

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carboximaltoză ferică Teva 50 mg/ml dispersie injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

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

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

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

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

#### Excipienți cu efect cunoscut

Un ml de dispersie conține 4,23 mg de sodiu, vezi pct 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Dispersie injectabilă/perfuzabilă.

Soluție apoasă, netransparentă, de culoare brun închis.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Carboximaltoză ferică Teva este indicat pentru tratamentul deficitului de fier în cazul în care (vezi pct. 5.1):

- preparatele de fier cu administrare pe cale orală nu sunt eficiente.
- preparatele de fier cu administrare pe cale orală nu pot fi utilizate.
- există necesitatea clinică de a administra rapid fierul.

Diagnosticul deficitului de fier trebuie să se bazeze pe analizele de laborator.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

În timpul și după fiecare administrare de Carboximaltoză ferică Teva pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru apariția semnelor și simptomelor reacțiilor de hipersensibilitate.

Carboximaltoză ferică Teva trebuie administrat doar în cazul în care este imediat disponibil personal instruit în evaluarea și abordarea terapeutică a reacțiilor anafilactice, într-un mediu în care pot fi asigurate manevre complete de resuscitare. Pacientul trebuie urmărit pentru apariția reacțiilor adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare administrare de Carboximaltoză ferică Teva (vezi pct. 4.4).

## Doze

Administrarea Carboximaltoză ferică Teva urmează o abordare graduală:

- [1] determinarea necesarului individual de fier,
- [2] calcularea și administrarea dozei(lor) de fier, și
- [3] evaluările după refacerea depozitelor de fier.

Aceste etape sunt prezentate mai jos:

### *Etapa 1: Determinarea necesarului de fier*

Necesarul individual de fier pentru corectarea deficitului utilizând Carboximaltoză ferică Teva se determină în funcție de greutatea corporală a pacientului și de valoarea hemoglobinei (Hb). Pentru determinarea necesarului total de fier consultați Tabelul 1. Pentru completarea necesarului total de fier poate fi necesară administrarea a două doze, vezi Etapa 2 pentru dozele individuale maxime de fier.

Deficitul de fier trebuie confirmat prin analize de laborator, așa cum este menționat la pct. 4.1

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

<b>Hb</b>		<b>Greutatea corporală a pacientului</b>		
<b>g/dl</b>	<b>mmol/l</b>	<b>Sub 35 kg</b>	<b>35 kg până la &lt;70 kg</b>	<b>70 kg și peste</b>
<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: Calcularea și administrarea dozei(lor) maxime individuale de fier*

Doza(le) de Carboximaltoză ferică Teva corespunzătoare necesarului total determinat de fier se va (vor) administra luând în considerare următoarele:

#### Adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani sau peste

La o singură administrare de Carboximaltoză ferică Teva nu se va depăși doza de:

- 15 mg fier/kg greutate corporală (pentru administrare prin injecție intravenoasă) sau 20 mg fier/kg greutate corporală (pentru administrare prin perfuzie intravenoasă)
- 1000 mg fier (20 ml Carboximaltoză ferică Teva)

Doza recomandată cumulativă maximă de Carboximaltoză ferică Teva este de 1000 mg fier (20 ml Carboximaltoză ferică Teva) pe săptămână. Dacă necesarul de fier este mai mare, atunci administrarea unei doze suplimentare trebuie efectuată la un interval de cel puțin 7 zile de la prima doză.

#### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani

La o singură administrare de Carboximaltoză ferică Teva nu se va depăși doza de:

- 15 mg fier/kg greutate corporală
- 750 mg fier (15 ml Carboximaltoză ferică Teva)

Doza recomandată cumulativă maximă de Carboximaltoză ferică Teva este de 750 mg fier (15 ml Carboximaltoză ferică Teva) pe săptămână. Dacă necesarul de fier este mai mare, atunci administrarea unei doze suplimentare trebuie efectuată la un interval de cel puțin 7 zile de la prima doză.

### *Etapa 3: Evaluările după refacearea depozitelor de fier*

Reevaluarea trebuie efectuată de către medic, în funcție de starea individuală a pacientului. Valoarea Hb trebuie reevaluată nu mai devreme de 4 săptămâni de la administrarea ultimei doze de Carboximaltoză ferică Teva, pentru a lăsa un interval de timp suficient pentru eritropoieză și utilizarea fierului. În situația în care pacientul necesită doze suplimentare de fier, necesarul de fier trebuie recalculat (vezi Etapa 1).

### *Copii cu vârsta sub 1 an*

Siguranța și eficacitatea carboximaltozei ferice la copii cu vârsta sub 1 an nu au fost investigate. Ca urmare, carboximaltoza ferică nu este recomandată pentru utilizare la copiii din acest grup de vârstă.

### *Pacienții cu boală renală cronică care necesită hemodializă*

La pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani sau peste cu boală renală cronică care necesită hemodializă nu trebuie depășită doza unică zilnică maximă de 200 mg fier (vezi de asemenea pct. 4.4).

Siguranța și eficacitatea carboximaltozei ferice la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani cu boală renală cronică care necesită hemodializă nu au fost investigate. Ca urmare, carboximaltoza ferică nu este recomandată pentru utilizare la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani cu boală renală cronică care necesită hemodializă.

### Mod de administrare

Carboximaltoză ferică Teva trebuie administrată doar pe cale intravenoasă:

- prin injectare sau
- prin perfuzare sau
- nediluat, direct în linia de acces venos a dializorului, în timpul unei sesiuni de hemodializă.

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

### *Injecție intravenoasă*

Carboximaltoză ferică Teva poate fi administrat prin injectare intravenoasă utilizând dispersia nediluată. La pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani sau peste, doza unică maximă este de 15 mg fier/kg greutate corporală, dar nu trebuie să depășească 1000 mg fier. La copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani, doza unică maximă este de 15 mg fier/kg greutate corporală, dar nu trebuie să depășească 750 mg fier. Vitezele de administrare sunt prezentate în Tabelul 2:

**Tabelul 2: Vitezele de administrare pentru injectarea intravenoasă de Carboximaltoză ferică Teva**

<b>Volumul necesar de Carboximaltoză ferică Teva</b>	<b>Doza echivalentă de fier</b>	<b>Viteza de administrare / Durata minimă de administrare</b>
2 până la 4 ml	100 până la 200 mg	Fără durată minimă recomandată
>4 până la 10 ml	>200 până la 500 mg	100 mg fier/minut
>10 până la 20 ml	>500 până la 1000 mg	15 minute

### *Perfuzie intravenoasă*

Carboximaltoză ferică Teva poate fi administrat prin perfuzare intravenoasă, iar în acest caz medicamentul trebuie diluat. La pacienții adulți și adolescenți cu vârsta de 14 ani sau peste, doza unică maximă este de 20 mg fier/kg greutate corporală, dar nu trebuie să depășească 1000 mg fier. La copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 13 ani, doza unică maximă este de 15 mg fier/kg greutate corporală, dar nu trebuie să depășească 750 mg fier.

Pentru perfuzarea intravenoasă, Carboximaltoză ferică Teva trebuie diluat doar cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v, așa cum este prezentat în Tabelul 3. Notă: din motive de stabilitate a soluției, Carboximaltoză ferică Teva nu trebuie diluat la concentrații mai mici de 2 mg fier/ml (fără a include volumul dispersiei de carboximaltoză ferică). Pentru instrucțiuni suplimentare privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6

**Tabelul 3: Schema de diluare pentru Carboximaltoză ferică Teva pentru administrarea prin perfuzie intravenoasă**

Volumul necesar de Carboximaltoză ferică Teva	Doza echivalentă de fier	Volumul maxim de soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v	Durata minimă de administrare
2 până la 4 ml	100 până la 200 mg	50 ml	Fără durată minimă recomandată
>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 Teva este contraindicată în cazuri de:

- hipersensibilitate la substanța activă, la Carboximaltoză ferică Teva sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- hipersensibilitate gravă cunoscută la alte medicamente cu administrare parenterală care conțin fier.
- anemie care nu este atribuită deficitului de fier, de exemplu alte anemii microcitare.
- dovezi ale supraîncărcării cu fier sau ale perturbării utilizării fierului.

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

#### *Reacții de hipersensibilitate*

Preparatele de fier cu administrare parenterală pot determina reacții de hipersensibilitate, inclusiv reacții anafilactice grave și potențial letale. Reacțiile de hipersensibilitate au fost de asemenea raportate și după administrarea anterioară fără incidente a complexelor de fier pe cale parenterală. Au fost raportate reacții de hipersensibilitate care au evoluat către sindromul Kounis (arteriospasm coronarian alergic acut care poate duce la infarct miocardic, vezi pct. 4.8).

Riscul este crescut la pacienții cu alergii cunoscute, inclusiv alergii la medicamente, pacienți cu antecedente personale de astm bronșic sever, eczemă sau altă alergie atopică.

La pacienții cu boli inflamatorii sau imune (de exemplu lupus eritematos sistemic, poliartrită reumatoidă) există de asemenea un risc crescut de reacții de hipersensibilitate la administrarea parenterală a complexelor care conțin fier.

Carboximaltoză ferică Teva trebuie administrat doar în cazul în care este disponibil imediat personal instruit în evaluarea și abordarea terapeutică a reacțiilor anafilactice, într-un spațiu în care pot fi asigurate manevre complete de resuscitare. Fiecare pacient trebuie urmărit pentru apariția reacțiilor adverse timp de cel puțin 30 de minute după fiecare administrare de Carboximaltoză ferică Teva. Tratamentul trebuie oprit imediat dacă în timpul administrării apar reacții de hipersensibilitate sau semne de intoleranță. Trebuie să fie disponibile facilități pentru resuscitarea cardiorespiratorie și echipament pentru controlul reacțiilor anafilactice acute, inclusiv soluție injectabilă de adrenalină 1:1000. Trebuie administrat tratament suplimentar cu antihistaminice și/sau corticosteroizi, după cum este necesar.

#### *Osteomalacia hipofosfatică*

În perioada de după punerea pe piață a fost raportată hipofosfatemie simptomatică, care a determinat osteomalacie și fracturi necesitând intervenție clinică, inclusiv intervenție chirurgicală. Pacienții trebuie sfătuiți să solicite sfatul medicului în cazul în care apare oboseală care se agravează, mialgii și dureri osoase. La pacienții tratați cu doze repetate și mari sau care urmează tratament de lungă durată și la pacienții cu factori de risc existenți pentru hipofosfatemie trebuie monitorizată concentrația plasmatică a fosfaților. Tratamentul cu carboximaltoză ferică trebuie reevaluat în cazul în care hipofosfatemia persistă.

### *Insuficiența hepatică sau renală*

La pacienții cu disfuncție hepatică, fierul se va administra pe cale parenterală doar după evaluarea cu atenție a raportului beneficiu/risc. La pacienții cu disfuncție hepatică la care supraîncărcarea cu fier reprezintă un factor precipitant, în special în cazurile de porfirie cutanată tardivă (*Porphyria Cutanea Tarda* - PCT), administrarea parenterală a fierului trebuie evitată. Este recomandată monitorizarea cu atenție a valorii fierului, pentru a evita supraîncărcarea cu fier.

Nu sunt disponibile date privind siguranța de la pacienții cu boală renală cronică care necesită hemodializă tratați cu doze zilnice unice maxime mai mari de 200 mg fier.

### *Infecțiile*

Fierul pentru administrare parenterală trebuie utilizat cu precauție în caz de infecție acută sau cronică, astm bronșic, eczemă sau alergii atopice. La pacienții cu bacteriemie este recomandată oprirea tratamentului cu Carboximaltoză ferică Teva. Astfel, la pacienții cu infecție cronică trebuie evaluat raportul beneficiu/risc, luând în considerare inhibarea eritropoiezei.

### *Extravazarea*

Administrarea Carboximaltoză ferică Teva se va face cu precauție, pentru a evita extravazarea paravenoasă. Extravazarea paravenoasă la nivelul locului de administrare a Carboximaltoză ferică Teva poate determina iritarea tegumentului și posibila colorare persistentă, în brun, a pielii la nivelul locului de administrare. Administrarea Carboximaltoză ferică Teva trebuie oprită imediat în cazul extravazării paravenoase.

### *Excipienți*

Acest medicament conține 4,23 mg sodiu într-un ml de dispersie nediluată.

Flacon cu 2 ml dispersie: Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) într-un flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

Flacon cu 10 ml dispersie: Acest medicament conține sodiu până la 46 mg într-un flacon, echivalent cu 2,3% din doza maximă zilnică de 2 g sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

Flacon cu 20 ml dispersie: Acest medicament conține sodiu până la 92 mg într-un flacon, echivalent cu 4,6% din doza maximă zilnică de 2 g sodiu recomandată de OMS pentru un adult.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Absorbția fierului administrat pe cale orală este diminuată în cazul administrării concomitente cu preparate de fier pe cale parenterală. Din acest motiv, în cazul în care este necesar, tratamentul pe cale orală cu fier nu va fi început mai devreme de 5 zile de la ultima administrare a Carboximaltoză ferică Teva.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele provenite din utilizarea carboximaltozei ferice la femeile gravide sunt limitate (vezi pct. 5.1). Înainte de utilizarea în timpul sarcinii este necesară o evaluare atentă a raportului beneficiu/risc și Carboximaltoză ferică Teva nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar.

Deficitul de fier din timpul primului trimestru de sarcină poate fi în multe cazuri tratat cu preparate de fier administrate pe cale orală. În cazul în care se consideră că beneficiul este mai mare decât riscul potențial atât pentru mamă cât și pentru făt, tratamentul cu Carboximaltoză ferică Teva trebuie limitat la al doilea și al treilea trimestru de sarcină.

După administrarea preparatelor de fier pe cale parenterală este posibilă apariția bradicardiei fetale. Aceasta este de obicei tranzitorie și o consecință a reacției de hipersensibilitate a mamei. În timpul administrării preparatelor de fier pe cale parenterală la femeia gravidă, fătul va fi monitorizat cu atenție.

Datele obținute din studiile la animale sugerează că fierul eliberat din carboximaltoza ferică poate traversa bariera placentară și utilizarea în timpul sarcinii poate influența dezvoltarea scheletului la fetus (vezi pct. 5.3).

#### Alăptarea

Studiile clinice au demonstrat că transferul fierului din carboximaltoza ferică în laptele matern este neglijabil ( $\leq 1\%$ ). Pe baza datelor clinice limitate disponibile la femeile care alăptează este improbabil ca carboximaltoza ferică să reprezinte un risc pentru copilul alăptat la sân.

#### Fertilitatea

Nu există date referitoare la efectul carboximaltozei ferice asupra fertilității la om. În studiile la animale, tratamentul cu carboximaltoză ferică nu a afectat fertilitatea (vezi pct. 5.3)

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

Carboximaltoză ferică Teva este puțin probabil să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

În tabelul 4 sunt prezentate reacțiile adverse (RA) induse de medicament raportate în studiile clinice în care carboximaltoza ferică a fost administrată la mai mult de 9000 de subiecți (incluzând peste 100 de copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) precum și cele raportate după punerea pe piață a medicamentului (vezi notele de subsol a tabelului pentru detalii).

Cel mai frecvent raportată RA este greața (la 3,2% dintre subiecți), urmată de reacțiile la nivelul locului de injectare/perfuzare, hipofosfatemie, cefalee, eritem facial tranzitoriu, amețeală și hipertensiune arterială. Reacțiile la nivelul locului de injectare/perfuzare includ mai multe RA care, evaluate individual, sunt fie mai puțin frecvente, fie rare.

Cele mai grave RA sunt reacțiile anafilactice (rare); au fost raportate cazuri de deces. Vezi pct. 4.4 pentru detalii suplimentare.

**Table 4: Reacțiile adverse induse de medicament observate în studiile clinice și după punerea pe piață**

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvente (<math>\geq 1/100</math> și <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Mai puțin frecvente (<math>\geq 1/1000</math> și <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Rare (<math>\geq 1/10000</math> și <math>1/1000</math>)</b>	<b>Cu frecvență necunoscută<sup>(1)</sup></b>
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>		Reacții de hipersensibilitate	Reacții anafilactice	
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	Hipofosfatemie			
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	Cefalee, amețeală	Disgeuzie, parestezie		Pierdere a conștienței <sup>(1)</sup>
<b>Tulburări psihice</b>			Anxietate <sup>(2)</sup>	
<b>Tulburări cardiace</b>		Tahicardie		Sindrom Kounis <sup>(1)</sup>
<b>Tulburări vasculare</b>	Eritem facial tranzitoriu, hipertensiune	Hipotensiune arterială	Presincopă <sup>(2)</sup> , flebită, sincopă <sup>(2)</sup>	

	arterială			
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>		Dispnee	Bronhospasm <sup>(2)</sup>	
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	Greață	Durere abdominală, vărsături, constipație, diaree, dispepsie	Flatulență	
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>		Erupecie cutanată <sup>(3)</sup> , prurit, urticarie, eritem	Angioedem <sup>(2)</sup> , modificare a culorii tegumentelor la distanță <sup>(2)</sup> , paloare <sup>(2)</sup>	Edem al feței <sup>(1)</sup>
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>		Artralgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, dorsalgie, spasme musculare		Osteomalacie hipofosfatică <sup>(1)</sup>
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	Reacții la nivelul locului de injectare/perfuzare <sup>(4)</sup>	Pirexie, fatigabilitate, frisoane, durere toracică, edem periferic, maleză	Simptome similare gripei (al căror debut poate varia de la câteva ore la câteva zile) <sup>(2)</sup>	
<b>Investigații diagnostice</b>		Creștere a concentrațiilor sanguine ale alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, gama-glutamil transferazei, fosfatazei alcaline, lactat dehidrogenazei		

<sup>(1)</sup> RA raportate exclusiv după punerea pe piață; frecvență estimată ca rară.

<sup>(2)</sup> RA raportate după punerea pe piață și care au fost observate și în studiile clinice.

<sup>(3)</sup> Include următorii termeni preferați: erupție cutanată (RA individuale au fost apreciate ca fiind mai puțin frecvente) și erupție cutanată eritematoasă, -generalizată, -maculară, -maculo-papulară, -pruriginoasă (toate RA individuale au fost apreciate ca rare).

<sup>(4)</sup> Include, dar nu în mod exclusiv, următorii termeni preferați: durere-, hematom-, modificare a culorii-, extravazare-, iritare-, reacție- la nivelul locului injectării/perfuzării, (toate RA individuale au fost apreciate ca mai puțin frecvente) și parestezie la nivelul locului injectării (RA individuale au fost apreciate ca rare).

### Copii și adolescenți

Profilul de siguranță la pacienții copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani este comparabil cu cel observat la pacienții adulți. Carboximaltoza ferică a fost administrată la 11 pacienți copii și adolescenți în 7 studii clinice. Nu au fost raportate reacții adverse grave. Reacțiile adverse non-grave raportate au fost hipofosfemia (n = 5), urticaria (n = 5), reacțiile la nivelul locului de injectare/perfuzare (n = 4), durerea abdominală (n = 2), eritemul facial tranzitoriu (n = 2), cefaleea (n = 2), pirexia (n = 2), creșterea concentrațiilor sanguine ale enzimelor hepatice (n = 2) și erupția cutanată (n = 2). Constipația, gastrita, hipertensiunea arterială, pruritul și setea au fost raportate câte 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.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Administrarea Carboximaltoză ferică Teva în doze care depășesc cantitatea necesară pentru corectarea deficitului de fier de la momentul administrării poate determina acumularea fierului în locurile de stocare, ducând în cele din urmă la apariția hemosiderozei. Monitorizarea parametrilor fierului, cum sunt feritina serică și saturația transferinei (*transferrin saturation* - TSAT) poate fi utilă pentru depistarea acumulării de fier. În cazul acumulării de fier, aceasta va fi tratată conform practicii medicale standard, de exemplu se va lua în considerare utilizarea unui chelator al fierului.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: preparate antianemice, fier, preparate parenterale, codul ATC: B03AC

Carboximaltoză ferică Teva dispersie injectabilă/perfuzabilă este o soluție coloidală a complexului de fier carboximaltoza ferică.

Complexul este conceput pentru a elibera, într-o manieră controlată, fier utilizabil pentru proteinele care transportă și depozitează fierul în organism (transferina, respectiv feritina).

Utilizarea de către hematii a <sup>59</sup>Fe din carboximaltoza ferică radiomarcată a fost cuprinsă între 91% și 99% la pacienții cu deficit de fier (DF) și între 61% și 84% la pacienții cu anemie de cauză renală la 24 de zile post-administrare.

Tratamentul cu carboximaltoză ferică determină o creștere a numărului de reticulocite, a concentrațiilor serice ale feritinei și TSAT în limitele valorile normale.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța carboximaltozei ferice au fost studiate în diverse arii terapeutice în care este necesară administrarea intravenoasă a fierului pentru corectarea deficitul de fier. Principalele studii clinice sunt descrise mai jos, cu mai multe detalii.

### Cardiologie

#### *Insuficiența cardiacă cronică*



Studiul clinic CONFIRM-HF a fost un studiu cu două brațe, dublu orb, randomizat, care a comparat administrarea carboximaltozei ferice (n=150) cu cea a placebo (n=151) la pacienți cu insuficiență cardiacă cronică și DF pe o perioadă de tratament de 52 de săptămâni. Pacienților li s-au administrat fie carboximaltoză ferică conform unei scheme terapeutice simplificate utilizând valorile inițiale ale Hb și greutatea corporală la momentul screeningului (vezi pct. 4.2), fie placebo sau nicio doză, în ziua 1 și săptămâna 6 (faza de corecție). În săptămânile 12, 24 și 36 (faza de întreținere), pacienților li s-au administrat carboximaltoză ferică (500 mg fier), fie placebo, dacă feritina serică a fost <100 ng/ml sau între 100 și 300 ng/ml, cu TSAT <20%. Beneficiul tratamentului cu carboximaltoză ferică față de administrarea de placebo a fost demonstrat prin criteriul principal de eficacitate, modificarea rezultatului testului de mers cu durata de 6 minute (*the 6-minute walk test* – 6MWT) de la valorile inițiale la săptămâna 24 (33 ±11 metri, p=0,002). Acest efect a fost menținut pe toată durata studiului până în săptămâna 52 (36 ±11 metri, p<0,001).

Studiul clinic EFFECT-HF a fost un studiu cu protocol deschis (cu evaluare în regim orb a rezultatelor), randomizat, cu 2 brațe și care a comparat administrarea carboximaltozei ferice (n=86) cu tratamentul standard (n=86) la pacienți cu insuficiență renală cronică și DF pe o perioadă de 24 de săptămâni. Pacienților li s-au administrat fie carboximaltoză ferică conform unei scheme terapeutice simplificate utilizând valorile inițiale ale Hb și greutatea corporală la momentul screeningului (vezi pct. 4.2), fie tratamentul standard, în ziua 1 și săptămâna 6 (faza de corecție). În săptămâna 12 (faza de întreținere), pacienților li s-au administrat fie carboximaltoză ferică (500 mg fier), fie tratamentul standard, dacă feritina serică a fost <100 ng/ml sau între 100 și 300 ng/ml, cu TSAT <20%. Beneficiul tratamentului cu carboximaltoză ferică față de tratamentul standard a fost demonstrat prin criteriul principal de eficacitate, modificarea VO<sub>2</sub> maxim ajustat în funcție de greutatea corporală de la valorile inițiale până în săptămâna 24 (media LS [media celor mai mici pătrate] – 1,04 ±0,44, p=0,02).

### Nefrologie

#### *Boli renale cronice care necesită hemodializă*

Studiul clinic VIT-IV-CL-015 a fost un studiu cu protocol deschis, randomizat, cu grupuri paralele, care a comparat administrarea carboximaltozei ferice (n=97) cu a sucrozei ferice (n=86) la pacienți hemodializați cu anemie prin DF. Pacienților li s-au administrat carboximaltoză ferică sau sucroză ferică de 2-3 ori pe săptămână, în doze unice de 200 mg de fier, direct în dializor, până la atingerea dozei individuale cumulative calculate (doza medie cumulativă de fier sub formă de carboximaltoză ferică: 1700 mg). Criteriul principal de eficacitate a fost reprezentat de procentul pacienților care au obținut o creștere a Hb ≥1,0 g/dl la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului. În cazul tratamentului cu carboximaltoză ferică, 44,1% dintre pacienți au prezentat răspuns (adică o creștere a Hb ≥1,0 g/dl), comparativ cu 35,3% în cazul tratamentului cu sucroză ferică (p=0,2254), la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului.

#### *Boli renale cronice care nu necesită hemodializă*

Studiul clinic 1VIT04004 a fost un studiu cu protocol deschis, randomizat, cu control activ, care a evaluat siguranța și eficacitatea carboximaltozei ferice (n=147), comparativ cu fier administrat pe cale orală (n=103). Pacienților din grupul tratat cu carboximaltoză ferică li s-au administrat inițial doze de 1000 mg de fier și 500 mg de fier, în zilele 14 și 28, dacă TSAT a fost <30% și valoarea feritinei serice a fost <500 ng/ml la vizita respectivă. Pacienții din brațul de tratament cu fier cu utilizare pe cale orală au fost tratați cu doze de 65 mg fier sub formă de sulfat feros, de trei ori pe zi, de la momentul inițial până în ziua 56. Perioada de urmărire a pacienților a fost până în ziua 56. Criteriul principal de evaluare a eficacității a fost procentul pacienților care a avut o creștere a Hb ≥1,0 g/dl la orice moment între inițiere și terminarea studiului sau duratei intervenției. Această creștere a fost obținută la 60,54% dintre pacienții tratați cu carboximaltoză ferică, comparativ cu 34,7% dintre pacienții tratați cu fier administrat pe cale orală (p<0,001). Variația mediană a valorilor hemoglobinei până în ziua 56/terminarea studiului a fost de 1,0 g/dl în grupul de tratament cu carboximaltoză ferică și de 0,7 g/dl în grupul de tratament cu fier administrat pe cale orală (p=0,034, ÎI 95%: 0,0, 0,7).

### Gastroenterologie

#### *Boala inflamatorie intestinală*

Studiul clinic VIT-IV-CL-008 a fost un studiu cu protocol deschis, randomizat, care a evaluat siguranța și eficacitatea carboximaltozei ferice, comparativ cu a sulfatului feros administrat pe cale orală, în reducerea anemiei prin DF la pacienții cu boală inflamatorie intestinală (BII). Pacienții au fost tratați fie cu carboximaltoză ferică (n=111) în doze unice săptămânale de până la 1000 mg fier până la atingerea dozei unice individuale calculate (conform formulei Ganzoni) (doza medie cumulativă de fier: 1490 mg), fie cu 100 mg fier de două ori pe zi, sub formă de sulfat feros (n= 49), timp de 12 săptămâni. Pacienții care au utilizat carboximaltoză ferică au avut o creștere medie a Hb de 3,83 g/dl de la valorile inițiale la săptămâna 12, rezultat care nu a fost inferior tratamentului cu sulfat feros administrat de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni (3,75 g/dl, p=0,8016).

Studiul clinic FER-IBD-07-COR a fost un studiu cu protocol deschis, randomizat, care a comparat siguranța și eficacitatea carboximaltozei ferice, comparativ cu a sucrozei ferice la pacienți cu BII forma ușoară sau în remisie. Pacienții care au utilizat carboximaltoză ferică au fost tratați conform unei scheme terapeutice simplificate, utilizând valorile inițiale ale Hb și greutatea corporală (vezi pct. 4.2), fiind administrate doze unice de până la 1000 mg fier, în timp ce la pacienții tratați cu sucroză ferică, dozele de 200 mg fier administrate au fost calculate individual conform formulei Ganzoni, până când a fost atinsă doza cumulativă de fier. Perioada de urmărire a pacienților a fost de 12 săptămâni. Răspunsul la săptămâna 12 (definit ca o creștere a Hb  $\geq 2$  g/dl) a fost observat la 65,8% dintre pacienții care au utilizat carboximaltoză ferică (n=240, doza medie cumulativă 1207 mg; p=0,004), comparativ cu 53,5% dintre pacienții tratați cu sucroză ferică (n=235; doză medie cumulativă: 1207 mg; p=0,0004). O creștere a valorilor Hb  $\geq 2$  g/dl sau valori ale Hb în limite normale la săptămâna 12 au fost obținute la 83,8% dintre pacienții care au utilizat carboximaltoză ferică, față de 75,9% dintre pacienții tratați cu sucroză ferică (p=0,019).

#### Impactul asupra sănătății la femei

##### *Post-partum*

Studiul clinic VIT-IV-CL-009 a fost un studiu cu protocol deschis, randomizat, de non-inferioritate, care a comparat eficacitatea carboximaltozei ferice (n=22) cu a sulfatului feros (n=117) la femei cu anemie post-partum. Pacientele au fost tratate fie cu carboximaltoză ferică administrată în doze unice de până la 1000 mg fier până la atingerea dozei individuale cumulative calculate de fier (conform formulei Ganzoni), fie cu doze de 100 mg de fier sub formă de sulfat feros de două ori pe zi timp de 12 săptămâni. Perioada de urmărire a pacientelor a fost de 12 săptămâni. Variația medie a valorilor hemoglobinei de la valorile inițiale până la săptămâna 12 a fost de 3,37 g/dl în grupul de tratament cu carboximaltoză ferică (n=179; doza cumulativă mediană: 1347 mg) și de 3,29 g/dl în grupul de tratament cu sulfat feros (n=89), demonstrând non-inferioritatea dintre cele două brațe de tratament.

##### *Sarcina*

Medicamentele pe bază de fier administrate intravenos nu trebuie utilizate în timpul sarcinii decât dacă este absolut necesar. Tratamentul cu carboximaltoză ferică trebuie rezervat pentru trimestrele doi și trei de sarcină, dacă se consideră că beneficiul depășește riscul potențial atât pentru mamă cât și pentru făt, vezi pct. 4.6

Date limitate privind siguranța la femeile gravide sunt disponibile din studiul clinic FER-ASAP-2009-01, un studiu cu protocol deschis, randomizat, care a comparat carboximaltoza ferică (n=121) cu sulfatul feros administrat pe cale orală (n=115) la femei gravide cu anemie prin DF, în al doilea și al treilea trimestru de sarcină, pe o perioadă de tratament de 12 săptămâni. Pacientele au fost tratate cu carboximaltoză ferică în doze cumulative de 1000 mg sau 1500 mg de fier (doza medie cumulativă: 1029 mg fier), utilizând valorile Hb și greutatea corporală la momentul inițial sau cu doza de 100 mg de fier administrată pe cale orală, de două ori pe zi, timp de 12 săptămâni. Incidența reacțiilor adverse asociate cu tratamentul a fost similară între grupul de femei care a utilizat carboximaltoză ferică și cel la care s-a administrat fier pe cale orală (11,4% în grupul de tratament cu carboximaltoză ferică; 15,3% în grupul de tratament cu fier administrat pe cale orală). Cel mai frecvent raportate reacții adverse asociate cu tratamentul au fost greața, durerea în etajul abdominal superior și cefaleea. Scorurile Apgar, precum și parametrii serici ai fierului la nou-născuți au fost similare între grupurile de tratament.

## Copii și adolescenți

În 4 studii clinice efectuate la adulți au fost incluși adolescenți cu vârsta de 14 ani sau peste. În plus, au fost conduse studii clinice pediatrice la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani cu anemie prin deficit de fier. Cel mai frecvent întâlnite etiologii pentru anemia prin deficit de fier au fost bolile gastrointestinale (de exemplu boala inflamatorie intestinală, gastrita cu *Helicobacter pylori*, boala celiacă) și hemoragia uterină masivă.

Într-un studiu clinic farmacocinetic/farmacodinamic prospectiv de fază 2 (1VIT13036), 35 copii cu vârsta mediană de 9,8 ani (interval: 1,5-17,5 ani) au fost tratați cu doze unice de carboximaltoză ferică de 7,5 mg fier/kg greutate corporală (n = 16) sau de 15 mg fier/kg greutate corporală (n = 19), până la o doză maximă de 750 mg de fier, în două cohorte consecutive de evaluare a dozelor. Valorile Hb, feritinei serice și TSAT au crescut în funcție de doză. Creșterea medie (DS) a valorilor Hb a fost de 1,9 (1,38) g/dl în cazul administrării dozei de 7,5 mg/kg carboximaltoză ferică și de 2,8 (1,15) g/dl în cazul administrării dozei de 15 mg/kg carboximaltoză ferică, în ziua 35 de la administrare. Vezi de asemenea pct. 4.8.

Într-un studiu clinic cu protocol deschis, prospectiv, cu grupuri paralele, de fază 3 (1VIT17044), au fost comparate siguranța și eficacitatea carboximaltozei ferice cu a tratamentului cu fier administrat pe cale orală. Carboximaltoza ferică în 2 doze de 15 mg fier/kg greutate corporală a fost administrată la interval de 7 zile (doza zilnică maximă de 750 mg) la 40 copii cu vârsta mediană de 14,5 ani (interval: 1 până la 17 ani) și sulfatul feros a fost administrat la 39 copii cu vârsta mediană de 14,0 ani (interval: 1 până la 17 ani), timp de 28 de zile. După tratamentul cu carboximaltoză ferică și sulfat feros administrat pe cale orală a fost observată o creștere similară a valorilor Hb. Creșterea valorilor Hb de la momentul inițial la ziua 35 (media LS [Î 95%]) a fost 2,22 (1,69, 2,75) g/dl după administrarea de carboximaltoză ferică și de 1,92 (1,43, 2,41) g/dl după administrarea sulfatului feros pe cale orală. La terminarea studiului, 87,5% dintre pacienții din grupul de tratament cu fier administrat intravenos au obținut, în total, o creștere a valorilor Hb >1 g/dl. Creșterea valorilor feritinei și a TSAT, utilizate ca parametru al refacerii depozitelor de fier, a fost mai mare după administrarea carboximaltozei ferice, comparativ cu administrarea tratamentului cu sulfat feros, cu o creștere a valorilor feritinei de la momentul inițial până în ziua 35 (media LS (Î95%) de 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml după administrarea carboximaltozei ferice și de 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml după administrarea sulfatului feros pe cale orală. Creșterea corespunzătoare a valorilor TSAT a fost de 24,3% [19,19, 29,41] și respectiv 8,7% [3,70, 13,63]. Vezi de asemenea pct. 4.8.

### **Monitorizarea valorilor feritinei după tratamentul de substituție**

Date limitate din studiul clinic VIT-IV-CL-008 demonstrează că valorile sanguine ale feritinei după tratamentul de substituție scad rapid în primele 2-4 săptămâni și mai lent ulterior. Valorile medii ale feritinei în timpul celor 12 săptămâni de urmărire din studiu nu au scăzut la valori la care reluarea tratamentului ar fi putut fi luată în considerare. Astfel, datele disponibile nu indică cu claritate un moment optim pentru retestarea feritinei, deși evaluarea valorilor feritinei mai devreme de 4 săptămâni de la finalizarea tratamentului de substituție pare să fie prematură. Astfel, se recomandă efectuarea unei reevaluări ulterioare a valorilor feritinei de către medic, în funcție de situația individuală a pacientului.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Examenul prin tomografie cu emisie de pozitroni a demonstrat că ionii de <sup>59</sup>Fe și <sup>52</sup>Fe din carboximaltoza ferică au fost eliminați rapid din sânge, transferați în măduva osoasă și depozitați în ficat și splină.

După administrarea unei doze unice de carboximaltoză ferică de 100 până la 1000 mg de fier la pacienții cu DF, au fost obținute valori maxime ale fierului seric total de 37 μg/ml până la 333 μg/ml după 15 minute, respectiv 1,21 de ore de la administrare. Volumul de distribuție la nivelul compartimentului central corespunde volumului plasmatic (aproximativ 3 litri).

## Eliminare

Fierul administrat prin injecție sau perfuzare intravenoasă a fost eliminat rapid din plasmă, timpul terminal de înjumătățire plasmatică fiind cuprins între 7 și 12 ore, cu timpul mediu de persistență în organism (*mean residence time* – MRT) cuprins între 11 și 18 ore. Eliminarea fierului pe cale renală a fost neglijabilă.

## Copii și adolescenți

Proprietățile farmacocinetice ale carboximaltozei ferice administrată în doză de 15 mg fier/kg greutate corporală au fost similare cu cele de la pacienți adulți cu deficit de fier. După administrarea unei doze unice de 7,5 mg/kg greutate corporală sau 15 mg/kg greutate corporală valorile fierului seric au crescut proporțional cu doza. La 1,12 ore de la administrarea unei doze unice de carboximaltoză ferică de 15 mg/kg greutate corporală, au fost măsurate valori medii maxime ale fierului seric total de 310 μg/ml. Timpul terminal de înjumătățire plasmatică a fost de 9,8 ore, iar volumul de distribuție estimat prin analiza farmacocinetică populațională a fost cuprins între 0,42 și 3,14 litri. Conform simulărilor în funcție de diferite modele, la copii și adolescenți se observă tendința unei expuneri sistemice mai scăzute (ASC<sub>0-72 ore</sub> mai scăzută) comparativ cu adulții (valorile mediane în funcție de grupul de vârstă: 3340 μg×oră/ml (1 an până la 2 ani), 4110 μg×oră/ml (3 ani până la 12 ani), 4740 μg×oră/ml (13 ani până la 17 ani), 8864 μg×oră/ml (adulți)).

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate și genotoxicitatea. Studiile preclinice au arătat că fierul eliberat din carboximaltoza ferică traversează bariera placentară și este excretat în lapte în cantități limitate, controlate. În cadrul studiilor de toxicitate asupra funcției de reproducere utilizând modelul animal de iepure cu deficit de fier, administrarea carboximaltozei ferice a fost asociată cu anomalii scheletice minore la fetus. Într-un studiu de fertilitate efectuat la șobolan nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculi sau femele. Nu au fost efectuate studii pe termen lung la animale pentru a evalua potențialul carcinogen al carboximaltozei ferice. Nu au fost observate dovezi ale potențialului alergic sau toxic imunologic. Un studiu controlat *in-vivo* nu a demonstrat reactivitatea încrucișată a carboximaltozei ferice cu anticorpii anti-dextran. Nu au fost observate semne de iritație locală sau intoleranță după administrarea intravenoasă.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

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

### **6.2 Incompatibilități**

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

Compatibilitatea cu alte recipiente, cu excepția celor din polietilenă și sticlă nu este cunoscută.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

*Perioada de valabilitate a medicamentului ambalat pentru comercializare*  
2 ani

#### *Perioada de valabilitate a medicamentului după prima deschidere a recipientului*

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere exclude riscul unei contaminări microbiene, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, responsabilitățile privind condițiile de utilizare și timpii de păstrare sunt ale utilizatorului.

#### *Perioada de valabilitate a medicamentului 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 24 de ore, în cazul păstrării la temperaturi cuprinse între 15°C și 25°C. Din punct de vedere microbiologic medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, condițiile de utilizare și timpii de păstrare înainte de utilizare rămân în responsabilitatea utilizatorului și, în general, nu vor depăși 24 de ore la temperaturi cuprinse între 15°C și 25°C, cu excepția situației în care diluarea a fost realizată în condiții validate și controlate de asepsie.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare sau prima deschidere, vezi pct. 6.3.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Carboximaltoză ferică Teva este disponibil sub formă de:

- 2 ml dispersie care conține 100 mg fier. Flacon din sticlă (Tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic) și capsă de etanșeizare din aluminiu cu protecție din plastic de culoare verde. Este disponibil în mărimi de ambalaj de 1, 2 și 5 flacoane.
- 10 ml dispersie care conține 500 mg fier. Flacon din sticlă (Tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic) și capsă de etanșeizare din aluminiu cu protecție din plastic de culoare violet. Este disponibil în mărimi de ambalaj de 1, 2 și 5 flacoane.
- 20 ml dispersie care conține 1000 mg fier. Flacon din sticlă (Tip I) cu dop (cauciuc bromobutilic) și capsă de etanșeizare din aluminiu cu protecție din plastic de culoare albastră. Este disponibil în mărimea de ambalaj de 1 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 deteriorării. Utilizați doar flacoanele care conțin dispersie omogenă, fără sedimente.

Fiecare flacon de Carboximaltoză ferică Teva este numai pentru utilizare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Carboximaltoză ferică Teva trebuie amestecat doar cu soluție sterilă de clorură de sodiu 0,9% m/v. Nu trebuie utilizate pentru diluare alte soluții intravenoase sau alți agenți terapeutici, din cauza potențialului de precipitare și/sau interacțiune. Pentru instrucțiuni cu privire la diluare, vezi pct. 4.2

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

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

TEVA B.V.  
Swensweg 5, 2031GA Haarlem,  
Țările de Jos

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

15411/2024/01-07

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Aprilie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Aprilie 2024