# REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xabogard 50 mg fer/ml dispersie injectabilă/perfuzabilă

## 2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Un ml de dispersie conţine fer 50 mg (sub formă de carboximaltoză ferică).
Fiecare flacon a 2 ml conţine fer 100 mg (sub formă de carboximaltoză ferică).
Fiecare flacon a 10 ml conţine fer 500 mg (sub formă de carboximaltoză ferică).
Fiecare flacon a 20 ml conţine fer 1000 mg (sub formă de carboximaltoză ferică).

Excipienţi cu efect cunoscut
Un ml de dispersie conţine sodiu până la 5,9 mg (0,26 mmol), vezi pct. 4.4.
Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă/perfuzabilă.
Soluţie apoasă, de culoare brun închis, netransparentă.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicaţii terapeutice

Xabogard este indicat pentru tratamentul carenţei de fer când (vezi pct. 5.1):

- preparatele de fer orale nu sunt eficace.
- preparatele de fer orale nu pot fi utilizate.
- există o necesitate clinică de administrare rapidă de fer.

Diagnosticul de carenţă de fer trebuie să se bazeze pe analize de laborator.

### 4.2 Doze şi mod de administrare

Monitorizaţi cu atenţie pacienţii pentru semne şi simptome ale reacţiilor de hipersensibilitate în timpul şi după fiecare administrare de Xabogard.

Xabogard trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea şi gestionarea reacţiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate manevre complete de resuscitare. Pacientul trebuie monitorizat pentru reacţii adverse timp de cel puţin 30 de minute după fiecare administrare de Xabogard (vezi pct. 4.4).

Doze

Dozele de Xabogard urmează o abordare pe etape: [1] determinarea necesarului individual de fer, [2] calcularea şi administrarea dozei (dozelor) de fer şi [3] efectuarea de evaluări după suplimentarea aportului de fer. Aceste etape sunt descrise mai jos:

*Etapa 1: Determinarea necesarului de fer*
Necesarul individual pentru restabilirea nivelului de fer cu ajutorul Xabogard se determină pe baza greutăţii corporale şi a nivelului hemoglobinei (Hb) ale pacientului. Pentru determinarea necesarului de fer, consultaţi Tabelul 1. Pot fi necesare 2 doze pentru a asigura necesarul total de fer, vezi Etapa 2 pentru dozele individuale maxime de fer.

Deficitul de fier trebuie confirmat prin teste de laborator conform indicațiilor de la punctul 4.1.

**Tabelul 1: Determinarea necesarului total de fer**

| **Hb** | | **Greutatea corporală a pacientului** | | |
|---|---|---|---|---|
| **g/dl** | **mmol/l** | **Sub 35 kg** | **35 kg până la <70 kg** | **70 kg și peste** |
| <10 | <6,2 | 30 mg/kg corp | 1500 mg | 2000 mg |
| 10 până la <14 | 6,2 până la <8,7 | 15 mg/kg corp | 1000 mg | 1500 mg |
| ≥14 | ≥8,7 | 15 mg/kg corp | 500 mg | 500 mg |

*Etapa 2: Calculul și administrarea dozei (dozelor) maxime individuale de fer*

În funcție de necesarul total de fer stabilit, doza (dozele) adecvată(e) de Xabogard trebuie administrate, având în vedere următoarele:

*Adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste*

O singură administrare de Xabogard nu trebuie să depășească:
• 15 mg fer/kg corp (pentru administrarea prin injecție intravenoasă) sau 20 mg fer/kg corp (pentru administrarea prin perfuzie intravenoasă)
• 1000 mg de fer (20 ml Xabogard)

Doza maximă recomandată cumulată de Xabogard este de 1000 mg de fer (20 ml Xabogard) pe săptămână. Dacă necesarul total de fer este mai mare, administrarea unei doze suplimentare trebuie să fie la minimum 7 zile distanță de prima doză.

*Copii și adolescenți cu vârsta curpinsă între 1 și 13 ani*
O singură administrare de Xabogard nu trebuie să depășească:
• 15 mg fer/kg greutate corporală
• 750 mg fer (15 ml Xabogard)

Doza cumulativă maximă recomandată de Xabogard este de 750 mg de fer (15 ml Xabogard) pe săptămână. Dacă necesarul total de fer este mai mare, administrarea unei doze suplimentare trebuie să fie la minimum 7 zile distanță de prima doză.

*Etapa 3: Evaluări după suplimentarea cu fer*

Reevaluarea trebuie efectuată de un medic clinician în funcție de starea individuală a pacientului. Valoarea Hb trebuie reevaluată la minimum 4 săptămâni de la ultima administrare de Xabogard pentru a se permite timp adecvat pentru eritropoieză și utilizarea ferului. În cazul în care pacientul necesită suplimentare în continuare cu fer, necesarul de fer trebuie recalculat, utilizând Tabelul 1 de mai sus (vezi pct. 5.1.)

*Copii cu vârsta sub 1 an*

Eficacitatea și siguranța Xabogard nu au fost investigate la copii cu vârsta sub 1 an. Prin urmare, Xabogard nu este recomandat pentru utilizare la copiii din această grupă de vârstă.

*Grupe speciale de pacienți – pacienți cu boală renală cronică, dependenți de hemodializă*

La adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste, la pacienții cu boală renală cronică dependenți de hemodializă nu trebuie depășită o doză zilnică unică maximă de 200 mg de fer (vezi și pct. 4.4).
La copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani cu boală renală cronică care necesită hemodializă, eficacitatea și siguranța Xabogard nu au fost investigate. Prin urmare, Xabogard nu este recomandat pentru utilizare la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani cu boală renală cronică care necesită hemodializă.

Mod de administrare
Xabogard trebuie administrat numai pe cale intravenoasă:

- prin injectare sau
- prin perfuzare sau
- în timpul unei sesiuni de hemodializă, nediluat, direct în dializor.

Xabogard nu trebuie administrat pe cale subcutanată sau intramusculară.

*Injectare intravenoasă*
Xabogard poate fi administrat prin injecție intravenoasă, utilizând dispersia nediluată. La adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste, doza unică maximă este de 15 mg fer/kg corp, dar nu trebuie să depășească 1000 mg fer. La copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani, doza unică maximă este de 15 mg fer/kg corp, dar nu trebuie să depășească 750 mg fer. Ratele de administrare sunt indicate în Tabelul 2:

**Tabelul 2: Ratele de administrare pentru injecția intravenoasă de Xabogard**

| **Volumul necesar de Xabogard** | **Doza echivalentă de fer** | **Rata de administrare /Timpul minim de administrare** |
|---|---|---|
| 2 până la 4 ml | 100 până la 200 mg | Nu există timp minim prescris |
| >4 până la 10 ml | >200 până la 500 mg | 100 mg fer/min |
| >10 până la 20 ml | >500 până la 1000 mg | 15 minute |

*Perfuzie intravenoasă*
Xabogard poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă, caz în care trebuie diluat. La adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste, doza unică maximă este de 20 mg fer/kg corp, dar nu trebuie să depășească 1000 mg fer. La copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani, doza unică maximă este de 15 mg fer/kg corp, dar nu trebuie să depășească 750 mg fer.

Pentru perfuzare, Xabogard trebuie diluat numai cu soluție de clorură de sodiu sterilă de 0,9% m/V conform Tabelului 3. Notă: din motive de stabilitate, Xabogard nu trebuie diluat la concentrații sub 2 mg fer/ml (neincluzând volumul de carboximaltoză ferică dispersie). Pentru instrucțiuni suplimentare privind diluarea produsului înainte de administrare, a se vedea pct. 6.6.

**Tabelul 3. Schema de diluare a Xabogard pentru perfuzare intravenoasă**

| **Volumul necesar de Xabogard** | **Doza echivalentă de fer** | **Volumul maxim de soluție de clorură de** | **Timpul minim de administrare** |
|---|---|---|---|

| | | **sodiu sterilă 0,9% m/V** | |
|---|---|---|---|
| 2 până la 4 ml | 100 până la 200 mg | 50 ml | Nu există timp minim prescris |
| >4 până la 10 ml | >200 până la 500 mg | 100 ml | 6 minute |
| >10 până la 20 ml | >500 până la 1000 mg | 250 ml | 15 minute |

## 4.3 Contraindicații

Utilizarea Xabogard este contraindicată în caz de:
● hipersensibilitate la substanţa activă, la Xabogard sau la oricare dintre excipienţii săi enumeraţi la punctul 6.1
● hipersensibilitate gravă cunoscută la alte medicamente cu fer administrate parenteral
● anemie care nu se datorează carenţei de fer, de exemplu alte forme de anemie microcitară
● date privind supradozarea cu fer sau tulburări în utilizarea ferului.

## 4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

*Reacţii de hipersensibilitate*
Medicamentele cu fer administrate parenteral pot determina reacţii de hipersensibilitate, inclusiv reacţii anafilactice grave şi potenţial letale. Reacţii de hipersensibilitate au fost raportate, de asemenea după doze de complecşi parenterali cu fer administrate anterior fără evenimente. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au evoluat la sindrom Kounis (arteriospasm coronarian alergic acut, care poate determina infarct miocardic, vezi pct. 4.8).

Riscul este ridicat la pacienţii cu alergii cunoscute, inclusiv alergii medicamentoase, inclusiv pacienţi cu antecedente de astm sever, eczeme sau alte alergii atopice.
Există, de asemenea, un risc crescut de reacţii de hipersensibilitate la complecşi parenterali cu fer la pacienţi cu afecţiuni imune sau inflamatorii (de exemplu, lupus eritematos sistemic sau poliartrită reumatoidă).

Xabogard trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea şi gestionarea reacţiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate manevre complete de resuscitare. Fiecare pacient trebuie monitorizat pentru reacţii adverse timp de cel puţin 30 de minute după fiecare administrare de Xabogard. Dacă în timpul administrării apar reacţii de hipersensibilitate sau semne de intoleranţă, tratamentul trebuie oprit imediat. Trebuie să fie disponibile facilităţi pentru resuscitare cardiorespiratorie şi echipament pentru tratarea reacţiilor anafilactice acute, inclusiv soluţie de adrenalină 1:1000 injectabilă. Dacă este cazul, trebuie administrat un tratament suplimentar cu antihistaminice şi/sau corticosteroizi.

*Osteomalacie hipofosfatemică*
Hipofosfatemia simptomatică ce duce la osteomalacie și fracturi care necesită intervenție clinică, inclusiv intervenții chirurgicale, a fost raportată după punerea pe piață. Pacienților trebuie să li se indice să solicite asistență medicală dacă se confruntă cu o agravare a stării de oboseală cu mialgii sau dureri la nivelul oaselor.
Fosfatul seric trebuie monitorizat la pacienții care primesc mai multe administrări în doze mai mari sau tratament de lungă durată, precum și la pacienții cu factori de risc existenți în legătură cu hipofosfatemia. În cazul în care hipofosfatemia persistă, tratamentul cu carboximaltoză ferică trebuie reevaluat.

*Insuficienţă hepatică sau renală*
La pacienţii cu disfuncţie hepatică, administrarea ferului pe cale parenterală trebuie efectuată numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu. Administrarea ferului pe cale parenterală trebuie

evitată la pacienţii cu disfuncţie hepatică la care supradozarea cu fer este un factor precipitant, în special porfiria cutanată tardivă (PCT). Se recomandă monitorizarea atentă a concentraţiilor de fer pentru a evita supraîncărcarea cu fer.

Nu sunt disponibile date privind siguranţa pacienţilor cu boală renală cronică, dependenţi de hemodializă, care primesc doze unice mai mari de 200 mg fer.

*Infecţie*
Ferul administrat parenteral trebuie utilizat cu precauţie în caz de infecţii acute sau cronice, astm bronşic, eczeme sau alergii atopice. Se recomandă ca tratamentul cu Xabogard să fie oprit la pacienţii cu bacteriemie curentă. De aceea, la pacienţii cu infecţii cronice trebuie evaluat raportul beneficiu/ risc, având în vedere supresia eritropoiezei.

*Extravazare*
Când se administrează Xabogard este necesară precauţie pentru a evita extravazarea paravenoasă. Extravazarea paravenoasă a Xabogard la locul administrării poate conduce la o iritaţie cutanată și la posibila modificare pe o durată îndelungată a culorii tegumentului în brun la locul de administrare. În cazul extravazării paravenoase, administrarea Xabogard trebuie întreruptă imediat.

*Excipienţi*
Un ml de Xabogard nediluat conţine până la 5,9 mg (0,26 mmol) sodiu.
Flaconul cu 2 ml dispersie: Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conţine sodiu”.
Flaconul cu 10 ml dispersie: Acest medicament conține maximum 59 mg sodiu per flacon componenta echivalent cu 2,95% din aportul zilnic maxim recomandat OMS de 2 g sodiu pentru un adult.
Flacon cu 20 ml dispersie: Acest medicament conține maximum 118 mg sodiu per flacon, echivalent cu 5,9% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Absorbţia ferului administrat pe cale orală este redusă atunci când se administrează concomitent preparate parenterale care conţin fer. Prin urmare, dacă este necesar, tratamentul oral cu fer nu trebuie început timp de cel puţin 5 zile după ultima administrare de Xabogard.

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**
Sarcina
Sunt disponibile date limitate privind utilizarea de Xabogard la femeile gravide (vezi pct. 5.1). Prin urmare, înainte de utilizarea în timpul sarcinii trebuie efectuată o atentă evaluare a raportului risc/beneficiu, iar medicamentul Xabogard nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Anemia prin deficit de fer apărută în primul trimestru de sarcină poate fi tratată, în multe cazuri, prin tratament oral cu fer. Tratamentul cu Xabogard trebuie să se limiteze la trimestrele al doilea şi al treilea dacă se consideră că beneficiul depăşeşte riscul potenţial, atât pentru mamă, cât şi pentru făt.

Bradicardia fetală poate să apară în urma administrării de fer parenteral. De obicei, este trecătoare și o consecință a unei reacții de hipersensibilitate la mamă. Copilul nenăscut trebuie monitorizat cu atenție în timpul administrării intravenoase de fer parenteral la gravide.

Datele obţinute la animale sugerează faptul că ferul eliberat din Xabogard poate traversa bariera fetoplacentară şi că utilizarea sa pe parcursul sarcinii poate influenţa dezvoltarea scheletului fetal (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Studiile clinice au arătat că transferul de fer din Xabogard în laptele uman este neglijabil (≤1%). Pe baza datelor limitate provenite de la femei care alăptează, este puţin probabil ca Xabogard să reprezinte un risc pentru sugar.

Fertilitatea
Nu există date privind efectul Xabogard asupra fertilităţii la om. În studiile la animale, fertilitatea nu a fost afectată ca urmare a tratamentului cu Xabogard (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Este puţin probabil ca Xabogard să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Tabelul 4 prezintă reacţiile adverse la medicament (RAM) raportate pe parcursul studiilor clinice în care peste 9000 de subiecţi (incluzând peste 100 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) au primit Xabogard, precum şi pe cele raportate pe baza experienţei obţinute în urma punerii pe piaţă (pentru detalii, vezi notele de subsol ale tabelului).

Cea mai frecvent raportată RAM este greaţa (care apare la 3,2% dintre subiecţi), urmată de reacţii la locul de injectare/perfuzare, hipofosfatemie, cefalee, bufeuri, ameţeală şi hipertensiune arterială. Reacţiile la locul de injectare/perfuzare cuprind mai multe RAM, care sunt, în mod individual, fie mai puţin frecvente, fie rare. RAM cele mai grave sunt reacţiile anafilactice (rare); cazuri de deces au fost raportate. Vezi secţiunea 4.4 pentru detalii suplimentare.

**Tabelul 4: Reacții adverse la medicament observate pe parcursul studiilor clinice și din experiența obținută în urma punerii de piață**

| **Aparate, organe și sisteme** | **Frecvente (≥1/100 la <1/10)** | **Mai puțin frecvente (≥1/1000 la <1/100)** | **Rare (≥1/10000 la <1/1000)** | **Cu frecvență necunoscută(1)** |
|---|---|---|---|---|
| **Tulburări ale sistemului imunitar** | | Hipersensibilitate | Reacții anafilactice | |
| **Tulburări metabolice şi de nutriţie** | Hipofosfatemie | | | |
| **Tulburări ale sistemului nervos** | Cefalee, amețeli | Parestezie, disgeuzie | | Pierderea conștienței(1) |
| **Tulburări psihice** | | | Anxietate(2) | |
| **Tulburări cardiace** | | Tahicardie | | Sindrom Kounis(1) |
| **Tulburări vasculare** | Bufeuri, hipertensiune arterială | Hipotensiune arterială | Flebită, sincopă(2), presincopă(2) | |
| **Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale** | | Dispnee | Bronhospasm(2) | |
| **Tulburări gastro-intestinale** | Greață | Vărsături, dispepsie, durere abdominală, constipație, diaree | Flatulență | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat** | | Prurit, urticarie, eritem, erupții cutanate tranzitorii[3] | Angioedem[2], paloare[2], modificări de culoare ale pielii tardive[2] | Edem facial[1] |
| **Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv** | | Mialgie, dorsalgie, artralgie, durere la nivelul extremităților, spasme musculare | | Osteomalacie hipofosfatemică [1] |
| **Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare** | Reacții la locul de injectare/perfuzare[4] | Pirexie, fatigabilitate, durere în piept, edem periferic, frisoane, stare generală de rău | , Boală similară gripei (cu debut de la câteva ore la câteva zile)[2] | |
| **Investigaţii diagnostice** | | Valori crescute ale alanin aminotransferazei, valori crescute ale aspartat aminotransferazei, valori crescute ale gamaglutamiltransferază, valori crescute ale lactat dehidrogenazei, valori crescute ale alkalin fosfatazei | | |

1 RAM raportate în mod exclusiv după punerea pe piaţă, estimate ca fiind rare.
2 RAM raportate după punerea pe piaţă care sunt observate, de asemenea, în condiţii clinice.
3 Include următorii termeni preferaţi: erupție cutanată (RAM raportată individual determinată ca fiind mai puțin frecventă) și erupție cutanată eritematoasă, -generalizată, -maculară, -maculopapulară, -pruriginoasă (toate RAM individuale determinate ca fiind rare).
4 Include, fără a se limita la, următorii termeni preferaţi: -durere, -hematom, -decolorare, -extravazare, -iritare, -reacţie (toate RAM individuale determinate ca fiind mai puțin frecvente) și parestezie la locul de injectare/perfuzare (RAM individuală determinată ca fiind rară). Notă: RAM = reacție adversă la medicament.

Copii și adolescenţi
Profilul de siguranță pentru copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani este comparabil cu cel al adulților. 110 pacienți copii și adolescenți au primit Xabogard în 7 studii clinice. Nu au fost raportate RA grave. RA non-grave raportate au fost hipofosfatemie (n = 5), urticarie (n = 5), reacții la locul injectării/perfuziei (n = 4), durere abdominală (n = 2), hiperemie facială tranzitorie (n = 2), cefalee (n = 2), febră (n = 2), valori crescute ale enzimelor hepatice (n = 2) și erupții cutanate tranzitorii (n = 2). Constipația, gastrita, hipertensiunea arterială, pruritul și setea au fost raportate o singură dată.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată la
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro.

### 4.9 Supradozaj

Administrarea Xabogard în cantităţi care depăşesc cantitatea necesară pentru corectarea carenţei de fer la momentul administrării poate determina acumularea ferului în locurile de depozitare, ducând în final la hemosideroză. Monitorizarea parametrilor ferului, cum sunt feritina serică şi saturaţia transferinei (TSAT), poate contribui la identificarea acumulărilor de fer. Dacă a avut loc o acumulare de fer, trataţi conform practicii medicale standard, de ex. luaţi în considerare utilizarea unui chelator de fer.

## 5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Fer trivalent, preparate parenterale, codul ATC: B03AC

Xabogard dispersie injectabilă/perfuzabilă este o soluţie coloidală care conţine un complex de fer sub formă de carboximaltoză ferică.
Complexul are rolul de a furniza, într-o manieră controlată, fer utilizabil de către proteinele de transport şi depozitare a ferului în organism (transferină şi, respectiv, feritină).
Utilizarea de către hematii a $_{59}$Fe din carboximaltoză ferică, marcat radioactiv a variat între 91% şi 99% la subiecţii cu carenţă de fer (CF) şi între 61% şi 84% la subiecţii cu anemie de cauză renală la 24 de zile după administrarea dozei.
Tratamentul cu carboximaltoză ferică conduce la o creştere a numărului de reticulocite, a nivelurilor de feritină serică şi a nivelurilor de TSAT la valori înscrise în limite normale.

<u>Eficacitate şi siguranţă clinică</u>

Eficacitatea şi siguranţa carboximaltozei ferice au fost studiate în diferite arii terapeutice care necesitau fer administrat intravenos pentru a corecta carenţa de fer. Principalele studii sunt descrise în detaliu mai jos.

*Cardiologie*
*Insuficienţă cardiacă cronică*
Studiul CONFIRM-HF a fost un studiu dublu-orb, randomizat, cu 2 brațe de studiu care a comparat carboximaltoza ferică (n=150) cu placebo (n=151) la subiecţi cu insuficienţă cardiacă cronică şi CF pentru o perioadă de tratament de 52 de săptămâni. În Ziua 1 și Săptămâna 6 (faza de corecţie), subiecţii au primit fie carboximaltoză ferică în conformitate cu o grilă de dozare simplificată folosind valoarea iniţială Hb şi greutatea corporală la screening (vezi pct. 4.2), fie placebo, fie nicio doză. În Săptămânile 12, 24 şi 36 (faza de întreţinere), subiecţii au primit carboximaltoză ferică (500 mg fer) sau placebo dacă nivelul feritinei serice a fost <100 ng/ml sau 100-300 ng/ml with TSAT <20%. Beneficiul tratamentului cu carbozimaltoză ferică în comparație cu placebo a fost demonstrat cu obiectivul principal de eficacitate – modificarea în testul de mers pe jos timp de 6 minute (6MWT), de la momentul inițial până la Săptămâna 24 (33±11 metri, p=0,002). Acest efect s-a menținut pe tot parcursul studiului până în Săptămâna 52 (36±11 metri, p<0,001).

Studiul EFFECT-HF a fost un studiu deschis (cu evaluare în regim orb a obiectivului), randomizat, cu 2 brațe în studiu, care a comparat carboximaltoza ferică (n=86) cu standardul de îngrijire (n=86) la subiecţi cu insuficienţă cardiacă cronică şi CF pentru o perioadă de tratament de 24 de săptămâni. În Ziua 1 și Săptămâna 6 (faza de corecţie), subiecţii au primit carboximaltoză ferică în conformitate cu o grilă de dozare simplificată folosind valoarea iniţială a Hb şi greutatea corporală la screening (vezi pct. 4.2), fie standardul de îngrijire. În Săptămâna 12 (faza de întreţinere), subiecţii au primit carboximaltoza ferică (500 mg fer) sau standardul de îngrijire dacă nivelul feritinei serice a fost <100 ng/ml sau între 100 și 300 ng/ml și TSAT <20%. Beneficiul tratamentului cu carboximaltoză ferică față de standardul de îngrijire a fost demonstrat cu obiectivul principal de eficacitate – modificarea în

vârful ajustat în funcţie de greutate $VO_2$, de la momentul iniţial până în Săptămâna 24 (media LS 1,04±0,44, p=0,02).

*Nefrologie*

*Boli renale cronice dependente de hemodializă*
Studiul VIT-IV-CL-015 a fost un studiu deschis, randomizat, cu grupuri paralele care a investigat carboximaltoza ferică (n=97) comparativ cu sucroza ferică (n=86) la subiecţii cu anemie feriprivă (AF) care efectuau şedinţe de hemodializă. Subiecţii au primit carboximaltoză ferică sau sucroză ferică de 2-3 ori pe săptămână în doze unice de 200 mg fer direct în dializor, până la atingerea dozei cumulative de fer, calculată individual (doza cumulativă medie de fer sub formă de carboximaltoză ferică: 1700 mg). Criteriul final primar de evaluare privind eficacitatea a fost reprezentat de procentul subiecţilor care au atins o creştere a valorii Hb de ≥1,0 g/dl la 4 săptămâni după intrarea în studiu. La 4 săptămâni după intrarea în studiu, 44,1% au răspuns la tratamentul cu carboximaltoză ferică (adică o creştere a valorii Hb ≥1,0 g/dl) comparativ cu 35,3% din grupul tratat cu sucroză ferică (p=0,2254).

*Boli renale cronice care nu sunt dependente de dializă*
Studiul 1VIT04004 a fost un studiu deschis, randomizat, controlat cu substanţă activă ce a evaluat siguranţa şi eficacitatea carboximaltozei ferice (n=147) comparativ cu ferul administrat oral (n=103). Subiecţii din grupul tratat cu carboximaltoză ferică au primit 1000 mg fer la intrarea în studiu şi 500 mg fer în zilele 14 şi 28, dacă la vizita respectivă TSAT era < 30%, iar feritina serică era < 500 ng/ml. Subiecţii din grupul tratat cu fer administrat pe cale orală au primit de la vizita de intrare în studiu şi până în ziua 56, 65 mg fer de trei ori pe zi sub formă de sulfat de fer. Subiecţii au fost urmăriţi până în ziua 56. Criteriul final primar de evaluare privind eficacitatea a fost reprezentat de procentul subiecţilor ce au obţinut o creştere a valorii Hb ≥1,0 g/dl în orice moment cuprins între intrarea în studiu şi terminarea studiului sau momentul intervenţiei. Acest rezultat a fost obţinut de 60,54% dintre subiecţii care au primit carboximaltoză ferică comparativ cu 34,7% dintre subiecţi aflaţi în grupul tratat cu fer administrat pe cale orală (p<0,001). Modificarea medie a valorii hemoglobinei până în ziua 56/terminarea studiului a fost de 1,0 g/dl în grupul tratat cu carboximaltoză ferică şi de 0,7 g/dl în grupul tratat cu fer administrat pe cale orală (p=0,034, IÎ 95%: 0,0, 0,7).

*Gastroenterologie*

*Boală inflamatorie intestinală*
Studiul VIT-IV-CL -008 a fost un studiu randomizat, deschis, care a comparat eficacitatea carboximaltozei ferice faţă de sulfatul de fer administrat pe cale orală în vederea ameliorării anemiei feriprive (AF) la subiecţii cu boală inflamatorie intestinală (BII). Subiecţii au primit fie carboximaltoză ferică (n=111) în doze unice de până la 1000 mg fer o dată pe săptămână până când a fost atinsă doza de fer calculată individual (conform formulei Ganzoni) (doza cumulativă medie de fer: 1490 mg) sau 100 mg fer de două ori pe zi sub formă de sulfat de fer (n=49), timp de 12 săptămâni. Subiecţii care au primit carboximaltoză ferică au prezentat o creştere medie a valorii Hb de la intrarea în studiu şi până în Săptămâna 12 de 3,83 g/dl, care a fost non-inferioară faţă de cea înregistrată în grupul tratat cu sulfat de fer de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni (3,75 g/dl, p=0,8016).

Studiul FER-IBD-07-COR a fost un studiu randomizat, deschis, ce a comparat eficacitatea carboximaltozei ferice faţă de sucroza ferică la subiecţii cu BII în faza de remisiune sau în formă uşoară. La subiecţii care au primit carboximaltoză ferică s-au administrat doze unice de până la 1000 mg fer, conform unei scheme de dozare simplificate ce foloseşte valoarea Hb şi greutatea corporală înregistrate la intrarea în studiu (vezi pct. 4.2), în timp ce la subiecţii care au primit sucroză ferică s-au administrat doze de 200 mg fer până la atingerea dozei cumulative de fer, conform unor doze de fer calculate individual utilizând formula Ganzoni. Subiecţii au fost urmăriţi timp de 12 săptămâni. 65,8% dintre subiecţii care au primit carboximaltoză ferică (n=240; doza cumulativă medie de fer: 1414 mg) faţă de 53,6% care au primit sucroză ferică (n=235; doza cumulativă medie 1207 mg; p=0,004) au răspuns în Săptămâna 12 (definit ca o creştere a valorii Hb ≥2 g/dl). 83,8% dintre subiecţii trataţi cu

carboximaltoză ferică faţă de 75,9% dintre subiecţii trataţi cu sucroză ferică au atins o creştere a valorii Hb ≥2 g/dl sau au obţinut valori ale Hb înscrise în limitele normale în Săptămâna 12 (p=0,019).

<u>Sănătatea femeilor</u>

*Post-partum*
Studiul VIT-IV-CL-009 a fost un studiu randomizat, deschis, de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea carboximaltozei ferice (n=227) faţă de sulfatul de fer (n=117) la femeile ce sufereau de anemie postpartum.
Subiecţii au primit fie carboximaltoză ferică în doze unice de până la 1000 mg fer până la atingerea dozei cumulative de fer calculată individual (conform formulei Ganzoni), fie 100 mg fer sub formă de sulfat de fer administrat pe cale orală de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni. Subiecţii au fost urmăriţi timp de 12 săptămâni. Modificarea medie a valorii Hb înregistrată de la intrarea în studiu până în Săptămâna 12 a fost de 3,37 g/dl în grupul tratat cu carboximaltoză ferică (n=179); doza cumulativă medie de fer: 1347 mg) faţă de 3,29 g/dl în grupul tratat cu sulfat de fer (n=89), demonstrând non- inferioritatea dintre cele două tratamente.

*Sarcina*
Medicamentele cu fer cu administrare intravenoasă nu ar trebui utilizate în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Tratamentul cu carboximaltoză ferică ar trebui să se limiteze la al doilea sau al treilea trimestru de sarcină dacă se consideră că beneficiul depăşeşte în mod clar riscurile atât pentru mamă, cât şi pentru făt (vezi pct. 4.6).
Sunt disponibile date limitate privind siguranţa la femeile gravide din studiul FER-ASAP-2009-01, un studiu randomizat, deschis, care a comparat carboximaltoza ferică (n=121) cu sulfat de fer administrat oral (n=115) la femei gravide în al doilea şi al treilea trimestru de sarcină cu anemie feriprivă (AF) pentru o perioadă de tratament de 12 săptămâni. Subiecţii au primit carboximaltoză ferică în doze cumulative de 1000 mg sau 1500 mg de fer (doză medie cumulativă: 1029 mg de fer) pe baza valorii Hb şi a greutăţii corporale la screening sau 100 mg de fer cu administrare orală de două ori pe zi timp de 12 săptămâni. Incidenţa evenimentelor adverse legate de tratament a fost similară la femeile tratate cu carboximaltoză ferică şi cele tratate cu fer administrat pe cale orală (11,4% la grupul cu carboximaltoză ferică; 15,3% la grupul cu fer cu administrare orală). Cele mai frecvent raportate evenimente adverse legate de tratament au fost greaţă, dureri la nivelul abdomenului superior și cefalee. Scorurile Apgar pentru nou-născuţi, precum şi parametrii ferici la nou-născuţi au fost similare între grupurile de tratament.

*Copii și dolescenţi*
Adolescenții cu vârsta de 14 ani sau peste au fost incluși în 4 studii efectuate la adulți. În plus, au fost efectuate studii pediatrice la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu anemie feriprivă. Cele mai frecvente etiologii pentru anemia feriprivă au fost bolile gastrointestinale (de exemplu boala inflamatorie intestinală, gastrita *Helicobacter pylori*, boala celiacă) și sângerările uterine abundente.

Într-un studiu prospectiv farmacocinetic/farmacodinamic de fază 2 (1VIT13036), 35 copii cu vârsta mediană de 9,8 ani (interval: 1,5-17,5 ani) au fost tratați în 2 cohorte cu doze unice de Xabogard, 7,5 mg fer/kg greutate corporală (n = 16) sau Xabogard 15 mg fer/kg greutate corporală (n = 19), la o doză maximă de 750 mg fer. Hb, feritina și TSAT au crescut în funcție de doză. În ziua 35 după injectare, creșterea medie (DS) a Hb a fost de 1,9 (1,38) g/dl cu Xabogard 7,5 mg fier/kg și de 2,8 (1,15) g/dl cu Xabogard 15 mg fer/kg. Vezi și pct. 4.8.

Într-un studiu prospectiv, deschis, cu grupuri paralele, de fază 3 (1VIT17044), eficacitatea și siguranța Xabogard au fost comparate cu terapia orală cu fer. 40 copii cu vârsta mediană de 14,5 ani (interval: 1 până la 17 ani) au fost tratați cu 2 doze de Xabogard 15 mg fer/kg greutate corporală la un interval de 7 zile (doză unică maximă 750 mg) și 39 copii cu vârsta mediană de 14,0 ani (interval: 1 până la 17 ani) cu sulfat feros oral timp de 28 de zile. O creștere similară a Hb a fost observată atât după tratamentul cu Xabogard, cât și după tratamentul cu sulfat de fer pe cale orală. Creșterea Hb de la momentul inițial până în ziua 35 (media LS [IÎ 95%]) a fost de 2,22 [1,69; 2,75] g/dl după Xabogard și

de 1,92 [1,43; 2,41] g/dl după sulfatul de fer administrat oral. În total, 87,5% dintre pacienții din grupul cu fer administrat intravenos au obținut o creștere a Hb >1 g/dl la EOS. Creșterea feritinei și TSAT, utilizate ca măsură pentru restaurarea depozitelor de fer, a fost mai mare după terapia Xabogard comparativ cu terapia orală cu sulfat de fer, cu o creștere a feritinei de la momentul inițial până în ziua 35 (Media LS [IÎ 95%]) de 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml după Xabogard și 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml după sulfat de fer administrat oral. Creșterea corespunzătoare a TSAT a fost de 24,3 [19,19, 29,41] % și, respectiv, 8,7 [3,70, 13,63] %. Vezi și pct. 4.8.

**Monitorizarea feritinei după terapia de substituţie**

Există date limitate din studiul VIT-IV-CL-008 care demonstrează că nivelurile feritinei scad rapid timp de 2 – 4 săptămâni după substituţie şi mai lent după aceea. În timpul celor 12 săptămâni de urmărire după terminarea studiului, nivelurile medii ale feritinei nu au scăzut până la niveluri la care trebuie luată în considerare reluarea tratamentului. Astfel, datele disponibile nu indică în mod clar un timp optim pentru retestarea feritinei, deşi evaluarea nivelurilor feritinei mai devreme de 4 săptămâni după terapia de substituţie pare prematură. Astfel, este recomandată efectuarea de către clinician a unei reevaluări suplimentare a feritinei în funcţie de starea fiecărui pacient.

## 5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Distribuţie
Tomografia cu emisie de pozitroni a demonstrat că $_{59}$Fe şi $_{52}$Fe din carboximaltoză ferică s-au eliminat rapid din sânge, au fost transferaţi în măduva osoasă şi depozitaţi în ficat şi splină. După administrarea unei dozei unice de carboximaltoză ferică de 100 până la 1000 mg fer la subiecţii cu CF, s-au obţinut concentraţii serice totale maxime de fer, de 37 micrograme/ml până la 333 micrograme/ml după 15 minute şi respectiv, până la 1,21 ore. Volumul compartimentului central corespunde bine volumului plasmatic (aproximativ 3 litri).

Eliminare
Ferul injectat sau perfuzat a fost eliminat rapid din plasmă, timpul terminal de înjumătăţire plasmatică prin eliminare variind între 7 şi 12 ore, timpul mediu de rezidenţă (TMR) variind între 11 şi 18 ore. Eliminarea renală a ferului a fost neglijabilă.

Copii și adolescenţi
Proprietățile farmacocinetice ale Xabogard la o doză de 15 mg fer/kg au fost similare cu cele ale pacienților adulți cu deficit de fer. Ferul seric a crescut proporțional cu doza după administrarea unei doze unice de 7,5 mg fer/kg sau 15 mg fer/kg. După o doză unică de Xabogard de 15 mg fer/kg greutate corporală (maximum 750 mg), valorile medii maxime maxime ale ferului seric de 310 µg/ml au fost măsurate după 1,12 ore. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare a fost de 9,8 ore, iar volumul de distribuție estimat prin analiza farmacocinetică populațională a fost de 0,42 până la 3,14 l. Pe baza simulărilor bazate pe model, subiecții pediatrici au avut tendința de a avea o expunere sistemică mai mică (ASC $_{0\text{-}72h}$ mai mică) comparativ cu adulții (mediana pe grupe de vârstă: 3.340 µg×h/ml (1 până la 2 ani), 4.110 µg×h/ml (3 până la 12 ani), 4.740 µg×h/ml (13 până la 17 ani), 8.864 µg×h/ml (adulți)).

## 5.3 Date preclinice de siguranţă

Datele preclinice nu au evidenţiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenţionale farmacologice privind evaluarea siguranţei, toxicitatea după doze repetate şi genotoxicitatea. Studiile preclinice indică faptul că ferul eliberat din carboximaltoza ferică traversează bariera feto-placentară şi se excretă în lapte, în cantităţi limitate, controlate.
În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcţiei de reproducere, efectuate la iepuri saturaţi cu fer, administrarea carboximaltozei ferice a fost asociată cu apariţia unor malformaţii scheletice minore la făt. În studiile de fertilitate la şobolan nu s-a constatat niciun efect asupra fertilităţii, atât la masculi cât şi la femele. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la animale pentru a evalua potenţialul carcinogen al carboximaltozei ferice. Nu s-au observat dovezi privind potenţialul alergic sau imunotoxic. Un

studiu controlat in vivo nu a demonstrat reactivitate încrucişată a carboximaltozei ferice cu anticorpi antidextran. După administrarea intravenoasă nu s-a observat iritaţie locală sau intoleranţă.

## 6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienţilor

Hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorihidric concentrat (E 507) (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

### 6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepţia celor menţionate la punctul 6.6.

Nu se cunoaşte compatibilitatea cu alte recipiente în afara celor fabricate din polietilenă şi sticlă.

### 6.3 Perioada de valabilitate

*Perioada de valabilitate în ambalajul intact:*
2 ani.

*Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului:*
Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 7 zile la temperatura camerei (20 - 25°C).

Din punct de vedere microbiologic, preparatele pentru administrare parenterală trebuie utilizate imediat. Dacă nu sunt utilizate imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului. Administrarea produsului trebuie efectuată în condiții controlate și aseptice validate.

*Valabilitate după diluare în flacoane de polietilenă (după diluare cu soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9% m/V):*

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la temperatura camerei (20 - 25°C) la concentrații de: 2 mg/ml, 4 mg/ml și 5 mg/ml.
Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 - 8°C, dacă diluarea a avut loc în condiții controlate și aseptice validate.

*Valabilitate în seringă de polipropilenă (nediluat):*

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 ore la temperatura camerei (20 - 25°C).
Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore la 2 - 8°C, dacă prepararea a avut loc în condiții controlate și aseptice validate.

### 6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela. Pentru condiţiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

### 6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Xabogard este disponibil în flacoane din sticlă incoloră (de tip I), închise cu dop (de cauciuc clorobutilic de culoare gri) şi sigilat cu capsă de aluminiu, ca:
● 2 ml de dispersie conţinând 100 mg fer. Disponibil în cutii a câte 1, 2 sau 5 flacoane
● 10 ml de dispersie conţinând 500 mg fer. Disponibil în cutii a câte 1, 2 sau 5 flacoane
● 20 ml de dispersie conţinând 1000 mg fer. Disponibil în cutie cu un flacon

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### 6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţiuni de manipulare

Înaintea utilizării, inspectaţi vizual flacoanele pentru depistarea sedimentelor sau a deteriorării. Utilizaţi numai flacoanele care conţin dispersii omogene, fără sedimente.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Xabogard trebuie amestecat numai cu soluţie de clorură de sodiu 0,9% m/V sterilă. Nu trebuie utilizate alte soluţii intravenoase pentru diluare şi alte medicamente, deoarece există posibilitatea apariţiei precipitatelor şi/sau a interacţiunilor. Pentru instrucţiuni privind diluarea, vezi pct. 4.2.

## 7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.
Calea Floreasca, nr. 169A
Clădirea A, etaj 1, sector 1, 014459,
Bucureşti, România

## 8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

14841/2023/01-07

## 9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Ianuarie 2023

## 10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2024