

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carboximaltoză ferică Viatris 50 mg/ml dispersie injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de dispersie conține fer 50 mg (sub formă de carboximaltoză ferică).

Fiecare flacon a 2 ml conține fer 100 mg (sub formă de carboximaltoză ferică).

Fiecare flacon a 10 ml conține fer 500 mg (sub formă de carboximaltoză ferică).

Fiecare flacon a 20 ml conține fer 1000 mg (sub formă de carboximaltoză ferică).

Excipienți cu efect cunoscut

Un ml de dispersie conține sodiu până la 5,5 mg (0,24 mmol), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă/perfuzabilă.

Soluție apoasă, opacă, de culoare brun închis, cu pH între 5 până la 7.

Osmolalitate între 280 mOsmol/kg și 385 mOsmol/kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carboximaltoză ferică Viatris este indicat pentru tratamentul carenței de fer când (vezi pct. 5.1):

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Monitorizați cu atenție pacienții pentru semne și simptome ale reacțiilor de hipersensibilitate în timpul și după fiecare administrare de Carboximaltoză ferică Viatris.

Carboximaltoză ferică Viatris trebuie administrat numai atunci când există personal medical cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și abordarea terapeutică a reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate manevre complete de resuscitare. Pacientul trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare administrare a tratamentului (vezi pct. 4.4).

Doze

Dozele de Carboximaltoză ferică Viatris urmează o abordare pe etape: [1] determinarea necesarului individual de fer, [2] calcularea și administrarea dozei (dozelor) de fer și [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 Carboximaltoză ferică Viatris se determină pe baza greutății corporale și a nivelului hemoglobinei (Hb) ale pacientului. Pentru determinarea necesarului de fer, a se vedea 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 greutate corporală	1500 mg	2000 mg
10 până la <14	6,2 până la <8,7	15 mg/kg greutate corporală	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg greutate corporală	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 Carboximaltoză ferică Viatris trebuie administrate, având în vedere următoarele:

Adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste

O singură administrare de Carboximaltoză ferică Viatris nu trebuie să depășească:

- 15 mg fer/kg greutate corporală (pentru administrarea prin injecție intravenoasă) sau 20 mg fer/kg greutate corporală (pentru administrarea prin perfuzie intravenoasă)
- 1000 mg de fer (20 ml Carboximaltoză ferică Viatris)

Doza cumulativă maximă recomandată de Carboximaltoză ferică Viatris este de 1000 mg de fer (20 ml Carboximaltoză ferică Viatris) 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 cuprinsă între 1 și 13 ani

O singură administrare de Carboximaltoză ferică Viatris nu trebuie să depășească:

- 15 mg fer/kg greutate corporală
- 750 mg fer (15 ml Carboximaltoză ferică Viatris)

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

Etapa 3: Evaluări după suplimentarea cu fer

Reevaluarea trebuie efectuată de un medic clinician în funcție de starea individuală a pacientului. Nivelul Hb trebuie reevaluat cel mai devreme la 4 săptămâni de la ultima administrare a tratamentului pentru a lăsa intervalul de timp adecvat necesar pentru eritropoieză și utilizarea ferului. În cazul în care pacientul necesită suplimentare cu fer în continuare, necesarul de fer trebuie recalculat (vezi Etapa 1)

Copii cu vârsta sub 1 an

Eficacitatea și siguranța Carboximaltoză ferică Viatris nu au fost evaluate la copii cu vârsta sub 1 an. Prin urmare, acest medicament nu este recomandat pentru utilizare la copiii din această grupă de vârstă.

Pacienți cu boală renală cronică-de dependenți de hemodializă

La adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste, nu trebuie depășită o doză zilnică unică maximă de 200 mg de fer în cazul pacienților cu boală renală cronică dependenți de hemodializă (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 Carboximaltoză ferică Viatris nu au fost evaluate. Prin urmare, acest medicament 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

Carboximaltoză ferică Viatris trebuie administrat numai pe cale intravenoasă:

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

Carboximaltoză ferică Viatris nu trebuie administrat pe cale subcutanată sau intramusculară.

Injectare intravenoasă

Carboximaltoză ferică Viatris 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 greutate corporală, 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 greutate corporală, 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 Carboximaltoză ferică Viatris

Volumul necesar de Carboximaltoză ferică Viatris	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

Carboximaltoză ferică Viatris poate fi administrat prin perfuzie intravenoasă, situație în care trebuie diluat. La adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani și peste, doza unică maximă este de 20 mg fer/kg greutate corporală, 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 greutate corporală, dar nu trebuie să depășească 750 mg fer.

Pentru perfuzare, Carboximaltoză ferică Viatris trebuie diluat numai cu soluție de clorură de sodiu sterilă de 0,9% m/V conform Tabelului 3. Notă: din motive de stabilitate, Carboximaltoză ferică Viatris 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 Carboximaltoză ferică Viatriș pentru perfuzare intravenoasă

Volumul necesar de Carboximaltoză ferică Viatriș	Doza echivalentă de fer	Volumul maxim de soluție de clorură de sodiu sterilă 0,9% m/V	Timpul minim de administrare
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 Carboximaltoză ferică Viatriș este contraindicată în cazuri de:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.
- hipersensibilitate gravă cunoscută la alte medicamente cu fer administrate parenteral.
- anemie care nu se datorează carenței de fer, de exemplu alte forme de anemie microcitară.
- dovezi privind supraîncărcarea cu fer sau tulburări în utilizarea ferului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Medicamentele cu fer administrate parenteral pot determina reacții de hipersensibilitate care includ reacții anafilactice grave și potențial letale. Reacții de hipersensibilitate au fost raportate, de asemenea după doze de complecși 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 sporit la pacienți cu alergii cunoscute care includ alergii la medicamente și la pacienți cu antecedente de astm sever, eczeme sau alte alergii atopice.

Există, de asemenea, un risc crescut de reacții de hipersensibilitate la complecși parenterali cu fer la pacienți cu afecțiuni imune sau inflamatorii (de exemplu, lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă).

Carboximaltoză ferică Viatriș trebuie administrat numai atunci când există personal medical cu disponibilitate imediată, instruit în evaluarea și abordarea terapeutică a reacțiilor anafilactice, într-un mediu unde pot fi asigurate manevre complete de resuscitare. Fiecare pacient trebuie monitorizat pentru reacții adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare administrare a tratamentului. Dacă în timpul administrării apar reacții de hipersensibilitate sau semne de intoleranță, tratamentul trebuie oprit imediat. Trebuie să fie disponibile facilități pentru resuscitare cardiorespiratorie și echipament pentru tratarea reacțiilor anafilactice acute, inclusiv soluție de adrenalină 1:1000 injectabilă. Dacă este necesar trebuie administrat tratament suplimentar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi.

Osteomalacie hipofosfatică

Hipofosfatemia simptomatică care determină osteomalacie și fracturi care necesită intervenție clinică, inclusiv intervenții chirurgicale, a fost raportată după punerea pe piață. Pacienților trebuie să li se recomande să solicite asistență medicală dacă prezintă agravarea stării de oboseală cu mialgii sau durere 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.

Insuficiență hepatică sau renală

La pacienții cu disfuncție hepatică, administrarea ferului pe cale parenterală trebuie efectuată numai după evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu. Administrarea ferului pe cale parenterală trebuie evitată la pacienții cu disfuncție hepatică la care supradozarea cu fer este un factor precipitant, în special în Porfiria Cutanată Tardivă (PCT). Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor de fer pentru a evita supraîncărcarea cu fer.

Nu sunt disponibile date privind siguranța la pacienți cu boală renală cronică dependenți de hemodializă, care primesc doze unice mai mari de 200 mg fer.

Infecție

Ferul administrat parenteral trebuie utilizat cu precauție în cazul infecției acute sau cronice, astmului bronșic, eczemelor sau alergiilor atopice. Se recomandă ca tratamentul cu carboximaltoză ferică să fie oprit la pacienții cu bacteriemie curentă. De aceea, la pacienții cu infecții cronice trebuie evaluat raportul beneficiu/ risc, având în vedere supresia eritropoezei.

Extravazare

Când se administrează carboximaltoză ferică este necesară precauție pentru a evita extravazarea paravenoasă. Extravazarea paravenoasă a acestui medicament la locul administrării poate conduce la iritație cutanată și posibil la modificarea de culoare pe termen lung a tegumentului în brun la locul de administrare. În cazul extravazării paravenoase, administrarea Carboximaltoză ferică Viatriis trebuie oprită imediat.

Excipienți

Acest medicament conține 5,5 mg (0,24 mmol) sodiu per ml dispersie nediluată, echivalent cu 0,3% din aportul zilnic maxim recomandat de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Absorbția ferului administrat pe cale orală este redusă atunci când se administrează concomitent preparate parenterale care conțin fer. Prin urmare, dacă este necesar, tratamentul oral cu fer nu trebuie început timp de cel puțin 5 zile după ultima administrare de Carboximaltoză ferică Viatriis.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Sunt disponibile date limitate privind utilizarea de carboximaltoză ferică la femeile gravide (vezi pct. 5.1). Datele obținute la animale sugerează faptul că ferul eliberat din carboximaltoză ferică poate traversa bariera fetoplacentară și că utilizarea sa pe parcursul sarcinii poate influența dezvoltarea scheletului fetal (vezi pct. 5.3).

Carboximaltoză ferică Viatriis nu trebuie utilizat în timpul primului trimestru de sarcină. Anemia prin deficit de fer apărută în primul trimestru de sarcină poate fi tratată, în multe cazuri, prin tratament oral cu fer. Tratamentul cu Carboximaltoză ferică Viatriis trebuie să se limiteze la trimestrele al doilea și al treilea dacă se consideră că beneficiul depășește riscul potențial, atât pentru mamă cât și pentru făt.

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

Alăptarea

Studiile clinice au arătat că ferul din carboximaltoza ferică trece în laptele uman în cantitate nesemnificativă ($\leq 1\%$). Pe baza datelor limitate provenite de la femei care alăptează, carboximaltoza ferică este puțin probabil să reprezinte un risc pentru sugar. Carboximaltoză ferică Viatriis poate fi utilizat în perioada alăptării.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul carboximaltozei ferice asupra fertilității la om. În studiile la animale, fertilitatea nu a fost afectată ca urmare a tratamentului cu carboximaltoză ferică (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Carboximaltoză ferică Viatriș nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate pe parcursul studiilor clinice în care peste 9000 de subiecți (incluzând peste 100 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) au primit carboximaltoză ferică, precum și în cele raportate pe baza experienței după punerea pe piață (pentru detalii, a se vedea notele de subsol ale tabelului).

Cea mai frecvent raportată RAM este greața (care apare la 3,2% dintre subiecți), urmată de reacții la locul de injectare/perfuzare, hipofosfatemie, cefalee, bufeuri, amețală și hipertensiune arterială. Reacțiile la locul de injectare/perfuzare cuprind mai multe RAM, care sunt, în mod individual, fie mai puțin frecvente, fie rare.

RAM cele mai grave sunt reacțiile anafilactice (rare); au fost raportate cazuri de deces. A se vedea secțiunea 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 ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)	Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)	Cu frecvență necunoscută ⁽¹⁾
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate	Reacții anafilactice	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipofosfatemie			
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, amețală	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 și mediastinale		Dispnee	Bronhospasm ⁽²⁾	

Tulburări gastro-intestinale	Greață	Vărsături, dispepsie, durere abdominală, constipație, diaree	Flatulență	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului 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 și ale țesutului conjunctiv		Mialgie, dorsalgie, artralgie, durere la nivelul extremităților, spasme musculare		Osteomalacie hipofosfatică ⁽¹⁾
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare/perfuzare ⁽⁴⁾	Febră, fatigabilitate, durere în piept, edem periferic, frisoane, stare generală de rău	Boală asemănătoare gripei (cu debut de la câteva ore la câteva zile) ⁽²⁾	
Investigații 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 piață, estimate ca fiind rare.

(2) RAM raportate după punerea pe piață care sunt observate, de asemenea, în condiții clinice.

(3) Include următorii termeni preferați: 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 preferați: -durere, -hematom, -modificare de culoare a pielii, -extravazare, -iritație, -reacție (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 adolescenți

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 carboximaltoză ferică în 7 studii clinice. Nu au fost raportate RAM grave. RAM 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 reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

4.9 Supradozaj

Administrarea Carboximaltoză ferică Viatrix în cantități care depășesc cantitatea necesară pentru corectarea deficitului 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 și saturația transferinei (TSAT), poate contribui la identificarea acumulărilor de fer. Dacă există o acumulare de fer, administrați tratament conform recomandărilor din ghidurile de tratament standard, de exemplu luați în considerare utilizarea unui medicament chelator de fer.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Carboximaltoză ferică Viatrix dispersie injectabilă/perfuzabilă este o soluție coloidală care conține un complex de fer sub formă de carboximaltoză ferică.

Complexul are rolul de a asigura în mod controlat fer utilizabil de către proteinele de transport și de depozitare a ferului în organism (transferină și, respectiv, feritină).

Utilizarea de către hematii a ionului de fier marcat radioactiv ^{59}Fe din carboximaltoza ferică a variat între 91% și 99% la subiecții cu deficit de fer (DF) și între 61% și 84% la subiecții cu anemie de cauză renală la 24 de zile după administrarea dozei. Tratamentul cu carboximaltoză ferică conduce la o creștere a numărului de reticulocite și a nivelurilor de feritină serică și TSAT până la valori cuprinse între limitele normale.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța carboximaltozei ferice au fost studiate în diferite arii terapeutice care necesitau fer administrat intravenos pentru a corecta deficitul de fer. Principalele studii sunt descrise pe larg mai jos.

Cardiologie

Insuficiență 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 subiecți cu insuficiență cardiacă cronică și CF pentru o perioadă de tratament de 52 de săptămâni. În Ziua 1 și Săptămâna 6 (faza de corecție), subiecții au primit fie carboximaltoză ferică în conformitate cu o grilă de dozare simplificată folosind valoarea inițială Hb și greutatea corporală la screening (vezi pct. 4.2), fie placebo, fie nicio doză. În Săptămânile 12, 24 și 36 (faza de întreținere), subiecții 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 carboximaltoză 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 subiecți cu insuficiență cardiacă cronică și CF pentru o perioadă de tratament de 24 de săptămâni. În

Ziua 1 și Săptămâna 6 (faza de corecție), subiecții au primit carboximaltoză ferică în conformitate cu o grilă de dozare simplificată folosind valoarea inițială a Hb și greutatea corporală la screening (vezi pct. 4.2), fie standardul de îngrijire. În Săptămâna 12 (faza de întreținere), subiecții 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 funcție de greutate VO₂, de la momentul inițial 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 subiecții cu anemie feriprivă (AF) care efectuau ședințe de hemodializă. Subiecții 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 subiecților care au atins o creștere a valorii Hb de $\geq 1,0$ 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 creștere a valorii Hb $\geq 1,0$ 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 substanță activă ce a evaluat siguranța și eficacitatea carboximaltozei ferice (n=147) comparativ cu ferul administrat oral (n=103). Subiecții din grupul tratat cu carboximaltoză ferică au primit 1000 mg fer la intrarea în studiu și 500 mg fer în zilele 14 și 28, dacă la vizita respectivă TSAT era < 30%, iar feritina serică era < 500 ng/ml. Subiecții din grupul tratat cu fer administrat pe cale orală au primit de la vizita de intrare în studiu și până în ziua 56, 65 mg fer de trei ori pe zi sub formă de sulfat de fer. Subiecții au fost urmăriti până în ziua 56. Criteriul final primar de evaluare privind eficacitatea a fost reprezentat de procentul subiecților ce au obținut o creștere a valorii Hb $\geq 1,0$ g/dl în orice moment cuprins între intrarea în studiu și terminarea studiului sau momentul intervenției. Acest rezultat a fost obținut de 60,54% dintre subiecții care au primit carboximaltoză ferică comparativ cu 34,7% dintre subiecți aflați 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 și de 0,7 g/dl în grupul tratat cu fer administrat pe cale orală (p=0,034, ÎI 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 față de sulfatul de fer administrat pe cale orală în vederea ameliorării anemiei feriprive (AF) la subiecții cu boală inflamatorie intestinală (BII). Subiecții 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. Subiecții care au primit carboximaltoză ferică au prezentat o creștere medie a valorii Hb de la intrarea în studiu și până în Săptămâna 12 de 3,83 g/dl, care a fost non-inferioară față 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 față de sucroza ferică la subiecții cu BII în faza de remisiune sau în formă ușoară. La subiecții care au primit carboximaltoză ferică s-au administrat doze unice de până la 1000 mg fer, conform unei scheme de dozare simplificate ce folosește valoarea Hb și greutatea corporală înregistrate la intrarea în studiu (vezi pct. 4.2), în timp ce la subiecții 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. Subiecții au fost urmăriti timp de 12 săptămâni. 65,8% dintre

subiecții care au primit carboximaltoză ferică (n=240; doza cumulativă medie de fer: 1414 mg) față 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 creștere a valorii Hb ≥ 2 g/dl). 83,8% dintre subiecții tratați cu carboximaltoză ferică față de 75,9% dintre subiecții tratați cu sucroză ferică au atins o creștere a valorii Hb ≥ 2 g/dl sau au obținut valori ale Hb înscrise în limitele normale în Săptămâna 12 (p=0,019).

Sănătatea femeilor

Post-partum

Studiul VIT-IV-CL-009 a fost un studiu randomizat, deschis, de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea carboximaltozei ferice (n=227) față de sulfatul de fer (n=117) la femeile ce sufereau de anemie postpartum. Subiecții 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. Subiecții au fost urmăriți 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) față 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 numai 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 depășește în mod evident riscurile atât pentru mamă cât și pentru făt (vezi pct. 4.6).

Sunt disponibile date limitate privind siguranța 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 și al treilea trimestru de sarcină cu anemie feriprivă (AF) pentru o perioadă de tratament de 12 săptămâni. Subiecții 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 și a greutății corporale la screening sau 100 mg de fer cu administrare orală de două ori pe zi timp de 12 săptămâni.

Incidența evenimentelor adverse legate de tratament a fost similară la femeile tratate cu carboximaltoză ferică și 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 greață, durere la nivelul abdomenului superior și cefalee. Scorurile Apgar pentru nou-născuți, precum și parametrii privind fierul la nou-născuți au fost similare între grupurile de tratament.

Copii și adolescenți

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 cu *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 carboximaltoză ferică, 7,5 mg fer/kg greutate corporală (n = 16) sau carboximaltoză ferică 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 carboximaltoză ferică 7,5 mg fier/kg greutate corporală și de 2,8 (1,15) g/dl cu carboximaltoză ferică 15 mg fer/kg greutate corporală. A se vedea și pct. 4.8.

Într-un studiu prospectiv, deschis, cu grupuri paralele, de fază 3 (1VIT17044), eficacitatea și siguranța carboximaltoză ferică 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 carboximaltoză ferică 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 carboximaltoză ferică, cât și după tratamentul cu sulfat de fer pe cale orală. Creșterea Hb de la momentul inițial până în ziua 35 (media LS [ÎI 95%]) a fost de 2,22 [1,69; 2,75] g/dl după carboximaltoză ferică 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 carboximaltoză ferică comparativ cu terapia orală cu sulfat de fer, cu o creștere a feritinei de la momentul inițial până în ziua 35 (Media LS [ÎI 95%]) de 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml după carboximaltoză ferică 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 substituție

Există date limitate din studiul VIT-IV-CL-008 care demonstrează că nivelurile feritinei scad rapid timp de 2 – 4 săptămâni după substituție și mult 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, deși evaluarea nivelurilor feritinei mai devreme de 4 săptămâni după terapia de substituție pare prematură. Astfel, este recomandată efectuarea de către clinician a unei reevaluări suplimentare a feritinei în funcție de starea fiecărui pacient.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Tomografia cu emisie de pozitroni a demonstrat că ionii de fier marcat radioactiv ^{59}Fe și ^{52}Fe din carboximaltoza ferică au fost preluați rapid din sânge, transferați în măduva osoasă și depozitați în ficat și splină. După administrarea unei dozei unice de carboximaltoză ferică de 100 până la 1000 mg fer la subiecții cu DF nivelurile serice totale maxime de fer au fost de 37 $\mu\text{g/ml}$ până la 333 $\mu\text{g/ml}$ după 15 minute și 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 înjumătățire plasmatică prin eliminare variind între 7 și 12 ore, timpul mediu de rezidență (TMR) variind între 11 și 18 ore. Eliminarea renală a ferului a fost neglijabilă.

Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale carboximaltozei ferice la o doză de 15 mg fer/kg greutate corporală 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 greutate corporală sau 15 mg fer/kg greutate corporală. După o doză unică de carboximaltoză ferică de 15 mg fer/kg greutate corporală (maximum 750 mg), valorile medii maxime totale ale ferului seric de 310 $\mu\text{g/ml}$ 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 ($\text{ASC}_{0-72\text{h}}$ mai mică) comparativ cu adulții (mediana pe grupe de vârstă: 3340 $\mu\text{g}\times\text{oră/ml}$ (1 până la 2 ani), 4110 $\mu\text{g}\times\text{oră/ml}$ (3 până la 12 ani), 4740 $\mu\text{g}\times\text{oră/ml}$ (13 până la 17 ani), 8864 $\mu\text{g}\times\text{oră/ml}$ (adulți)).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Studiile preclinice indică faptul că ferul eliberat din carboximaltoza ferică traversează bariera feto-placentară și se excretă în lapte, în cantități limitate, controlate. În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere efectuate la iepuri saturați cu fer, administrarea carboximaltozei ferice a fost asociată cu apariția unor malformații scheletice minore la făt. În studiile de fertilitate la șobolan nu s-a constatat niciun efect asupra fertilității, atât la masculi cât și la femele. Nu s-au efectuat studii pe termen lung la

animale pentru a evalua potențialul carcinogen al carboximaltozei ferice. Nu s-au observat dovezi privind potențialul alergic sau imunotoxic. Un studiu controlat în vivo nu a demonstrat reactivitate încrucișată a carboximaltozei ferice cu anticorpi antidextran. După administrarea intravenoasă nu s-a observat iritație locală sau intoleranță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la punctul 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Perioada de valabilitate a medicamentului ambalat pentru comercializare:
3 ani

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului:

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere exclude riscul unei contaminări microbiene, medicamentul trebuie utilizat imediat.

Perioada de valabilitate după diluare cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată pentru o perioadă de 72 de ore la 25°C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul diluat 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, cu excepția situației în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină. A nu se păstra la temperaturi peste 30 °C. A nu se congela. Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare sau după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Carboximaltoză ferică Viatriș este disponibil în flacon (sticlă de tip I) cu dop de culoare gri închis (cauciuc bromobutolic) și sigilat cu capsă de aluminiu, cu:

- 2 ml dispersie care conține fer 100 mg. Disponibil în cutii a câte 1, 2 sau 5 flacoane.
- 10 ml dispersie care conține fer 500 mg. Disponibil în cutii a câte 1, 2 sau 5 flacoane.
- 20 ml dispersie care conține fer 1000 mg. Disponibil în cutie cu 1 flacon.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Înainte de utilizare, inspectați vizual flacoanele pentru prezența de sedimente sau deteriorare. Utilizați numai flacoanele care conțin o dispersie omogenă, fără sedimente.

Fiecare flacon de Carboximaltoză ferică Viatriis este destinat numai pentru o singură utilizare. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Carboximaltoză ferică Viatriis trebuie amestecat doar cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v. Nu trebuie utilizate pentru diluare alte soluții intravenoase sau alte medicamente, din cauza potențialului de precipitare și/sau interacțiune. Pentru instrucțiuni de diluare legată de doza echivalentă de fier, vezi secțiunea 4.2, Tabelul 3.

Perioada de stabilitate chimică și fizică în timpul utilizării pentru medicamentul diluat menționată la pct. 6.3 se bazează pe studiile de stabilitate al medicamentului diluat la o concentrație finală de fier de 2-5 mg/ml.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Viatriis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irlanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15881/2025/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: martie 2025.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2025.