

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Xabogard 50 mg/ml disperzija za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml disperzije vsebuje 50 mg železa (v obliki kompleksa železa(III) s karboksimaltozo).

Ena 2-mililitrska viala vsebuje 100 mg železa (v obliki kompleksa železa(III) s karboksimaltozo).

Ena 10-mililitrska viala vsebuje 500 mg železa (v obliki kompleksa železa(III) s karboksimaltozo).

Ena 20-mililitrska viala vsebuje 1000 mg železa (v obliki kompleksa železa(III) s karboksimaltozo).

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

En ml disperzije vsebuje do 5,9 mg (0,26 mmol) natrija, glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi, glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

disperzija za injiciranje/infundiranje

Temno rjava, neprosojna vodna raztopina.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Xabogard je indicirano za zdravljenje bolnikov s pomanjkanjem železa, kadar (glejte poglavje 5.1):

- so peroralni pripravki železa neučinkoviti,
- peroralnih pripravkov železa ni mogoče uporabiti,
- obstaja klinična potreba po hitrem vnosu železa.

Diagnoza pomanjkanja železa mora temeljiti na laboratorijskih testih.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Med injiciranjem zdravila Xabogard in po njem bolnike pazljivo spremljajte za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij.

Zdravilo Xabogard se lahko uporablja le, če je takoj na voljo osebje, ki je usposobljeno za prepoznavanje anafilaktičnih reakcij in zna ustrezno ukrepati v okolju, kjer je zagotovljena vsa oprema za oživljanje. Zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov je treba bolnika opazovati vsaj 30 minut po vsakem dajanju zdravila Xabogard (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje

Zdravilo Xabogard se odmerja postopno: [1] določanje individualne potrebe po železu, [2] izračun in dajanje odmerka (odmerkovi) železa, in [3] ocena potreb za zapolnitev z železom. Ti koraki so opisani v nadaljevanju:

*1. korak: določanje potrebe po železu*

Individualno potrebo po železu za zapolnitev z železom z uporabo zdravila Xabogard določimo na podlagi bolnikove telesne mase in ravni hemoglobina (Hb). Glejte preglednico 1 za določanje potrebe po železu:

**Preglednica 1: Določanje potrebe po železu**

Hb		Bolnikova telesna masa		
g/dl	mmol/l	pod 35 kg	35 kg do < 70 kg	70 kg in več
< 10	< 6,2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10 do < 14	6,2 do < 8,7	500 mg	1000 mg	1500 mg
≥ 14	≥ 8,7	500 mg	500 mg	500 mg

Pomanjkanje železa je treba potrditi z laboratorijskimi testi, kot je navedeno v poglavju 4.1.

*2. korak: izračun in dajanje največjega individualnega odmerka (odmerkov) železa*

Na podlagi potrebe po železu, določene zgoraj, se ustrezní odmerek (odmerki) zdravila Xabogard uporabi(jo) z upoštevanjem sledečega:

Enkratni odmerek zdravila Xabogard ne sme preseči:

- 15 mg železa/kg telesne teže (za intravensko injiciranje) ali 20 mg železa/kg telesne teže (za intravensko infundiranje);
- 1000 mg železa (20 ml zdravila Xabogard).

Največji priporočeni kumulativni odmerek je 1000 mg železa (20 ml zdravila Xabogard) na teden.

*3. korak: ocena potreb za zapolnitev z železom*

Ponovno oceno mora opraviti zdravnik na podlagi stanja posameznega bolnika. Raven hemoglobina (Hb) se lahko ponovno oceni šele po 4 tednih od zadnjega dajanja zdravila Xabogard, da se zagotovi dovolj časa za eritropoezo in izrabo železa. Če ima bolnik še vedno potrebe po zapolnitvi z železom, je treba te potrebe znova izračunati s pomočjo zgornje preglednice 1. (Glejte poglavje 5.1).

*Posebna populacija – bolniki s kronično ledvično boleznijo, ki jo zdravijo s hemodializo*

Pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo, ki so odvisni od hemodialize, enkratnega največjega dnevnega odmerka 200 mg železa ni dovoljeno preseči (glejte tudi poglavje 4.4).

*Pediatrična populacija*

Pri otrocih uporabe zdravila Xabogard niso raziskovali, zato pri otrocih, mlajših od 14 let, uporaba zdravila Xabogard ni priporočljiva.

Način uporabe

Zdravilo Xabogard se sme dajati samo po intravenski poti:

- z injekcijo, ali
- z infuzijo, ali
- med hemodializo, ko dajemo nerazredčeno zdravilo neposredno v venski krak dializatorja.

Zdravila Xabogard ni dovoljeno dajati po subkutani ali intramuskularni poti.

*Intravenska injekcija*

Zdravilo Xabogard se lahko daje v obliki intravenske injekcije z nerazredčeno disperzijo. Največji enkratni odmerek je 15 mg železa/kg telesne teže, vendar ne sme preseči 1000 mg železa. Čas dajanja je prikazan v preglednici 2:

**Preglednica 2: Čas dajanja pri intravenskem injiciranju zdravila Xabogard**

Potrebni volumen zdravila Xabogard	Enakovredni odmerek železa	Čas dajanja / najkrajši čas dajanja zdravila
2 do 4 ml	100 do 200 mg	Najkrajši čas ni določen
> 4 do 10 ml	> 200 do 500 mg	100 mg železa/min
> 10 do 20 ml	> 500 do 1000 mg	20 minut

#### *Intravenska infuzija*

Zdravilo Xabogard se lahko uporablja za intravensko infundiranje, v tem primeru mora biti razredčeno. Največji enkratni odmerek je 20 mg železa/kg telesne teže, vendar ne sme preseči 1000 mg železa.

V primeru infuzije se sme zdravilo Xabogard razredčiti le s sterilno 0,9-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida, kot je prikazano v preglednici 3. Opozorilo: zaradi razlogov v spremenjeni stabilnosti razredčitve zdravila Xabogard do koncentracij, manjših od 2 mg železa/ml, niso dovoljene (kar ne vključuje volumna disperzije kompleksa železa(III) s karboksimaltozo). Za navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem, glejte poglavje 6.6.

#### **Preglednica 3: Shema redčenja zdravila Xabogard za intravensko infuzijo**

Potrebni volumen zdravila Xabogard	Enakovredni odmerek železa	Največja količina sterilne 0,9 % m/V raztopine natrijevega klorida	Najkrajši čas dajanja zdravila
2 do 4 ml	100 do 200 mg	50 ml	Najkrajši čas ni določen
> 4 do 10 ml	> 200 do 500 mg	100 ml	6 minut
> 10 do 20 ml	> 500 do 1000 mg	250 ml	20 minut

### **4.3 Kontraindikacije**

Uporaba zdravila Xabogard je kontraindicirana v primerih:

- preobčutljivosti na učinkovino, zdravilo Xabogard ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- znane hude preobčutljivosti na druga parenteralna zdravila, ki vsebujejo železo;
- anemije, ki jih ne pripisujemo pomanjkanju železa, npr. druge mikrocitne anemije;
- znakov preobremenitve z železom ali motene izrabe železa.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### *Preobčutljivostne reakcije*

Parenteralno dana zdravila, ki vsebujejo železo, lahko povzročijo preobčutljivostne reakcije, vključno s hudimi anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, ki so lahko smrtne. O preobčutljivostnih reakcijah so poročali tudi po odmerkih parenteralnih kompleksov železa, pri katerih prej ni bilo reakcij. Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, ki so napredovale do Kounisovega sindroma (akutnega alergijskega koronarnega arteriospazma, ki lahko privede do miokardnega infarkta, glejte poglavje 4.8).

Tveganje je večje pri bolnikih z znanimi alergijami, vključno z alergijami na zdravila, in pri bolnikih s hudo astmo, ekcemom ali drugo atopično alergijo.

Tveganje za preobčutljivostne reakcije na parenteralno dane komplekse železa je povečano tudi pri bolnikih z imunskimi ali vnetnimi stanji (npr. sistemski eritematozni lupus, revmatoidni artritis).

Zdravilo Xabogard se lahko uporablja le, če je takoj na voljo osebje, ki je usposobljeno za prepoznavanje anafilaktičnih reakcij in zna ustrezno ukrepati v okolju, kjer je zagotovljena vsa oprema za oživljanje. Zaradi morebitnega pojava neželenih učinkov je treba vsakega bolnika opazovati vsaj 30 minut po vsakem dajanju zdravila Xabogard. Če se med injiciranjem pojavijo preobčutljivostne reakcije ali znaki intolerance, je potrebno zdravljenje takoj ustaviti. Na voljo mora biti oprema za

kardiopulmonalno oživljanje in za ravnanje z akutnimi anafilaktičnimi/anafilaktoidnimi reakcijami, vključno z injekcijo raztopine adrenalina v razmerju 1:1000. Po potrebi je treba izvesti dodatno zdravljenje z antihistaminiki in/ali kortikosteroidi.

#### *Hipofosfatemična osteomalacija*

O simptomatski hipofosfatemiji, ki vodi do osteomalacije in zlomov, ki zahtevajo klinično intervencijo, vključno z operativnim posegom, so poročali po začetku trženja zdravila. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo vse večjo utrujenost z mialgijami in bolečinami v kosteh.

Pri bolnikih, ki prejemajo večkratne visoke odmerke ali pri dolgotrajnem zdravljenju in pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za hipofosfatemijo je potrebno spremljati vrednosti fosfatov v serumu. V primeru dolgotrajne hipofosfatemije je treba ponovno ovrednotiti zdravljenje s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo.

#### *Okvara jeter ali ledvic*

Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter smemo dati parenteralno železo le po skrbni oceni razmerja med tveganjem in koristjo. Parenteralni uporabi železa se je potrebno izogibati pri bolnikih z motenim delovanjem jeter, pri katerem je sprožilni dejavnik preobremenitev z železom, posebno še *Porphyria Cutanea Tarda* (PCT). Priporoča se skrbno spremljanje statusa železa, da se izognemo preobremenitvi z železom.

Podatkov o varnosti, pri dajanju enkratnega odmerka, večjega od 200 mg železa bolnikom s kronično boleznijo ledvic, ki so odvisni od hemodialize, ni na voljo.

#### *Okužba*

Parenteralno železo se mora previdno uporabljati v primeru akutnih ali kroničnih okužb, astme, ekcemov ali atopičnih alergij. Pri bolnikih s prisotno bakteriemijo je zdravljenje z zdravilom Xabogard priporočljivo prekiniti. Zato moramo pri bolnikih s kroničnimi okužbami oceniti razmerje med koristjo in tveganjem in pri tem upoštevati supresijo eritropoeze.

#### *Ekstravazacija*

Pri dajanju zdravila Xabogard je potrebna previdnost, da se izognemo paravenskemu izlivu zdravila. Paravenski izliv zdravila Xabogard na mestu dajanja lahko povzroči draženje kože in potencialno dolgotrajno rjavo obarvanje kože na mestu dajanja. V primeru paravenskega izliva moramo dajanje zdravila Xabogard nemudoma prekiniti.

#### *Pomožne snovi*

En ml nerazredčene disperzije zdravila Xabogard vsebuje do 5,9 mg (0,26 mmol) natrija.

Ena 2-mililitrska viala vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Ena 10-mililitrska viala vsebuje največ 59 mg natrija, kar je enako 2,95 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Ena 20-mililitrska viala vsebuje največ 118 mg natrija, kar je enako 5,9 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### *Pediatrična populacija*

Uporabe zdravila Xabogard pri otrocih niso proučevali.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Absorpcija peroralno zaužitega železa se zmanjša ob sočasemu jemanju parenteralnih železovih pripravkov. Iz tega razloga se peroralno zdravljenje z železom, če je le-to še potrebno, ne sme pričeti prej kot vsaj 5 dni po zadnjem dajanju zdravila Xabogard.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Na voljo so omejeni podatki o uporabi zdravila Xabogard pri nosečnicah (glejte poglavje 5.1). Pred uporabo zdravila v nosečnosti je potrebna skrbna ocena razmerja med tveganjem in koristjo. Zdravilo Xabogard se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je nujno potrebno.

Pomanjkanje železa, v prvem trimesečju nosečnosti, je v mnogih primerih mogoče zdraviti s peroralnim jemanjem železa. Zdravljenje z zdravilom Xabogard je treba omejiti na drugo in tretje trimesečje nosečnosti, če se oceni, da koristi odtehtajo možna tveganja tako za mater kot za plod.

Po dajanju parenteralnih pripravkov železa se lahko pojavi bradikardija pri plodu. Običajno je prehodna in je posledica preobčutljivostne reakcije pri materi. Med intravenskim dajanjem parenteralnih pripravkov železa nosečnicam je treba nerojenega otroka skrbno nadzorovati.

Študije na živalih kažejo, da železo, ki se sprošča iz zdravila Xabogard, lahko prehaja placentalno bariero in da lahko njegova uporaba v nosečnosti vpliva na razvoj okostja pri plodu (glejte poglavje 5.3).

### Dojenje

Klinične študije so pokazale, da je prehod železa iz zdravila Xabogard v materino mleko pri ljudeh zanemarljiv ( $\leq 1\%$ ).

Na podlagi omejenih podatkov pri doječih ženskah ni verjetno, da bi zdravilo Xabogard predstavljalo tveganje za dojenega otroka.

### Plodnost

Podatkov o vplivu zdravila Xabogard na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih (glejte poglavje 5.3) so pokazale, da zdravljenje z zdravilom Xabogard ni imelo vpliva na plodnost.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Ni verjetno, da bi zdravilo Xabogard zmanjševalo sposobnost vožnje ali upravljanja strojev.

## **4.8 Neželeni učinki**

V preglednici 4 so predstavljeni neželeni učinki, o katerih so poročali med kliničnimi študijami, v katerih je kompleks železa(III) s karboksimaltozo prejemalo  $> 8000$  preiskovancev, in o katerih so poročali v času po pridobitvi dovoljenja za promet (več podrobnosti je v opombah pod preglednico).

Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo, je slabost (ki se pojavlja pri 2,9 % preiskovancev), sledijo reakcije na mestu injiciranja/infundiranja, hipofosfatemija, glavobol, zardevanje, omotica in hipertenzija. Reakcije na mestu injiciranja/infundiranja vključujejo več neželenih učinkov, ki so posamično občasni ali redki. Najresnejši neželeni učinek so anafilaktoidne/anafilaktične reakcije (redke); poročali so o smrtnih izidih. Za več informacij glejte poglavje 4.4.

### **Preglednica 4: Neželeni učinki opaženi med kliničnimi preskušnji in po pridobitvi dovoljenja za promet**

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogosti (<math>\geq 1/100</math> do <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Občasni (<math>\geq 1/1.000</math> do <math>&lt; 1/100</math>)</b>	<b>Redki (<math>\geq 1/10.000</math> do <math>&lt; 1/1.000</math>)</b>	<b>Neznana pogostnost<sup>(1)</sup></b>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		preobčutljivost	anafilaktoidne/ anafilaktične reakcije	

<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipofosfatemija			
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol, omotica	parestezija, disgevizija		izguba zavesti <sup>(1)</sup>
<b>Psihiatrične motnje</b>			anksioznost <sup>(2)</sup>	
<b>Srčne bolezni</b>		tahikardija		Kounisov sindrom <sup>(1)</sup>
<b>Žilne bolezni</b>	zardevanje, hipertenzija	hipotenzija	flebitis, sinkopa <sup>(2)</sup> , presinkopa <sup>(2)</sup>	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispnea	bronhospazem <sup>(2)</sup>	
<b>Bolezni prebavil</b>	slabost	bruhanje, dispepsija, bolečina v trebuhu, zaprtje, driska	flatulenca	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		pruritus, urtikarija, eritem, izpuščaj <sup>(3)</sup>	angioedem <sup>(2)</sup> , bledica <sup>(2)</sup> , sprememba obarvanosti kože na mestu oddaljenem od mesta dajanja zdravila <sup>(2)</sup>	edem obraza <sup>(1)</sup>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		mialgija, bolečina v hrbtu, artralgiya, bolečina v okončinah, mišični krči		hipofosfatemična osteomalacija <sup>(1)</sup>
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	reakcije na mestu injiciranja/infundiranja <sup>(4)</sup>	pireksija, utrujenost, bolečina v prsni, periferni edem, mrzlica	splošno slabo počutje, influenci podobna bolezen (ki lahko nastopi po nekaj urah ali nekaj dneh) <sup>(2)</sup>	
<b>Preiskave</b>		zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat-aminotransferaze, zvišana vrednost gama-glutamilttransferaze, zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi		

- 1 Neželeni učinki, o katerih so poročali izključno v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet; ocenjeni kot redki.
- 2 Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju po pridobitvi dovoljenja za promet, ki jih opažajo tudi v kliničnem okolju.
- 3 Vključuje naslednje prednostne izraze: izpuščaj (posamezni neželeni učinek določen kot občasen) in eritematozni, generalizirani, makularni, makulopapularni, pruritični izpuščaj (vsi posamezni neželeni učinki določeni kot redki).
- 4 Med drugim vključuje naslednje prednostne izraze: bolečina, hematoma, obarvanje, ekstrapazacija, draženje, reakcija na mestu injiciranja/infundiranja (vsi posamezni neželeni učinki določeni kot občasni) in parestezija na mestu injiciranja/infundiranja (posamezni neželeni učinek določen kot redek).

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Dajanje zdravila Xabogard v količinah, večjih od količine potrebne za nadomestitev primanjkljaja železa v času uporabe, lahko povzroči kopičenje železa v telesnih zalogah, kar lahko sčasoma povzroči hemosiderozo. Spremljanje parametrov železa, na primer serumskega feritina in saturacije transferina, lahko pomaga prepoznati kopičenje železa. Če je prišlo do nakopičenja železa, zdravite v skladu s standardno medicinsko prakso, npr. razmislite o uporabi kelatorja železa.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila s trivalentnim železom za parenteralno uporabo, oznaka ATC: B03AC

Disperzija zdravila Xabogard za injiciranje/infundiranje je koloidna raztopina železovega kompleksa - kompleksa železa(III) s karboksimaltozo.

Kompleks je zasnovan tako, da nadzirano sprošča železo, ki ga lahko vežejo beljakovine, ki prenašajo (transferin) in skladiščijo železo (feritin) v telesu.

Po 24 dneh po odmerku je bila izraba <sup>59</sup>Fe iz radioaktivno označenega kompleksa železa(III) s karboksimaltozo v eritrocitih med 91 % in 99 % pri preiskovancih s pomanjkanjem železa ter med 61 % in 84 % pri preiskovancih z ledvično anemijo.

Zdravljenje s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo povzroči povečanje števila retikulocitov, ravni serumskega feritina in nasičenosti transferina (TSAT) na normalne vrednosti.

#### Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost kompleksa železa(III) s karboksimaltozo so preučevali na različnih terapevtskih področjih, pri katerih je potrebno intravensko dajanje železa za odpravljanje pomanjkanja železa. Glavne študije so podrobneje opisane v nadaljevanju.

### Kardiologija

#### *Kronično srčno popuščanje*

Študija CONFIRM-HF je bila dvojno slepa, randomizirana študija z dvema krakoma, v kateri so v obdobju zdravljenja, ki je trajalo 52 tednov, primerjali kompleks železa(III) s karboksimaltozo (n=150) proti placebo (n=151) pri preiskovancih s kroničnim srčnim popuščanjem in pomanjkanjem železa. 1. dan in 6. teden (popravna faza) so preiskovanci prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo v skladu s poenostavljeno shemo odmerjanja glede na izhodiščno vrednost Hb in telesno maso pri presejanju (glejte poglavje 4.2), placebo ali pa odmerka niso prejeli. 12., 24. in 36. teden (vzdrževalna faza) so preiskovanci prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo (500 mg železa) ali placebo, če je bil serumski feritin < 100 ng/mL ali 100–300 ng/mL in vrednost TSAT < 20 %. Koristi zdravljenja s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo v primerjavi s placebom so se pokazale v primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti, spremembi pri 6-minutnem testu hoje (6MTH - *6-minute walk test*) glede na izhodišče do 24. tedna ( $33 \pm 11$  metrov,  $p=0,002$ ). Ta učinek se je ohranil v času trajanja študije do 52. tedna ( $36 \pm 11$  metrov,  $p<0,001$ ).

Študija EFFECT-HF je bila odprta (s slepo oceno opazovanega dogodka), randomizirana študija z dvema krakoma, v kateri so v obdobju zdravljenja, ki je trajalo 24 tednov, primerjali kompleks železa(III) s karboksimaltozo (n = 86) proti standardni oskrbi (n = 86) pri preiskovancih s kroničnim srčnim popuščanjem in pomanjkanjem železa. 1. dan in 6. teden (popravna faza) so preiskovanci prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo v skladu s poenostavljeno shemo odmerjanja glede na izhodiščno vrednost Hb in telesno maso pri presejanju (glejte poglavje 4.2) ali standardno oskrbo. 12. teden so preiskovanci (vzdrževalna faza) prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo (500 mg železa) ali standardno oskrbo, če je bil serumski feritin < 100 ng/mL ali od 100 do 300 ng/mL in vrednost TSAT < 20 %. Koristi zdravljenja s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo v primerjavi s standardno oskrbo so se pokazale v primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti, spremembi največje vrednosti  $VO_2$  prilagojeni na telesno maso, glede na izhodišče do 24. tedna (mediana najmanjših kvadratov  $1,04 \pm 0,44$ ,  $p = 0,02$ ).

### Nefrologija

#### *Od hemodialize odvisna kronična ledvična bolezen*

Študija VIT-IV-CL-015 je bila odprta, randomizirana študija z vzporednima skupinama, v kateri so pri preiskovancih z anemijo zaradi pomanjkanja železa, ki so na hemodializi, primerjali kompleks železa(III) s karboksimaltozo (n=97) in železovo saharozo (n=86). Preiskovanci so prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo ali železovo saharozo 2–3-krat na teden v enkratnih odmerkih 200 mg železa neposredno v dializator, dokler ni bil dosežen posamično izračunan kumulativni odmerek železa (povprečni kumulativni odmerek železa v obliki kompleksa železa(III) s karboksimaltozo: 1700 mg). Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil odstotek preiskovancev, pri katerih se je Hb zvečal za  $\geq 1,0$  g/dl v 4 tednih od izhodišča. Po 4 tednih od izhodišča se je na zdravljenje s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo odzvalo 44,1 % preiskovancev (tj. povečanje Hb za  $\geq 1,0$  g/dl), v primerjavi s 35,3 %, ki so prejeli železovo saharozo ( $p=0,2254$ ).

#### *Od hemodialize neodvisna kronična ledvična bolezen*

Študija 1VIT04004 je bila odprta, randomizirana študija z aktivno kontrolo, v kateri so preučevali varnost in učinkovitost kompleksa železa(III) s karboksimaltozo (n=147) v primerjavi s peroralnim železom (n=103). Preiskovanci v skupini s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo so prejeli 1000 mg železa ob izhodišču in 500 mg železa po 14 in 28 dneh, če je bila vrednost TSAT <30 % in serumski feritin <500 ng/ml ob vsakem obisku. Preiskovanci v veji s peroralnim železom so prejeli 65 mg železa v obliki železovega sulfata trikrat na dan od izhodišča do 56. dneva. Preiskovance so spremljali do 56. dneva. Primarni opazovani dogodek učinkovitosti je bil odstotek preiskovancev, pri



katerih se je Hb zvišal za  $\geq 1,0$  g/dl kadarkoli med izhodiščem in koncem študije ali časom intervencije. Do tega je prišlo pri 60,54 % preiskovancev, ki so prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo, in 34,7 % preiskovancev iz skupine, ki je prejela peroralno železo ( $p < 0,001$ ). Povprečna sprememba hemoglobina do 56. dneva/konca študije je bila 1,0 g/dl v skupini, ki je prejela kompleks železa(III) s karboksimaltozo, in 0,7 g/dl v skupini, ki je prejela peroralno železo ( $p = 0,034$ , 95-odstotni IZ: 0,0; 0,7).

### Gastroenterologija

#### *Vnetna črevesna bolezen*

Študija VIT-IV-CL-008 je bila randomizirana, odprta študija, v kateri so primerjali učinkovitost kompleksa železa(III) s karboksimaltozo in peroralnega železovega sulfata pri zmanjševanju anemije zaradi pomanjkanja železa pri preiskovancih z vnetno črevesno boleznijo (VČB). Preiskovanci so prejeli bodisi kompleks železa(III) s karboksimaltozo ( $n = 111$ ) v enkratnih odmerkih do 1000 mg železa enkrat na teden, dokler niso dosegli posamezno izračunanega odmerka železa (po Ganzonijevi formuli) (povprečni kumulativni odmerek železa: 1490 mg), ali 100 mg železa v obliki železovega sulfata dvakrat na dan ( $n = 49$ ) 12 tednov. Pri preiskovancih, ki so prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo, je prišlo do povprečnega zvišanja Hb od izhodišča do 12. tedna za 3,83 g/dl, kar ni bilo slabše od 12-tedenskega dvakrat dnevnega zdravljenja z železovim sulfatom (3,75 g/dl,  $p = 0,8016$ ).

Študija FER-IBD-07-COR je bila randomizirana, odprta študija, v kateri so primerjali učinkovitost kompleksa železa(III) s karboksimaltozo in železove saharoze pri preiskovancih z remitentno ali blago VČB. Preiskovanci, ki so prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo, so prejeli odmerke v skladu s poenostavljeno shemo odmerjanja glede na izhodiščno vrednost Hb in telesno maso (glejte poglavje 4.2) v enkratnih odmerkih do 1000 mg železa, preiskovanci, ki so prejeli železovo saharozo, pa so prejeli odmerke v skladu s posamezno izračunanimi odmerki železa po Ganzonijevi formuli v odmerkih po 200 mg železa, dokler ni bil dosežen kumulativni odmerek železa. Preiskovance so spremljali 12 tednov. Do 12. tedna je do odziva (opredeljenega kot zvišanje Hb  $\geq 2$  g/dl) prišlo pri 65,8 % preiskovancev, ki so prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo ( $n = 240$ ; povprečni kumulativni odmerek železa: 1414 mg), in pri 53,6 % preiskovancev, ki so prejeli železovo saharozo ( $n = 235$ ; povprečni kumulativni odmerek 1207 mg;  $p = 0,004$ ). Pri 83,8 % preiskovancih, zdravljenih s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo, in 75,9 % preiskovancih, zdravljenih z železovo saharozo, se je vrednost Hb zvišala za  $\geq 2$  g/dl oziroma so do 12. tedna dosegli normalne vrednosti Hb ( $p = 0,019$ ).

### Žensko zdravje

#### *Po porodu*

Študija VIT-IV-CL-009 je bila randomizirana, odprta študija enakovrednosti, v kateri so primerjali učinkovitost kompleksa železa(III) s karboksimaltozo ( $n = 227$ ) in železovega sulfata ( $n = 117$ ) pri ženskah, ki so imele poporodno anemijo. Preiskovanke so prejemale bodisi kompleks železa(III) s karboksimaltozo v enkratnih odmerkih do 1000 mg železa, dokler ni bil dosežen njihov posamezno izračunan kumulativni odmerek železa (po Ganzonijevi formuli), ali 100 mg železa v obliki peroralnega železovega sulfata dvakrat na dan 12 tednov. Preiskovanke so spremljali 12 tednov. Povprečna sprememba Hb od izhodišča do 12. tedna je bila 3,37 g/dl v skupini, ki je prejela kompleks železa(III) s karboksimaltozo ( $n = 179$ ; povprečni kumulativni odmerek železa: 1347 mg), in 3,29 g/dl v skupini, ki je prejela železov sulfat ( $n = 89$ ), kar je pokazalo, da sta zdravljenji enakovredni.

#### *Nosečnost*

Zdravil za intravensko uporabo, ki vsebujejo železo, se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Zdravljenje s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo je potrebno omejiti na drugo in tretje trimesečje nosečnosti, če se oceni, da koristi odtehtajo možna tveganja tako za mater kot za plod (glejte poglavje 4.6).

Omejeni podatki o varnosti pri nosečnicah so pridobljeni na podlagi študije FER-ASAP-2009-01, randomizirani, odprti študiji, v kateri so v obdobju zdravljenja, ki je trajalo 12 tednov, primerjali kompleks železa(III) s karboksimaltozo (n = 121) in peroralni železov sulfat (n = 115) pri nosečnicah v drugem in tretjem trimesečju, ki so imele anemijo zaradi pomanjkanja železa. Preiskovanke so kompleks železa(III) s karboksimaltozo prejemale v kumulativnih odmerkih 1000 mg ali 1500 mg železa (povprečni kumulativni odmerek: 1029 mg železa) glede na vrednost Hb in telesno maso pri presejanju, ali 100 mg železa v obliki peroralnega železa dvakrat na dan 12 tednov. Pojavnost neželenih učinkov, ki so izhajali iz zdravljenja, je bila podobna v skupini žensk, zdravljenih s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo (11,4 %), in v skupini, zdravljeni s peroralnim železom (15,3 %). Z zdravljenjem povezani neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili slabost, bolečine v zgornjem delu trebuha in glavobol. Ocene Apgar in parametri železa pri novorojenčkih so bili v obeh skupinah podobni.

### **Spremljanje feritina po nadomestnem zdravljenju**

Obstajajo omejeni podatki, pridobljeni v študiji VIT-IV-CL-008, ki kažejo, da ravni feritina hitro upadajo 2–4 tedne po nadomestitvi, kasneje pa upadajo počasneje. V 12 kontrolnih tednih študije povprečne ravni feritina niso upadle na ravni, ko bi bilo treba razmisliti o ponovnem zdravljenju. Tako razpoložljivi podatki ne podajajo nedvoumnega optimalnega časa za ponovno merjenje feritina, vseeno pa se zdi ocenjevanje ravni feritina prej kot po 4 tednih po nadomestnem zdravljenju prenašeno. Priporočljivo je, da nadaljnjo ponovno oceno feritina opravi zdravnik na podlagi znakov posameznega bolnika.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Porazdelitev

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da se  $^{59}\text{Fe}$  in  $^{52}\text{Fe}$  iz kompleksa železa(III) s karboksimaltozo hitro odstranjujeta iz krvi, prenašata v kostni mozeg in odlagata v jetrih in vranici. Po dajanju enkratnega odmerka kompleksa železa(III) s karboksimaltozo s 100 do 1000 mg železa pri preiskovancih s pomanjkanjem železa, so skupne koncentracije železa v serumu dosegle največje vrednosti od 37  $\mu\text{g/ml}$  po 15 minutah do 333  $\mu\text{g/ml}$  po 1,21 ure. Volumen centralnega razdelka se ujema z volumnom plazme (okrog 3 litrov).

### Izločanje

Injicirano ali infundirano železo se hitro očisti iz plazme, končni razpolovni čas je od 7 do 12 ur, srednji čas zadrževanja (MRT – *mean residence time*) pa od 11 do 18 ur. Odstranjevanje železa skozi ledvici je zanemarljivo.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti niso pokazale posebnega tveganja za človeka. Predklinične študije kažejo, da železo, ki se sprošča iz kompleksa železa(III) s karboksimaltozo, prehaja placentarno bariero in se izloča v mleko v omejenih, nadziranih količinah.

V študijah vplivov na sposobnost razmnoževanja, v katerih so uporabili kunce z zapolnjenimi zalogami železa, je bil kompleksa železa(III) s karboksimaltozo povezan z manjšimi nenormalnostmi plodovega skeleta. Študija plodnosti na podganah ni pokazala nikakršnih vplivov na plodnost pri živalih obeh spolov. Dolgoročnih študij na živalih za ovrednotenje kancerogenega potenciala kompleksa železa(III) s karboksimaltozo niso opravili. Znakov alergijskega ali imunotoksičnega potenciala niso opazili. Kontroliran test *in vivo* ni pokazal navzkrižne reaktivnosti kompleksa železa(III) s karboksimaltozo s protitelesi proti dekstranu. Po intravenski uporabi niso opazili nikakršnega lokalnega draženja ali neprenašanja.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

## 6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidroksid (E 524) (za uravnavanje pH)  
klorovodikova kislina, koncentrirana (E 507) (za uravnavanje pH)  
voda za injekcije

## 6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

Kompatibilnost z vsebniki, razen polipropilenskimi, polietilenskimi in steklenimi, ni znana.

## 6.3 Rok uporabnosti

*Neodprta viala:*

2 leti

*Rok uporabnosti po prvem odprtju viala:*

Po odprtju viala je bila dokazana 7 dnevna kemična in fizikalna stabilnost pri sobni temperaturi (20 – 25 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba pripravke za parenteralno uporabo uporabiti takoj. Če se pripravka za parenteralno uporabo ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Dajanje zdravila mora potekati v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

*Rok uporabnosti v polietilenskih vsebnikih po redčenju (po redčenju s sterilno 0,9-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida):*

Pri koncentracijah 2 mg/ml, 4 mg/ml in 5 mg/ml je bila dokazana 24 urna kemična in fizikalna stabilnost razredčenega pripravka pri sobni temperaturi (20 – 25 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Če redčenje ni potekalo v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih, naj shranjevanje zdravila, pripravljene za uporabo, navadno ne bi bilo daljše od 24 ur pri temperaturi 2 – 8 °C.

*Rok uporabnosti (nerazredčenega) zdravila v polipropilenski brizgi:*

Dokazana je bila 24 urna kemična in fizikalna stabilnost zdravila pri sobni temperaturi (20 – 25 °C).

Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se ga ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik. Če priprava ni potekala v kontroliranih in validiranih aseptičnih pogojih, naj shranjevanje zdravila, pripravljene za uporabo, navadno ne bi bilo daljše od 24 ur pri temperaturi 2 – 8 °C.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju ali prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Xabogard je dobavljeno v viali (steklo tipa I) z zamaškom (siva klorobutilna guma) in aluminijastim pokrovčkom kot:

- 2 ml disperzije, ki vsebuje 100 mg železa. Na voljo v velikostih pakiranj po 1, 2 in 5 vial.
- 10 ml disperzije, ki vsebuje 500 mg železa. Na voljo v velikostih pakiranj po 1, 2 in 5 vial.
- 20 ml disperzije, ki vsebuje 1000 mg železa. Na voljo v velikosti pakiranja po 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Pred uporabo preglejte vialo in se prepričajte, da v njej ni usedline in da niso poškodovane. Uporabite samo tiste, ki vsebujejo homogeno disperzijo, brez usedline.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Xabogard se lahko meša samo s sterilno 0,9-odstotno (m/v) raztopino natrijevega klorida. Drugih intravenskih raztopin za razredčevanje in drugih zdravil ne smemo uporabljati, ker bi lahko prišlo do obarjanja in/ali interakcije. Za navodila za razredčevanje, glejte poglavje 4.2.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sandoz farmacevtska družba d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Slovenija

#### **8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/23/03025/001-007

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 1.9.2023

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

6. 9. 2023