 mg
10 až <14	6,2 až <8,7	500 mg	1 000 mg	1 500 mg
≥14	≥8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Nedostatok železa musia potvrdiť laboratórne testy, ako je popísané v kroku 4.1.

2. krok: Výpočet a podávanie maximálnych individuálnych dávok železa

Na základe potreby železa stanovenej vyššie sa má podať primeraná dávka (dávky) lieku Ferric carboxymaltose Sandoz, pričom je potrebné brať do úvahy nasledovné skutočnosti:

Jednotlivá dávka lieku Ferric carboxymaltose Sandoz nesmie presiahnuť:

- 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti (pri podaní intravežnóznou injekciou) alebo 20 mg železa/kg telesnej hmotnosti (pri podaní intravežnóznou infúziou)
- 1 000 mg železa (20 ml lieku Ferric carboxymaltose Sandoz)

Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka lieku Ferric carboxymaltose Sandoz je 1 000 mg železa (20 ml lieku Ferric carboxymaltose Sandoz) týždenne.

3. krok: Vyhodnotenia po suplementácii železa

Opätovné vyhodnotenie má vykonať lekár na základe individuálneho stavu pacienta. Hladina hemoglobínu sa má opätovne vyhodnotiť najskôr 4 týždne po poslednom podaní lieku Ferric carboxymaltose Sandoz, aby vznikol dostatok času na erytropoézu a využitie železa. V prípade, že pacient aj naďalej potrebuje suplementáciu železa, potrebu železa treba prepočítať podľa Tabuľky 1 uvedenej vyššie. (Pozri časť 5.1).

Špecifické populácie – pacienti s chronickým ochorením obličiek so závislosťou na hemodialýze
U pacientov s chronickým ochorením obličiek závislých na hemodialýze neprekračujte maximálnu dávku 200 mg železa raz denne (pozri tiež časť 4.4.).

Pediatrická populácia

Podávanie lieku Ferric carboxymaltose Sandoz u detí nebolo skúmané, preto sa u detí do 14 rokov neodporúča.

Spôsob podávania

Ferric carboxymaltose Sandoz musí byť podaný len intravenóznou cestou:

- injekciou alebo
- infúziou alebo
- nezriedený priamo do venózneho ramena dialyzéra počas hemodialýzy.

Ferric carboxymaltose Sandoz sa nesmie podávať subkutánne ani intramuskulárne.

Intravenózna injekcia

Ferric carboxymaltose Sandoz môže byť podaný ako neriedená disperzia intravenóznou injekciou. Maximálna jednotlivá dávka je 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti, nesmie však presiahnuť 1 000 mg železa. Rýchlosti podávania uvádza Tabuľka 2:

Tabuľka 2. Rýchlosti podávania lieku Ferric carboxymaltose Sandoz podaného intravenóznou injekciou

Požadovaný objem lieku Ferric carboxymaltose Sandoz	Ekvivalentná dávka železa	Rýchlosť podávania/minimálny čas podávania
2 až 4 ml	100 až 200 mg	Žiadny predpísaný minimálny čas podávania
>4 až 10 ml	>200 až 500 mg	100 mg železa/min.
>10 až 20 ml	>500 až 1 000 mg	20 minút

Intravenózna infúzia

Ferric carboxymaltose Sandoz môže byť podaný intravenóznou infúziou, v takomto prípade sa musí zriediť. Maximálna jednotlivá dávka je 20 mg železa/kg telesnej hmotnosti, nesmie však presiahnuť 1000 mg železa.

V prípade infúzie musí byť Ferric carboxymaltose Sandoz zriedený len v sterilnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 0,9 % m/V, ako uvádza Tabuľka 3. Poznámka: kvôli stabilite nie sú povolené zriedenia lieku Ferric carboxymaltose Sandoz na koncentrácie nižšie ako 2 mg železa/ml (nie je v tom zahrnutý objem disperzie železitej soli karboxymaltózy). Pokyny na riedenie lieku pred podaním nájdete v časti 6.6.

Tabuľka 3. Plán zriedenia lieku Ferric carboxymaltose Sandoz pre intravenóznou infúziou

Požadovaný objem lieku Ferric carboxymaltose Sandoz	Ekvivalentná dávka železa	Maximálne množstvo sterilného 0,9 % m/V roztoku chloridu sodného	Minimálny čas podávania
2 až 4 ml	100 až 200 mg	50 ml	Žiadny predpísaný minimálny čas podávania
>4 až 10 ml	>200 až 500 mg	100 ml	6 minút
>10 až 20 ml	>500 až 1 000 mg	250 ml	20 minút

4.3 Kontraindikácie

Použitie lieku Ferric carboxymaltose Sandoz je kontraindikované v prípadoch:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- známa silná precitlivosť na iné parenterálne liečivá s obsahom železa,
- anémia nespôsobená nedostatkom železa, napr. inej mikrocytarnej anémie,
- dokázaný nadbytok železa alebo poruchy využitia železa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

Parenterálne podané prípravky s obsahom železa môžu vyvolať hypersenzitívne reakcie vrátane silných a potenciálne smrteľných anafylaktických alebo anafylaktoidných reakcií. Hypersenzitívne reakcie sa môžu vyskytnúť aj po predchádzajúcom nepravidelnom podávaní parenterálnych komplexov s obsahom železa. Boli hlásené reakcie z precitlivosti, z ktorých sa vyvinul Kounisov syndróm (akútny alergický spazmus koronárnej artérie, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

Riziko je vyššie u pacientov so známymi alergiami vrátane alergií na lieky. Týka sa to aj pacientov, ktorí majú alebo v minulosti mali ťažkú astmu, ekzémy alebo iné atopické alergie.

Zvýšené riziko hypersenzitívnych reakcií na parenterálne komplexy s obsahom železa je aj u pacientov s imunitnými alebo zápalovými ochoreniami (napríklad systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída).

Ferric carboxymaltose Sandoz je možné podávať len v prípade, ak je okamžite k dispozícii personál vyškolený na vyhodnocovanie a zvládanie anafylaktických reakcií v prostredí s úplným vybavením na resuscitáciu. U každého pacienta je potrebné pozorovať, či sa nevyskytnú nežiaduce účinky, minimálne 30 minút po každom podaní lieku Ferric carboxymaltose Sandoz. Ak sa počas podávania objavia hypersenzitívne reakcie alebo známky intolerancie, musí byť podávanie okamžite zastavené. Musia byť k dispozícii zariadenia na kardiopulmonálnu resuscitáciu a zariadenia na riešenie akútnych anafylaktických a anafylaktoidných reakcií vrátane injekčného roztoku adrenalínu 1:1000. Podľa potreby je potrebné vykonať liečbu antihistaminikami alebo kortikosteroidmi.

Hypofosfatemická osteomalácia

Po uvedení lieku na trh bola hlásená symptomatická hypofosfatémia vedúca k osteomalácii a zlomeninám, ktoré vyžadovali klinickú intervenciu vrátane chirurgického zákroku. Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak spozorujú zvyšujúcu sa únavu spojenú s bolesťou svalov alebo kostí.

U pacientov, ktorým sa opakovane podávajú vyššie dávky alebo ktorí podstupujú dlhodobú liečbu, a u pacientov s existujúcimi rizikovými faktormi pre vznik hypofosfatémie je potrebné sledovať sérovú hladinu fosfátov. V prípade pretrvávajúcej hypofosfatémie je potrebné liečbu železitou soľou karboxymaltózy prehodnotiť.

Poškodenie funkcie pečene alebo obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má železo parenterálne podať iba po dôkladnom zhodnotení pomeru rizika a prínosu. Parenterálnemu podaniu železa sa treba vyhnúť u pacientov s poškodením funkcie pečene, u ktorých je nadbytok železa precipitačným faktorom, hlavne porfýria cutanea tarda (PCT). Dôkladné monitorovanie hladiny železa sa odporúča, aby sa zabránilo predávkovaniu železom.

K dispozícii nie sú žiadne bezpečnostné údaje o jednorazovom podaní viac než 200 mg železa pacientom s chronickým ochorením obličiek, závislým na hemodialýze.

Infekcia

Parenterálne podávanie železa sa musí používať obozretne v prípade akútnej alebo chronickej infekcie, astmy, ekzému alebo atopických alergií. U pacientov s pretrvávajúcou bakterémiou sa odporúča liečbu liekom Ferric carboxymaltose Sandoz zastaviť. U pacientov s chronickou infekciou sa preto musí vykonať zhodnotenie pomeru prínosu a rizika, berúc do úvahy supresiu erytropoézy.

Extravazácia

Pri podávaní lieku Ferric carboxymaltose Sandoz sa má postupovať opatrne, aby sa zabránilo jeho úniku mimo žily. Únik lieku Ferric carboxymaltose Sandoz mimo žily v mieste podania môže viesť k podráždeniu kože a potenciálne dlhodobému hnedému sfarbeniu miesta podania. V prípade úniku mimo žily musí byť podávanie lieku Ferric carboxymaltose Sandoz okamžite zastavené.

Pomocné látky

Jeden mililiter nezriedeného lieku Ferric carboxymaltose Sandoz obsahuje až 5,9 mg (0,26 mmol) sodíka.

Injekčná liekovka s objemom 2 ml: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

Injekčná liekovka s objemom 10 ml: Tento liek obsahuje maximálne 59 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,95 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Injekčná liekovka s objemom 20 ml: Tento liek obsahuje maximálne 118 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 5,9 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Pediatrická populácia

Podávanie lieku Ferric carboxymaltose Sandoz deťom nebolo doposiaľ skúmané.

4.5 Liekové a iné interakcie

Absorpcia perorálne podávaného železa je znížená, ak sa podáva súčasne s parenterálnymi prípravkami železa. Ak je perorálne podávanie železa potrebné, nemá sa začať skôr ako 5 dní po poslednom podaní lieku Ferric carboxymaltose Sandoz.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V súvislosti s použitím lieku Ferric carboxymaltose Sandoz u tehotných žien sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časť 5.1). Pre podanie v tehotenstve sa vyžaduje dôkladné vyhodnotenie pomeru rizika a prínosu a Ferric carboxymaltose Sandoz by mal byť použitý počas tehotenstva, len ak je to naozaj nevyhnutné.

Nedostatok železa, ktorý sa objaví počas prvého trimestra tehotenstva môže byť v mnohých prípadoch liečený perorálnym železom. Liečba liekom Ferric carboxymaltose Sandoz sa má obmedziť na druhý a tretí trimester, avšak len v prípade, že prínosy takejto liečby prevážia nad potenciálnymi rizikami pre matku a plod.

Po podaní parenterálneho železa sa môže objaviť fetálna bradykardia. Je väčšinou prechodná a je následkom hypersenzitívnej reakcie matky. Počas intravenózneho podávania parenterálneho železa tehotným ženám sa má ešte nenarodené dieťa dôkladne sledovať.

Údaje získané zo štúdií na zvieratách naznačujú, že železo pochádzajúce z lieku Ferric carboxymaltose Sandoz môže preniknúť cez placentárnu bariéru a že jeho použitie počas gravidity môže ovplyvniť vývoj kostry plodu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Klinické štúdie ukázali, že prestup železa z lieku Ferric carboxymaltose Sandoz do ľudského materského mlieka je zanedbateľný ($\leq 1\%$).

Podľa obmedzených údajov získaných sledovaním dojčiacich žien je nepravdepodobné, že Ferric carboxymaltose Sandoz predstavuje riziko pre dojčené dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje týkajúce sa používania lieku Ferric carboxymaltose Sandoz na ľudskú plodnosť. Plodnosť nebola ovplyvnená po liečbe liekom Ferric carboxymaltose Sandoz v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je nepravdepodobné, že Ferric carboxymaltose Sandoz zhoršuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie na liek (ADR) hlásené počas klinických štúdií, v ktorých viac ako 8 000 účastníkov klinického skúšania dostávalo liek s obsahom železa, a tiež nežiaduce reakcie na liek hlásené na základe skúseností po uvedení lieku na trh (ďalšie informácie sú uvedené v poznámkach pod čiarou pod tabuľkou).

K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám na liek patrí nevoľnosť (u 2,9 % účastníkov klinického skúšania), za ňou nasledujú reakcie v mieste podania injekcie alebo infúzie, hypofosfatémia, bolesť hlavy, návaly tepla, závrat a hypertenzia. Medzi reakcie v mieste vpichu podania injekcie alebo infúzie patrí viacero nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli individuálne hlásené s frekvenciou menej časté

alebo zriedkavé. Najzávažnejšie nežiaduce reakcie na liek sú anafylaktoidné/anafylaktické reakcie (zriedkavé), boli hlásené reakcie so smrteľnými následkami. Ďalšie informácie pozri v časti 4.4.

Tabuľka 4 Nežiaduce reakcie na liek pozorované počas klinických skúšaní a sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Neznáme ⁽¹⁾
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita	anafylaktoidné/ anafylaktické reakcie	
Poruchy metabolizmu a výživy	hypofosfatémia			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závraty	parestézia, dysgeúzia		strata vedomia ⁽¹⁾
Psychické poruchy			úzkosť ⁽²⁾	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia		Kounisov syndróm ⁽¹⁾
Poruchy ciev	návaly tepla, hypertenzia	hypotenzia	flebitída, synkopa ⁽²⁾ , presynkopa ⁽²⁾	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe	bronchospazmus ⁽²⁾	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	vracanie, dyspepsia, bolesť brucha, zápcha, hnačka	flatulencia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		svrbenie, urtikária, erytém, vyrážka ⁽³⁾	angioedém ⁽²⁾ , bledosť ⁽²⁾ , vzdialená zmena sfarbenia kože ⁽²⁾	edém tváre ⁽¹⁾
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		myalgia, bolesť chrbta, artralgia, bolesť končatín, svalové spazmy		hypofosfatemická osteomalácia ⁽¹⁾
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste podania injekcie/infúzie ⁽⁴⁾	pyrexia, únava, bolesť na hrudi, periférny edém, zimnica	malátnosť, ochorenie podobné chrípke (ktorého nástup môže trvať od niekoľkých hodín až po niekoľko dní) ⁽²⁾	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy, zvýšená hodnota gama-glutamyltransferázy, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšená		

		hladina alkalickej fosfatázy v krvi		
--	--	-------------------------------------	--	--

1 ADR bol hlásený výhradne v rámci sledovania po uvedení lieku na trh, odhadovaná frekvencia: zriedkavý.

2 ADR hlásené po uvedení lieku na trh, ktoré sa pozorujú tiež v klinických podmienkach.

3 Patria sem prednostne tieto termíny: vyrážka (samostatná nežiaduca reakcia na liek určená ako menej častá) a vyrážka erytematózna, generalizovaná, makulárna, makulopapulárna, pruritická (všetky tieto nežiaduce reakcie na liek určené ako zriedkavé).

4 Patria sem prednostne, ale nie výhradne, tieto termíny: bolesť v mieste podania injekcie alebo infúzie, hematóm, zmena sfarbenia, extravazácia, podráždenie, reakcia v mieste podania injekcie alebo infúzie (všetky tieto nežiaduce reakcie na liek určené ako menej časté) a parestézia (samostatná nežiaduca reakcia na liek určená ako zriedkavá).

Poznámka: ADR = nežiaduca reakcia na liek.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Podávanie lieku Ferric carboxymaltose Sandoz v množstvách prevyšujúcich množstvo potrebné na úpravu nedostatku železa v čase podávania môže viesť k akumulácii železa v zásobných miestach a prípadne k hemosideróze. K rozpoznaní akumulácie železa môže prispieť monitorovanie parametrov železa, ako je saturácia feritínu a transferínu v sére. Ak dôjde k akumulácii železa, liečte podľa štandardnej lekárskej praxe, napr. zvážte použitie chelátora železa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Parenterálne lieky s trojmocným železom (železo).

ATC kód: B03AC.

Ferric carboxymaltose Sandoz injekčná/infúzna disperzia je koloidný roztok komplexu železa, železitej soli karboxymaltózy.

Tento komplex je vytvorený tak, že kontrolovaným spôsobom dodáva telu využiteľné železo pre transport železa a zásobné proteíny (transferín, respektíve feritín).

Využitie železa ⁵⁹Fe z lieku obsahujúceho železitú soľ karboxymaltózy označeného rádioaktívnou látkou v červených krvinkách bolo 91 % až 99 % u účastníkov klinického skúšania s deficienciou železa a 61 % až 84 % u účastníkov klinického skúšania s renálnou anémiou 24 dní po podaní dávky. Liečba liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy vedie k zvýšeniu počtu retikulocytov, sérových hladín feritínu a hodnoty TSAT na hladiny v normálnych rozsahoch.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy sa skúmali v rôznych terapeutických oblastiach vyžadujúcich intravenózne železo na korekciu deficiencie železa. Hlavné štúdie sú podrobnejšie opísané ďalej.

Kardiológia

Chronické zlyhanie srdca

CONFIRM-HF bola dvojito zaslepená randomizovaná 2ramenná štúdia porovnávajúca liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (150 pacientov) a placebo (151 pacientov) u účastníkov klinického skúšania s chronickým srdcovým zlyhaním a nedostatkom železa po dobu liečby 52 týždňov. 1. deň a 6. týždeň (korekčná fáza) účastníci klinického skúšania dostávali buď liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy podľa zjednodušenej dávkovacej schémy stanovenej s východiskovým

hemoglobínom a telesnou hmotnosťou pri skríningu (pozri časť 4.2), placebo, alebo nedostali žiadnu dávku. V 12., 24. a 36. týždni (udržiavacia fáza) účastníci klinického skúšania dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (500 mg železa), alebo placebo, ak bol sérový feritín < 100 ng/ml alebo 100 až 300 ng/ml so saturáciou transferínu < 20 %. Prínos liečby a účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy oproti placebo bol demonštrovaný primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti – zmenou v 6 minútovom teste chôdze (6MWT) z východiskovej hodnoty na hodnotu v 24. týždni (33 ±11 metrov, p = 0,002). Tento účinok pretrvával v priebehu celej štúdie až do 52. týždňa (36 ±11 metrov, p < 0,001).

Štúdia EFFECT-HF bola dvojito zaslepená randomizovaná 2-vetvová štúdia porovnávajúca liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (86 pacientov) a placebo (86 pacientov) u účastníkov klinického skúšania s chronickým srdcovým zlyhaním (CHF) a nedostatkom železa po dobu liečby 24 týždňov. 1. deň a 6. týždeň (korekčná fáza) účastníci klinického skúšania dostávali buď liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy podľa zjednodušenej dávkovacej mriežky stanovenej s východiskovým hemoglobínom a telesnou hmotnosťou pri skríningu (pozri časť 4.2), alebo štandardnú liečbu. V 12. týždni (udržiavacia fáza) dostávali účastníci klinického skúšania liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (500 mg železa) alebo štandardnú liečbu, ak bola hodnota sérového feritínu <100 ng/ml alebo v rozsahu od 100 do 300 ng/ml a hodnota TSAT <20 %. Liečebná výhoda lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy oproti štandardnej liečbe sa preukázala v prvotnom výstupe hodnotenia účinnosti, v zmene výsledku maximálnej hodnoty VO₂ upravenej podľa váhy z východiskovej hodnoty na hodnotu v 24. týždni (stredný rozdiel LS 1,04 ±0,44, p=0,02).

Nefrológia

Chronické ochorenie obličiek závislé od hemodialýzy

Štúdia VIT-IV-CL-015 bola otvorená randomizovaná štúdia s paralelnou skupinou porovnávajúca liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n=97) so železom-sacharózou (n=86) u účastníkov klinického skúšania s anémiou zapríčinenou deficienciou železa podstupujúcich hemodialýzu. Účastníci klinického skúšania dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy alebo železo-sacharózu 2 – 3-krát týždenne v jednotlivých dávkach 200 mg železa priamo do dialyzéra, kým sa nedosiahla individuálne vypočítaná kumulatívna dávka železa (priemerná kumulatívna dávka železa v lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy: 1 700 mg). Primárnym parametrom účinnosti bolo percento účastníkov klinického skúšania, ktorí dosiahli zvýšenie hladiny Hb o ≥ 1,0 g/dl po 4 týždňoch oproti začiatku. Štyri týždne po východiskovom bode reagovalo na liečbu liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy 44,1 % pacientov (t. j. zvýšenie hladiny Hb o ≥ 1,0 g/dl) v porovnaní s 35,3 % pacientov užívajúcich železo-sacharózu (p=0,2254).

Chronické ochorenie obličiek nezávislé od hemodialýzy

Štúdia 1VIT04004 bola otvorená randomizovaná štúdia s aktívnou kontrolou hodnotiacia bezpečnosť a účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n=147) v porovnaní s perorálnym železom (n=103). Účastníci klinického skúšania v skupine, ktorá dostávala liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, dostali 1 000 mg železa na začiatku a 500 mg železa na 14. a 28. deň, ak bola počas príslušnej kontroly hodnota TSAT < 30 % a sérová hladina feritínu < 500 ng/ml. Účastníci klinického skúšania v skupine užívajúcej perorálne železo dostávali 65 mg železa TID vo forme síranu železnatého od začiatku do 56. dňa. Účastníci klinického skúšania boli sledovaní až do 56. dňa. Primárnym parametrom účinnosti bolo percento účastníkov klinického skúšania, ktorí dosiahli zvýšenie hladiny Hb o ≥ 1,0 g/dl od začiatku do konca štúdie alebo do času intervencie. Túto hladinu dosiahlo 60,54 % účastníkov klinického skúšania, ktorí dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, v porovnaní s 34,7 % účastníkov klinického skúšania v skupine užívajúcej perorálne železo (p<0,001). Priemerná zmena hemoglobínu do 56. dňa/konca štúdie bola 1,0 g/dl v skupine, ktorá dostávala liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, a 0,7 g/dl v skupine užívajúcej perorálne železo (p=0,034, 95 % IS: 0,0; 0,7).

Gastroenterológia

Zápalové ochorenie čriev

Štúdia VIT-IV-CL -008 bola randomizovaná otvorená štúdia, ktorá porovnávala účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s účinnosťou perorálneho síranu železnatého pri zmiernení anémie zapríčinenej deficienciou železa u účastníkov klinického skúšania so zápalovým ochorením čriev (IBD). Účastníci klinického skúšania dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n=111) v jednotlivých dávkach do 1 000 mg železa raz týždenne, kým sa nedosiahla individuálne vypočítaná dávka železa (podľa Ganzoniho vzorca) (priemerná kumulatívna dávka železa: 1 490 mg) alebo 100 mg železa BID vo forme síranu železnatého (n=49) počas 12 týždňov. Účastníci klinického skúšania, ktorí dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, preukázali priemerné zvýšenie hladiny Hb od začiatku do 12. týždňa o 3,83 g/dl, čo bolo porovnateľné s liečbou síranom železnatým trvajúcou 12 týždňov v dávkovaní dvakrát denne (3,75 g/dl, p=0,8016).

Štúdia FER-IBD-07-COR bola randomizovaná otvorená štúdia porovnávajúca účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s účinnosťou železa-sacharózy u účastníkov klinického skúšania s remitujúcim alebo miernym ochorením IBD. Účastníci klinického skúšania, ktorí dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, dostávali dávky podľa zjednodušenej dávkovacej schémy s použitím hladiny Hb na začiatku a telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2) v jednotlivých dávkach do 1 000 mg železa, zatiaľ čo účastníci klinického skúšania užívajúcí železo-sacharózu dostávali dávky podľa individuálne vypočítaných dávok železa pomocou Ganzoniho vzorca v dávkach 200 mg železa, kým sa nedosiahla kumulatívna dávka železa. Účastníci klinického skúšania boli sledovaní 12 týždňov. 65,8 % účastníkov klinického skúšania, ktorí dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n=240; priemerná kumulatívna dávka železa: 1 414 mg), v porovnaní s 53,6 % účastníkov klinického skúšania užívajúcich železo-sacharózu (n=235; priemerná kumulatívna dávka 1 207 mg; p=0,004), odpovedalo v 12. týždni (odpoveď definovaná ako zvýšenie hladiny Hb ≥ 2 g/dl). 83,8 % účastníkov klinického skúšania liečených liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy v porovnaní so 75,9 % účastníkov klinického skúšania liečených železom-sacharózou dosiahlo zvýšenie hladiny Hb ≥ 2 g/dl alebo mali hladinu Hb v 12. týždni v normálnom rozsahu (p=0,019).

Zdravie žien

Po pôrode

Štúdia VIT-IV-CL-009 bola randomizovaná otvorená štúdia na preukázanie podobnej účinnosti porovnávajúca účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n=227) s účinnosťou síranu železnatého (n=117) u žien trpiacich anémiou po pôrode.

Účastníčky klinického skúšania dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy buď v jednotlivých dávkach až 1 000 mg železa, kým sa nedosiahla individuálne vypočítaná kumulatívna dávka železa (podľa Ganzoniho vzorca), alebo 100 mg železa vo forme perorálneho síranu železnatého BID počas 12 týždňov. Priemerná zmena hladiny Hb od začiatku do 12. týždňa bola 3,37 g/dl v skupine, ktorá dostávala liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n=179; priemerná kumulatívna dávka železa: 1 347 mg) v porovnaní s 3,29 g/dl v skupine užívajúcej síran železnatý (n=89), čo dokazuje podobnú účinnosť oboch typov liečby.

Gravidita

Intravenózne lieky s obsahom železa sa nemajú používať počas gravidity, pokiaľ to nie je výslovne nevyhnutné. Liečba liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy má byť obmedzená na druhý a tretí trimester, ak prínosy takejto liečby prevažujú nad potenciálnymi rizikami pre matku aj plod, ako je uvedené v časti 4.6.

V štúdiu FER-ASAP-200901, ktorá bola otvorenou randomizovanou štúdiou porovnávajúcou účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n = 121) s účinnosťou perorálneho síranu železnatého (n = 115) u tehotných žien v druhom a treťom trimestri s anémiou zapríčinenou deficitom železa po dobu liečby 12 týždňov, nájdeme len obmedzené údaje o bezpečnosti u tehotných žien. Výskyt liečbou vyvolaných nežiaducich udalostí na liek bol podobný u oboch skupín liečených buď liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy, alebo perorálnym podávaním železa (11,4 % v skupine liečenej liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy, 15,3 % v skupine liečenej perorálnym železom). Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti vyvolané liečbou boli nevoľnosť, bolesti v hornej časti brucha a bolesť hlavy. Apgar skóre novorodencov a tiež ich parametre železa boli u oboch liečebných skupín podobné.

Monitorovanie hladiny feritínu po substitučnej terapii

K dispozícii sú iba obmedzené údaje zo štúdie VIT-IV-CL-008, ktoré dokazujú, že hladina feritínu sa rýchlo znižuje 2 – 4 týždne po substitučnej terapii a potom klesá pomalšie. Priemerná hladina feritínu neklesla na úroveň, pri ktorej by sa uvažovalo o opätovnej liečbe počas 12 týždňového obdobia kontrolného sledovania v rámci štúdie. Dostupné údaje tak jasne neuvádzajú optimálny čas na opätovné testovanie hladiny feritínu, hoci vyhodnocovanie hladiny feritínu skôr ako 4 týždne po substitučnej terapii sa javí ako predčasné. Preto sa odporúča, aby ďalšie opätovné vyhodnotenie hladiny feritínu vykonal lekár na základe individuálneho stavu pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Pozitronová emisná tomografia preukázala, že ^{59}Fe a ^{52}Fe z lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy sa z krvi rýchlo eliminovali prechodom do kostnej drene a uložili sa v pečeni a slezine.

Po podaní jednotlivej dávky lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s obsahom železa 100 až 1 000 mg účastníkom klinického skúšania s nedostatkom železa sa maximálne hladiny železa od 37 $\mu\text{g/ml}$ do 333 $\mu\text{g/ml}$ dosiahli po 15 minútach až 1,21 hodiny. Objem centrálného kompartmentu dobre zodpovedá objemu plazmy (približne 3 litre).

Eliminácia

Železo podané injekčne alebo infúziou bolo rýchlo vylúčené z plazmy, terminálny polčas sa pohyboval od 7 do 12 hodín, stredný pobytový čas (mean residence time, MRT) od 11 do 18 hodín. Eliminácia železa obličkami bola zanedbateľná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Predklinické skúšania naznačujú, že železo uvoľnené z lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy prestupuje cez placentárnu bariéru a vylučuje sa v materskom mlieku v obmedzených, kontrolovaných množstvách.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s použitím králikov, ktorí mali dostatočnú hladinu železa, súviselo podávanie lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s menšími skeletálnymi anomáliami plodu. V štúdiách fertility na potkanoch nebol žiadny účinok na fertilitu samcov ani samičiek. Dlhodobé štúdie so zvieratami za účelom hodnotenia karcinogénneho potenciálu lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy sa neuskutočnili. Neboli zistené žiadne dôkazy o alergickom alebo imunotoxickom potenciáli lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy. Kontrolovaný *in-vivo* test nedokázal krížovú reaktivitu lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s protilátkami proti dextranu. Lokálne podráždenie alebo intolerancia neboli po intravenóznom podaní lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy pozorované.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydroxid sodný (E 524) (na úpravu pH)

Kyselina chlorovodíková, koncentrovaná (E 507) (na úpravu pH)

Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Kompatibilita s nádobami z materiálu iného ako polypropylén, polyetylén a sklo nie je známa.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku v neotvorenom balení:

2 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení balenia:

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 7 dní pri izbovej teplote (20 - 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa prípravky pre parenterálne podanie musia použiť ihneď. Ak sa liek nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ. Podávanie lieku sa musí vykonávať za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Čas použiteľnosti po zriedení v polyetylénových fľašiach (po zriedení sterilným 0,9% m/V roztokom chloridu sodného):

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote (20 - 25 °C) pri koncentráciách: 2 mg/ml, 4 mg/ml a 5 mg/ml.

Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a normálne nemá trvať dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

Čas použiteľnosti v polypropylénovej injekčnej striekačke (neriedený):

Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri izbovej teplote (20 - 25 °C).

Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a normálne nemá trvať dlhšie ako 24 hodín pri 2 až 8 °C, pokiaľ príprava neprebehla za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Neuchovávajúte v mrazničke. Podmienky na uchovávanie po riedení alebo prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ferric carboxymaltose Sandoz sa dodáva v injekčných liekovkách (sklo typu I) so zátkou (sivá chlórbutylová guma) a hliníkovým uzáverom ako:

- 2 ml disperzia obsahujúca 100 mg železa. Dostupné vo veľkostiach balenia s obsahom 1, 2 a 5 injekčných liekoviek.

- 10 ml disperzia obsahujúca 500 mg železa. Dostupné vo veľkostiach balenia s obsahom 1, 2 a 5 injekčných liekoviek.

- 20 ml disperzia obsahujúca 1 000 mg železa. Dostupné vo veľkostiach balenia s obsahom 1 injekčnej liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím vizuálne skontrolujte injekčné liekovky, či v nich nie je prítomný sediment alebo či nie sú poškodené. Použite iba injekčné liekovky s homogénnou disperziou, bez sedimentu.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Ferric carboxymaltose Sandoz sa musí zmiešať len so sterilným 0,9 % m/V roztokom chloridu sodného. Žiadne iné intravenózne zriedňovacie roztoky a lieky sa nesmú použiť, keďže tu existuje možnosť tvorby zrazenín a/alebo interakcií. Pokyny týkajúce sa riedenia nájdete v časti 4.2.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Reg.č.: 12/0067/23-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 04.apríla 2023

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2023