

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Železo Viatris 50 mg/ml disperzija za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml disperzije vsebuje kompleks železa(III) s karboksimaltozo, ki ustreza 50 mg železa.

Ena 2-mililitrska viala vsebuje kompleks železa(III) s karboksimaltozo, ki ustreza 100 mg železa.

Ena 10-mililitrska viala vsebuje kompleks železa(III) s karboksimaltozo, ki ustreza 500 mg železa.

Ena 20-mililitrska viala vsebuje kompleks železa(III) s karboksimaltozo, ki ustreza 1000 mg železa.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml disperzije vsebuje do 5,5 mg (0,24 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.

pH med 5 in 7

osmolalnost med 280 mOsmol/kg in 385 mOsmol/kg

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Železo Viatris je indicirano za zdravljenje pomanjkanja železa, kadar (glejte poglavje 5.1):

- so zdravila z železom za peroralno uporabo neučinkovita,
- zdravil z železom za peroralno uporabo 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 vsakim injiciranjem zdravila Železo Viatris in po njem bolnike pazljivo spremljajte za znake in simptome preobčutljivostnih reakcij.

Zdravilo Železo Viatris se sme uporabiti 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 oživiljanje. Bolnika je treba opazovati vsaj 30 minut po vsakem dajanju zdravila Železo Viatris glede morebitnega pojava neželenih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo Železo Viatris se odmerja postopno: [1] določanje posameznikove potrebe po železu, [2] izračun in dajanje odmerka (odmerkov) železa, in [3] ocene po zapolnitvi zalog železa. Ti koraki so opisani v nadaljevanju:

1. korak: določanje potrebe po železu

Posameznikovo potrebo po železu za zapolnitev zalog železa z uporabo zdravila Železo Viatris določimo na podlagi bolnikove telesne mase in ravni hemoglobina (Hb). Glejte preglednico 1 za določitev skupne potrebe po železu. Za zapolnitev skupne potrebe po železu bosta morda potrebna 2 odmerka. Glejte 2. korak za največje odmerke železa pri posamezniku: Pomanjkanje železa je treba potrditi z laboratorijskimi testi, kot je navedeno v poglavju 4.1.

Preglednica 1: Določanje skupne 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 odmerka (odmerkov) železa glede na posameznika

Na podlagi določene skupne potrebe po železu se mora ustrezni (ustrezne) odmerek (odmerke) zdravila Železo Viatris uporabiti z upoštevanjem sledečega:

Odrasli in mladostniki, stari 14 let in več

Enkratni odmerek zdravila Železo Viatris 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 Železo Viatris)

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

Otroci in mladostniki, stari od 1 do 13 let

Enkratni odmerek zdravila Železo Viatris ne sme preseči:

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

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

3. korak: ocene po zapolnitvi zalog železa

Ponovno oceno mora opraviti zdravnik na podlagi stanja posameznega bolnika. Raven hemoglobina (Hb) se mora ponovno oceniti ne prej kot po 4 tednih od dajanja zadnjega odmerka, da se zagotovi dovolj časa za eritropoezo in izrabo železa. V primeru, da bolnik potrebuje nadaljnjo zapolnitev zalog železa, je treba ponovno izračunati potrebo po železu (glejte poglavje 1. korak).

Otroci, mlajši od 1 leta

Učinkovitost in varnost zdravila Železo Viatris pri otrocih, mlajših od 1 leta, nista bili raziskani. Zato uporaba tega zdravila 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, enkratnega največjega dnevnega odmerka 200 mg železa ni dovoljeno preseči (glejte poglavje 4.4).

Pri otrocih, starih od 1 do 13 let, s kronično ledvično boleznijo, ki potrebujejo hemodializo, učinkovitost in varnost zdravila Železo Viatris nista bili raziskani. Uporaba tega zdravila zato ni priporočljiva pri otrocih, starih od 1 do 13 let, s kronično ledvično boleznijo, ki potrebujejo hemodializo.

Način uporabe

Zdravilo Železo Viatris smemo dajati samo po intravenski poti:

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

Zdravila Železo Viatris ni dovoljeno dajati po subkutani ali intramuskularni poti.

Intravenska injekcija

Zdravilo Železo Viatris lahko apliciramo v obliki intravenske injekcije z uporabo nerazredčene disperzije.

Pri odraslih in mladostnikih, starih 14 let in več, je največji enkratni 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 dajanja je prikazana v preglednici 2:

Preglednica 2: Hitrost dajanja za intravensko injiciranje zdravila Železo Viatris

Potreben volumen zdravila Železo Viatris	Enakovredni odmerek železa	Hitrost dajanja/najkrajši čas injiciranja
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 Železo Viatris se lahko uporablja za intravensko infundiranje, v tem primeru mora biti razredčeno. Pri odraslih in mladostnikih, starih 14 let in več, je največji enkratni 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 Železo Viatris razredčiti le s sterilno 0,9-odstotno (m/V) raztopino natrijevega klorida, kot je prikazano v preglednici 3. Opozorilo: zaradi stabilnosti niso dovoljene razredčitve zdravila Železo Viatris do koncentracij, manjših od 2 mg železa/ml (koncentracija ne vključuje volumna disperzije, ki vsebuje kompleks železa(III) s karboksimaltozo). Za nadaljnja navodila glede redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Preglednica 3: Shema razredčevanja zdravila Železo Viatris za intravensko infuzijo

Potreben volumen zdravila Železo Viatris	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 Železo Viatris je kontraindicirana v primerih:

- preobčutljivosti na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- znane hude preobčutljivosti na druga zdravila z železom za parenteralno uporabo,
- anemij, 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 anafilaktičnimi 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 z anamnezo hude astme, ekcema ali druge atopične alergije.

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 Železo Viatris se sme uporabiti 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. Vsakega bolnika je treba opazovati vsaj 30 minut po vsakem dajanju zdravila glede morebitnega pojava neželenih učinkov. Če se med injiciranjem pojavijo preobčutljivostne reakcije ali znaki intolerance, je potrebno zdravljenje takoj ustaviti. Na voljo morajo biti prostori za kardiopulmonalno oživljanje in oprema za ravnanje pri akutnih anafilaktičnih reakcijah, vključno z injekcijo raztopine adrenalina v razmerju 1:1000. Po potrebi je treba uporabiti 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 v obdobju trženja. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če opazijo vse večjo utrujenost z mialgijami ali bolečinami v kosteh.

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

Okvara jeter ali ledvic

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

Varnostnih podatkov o zdravljenju bolnikov s kronično boleznijo ledvic, ki so odvisni od hemodialize, z enkratnim odmerkom, večjim od 200 mg železa, ni na razpolago.

Infekcija

Parenteralno železo moramo previdno uporabljati v primeru akutnih ali kroničnih infekcij, astme, ekcemov ali atopičnih alergij. Pri bolnikih s prisotno bakteriemijo je zdravljenje s kompleksom

železa(III) s karboksimaltozo priporočljivo prekiniti. Pri bolnikih s kroničnimi infekcijami je treba zato oceniti razmerje med koristjo in tveganjem in pri tem upoštevati supresijo eritropoeze.

Ekstravazacija

Pri dajanju kompleksa železa(III) s karboksimaltozo moramo biti previdni, da se izognemo paravenskemu izlivu. Paravenski izliv tega zdravila na mestu dajanja lahko povzroči draženje kože in potencialno dolgotrajno rjavo obarvanje kože na mestu dajanja. V primeru paravenskega izliva moramo dajanje zdravila Železo Viatris nemudoma prekiniti.

Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje 5,5 mg (0,24 mmol) natrija na ml nerazredčene disperzije, kar je enako 0,3 % največjega dnevnega 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 uporabljenega železa se zmanjša ob sočasni uporabi z zdravili z železom za parenteralno uporabo. Zato peroralnega zdravljenja z železom, če je potrebno, ni dovoljeno začeti prej kot vsaj 5 dni po zadnjem dajanju zdravila Železo Viatris.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Na voljo je malo podatkov o uporabi kompleksa železa(III) s karboksimaltozo pri nosečnicah (glejte poglavje 5.1). Podatki pridobljeni na živalih kažejo, da železo, ki se sprošča iz kompleksa železa(III) s karboksimaltozo, lahko prehaja placentalno bariero in da lahko njegova uporaba v nosečnosti vpliva na razvoj okostja pri plodu (glejte poglavje 5.3).

Zdravilo Železo Viatris se ne sme uporabljati v prvem trimesečju nosečnosti. Pomanjkanje železa v prvem trimesečju nosečnosti je v mnogih primerih mogoče zdraviti z jemanjem zdravil z železom za peroralno uporabo. Zdravljenje z zdravilom Železo Viatris je treba omejiti na drugo in tretje trimesečje nosečnosti, uporabi pa se ga lahko le, če se oceni, da koristi odtehtajo možna tveganja tako za mater kot za plod.

Po dajanju zdravil z železom za parenteralno uporabo, se lahko pojavi bradikardija pri plodu. Običajno je prehodna in je posledica preobčutljivostne reakcije pri materi. Med intravenskim dajanjem zdravil z železom za parenteralno uporabo nosečnicam je treba stanje nerojenega otroka skrbno spremljati.

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 maloštevilnih podatkov pri doječih ženskah ni verjetno, da bi dajanje kompleksa železa(III) s karboksimaltozo predstavljalo tveganje za dojenega otroka. Zdravilo Železo Viatris se lahko uporablja med dojenjem.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Železo Viatris nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in 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 tisti o katerih so poročali v obdobju trženja (več podrobnosti je v opombah preglednice).

Neželeni učinek, o katerem najpogosteje poročajo, je slabost s siljenjem na bruhanje (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 so posamično občasni ali redki.

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 iz izkušenj v obdobju trženja

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 ⁽¹⁾
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost	anafilaktične reakcije	
Presnovne in prehranske motnje	hipofosfatemija			
Bolezni živčevja	glavobol, omotica	parestezija, disgevizija		izguba zavesti ⁽¹⁾
Psihiatrične motnje			anksioznost ⁽²⁾	
Srčne bolezni		tahikardija		Kounisov sindrom ⁽¹⁾
Žilne bolezni	zardevanje, hipertenzija	hipotenzija	flebitis, sinkopa ⁽²⁾ , presinkopa ⁽²⁾	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		dispneja	bronhospazem ⁽²⁾	
Bolezni prebavil	slabost s siljenjem na bruhanje (navzea)	bruhanje, dispepsija, bolečina v trebuhu, zaprtje, driska	flatulenca	
Bolezni kože in podkožja		pruritus, urtikarija, eritem, izpuščaj ⁽³⁾	angioedem ⁽²⁾ , bledica ⁽²⁾ , sprememba obarvanosti kože na mestu oddaljenem od mesta dajanja zdravila ⁽²⁾	edem obraza ⁽¹⁾
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mialgija, bolečina v hrbtu, artralgijska, bolečina v okončinah, mišični krči		hipofosfatemična osteomalacija ⁽¹⁾

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	reakcije na mestu injiciranja/infundiranja ⁽⁴⁾	pireksija, utrujenost, bolečina v prsnem košu, periferni edemi, mrzlica, splošno slabo počutje	gripi podobna bolezen (ki lahko nastopi po nekaj urah ali nekaj dneh) ⁽²⁾	
Preiskave		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 trženja; ocenjeni kot redki.
- (2) Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja, ki so bili opaženi 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, sprememba barve, ektravazacija, draženje, 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 ravni 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:

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

Uporaba zdravila Železo Viatris v količinah, večjih od količine, potrebne za popravek 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 nasičenosti 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 z železom za parenteralno uporabo, oznaka ATC: B03AC.

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

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

Po 24 dneh po odmerku je bila izraba ^{59}Fe iz radioaktivno označenega kompleksa železa(III) s karboksimaltozo v eritrocitih med 91 % in 99 % pri preiskovancih s pomanjkanjem železa in med 61 % in 84 % pri preiskovancih z anemijo pri ledvični bolezni.

Zdravljenje s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo povzroči povečanje števila retikulocitov, povišanje ravni serumskega feritina in nasičenosti transferina (TSAT) v meje normalnih 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 ($n = 150$) s placebom ($n = 151$) 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 bila raven serumskega feritina < 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 končnem cilju učinkovitosti, spremembi pri 6-minutnem testu hoje (6MWT - 6-Minute Walk Test) glede na izhodišče do 24. tedna (33 ± 11 metrov, $p = 0,002$). Ta učinek se je ohranil v času trajanja študije do 52. tedna (36 ± 11 metrov, $p < 0,001$).

Študija EFFECT-HF je bila odprta (s slepo oceno končnega cilja), randomizirana študija z dvema krakoma, v kateri so v obdobju zdravljenja, ki je trajalo 24 tednov, primerjali kompleks železa(III) s karboksimaltozo ($n = 86$) s standardno oskrbo ($n = 86$) 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 (vzdrževalna faza) so preiskovanci prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo (500 mg železa) ali standardno oskrbo, če je bila raven serumskega feritina < 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 končnem cilju učinkovitosti, spremembi največje aerobne kapacitete (VO₂), prilagojene na telesno maso, glede na izhodišče do 24. tedna (povprečje izračunano po metodi najmanjših kvadratov (LS) 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, ki so bili 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 železov(III) oksid saharat 2–3-krat na teden v enkratnih odmerkih 200 mg železa neposredno v dializator, dokler ni bil dosežen kumulativni odmerek železa izračunan glede na posameznika (povprečni kumulativni odmerek železa v obliki kompleksa železa(III) s karboksimaltozo: 1700 mg). Primarni končni cilj učinkovitosti je bil odstotek preiskovancev, pri katerih se je raven Hb zvišala 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 % bolnikov (tj. povišanje ravni Hb za > 1,0 g/dl), v primerjavi s 35,3 % bolnikov, ki so prejeli železov(III) oksid saharat (p = 0,2254).

Od hemodialize neodvisna kronična ledvična bolezen

Študija IVIT04004 je bila odprta, randomizirana študija, nadzorovana z uporabo druge učinkovine, 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 raven serumskega feritina < 500 ng/ml, ob vsakem obisku. Preiskovanci v skupini s peroralnim železom so prejeli 65 mg železa v obliki železovega(II) sulfata trikrat na dan od izhodišča do 56. dneva. Preiskovance so spremljali do 56. dneva. Primarni končni cilj učinkovitosti je bil odstotek preiskovancev, pri katerih se je raven Hb zvišala za ≥ 1,0 g/dl kadarkoli med izhodiščem in koncem študije ali časom vsakega obiska. 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 ravni 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

Kronična 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(II) sulfata pri zmanjševanju anemije zaradi pomanjkanja železa pri preiskovancih s kronično vnetno črevesno boleznijo (IBD - Inflammatory Bowel Disease). Preiskovanci so prejeli bodisi kompleks železa(III) s karboksimaltozo (n = 111) v enkratnih odmerkih do 1000 mg železa enkrat na teden, dokler niso dosegli odmerka železa izračunanega glede na posameznika (po Ganzonijevi formuli) (povprečni kumulativni odmerek železa: 1490 mg), ali 100 mg železa v obliki železovega(II) sulfata dvakrat na dan (n = 49) 12 tednov. Pri preiskovancih, ki so prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo, je prišlo do povprečnega zvišanja ravni Hb od izhodišča do 12. tedna za 3,83 g/dl, kar ni bilo slabše od 12-tedenskega zdravljenja dvakrat na dan z železovim(II) 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) oksid saharata pri preiskovancih z remitentno ali blago IBD. Preiskovanci, ki so prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo, so dobivali odmerke v skladu s poenostavljeno shemo odmerjanja glede na izhodiščno raven Hb in telesno maso (glejte poglavje 4.2) v enkratnih odmerkih do 1000 mg železa, preiskovanci, ki so prejeli železov(III) oksid saharat, pa so dobivali odmerke v skladu z odmerki železa izračunanimi glede na posameznika 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 ravni Hb ≥ 2 g/dl) prišlo pri 65,8 % preiskovancev, ki so prejeli kompleks železa(III) s karboksimaltozo (n = 240; povprečni kumulativni odmerek železa: 1414 mg), v primerjavi s 53,6 % preiskovancev, ki so prejeli železov(III) oksid saharat (n = 235; povprečni kumulativni odmerek 1207 mg; p = 0,004). Pri 83,8 % preiskovancev, zdravljenih s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo, v primerjavi s 75,9 % preiskovancev, zdravljenih z železovim(III) oksid saharatom, se je raven Hb zvišala za ≥ 2 g/dl oziroma so do 12. tedna dosegli normalne vrednosti (p = 0,019).

Zdravje žensk

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(II) 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 kumulativni odmerek železa izračunan glede na posameznico (po Ganzonijevi formuli), ali 100 mg železa v obliki peroralnega železovega(II) sulfata dvakrat na dan 12 tednov. Preiskovanke so spremljali 12 tednov. Povprečna sprememba ravni 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), v primerjavi s 3,29 g/dl v skupini, ki je prejela železov(II) sulfat (n = 89), kar je pokazalo, da sta zdravljenji enakovredni.

Nosečnost

Intravenskih zdravil z železom se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Zdravljenje s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo je treba 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.

Maloštevilni podatki o varnosti zdravila pri nosečnicah so pridobljeni na podlagi študije FERASAP-200901, randomizirane, odprte študije, v kateri so v obdobju zdravljenja, ki je trajalo 12 tednov, primerjali kompleks železa(III) s karboksimaltozo (n = 121) in peroralni železov(II) 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 raven 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 s siljenjem na bruhanje, bolečine v zgornjem delu trebuha in glavobol. Ocene Apgar in parametri železa pri novorojenčkih so bili v obeh zdravljenih 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. kronična vnetna črevesna bolezen, gastritis, ki ga povzroča bakterija *Helicobacter pylori*, celiakija) in močne krvavitve iz maternice.

V prospektivni farmakokinetični/farmakodinamični študiji faze II (1VIT13036) je bilo 35 otrok z mediano starosti 9,8 let (razpon: 1,5–17,5 let) zdravljenih v skupinah, v katerih so prejeli po 2 zaporedna odmerka, enkratni odmerki kompleksa železa(III) s karboksimaltozo so bili 7,5 mg železa/kg telesne mase (n = 16) ali 15 mg železa/kg telesne mase (n = 19), pri čemer je bil največji odmerek 750 mg železa. Ravni Hb, feritina in TSAT so se povišale v odvisnosti od odmerka. 35. dan po injiciranju je bilo povprečno (s standardno deviacijo (SD) navedeno v oklepaju) zvišanje ravni Hb 1,9 (1,38) g/dl pri kompleksu železa(III) s karboksimaltozo v odmerkih 7,5 mg železa/kg in

2,8 (1,15) g/dl pri kompleksu železa(III) s karboksimaltozo v odmerkih 15 mg železa/kg. Glejte tudi poglavje 4.8.

V prospektivni, odprti študiji faze III z vzporednima skupinama (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 v odmerku 15 mg železa/kg telesne mase v 7-dnevnem 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(II) sulfatom. Podobno zvišanje ravni Hb so opazili tako po zdravljenju s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo kot po zdravljenju s peroralnim železovim(II) sulfatom. Zvišanje ravni Hb od izhodišča do 35. dne (povprečje izračunano po metodi 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 železovim(II) sulfatu. Skupaj je 87,5 % bolnikov v skupini, ki je prejela intravensko železo, doseglo zvišanje ravni Hb > 1 g/dl ob koncu študije. Zvišanje ravni feritina in TSAT, ki se uporabljata kot merilo za zapolnitev zaloga železa, je bilo višje po zdravljenju s kompleksom železa(III) s karboksimaltozo v primerjavi s peroralnim zdravljenjem z železovim(II) sulfatom, s povišanjem ravni feritina od izhodišča do 35. dne (povprečje izračunano po metodi LS [95-% IZ]) 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml po uporabi kompleksa železa(III) s karboksimaltozo in 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml po jemanju peroralnega železovega(II) sulfata. Ustrezno povišanje vrednosti TSAT je bilo 24,3 [19,19; 29,41] % oziroma 8,7 [3,70; 13,63] %. Glejte tudi poglavje 4.8.

Spremljanje ravni feritina po nadomestnem zdravljenju

Obstaja malo podatkov, pridobljenih v študiji VIT-IV-CL-008, ki kažejo, da ravni feritina hitro upadajo 2–4 tedne po nadomestitvi, kasneje pa upadajo počasneje. V 12 tednih nadaljevalne študije povprečne ravni feritina niso upadle na ravni, ko bi bilo morda treba razmisliti o ponovnem zdravljenju. Posledično razpoložljivi podatki ne podajajo nedvoumnega optimalnega časa za ponovno merjenje ravni feritina, vseeno pa se zdi ocenjevanje ravni feritina prej kot po 4 tednih po nadomestnem zdravljenju prenašeno. Zato je priporočljivo, da naj nadaljnjo ponovno oceno ravni feritina opravi zdravnik na podlagi stanja posameznega bolnika.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

S pozitronsko emisijsko tomografijo so pokazali, da se ^{59}Fe in ^{52}Fe iz kompleksa železa(III) s karboksimaltozo hitro izločata iz krvi, prenašata v kostni mozeg in odlagata v jetrih in vranici. Po uporabi enkratnega odmerka kompleksa železa(III) s karboksimaltozo s 100 mg do 1000 mg železa pri preiskovancih s pomanjkanjem železa so največje skupne koncentracije železa v serumu, od 37 µg/ml do 333 µg/ml, dosežene po 15 minutah oziroma 1,21 ure. Volumen centralnega porazdelitvenega prostora se dobro ujema z volumnom plazme (okrog 3 litri).

Izločanje

Injicirano ali infundirano železo se je hitro očistilo iz plazme, končni razpolovni čas je bil od 7 do 12 ur, srednji čas zadrževanja (MRT - Mean Residence Time) pa od 11 do 18 ur. Odstranjevanje železa skozi ledvici je bilo 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. Raven serumskega železa se je povišala sorazmerno z odmerkom po enkratnem odmerku 7,5 mg železa/kg ali 15 mg železa/kg. Po enkratnem odmerku kompleksa železa(III) s karboksimaltozo 15 mg železa/kg telesne mase (največ 750 mg) so bile po 1,12 ure izmerjene povprečne najvišje vrednosti skupnega serumskega železa 310 µg/ml. Končni razpolovni čas je bil 9,8 ure, volumen porazdelitve, ocenjen z analizo farmakokinetike v populaciji, pa od 0,42 do 3,14 l. Na podlagi simulacij, ki so temeljile na modelu, so imeli pediatrični preiskovanci običajno manjšo sistemsko izpostavljenost (manjša $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$) v primerjavi z odraslimi (mediana glede 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, ne kažejo 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 majhnih, nadziranih količinah. V študijah škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja, v katerih so uporabili kunčice z zapolnjenimi zalogami železa, je bilo dajanje kompleksa železa(III) s karboksimaltozo povezano z manjšimi nenormalnostmi plodovega skeleta. Študija plodnosti na podganah ni pokazala vplivov na plodnost pri živalih obeh spolov. Dolgoročnih študij na živalih za ovrednotenje kancerogenega potenciala kompleksa železa(III) s karboksimaltozo niso izvedli. Znakov alergijskega ali imunotoksičnega potenciala niso opazili. Nadzorovan test *in vivo* ni pokazal navzkrižne reaktivnosti kompleksa železa(III) s karboksimaltozo s protitelesi proti dekstranu. Po intravenski uporabi niso opazili lokalnega draženja ali neprenašanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (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.

6.3 Rok uporabnosti

Rok uporabnosti zdravila, pakiranega za prodajo:
3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju vsebnika:
Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo takoj uporabiti, razen če način odpiranja izključuje tveganje za mikrobiološko kontaminacijo.

Rok uporabnosti po razredčenju s sterilno 0,9-odstotno (m/V) raztopino natrijevega klorida:
Kemična in fizikalna stabilnost razredčenega zdravila med uporabo je bila dokazana za 72 ur pri 25 °C.

Z mikrobiološkega stališča je treba razredčeno zdravilo uporabiti takoj po razredčenju. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik sam in običajno ne smejo presegati 24 ur pri temperaturi od 2 do 8 °C, razen če je razredčenje potekalo v nadzorovanih in validiranih aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Ne zamrzujte.

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

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Železo Viatris je dobavljeno v viali (steklo tipa I) s temno sivim zamaškom (iz bromobutilne gume) in aluminijasto zaporko ter vsebuje:

- 2 ml disperzije, ki vsebuje 100 mg železa. Pakiranja po 1, 2 ali 5 vial.
- 10 ml disperzije, ki vsebuje 500 mg železa. Pakiranja po 1, 2 ali 5 vial.

- 20 ml disperzije, ki vsebuje 1000 mg železa. Pakiranje 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.

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

Zdravilo Železo Viatris smemo mešati 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 do ustreznega odmerka železa glejte poglavje 4.2, preglednico 3.

Obdobje kemične in fizikalne stabilnosti med uporabo za razredčeno zdravilo, navedeno v poglavju 6.3, temelji na študijah stabilnosti zdravila, razredčenega na končno koncentracijo železa 2-5 mg/ml.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irska

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

H/25/03201/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 12. 5. 2025

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4. 12. 2024