

**PRILOGA I**

**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Friona 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 ml viala vsebuje 100 mg železa (v obliki kompleksa železa(III) s karboksimaltozo).

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

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

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

En ml disperzije vsebuje 4,23 mg 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 Friona 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 Friona in po njem bolnike pazljivo spremljajte za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij.

Zdravilo Friona 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 Friona (glejte poglavje 4.4).

### Odmerjanje

Zdravilo Friona se odmerja postopno:

- [1] določanje individualne potrebe po železu,
- [2] izračun in dajanje odmerka (odmerkov) železa, in

[3] ponovna ocena potrebe po železu. Ti koraki so opisani v nadaljevanju:

*1. korak: določanje potrebe po železu*

Individualno potrebo po železu za zapolnitev z železom z uporabo zdravila Friona določimo na podlagi bolnikove telesne mase in ravni hemoglobina (Hb). Glejte preglednico 1 za določanje potrebe po železu. Morda bosta potrebna 2 odmerka za zapolnitev skupne potrebe po železu; za največje dovoljene posamične odmerke glejte 2. korak.

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

**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	30 mg/kg telesne mase	1500 mg	2000 mg
10 do <14	6,2 do <8,7	15 mg/kg telesne mase	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg telesne mase	500 mg	500 mg

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

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

Odrasli in mladostniki, stari 14 let in več

Enkratni odmerek zdravila Friona ne sme preseči:

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

Največji priporočeni kumulativni odmerek je 1000 mg železa (20 ml zdravila Friona) na teden. Če je skupna potreba po železu višja, mora od prvega do dodatnega odmerka miniti vsaj 7 dni.

Otroci in mladostniki, stari od 1 do 13 let

Enkratni odmerek zdravila Friona ne sme preseči:

- 15 mg železa/kg telesne mase
- 750 mg železa (15 ml zdravila Friona)

Največji priporočeni kumulativni odmerek je 750 mg železa (15 ml zdravila Friona) na teden. Če je skupna potreba po železu višja, mora od prvega do dodatnega odmerka miniti vsaj 7 dni.

*3. korak: ponovna ocena potreb po železu*

Ponovno oceno mora opraviti zdravnik na podlagi stanja posameznega bolnika. Raven hemoglobina (Hb) je treba izmeriti ne prej kot 4 tedne po zadnjem dajanju zdravila Friona, da poteče dovolj časa za eritropoezo in izrabo železa. Če ima bolnik še vedno potrebe po železu, je treba te potrebe znova izračunati (glejte 1. korak).

*Otroci, mlajši od 1 leta*

Učinkovitosti in varnosti kompleksa železa(III) s karboksimaltozo pri otrocih, mlajših od 1 leta, niso raziskali. Zato uporaba kompleksa železa(III) s karboksimaltozo pri otrocih v tej starostni skupini ni priporočljiva.

*Bolniki s kronično ledvično boleznijo, ki jo zdravijo s hemodializo*

Pri odraslih bolnikih in mladostnikih, starih 14 let in več, s kronično ledvično boleznijo, ki so odvisni od hemodialize, ni dovoljeno preseči posamičnega največjega dnevnega odmerka 200 mg železa (glejte poglavje 4.4).

Pri otrocih, starih od 1 do 13 let, s kronično ledvično boleznijo, ki potrebujejo hemodializo, učinkovitost in varnost kompleksa železa(III) s karboksimaltozo nista bili raziskani. Zato uporaba kompleksa železa(III) s karboksimaltozo ni priporočljiva pri otrocih, starih od 1 do 13 let, s kronično ledvično boleznijo, ki potrebujejo hemodializo.

#### Način uporabe

Zdravilo Friona smemo dajati samo po intravenski poti:

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

Zdravila Friona ni dovoljeno dajati po subkutani ali intramuskularni poti.

#### *Intravenska injekcija*

Zdravilo Friona lahko apliciramo v obliki intravenske injekcije; uporabimo nerazredčeno disperzijo. Pri odraslih in mladostnikih, starih 14 let in več, je največji posamični odmerek 15 mg železa/kg telesne mase, vendar ne sme preseči 1000 mg železa. Pri otrocih, starih od 1 do 13 let, je največji enkratni odmerek 15 mg železa/kg telesne mase, vendar ne sme preseči 750 mg železa. Hitrost aplikacije je prikazana v preglednici 2:

**Preglednica 2: Hitrost aplikacije za intravensko injiciranje zdravila Friona**

Potrebni volumen zdravila Friona	Enakovredni odmerek železa	Hitrost aplikacije/ 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	15 minut

#### *Intravenska infuzija*

Zdravilo Friona se lahko uporablja za intravensko infundiranje, v tem primeru mora biti razredčeno. Pri odraslih in mladostnikih, starih 14 let in več, je največji posamični odmerek 20 mg železa/kg telesne mase, vendar ne sme preseči 1000 mg železa. Pri otrocih, starih od 1 do 13 let, je največji enkratni odmerek 15 mg železa/kg telesne mase, vendar ne sme preseči 750 mg železa.

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

**Preglednica 3: Shema razredčevanja zdravila Friona za intravensko infuzijo**

Potrebni volumen zdravila Friona	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	15 minut

### 4.3 Kontraindikacije

Uporaba zdravila Friona je kontraindicirana v primerih:

- preobčutljivosti na učinkovino, zdravilo Friona ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- znane resne 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 z resnimi anafilaktičnim reakcijami, ki so lahko smrtne. O preobčutljivostnih reakcijah so poročali tudi po parenteralnih odmerkih železovih kompleksov, 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 Friona 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 Friona. Če se med injiciranjem pojavijo preobčutljivostne reakcije ali znaki intolerance, je potrebno zdravljenje takoj ustaviti. Na voljo mora biti oprema za oživljanje in za ravnanje z akutnimi anafilaktičnimi 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 Friona 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 Friona je potrebna previdnost, da se izognemo paravenskemu izlivu zdravila. Paravenski izliv zdravila Friona na mestu dajanja lahko povzroči draženje kože in potencialno dolgotrajno rjavo obarvanje kože na mestu dajanja. V primeru paravenskega izliva moramo dajanje zdravila Friona nemudoma prekiniti.

#### *Pomožne snovi*

To zdravilo vsebuje 4,23 mg natrija v mililitru nerazredčene disperzije.

Viala z 2 ml disperzije: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Viala z 10 ml disperzije: To zdravilo vsebuje do 46 mg natrija na vialo, kar je enako 2,3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

Viala z 20 ml disperzije: To zdravilo vsebuje do 96 mg natrija na vialo, kar je enako 4,6 % priporočenega največjega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

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

Absorpcija peroralno zaužitega železa se zmanjša ob sočasnemu jemanju parenteralnih zdravil z železom. 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 Friona.

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

##### Nosečnost

Podatkov o uporabi kompleksa železa(III) s karboksimaltozo pri nosečnicah (glejte poglavje 5.1) je malo. Pred uporabo zdravila v nosečnosti je potrebna skrbna ocena razmerja med tveganjem in koristjo. Zdravila Friona med nosečnostjo ne smete 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 Friona 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 kompleksa železa(III) s karboksimaltozo, lahko prehaja placentarno 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 kompleksa železa(III) s karboksimaltozo v materino mleko pri ljudeh zanemarljiv ( $\leq 1\%$ ). Na podlagi omejenih podatkov pri doječih ženskah ni verjetno, da bi kompleks železa(III) s karboksimaltozo predstavljal tveganje za dojenega otroka.

##### Plodnost

Podatkov o vplivu kompleksa železa(III) s karboksimaltozo na plodnost pri ljudeh ni. Študije na živalih (glejte poglavje 5.3) so pokazale, da dajanje kompleksa železa(III) s karboksimaltozo ni imelo vpliva na plodnost.

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

Ni verjetno, da bi zdravilo Friona 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 prejelo > 9000 preiskovancev (vključno z > 100 otroki in mladostniki, starimi od 1 do 17 let), in neželeni učinki 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 3,2 % preiskovancev), sledijo reakcije na mestu injiciranja/infundiranja, hipofosfatemija, glavobol, zardevanje, omotica in hipertenzija. Reakcije na mestu injiciranja/infundiranja vključujejo več neželenih učinkov, ki se vsak posebej pojavljajo občasno ali redko.

Najresnejši neželeni učinek so 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**

Organski sistem	Pogosti ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )	Občasni ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Redki ( $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$ )	Neznana pogostnost <sup>(1)</sup>
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		preobčutljivost	anafilaktične reakcije	
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	hipofosfatemija			
<b>Bolezni živčevja</b>	glavobol, omotica	disgevzija, parestezija		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	presinkopa <sup>(2)</sup> , flebitis, sinkopa <sup>(2)</sup>	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		dispnea	bronhospazem <sup>(2)</sup>	
<b>Bolezni prebavil</b>	slabost	bolečina v trebuhu, bruhanje, zaprtje, driska, dispepsija	flatulenca	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		izpuščaj <sup>(3)</sup> , pruritus, urtikarija, eritem	angioedem <sup>(2)</sup> , sprememba obarvanosti kože na mestu oddaljenem od mesta dajanja zdravila <sup>(2)</sup> , bledica <sup>(2)</sup>	edem obraza <sup>(1)</sup>

<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		artralgija, mialgija, bolečina v okončinah, bolečina v hrbtu, 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, mrzlica, bolečina v prsih, periferni edem, splošno slabo počutje	influenca 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-glutamiltransferaze, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze 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) ter eritematozni, generalizirani, makularni, makulopapularni in pruritični izpuščaj (vsi posamezni neželeni učinki določeni kot redki).

(4) Med drugim vključuje naslednje prednostne izraze: bolečina, hematoma, obarvanje, ekstravazacija, draženje in reakcija na mestu injiciranja/infundiranja (vsi posamezni neželeni učinki določeni kot občasni) ter parestezija na mestu injiciranja/infundiranja (posamezni neželeni učinek določen kot redek).

#### Pediatrična populacija

Varnostni profil za otroke in mladostnike, stare od 1 do 17 let, je primerljiv s profilom pri odraslih. V 7 kliničnih študijah je kompleks železa(III) s karboksimaltozo prejelo 110 pediatričnih bolnikov. O resnih neželenih učinkih niso poročali. Neželeni učinki, o katerih so poročali in niso bili resni so bili hipofosfatemija (n = 5), urtikarija (n = 5), reakcije na mestu injiciranja/infundiranja (n = 4), bolečine v trebuhu (n = 2), zardevanje (n = 2), glavobol (n = 2), pireksija (n = 2), zvišanje jetrnih encimov (n = 2) in izpuščaj (n = 2). O zaprtju, gastritisu, hipertenziji, pruritusu in žeji so poročali le enkrat.

#### 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 Javno agencijo 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](http://www.jazmp.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Dajanje zdravila Friona 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 (TSAT - transferrin saturation), 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 za zdravljenje slabokrvnosti, zdravila z železom za parenteralno uporabo, oznaka ATC: B03AC

Disperzija zdravila Friona 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 v telesu prenašajo železo (transferin) in ga skladiščijo (feritin).

24 dni 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 merilu učinkovitosti, spremembi pri 6-minutnem testu hoje (6MTH - *6-minute walk test*) od izhodišča do merjenja v 24. tednu ( $33 \pm 11$  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 bodisi 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), bodisi 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 merilu učinkovitosti, spremembi največje vrednosti VO<sub>2</sub> prilagojeni na telesno maso, od izhodišča do 24. tedna (mediana najmanjših kvadratov 1,04 ± 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, na hemodializi, primerjali kompleks železa(III) s karboksimaltozo (n=97) in železov(III) oksid saharat (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). Primarno merilo učinkovitosti je bil odstotek preiskovancev, pri katerih se je Hb zvečal za ≥ 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 ≥ 1,0 g/dl), v primerjavi s 35,3 %, ki so prejeli železov(III) oksid saharat (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. Primarno merilo učinkovitosti je bil odstotek preiskovancev, pri katerih se je Hb zvišal za ≥ 1,0 g/dl kadar koli 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 ni bil dosežen posamezno izračunan odmerek 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 železovega(III) oksida saharata 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 železov(III) oksid saharat (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 železovim(III) oksidom saharatom, 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. Če se oceni, da koristi zdravljenja s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo odtehtajo možna tveganja tako za mater kot za plod (glejte poglavje 4.6), je zdravljenje potrebno omejiti na drugo in tretje trimesečje nosečnosti.

Omejeni podatki o varnosti pri nosečnicah so pridobljeni na podlagi študije FER-ASAP-200901, 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.

#### Pediatrična populacija

Mladostniki, stari 14 let ali več, so bili vključeni v 4 študije pri odraslih. Poleg tega so bile izvedene pediatrične študije pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 do 17 let, z anemijo zaradi pomanjkanja železa. Najpogostejše etiologije anemije zaradi pomanjkanja železa so bile bolezni prebavil (npr. vnetna črevesna bolezen, gastritis, ki ga povzroča bakterija *Helicobacter pylori*, celiakija) in močne krvavitve iz maternice.

V prospektivni farmakokinetični/farmakodinamični študiji 2. faze (1VIT13036) je bilo 35 otrok z mediano starosti 9,8 let (razpon: 1,5–17,5 let) zdravljenih v skupinah z 2 zaporednima odmerkoma s

posameznimi odmerki kompleksa železa(III) s karboksimaltozo 7,5 mg železa/kg telesne mase (n=16) ali kompleksa železa(III) s karboksimaltozo 15 mg železa/kg telesne mase (n=19), pri čemer je bil največji odmerek 750 mg železa. Hb, feritin in TSAT so se povečali v odvisnosti od odmerka. 35. dan po injiciranju je bilo povprečno (SD) zvišanje Hb 1,9 (1,38) g/dl pri kompleksu železa(III) s karboksimaltozo 7,5 mg železa/kg in 2,8 (1,15) g/dl pri kompleksu železa(III) s karboksimaltozo 15 mg železa/kg. Glejte tudi poglavje 4.8.

V prospektivni, odprti študiji 3. faze z vzporednimi skupinami (1VIT17044) so učinkovitost in varnost kompleksa železa(III) s karboksimaltozo primerjali s peroralnim zdravljenjem z železom. 40 otrok z mediano starosti 14,5 let (razpon: od 1 do 17 let) je bilo zdravljenih z 2 odmerkoma kompleksa železa(III) s karboksimaltozo 15 mg železa/kg telesne mase v 7-dnevem intervalu (največji enkratni odmerek je znašal 750 mg), 39 otrok z mediano starosti 14,0 let (razpon: od 1 do 17 let) pa je bilo zdravljenih 28 dni s peroralnim železovim sulfatom. Podobno zvišanje Hb so opazili tako po zdravljenju s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo kot po zdravljenju s peroralnim železovim sulfatom. Zvišanje Hb od izhodišča do 35. dne (povprečje LS [95-% IZ]) je bilo 2,22 [1,69; 2,75] g/dl po kompleksu železa(III) s karboksimaltozo in 1,92 [1,43; 2,41] g/dl po peroralnem železovem sulfatu. Skupaj je 87,5 % bolnikov v skupini, ki je prejela intravensko železo, doseglo zvišanje Hb >1 g/dl ob koncu študije. Zvišanje feritina in TSAT, ki se uporabljata kot merilo za obnavljanje zaloga železa, je bilo večje po zdravljenju s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo v primerjavi s peroralnim zdravljenjem z železovim sulfatom, s povečanjem feritina od izhodišča do 35. dne (povprečje LS [95-% IZ]) 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml po jemanju kompleksa železa(III) s karboksimaltozo in 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml po jemanju peroralnega železovega sulfata. Ustrezno povečanje TSAT je bilo 24,3 [19,19; 29,41] % oziroma 8,7 [3,70; 13,63] %. Glejte tudi poglavje 4.8.

### **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 nadomeščanju prenašljivo. 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 <sup>59</sup>Fe in <sup>52</sup>Fe iz kompleksa železa(III) s karboksimaltozo hitro odstranjata 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 µg/ml po 15 minutah do 333 µg/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.

### Pediatrična populacija

Farmakokinetične lastnosti kompleksa železa(III) s karboksimaltozo v odmerku 15 mg železa/kg so bile podobne tistim pri odraslih bolnikih s pomanjkanjem železa. Serumsko železo se je povečalo sorazmerno z odmerkom po enkratnem odmerku 7,5 mg železa/kg ali 15 mg železa/kg. Po enkratnem odmerku kompleksa železa(III) s karboksimaltozo s 15 mg železa/kg telesne mase (največ 750 mg) so bile po 1,12 ure izmerjene povprečne najvišje vrednosti celotnega serumskega železa 310 µg/ml.

Končni razpolovni čas je bil 9,8 ure, volumen porazdelitve, ocenjen s populacijsko farmakokinetično analizo, pa od 0,42 do 3,14 l. Na podlagi simulacij, ki temeljijo na modelu, so imeli pediatrični preiskovanci običajno nižjo sistemsko izpostavljenost (nižja AUC<sub>0-72h</sub>) v primerjavi z odraslimi (mediana na starostno skupino: 3340 µg × h/ml (od 1 do 2 let), 4110 µg × h/ml (od 3 do 12 let), 4740 µg × h/ml (od 13 do 17 let), 8864 µg × h/ml (odrasli)).

### 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 (za uravnavanje pH)  
klorovodikova kislina (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 polietilenskimi in steklenimi, ni znana.

### 6.3 Rok uporabnosti

*Rok uporabnosti zdravila, pakiranega za prodajo:*  
2 leti

*Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika:*

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja izključuje tveganje mikrobne kontaminacije. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik.

*Rok uporabnosti po redčenju s sterilno 0,9 % m/v raztopino natrijevega klorida:*

Kemijska in fizikalna stabilnost po redčenju je dokazano 24 ur pri temperaturi 15 do 25 °C. Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj. Če se zdravila ne uporabi takoj, je za čas in pogoje shranjevanja odgovoren uporabnik. Čas običajno ne sme biti daljši od 24 ur pri temperaturi 15 do 25 °C, razen če je bilo redčenje opravljeno v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

### 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

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

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Friona je na voljo kot:

- 2 ml disperzije, ki vsebuje 100 mg železa. Steklena viala (steklo tipa I) z zamaškom (bromobutilna guma) in aluminijasto zaporko z zelenim plastičnim pokrovom. Na voljo v velikostih pakiranja po 1, 2 in 5 vial.
- 10 ml disperzije, ki vsebuje 500 mg železa. Steklena viala (steklo tipa I) z zamaškom (bromobutilna guma) in aluminijasto zaporko z vijoličnim plastičnim pokrovom. Na voljo v velikostih pakiranja po 1, 2 in 5 vial.
- 20 ml disperzije, ki vsebuje 1000 mg železa. Steklena viala (steklo tipa I) z zamaškom (bromobutilna guma) in aluminijasto zaporko z modrim plastičnim pokrovom. Na voljo v velikosti pakiranja po 1 vialo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje 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.

Ena viala zdravila Friona je namenjena samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Zdravilo Friona se lahko meša samo s sterilno 0,9 % (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.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nizozemska

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

H/24/03126/001-007

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

Datum prve odobritve: 19. 9. 2024

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15. 10. 2025