

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Xabogard 50 mg fer/ml soluție injectabilă/perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un ml de soluție 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 soluție conține sodiu până la 5,9 mg (0,26 mmol), vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție apoasă, de culoare brun închis, netransparentă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Xabogard 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 Xabogard.

Xabogard trebuie administrat numai atunci când există personal cu disponibilitate imediată care este instruit în evaluarea și gestionarea 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 de Xabogard (vezi pct. 4.4).

Doze

Dozele de Xabogard 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 Xabogard se determină pe baza greutății corporale și a nivelului hemoglobinei (Hb) ale pacientului. Pentru determinarea necesarului de fer, consultați Tabelul 1:

Tabelul 1: Determinarea necesarului 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	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 până la <14	6,2 până la <8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Deficitul de fer trebuie confirmat prin teste de laborator așa cum este menționat la pct. 4.1.

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

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

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.

Etapa 3: Evaluări după suplimentarea cu fer

Reevaluarea trebuie efectuată de către 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.)

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

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).

Copii și adolescenți

Utilizarea Xabogard nu a fost studiată la copii, prin urmare, nu este recomandată la copiii cu vârsta sub 14 ani.

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.

Injecție intravenoasă

Xabogard poate fi administrat prin injecție intravenoasă, utilizând soluția nediluată. Doza unică maximă este de 15 mg fer/kg corp, dar nu trebuie să depășească 1000 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
>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. Doza unică maximă este de 20 mg fer/kg corp, dar nu trebuie să depășească 1000 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 soluție). 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 sodiu sterilă 0,9% m/V	Timpul minim de administrare
2 până la 4 ml	100 până la 200 mg	50 ml	Nu există doză minimă prescrisă
>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 substanța activă, la Xabogard sau la oricare dintre excipienții săi 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.
- date privind supradozarea cu fer sau tulburări în utilizarea ferului.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Reacții de hipersensibilitate

Medicamentele cu fier administrate parenteral pot determina reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice/anafilactoide grave și potențial letale. Reacții de hipersensibilitate au fost raportate, de asemenea după doze de complecși parenterali cu fier 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 pacienții cu alergii cunoscute, inclusiv alergii medicamentoase, inclusiv 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 fier la pacienți cu afecțiuni 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 și gestionarea 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 de Xabogard. 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/anafilactoide acute, care să includă soluție de adrenalină 1:1000 injectabilă. Dacă este cazul, trebuie administrat un tratament suplimentar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi.

Osteomalacie hipofosfatică

Hipofosfatemia simptomatică, care conduce 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.

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 fier este un factor precipitant, în special porfiria cutanată tardivă (PCT). Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor de fier pentru a evita supraîncărcarea cu fier.

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

Infecție

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

Extravazare

Când se administrează Xabogard este necesară precauție pentru a evita extravazarea paravenoasă. Extravazarea paravenoasă a Xabogard la locul administrării poate conduce la o iritație 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.

Excipienți

Un ml de Xabogard nediluat conține până la 5,9 mg (0,26 mmol) sodiu.

Flaconul cu 2 ml soluție: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Flaconul cu 10 ml soluție: Acest medicament conține maximum 59 mg sodiu per flacon, echivalent cu 2,95% din aportul zilnic maxim recomandat de 2 g sodiu pentru un adult.

Flaconul cu soluție 20 ml: Acest medicament conține maximum 118 mg sodiu per flacon, echivalent cu 5,9% din aportul zilnic maxim recomandat de 2 g sodiu pentru un adult.

Copii și adolescenți

Utilizarea Xabogard nu a fost studiată la copii.

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 Xabogard.

4.6 Fertilitatea, sarcina și 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 și al treilea dacă se consideră că beneficiul depășește riscul potențial, atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Bradycardia fetală poate să apară în urma administrării de fer parenteral. De obicei, este trecătoare și reprezintă 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 obținute la animale sugerează faptul că ferul eliberat din Xabogard poate traversa bariera fetoplacentară și că utilizarea sa pe parcursul sarcinii poate influența dezvoltarea scheletului fetal (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

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

Fertilitatea

Nu există date privind efectul Xabogard asupra fertilității 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 capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

4.8 Reacții adverse

Tabelul 4 prezintă reacțiile adverse la medicament (RAM) raportate pe parcursul studiilor clinice în care peste 8000 de subiecți au primit Xabogard, precum și pe cele raportate pe baza experienței obținute în urma punerii pe piață (pentru detalii, vezi notele de subsol ale tabelului).

Cea mai frecvent raportată RAM este greața (care apare la 2,9% dintre subiecți), urmată de reacții la locul de injectare/perfuzare, hipofosfatemie, cefalee, bufeuri, amețea 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 anafilactoide/anafilactice (rare); cazuri de deces au fost raportate. Vezi 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 (≥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 anafilactoide/anafilactice	
Tulburări metabolice și de nutriție	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 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 hipofosfatemică ⁽¹⁾
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacții la locul de injectare/perfuzare ⁽⁴⁾	Pirexie, fatigabilitate, durere toracică, edem periferic, frisoane	Stare generală de rău, boală similară stării gripale (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 gamaglutamiltransfe rază, 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 tranzitorie (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, -modificări de culoare ale pielii, -extravazare, -iritare, -reacție la locul de injectare/perfuzare (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.

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 direct la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro.

4.9 Supradozaj

Administrarea Xabogard în cantități care depășesc cantitatea necesară pentru corectarea carenței 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, poate contribui la identificarea acumulărilor de fer. Dacă a avut loc o acumulare de fer, tratați conform practicii medicale standard, de ex. luați în considerare utilizarea unui chelator de fer.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Xabogard soluție injectabilă/perfuzabilă este o soluție coloidală care conține 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 și de proteinele de depozitare a ferului în organism (transferină și, respectiv, feritină). Utilizarea de către hematii a izotopului de Fe⁵⁹ marcat radioactiv din carboximaltoză ferică a variat între 91% și 99% la subiecții cu carență de fer (CF) 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, a nivelurilor de feritină serică și a nivelurilor de TSAT (saturația transferinei) la valori înscrise în 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 carența de fer. Principalele studii sunt descrise în detaliu 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 subiecții 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 a 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 subiecții 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 <100 ng/ml sau între 100 până la 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 al 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 ≥1,0 g/dl la 4 săptămâni după intrarea în studiu. La 4 săptămâni după intrarea în studiu, 44,1% dintre subiecți au răspuns la tratamentul cu carboximaltoză ferică (adică o creștere 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 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, câte 65 mg fer de trei ori pe zi sub formă de sulfat de fer. Subiecții au fost urmăriți 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 ≥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 urmăriți 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 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 depășește în mod clar riscurile atât pentru mamă, cât și pentru făt (vezi pct. 4.6).

Sunt disponibile date limitate privind siguranța la femeile gravide provenind 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 greutateii 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, dureri la nivelul abdomenului superior și cefalee. Scorurile Apgar pentru nou-născuți, precum și parametrii ferici la nou-născuți au fost similare între grupurile de tratament.

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 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 izotopii de Fe⁵⁹ și Fe⁵² din carboximaltoza ferică au fost preluați rapid din sânge, au fost 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 CF, s-au obținut concentrații serice totale maxime de fer, de 37 micrograme/ml până la 333 micrograme/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.

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 fetoplacentară 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 in-vivo nu a demonstrat reactivitate încrucișată a carboximaltozei ferice cu anticorpi anti-dextran. După administrarea intravenoasă nu s-a observat iritație locală sau intoleranță.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hidroxid de sodiu (E 524) (pentru ajustarea pH-ului)
Acid clorhidric concentrat (E 507) (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.

Nu se cunoaște compatibilitatea cu alte recipiente în afara celor fabricate din polipropilenă, polietilenă și 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 diluarea a avut loc în condiții controlate și aseptice validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Xabogard este disponibil în flacoane din sticlă incoloră (de tip I), închise cu dop (de cauciuc clorobutilic de culoare gri) și sigilat cu capsă de aluminiu, în volum de:

- 2 ml de soluție conținând 100 mg fer. Disponibil în cutii a câte 1, 2 sau 5 flacoane

- 10 ml de soluție conținând 500 mg fer. Disponibil în cutii a câte 1, 2 sau 5 flacoane
- 20 ml de soluție conținând 1000 mg fer. Disponibil în cutie cu un flacon.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Înainte de utilizare, inspectați vizual flacoanele pentru depistarea sedimentelor sau a deteriorării. Utilizați numai flacoanele care conțin soluții omogene, fără sedimente.

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

Xabogard trebuie amestecat numai cu soluție de clorură de sodiu 0,9% m/V sterilă. Nu trebuie utilizate alte soluții intravenoase pentru diluare și alte medicamente, deoarece există posibilitatea apariției precipitatelor și/sau a interacțiunilor. Pentru instrucțiuni privind diluarea, vezi pct. 4.2.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14841/2023/01-07

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Ianuarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Mai 2023