

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ferric carboxymaltose Teva 50 mg železa/ml injekčná/infúzna disperzia

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden mililiter disperzie obsahuje železitú soľ karboxymaltózy v obsahu, ktorý zodpovedá 50 mg železa.

Každá injekčná liekovka s objemom 2 ml obsahuje železitú soľ karboxymaltózy v obsahu, ktorý zodpovedá 100 mg železa

Každá injekčná liekovka s objemom 10 ml obsahuje železitú soľ karboxymaltózy v obsahu, ktorý zodpovedá 500 mg železa.

Každá injekčná liekovka s objemom 20 ml obsahuje železitú soľ karboxymaltózy v obsahu, ktorý zodpovedá 1000 mg železa.

Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Jeden mililiter disperzie obsahuje 4,23 mg sodíka, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčná/infúzna disperzia.

Tmavohnedý, nepriehľadný, vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ferric carboxymaltose Teva je indikovaný na liečbu nedostatku železa, keď (pozri časť 5.1):

- sú perorálne prípravky s obsahom železa neúčinné,
- perorálne prípravky s obsahom železa nemožno použiť,
- existuje klinická potreba rýchleho dodania železa.

Diagnóza nedostatku železa musí byť založená na výsledkoch laboratórnych testov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Starostlivo sledujte prejavy a symptómy hypersenzitívnych reakcií pacientov počas každého podávania lieku Ferric carboxymaltose Teva a po ňom.

Liek Ferric carboxymaltose Teva je možné podávať len za podmienky, že je okamžite k dispozícii personál vyškolený na vyhodnocovanie a zvládanie anafylaktických reakcií v prostredí s úplným vybavením na resuscitáciu. U pacientov je potrebné pozorovať, či sa nevyskytnú nežiaduce účinky, minimálne 30 minút po každom podaní lieku Ferric carboxymaltose Teva (pozrite časť 4.4).

Podávanie

Pri dávkovaní lieku Ferric carboxymaltose Teva je potrebné postupovať podľa nasledujúcich krokov:

- [1] stanovenie individuálnej potreby železa,
- [2] výpočet a podanie dávky (dávok) železa a
- [3] vyhodnotenia po suplementácii železa.

Tieto kroky sú popísané nižšie:

1. krok: Stanovenie potreby železa

Individuálna potreba suplementácie železa pomocou lieku Ferric carboxymaltose Teva sa stanovuje na základe telesnej hmotnosti pacienta a hladiny hemoglobínu (Hb). Na stanovenie potreby železa použite nasledujúcu tabuľku 1. Na pokrytie celkovej potreby železa môžu byť potrebné 2 dávky, pre maximálne jednotlivé dávky železa, pozri krok 2.

Nedostatok železa musia potvrdiť laboratórne testy, ako je popísané v kroku 4.1.

Tabuľka 1. Stanovenie potreby železa

Hb		Telesná hmotnosť pacienta		
g/dl	mmol/l	nižšia ako 35 kg	od 35 kg do <70 kg	70 kg a viac
<10	<6,2	30 mg/kg telesnej hmotnosti	1 500 mg	2 000 mg
10 až <14	6,2 až <8,7	15 mg/kg telesnej hmotnosti	1 000 mg	1 500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg telesnej hmotnosti	500 mg	500 mg

2. krok: Výpočet a podávanie maximálnych individuálnych dávok železa

Na základe potreby železa stanovenej vyššie sa má podať primeraná dávka (dávky) lieku Ferric carboxymaltose Teva, pričom je potrebné brať do úvahy nasledovné skutočnosti:

Dospelí a dospelievajúci vo veku 14 rokov a starší

Jednotlivá dávka lieku Ferric carboxymaltose Teva nesmie presiahnuť:

- 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti (pri podaní intravežnóznou injekciou) alebo 20 mg železa/kg telesnej hmotnosti (pri podaní intravežnóznou infúziou)
- 1 000 mg železa (20 ml lieku Ferric carboxymaltose Teva)

Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka lieku Ferric carboxymaltose Teva je 1 000 mg železa (20 ml lieku Ferric carboxymaltose Teva) týždenne. Ak je celková potreba železa vyššia, podanie ďalšej dávky má byť aspoň 7 dní od podania prvej dávky.

Deti a dospelievajúci vo veku 1 až 13 rokov

Jednotlivá dávka lieku Ferric carboxymaltose Teva nesmie presiahnuť:

- 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti
- 750 mg železa (15 ml lieku Ferric carboxymaltose Teva)

Maximálna odporúčaná kumulatívna dávka lieku Ferric carboxymaltose Teva je 750 mg železa (15 ml lieku Ferric carboxymaltose Teva) týždenne. Ak je celková potreba železa vyššia, podanie ďalšej dávky má byť aspoň 7 dní od podania prvej dávky.

3. krok: Vyhodnotenia po suplementácii železa

Opätovné vyhodnotenie má vykonať lekár na základe individuálneho stavu pacienta. Hladina hemoglobínu sa má opätovne vyhodnotiť najskôr 4 týždne po poslednom podaní lieku Ferric carboxymaltose Teva, aby vznikol dostatok času na erytropoézu a využitie železa. V prípade, že pacient aj naďalej potrebuje suplementáciu železa, potrebu železa treba prepočítať (pozri 1. krok).

Deti mladšie ako 1 rok

Účinnosť a bezpečnosť železitej soli karboxymaltózy sa neskúmala u detí mladších ako 1 rok. Železitá soľ karboxymaltózy sa preto neodporúča používať u detí v tejto vekovej skupine.

Pacienti s chronickým ochorením obličiek so závislosťou na hemodialýze

U dospelých a dospievajúcich vo veku 14 rokov a starších s chronickým ochorením obličiek závislých na hemodialýze neprekračujte maximálnu dávku 200 mg železa raz denne (pozri tiež časť 4.4.).

U detí vo veku 1 až 13 rokov s chronickým ochorením obličiek vyžadujúcich hemodialýzu sa účinnosť a bezpečnosť lieku Ferric carboxymaltose Teva neskúmali. Ferric carboxymaltose Teva sa preto neodporúča používať u detí vo veku 1 až 13 rokov s chronickým ochorením obličiek vyžadujúcich hemodialýzu.

Spôsob podávania

Ferric carboxymaltose Teva musí byť podaný len intravenóznou cestou:

- injekciou alebo
- infúziou alebo
- nezriedený priamo do venózneho ramena dialyzéra počas hemodialýzy.

Ferric carboxymaltose Teva sa nesmie podávať subkutánne ani intramuskulárne.

Intravenózna injekcia

Ferric carboxymaltose Teva môže byť podaný ako neriedená disperzia intravenóznou injekciou. Maximálna jednotlivá dávka u dospelých a dospievajúcich vo veku 14 rokov a starších je 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti, nesmie však presiahnuť 1 000 mg železa. U detí vo veku 1 až 13 rokov je maximálna jednotlivá dávka 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti, nesmie však presiahnuť 750 mg železa. Rýchlosti podávania uvádza Tabuľka 2:

Tabuľka 2. Rýchlosti podávania lieku Ferric carboxymaltose Teva podaného intravenóznou injekciou

Požadovaný objem lieku Ferric carboxymaltose Teva	Ekvivalentná dávka železa	Rýchlosť podávania/minimálny čas podávania
2 až 4 ml	100 až 200 mg	Žiadny predpísaný minimálny čas podávania
>4 až 10 ml	>200 až 500 mg	100 mg železa/min.
>10 až 20 ml	>500 až 1 000 mg	15 minút

Intravenózna infúzia

Ferric carboxymaltose Teva môže byť podaný intravenóznou infúziou, v takomto prípade sa musí zriediť. Maximálna jednotlivá dávka u dospelých a dospievajúcich vo veku 14 rokov a starších je 20

mg železa/kg telesnej hmotnosti, nesmie však presiahnuť 1 000 mg železa. U detí vo veku 1 až 13 rokov je maximálna jednotlivá dávka 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti, nemá však presiahnuť 750 mg železa.

V prípade infúzie musí byť Ferric carboxymaltose Teva zriedený len v sterilnom roztoku chloridu sodného s koncentráciou 0,9 % m/V, ako uvádza Tabuľka 3. Poznámka: kvôli stabilite nie sú povolené zriedenia lieku Ferric carboxymaltose Teva na koncentrácie nižšie ako 2 mg železa/ml (nie je v tom zahrnutý objem disperzie železitej soli karboxymaltózy). Pokyny na riedenie lieku pred podaním nájdete v časti 6.6.

Tabuľka 3. Plán zriedenia lieku Ferric carboxymaltose Teva pre intravenóznú infúziu

Požadovaný objem lieku Ferric carboxymaltose Teva	Ekvivalentná dávka železa	Maximálne množstvo sterilného 0,9 % m/V roztoku chloridu sodného	Minimálny čas podávania
2 až 4 ml	100 až 200 mg	50 ml	Žiadny predpísaný minimálny čas podávania
>4 až 10 ml	>200 až 500 mg	100 ml	6 minút
>10 až 20 ml	>500 až 1 000 mg	250 ml	15 minút

4.3 Kontraindikácie

Použitie lieku Ferric carboxymaltose Teva je kontraindikované v prípadoch:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- známa silná precitlivosť na iné parenterálne liečivá s obsahom železa,
- anémia, ktorá nie je spôsobená nedostatkom železa, napr. iná mikrocytárna anémia,
- dokázaný nadbytok železa alebo poruchy využitia železa.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypersenzitívne reakcie

Parenterálne podané prípravky s obsahom železa môžu vyvolať hypersenzitívne reakcie vrátane silných a potenciálne smrteľných anafylaktických reakcií. Hypersenzitívne reakcie sa môžu vyskytnúť aj po predchádzajúcich bezproblémových dávkach parenterálnych komplexov s obsahom železa. Boli hlásené reakcie z precitlivenosti, z ktorých sa vyvinul Kounisov syndróm (akútny alergický spazmus koronárnej artérie, ktorý môže viesť k infarktu myokardu, pozri časť 4.8).

Riziko sa zvyšuje u pacientov so známymi alergiami vrátane alergií na lieky, vrátane pacientov s anamnézou ťažkej astmy, ekzému alebo inej atopickej alergie.

Zvýšené riziko hypersenzitívnych reakcií na parenterálne komplexy s obsahom železa je aj u pacientov s imunitnými alebo zápalovými ochoreniami (napríklad systémový lupus erythematosus, reumatoidná artritída).

Ferric carboxymaltose Teva je možné podávať len v prípade, ak je okamžite k dispozícii personál vyškolený na vyhodnocovanie a zvládanie anafylaktických reakcií v prostredí s úplným vybavením na resuscitáciu. U každého pacienta je potrebné pozorovať, či sa nevyskytnú nežiaduce účinky, minimálne 30 minút po každom podaní lieku Ferric carboxymaltose Teva. Ak sa počas podávania objavia hypersenzitívne reakcie alebo známky intolerancie, musí byť podávanie okamžite zastavené. Musia byť k dispozícii zariadenia na kardiopulmonálnu resuscitáciu a zariadenia na riešenie akútnych anafylaktických a anafylaktoidných reakcií vrátane injekčného roztoku adrenalínu 1:1 000. Podľa potreby je potrebné vykonať liečbu antihistaminikami alebo kortikosteroidmi.

Hypofosfatemická osteomalácia

Po uvedení lieku na trh bola hlásená symptomatická hypofosfatémia vedúca k osteomalácii a zlomeninám, ktoré vyžadovali klinickú intervenciu vrátane chirurgického zákroku. Pacientov je potrebné poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak spozorujú zvyšujúcu sa únavu spojenú s bolesťou svalov alebo kostí. U pacientov, ktorým sa opakovane podávajú vyššie dávky alebo ktorí podstupujú dlhodobú liečbu, a u pacientov s existujúcimi rizikovými faktormi pre vznik hypofosfatémie je potrebné sledovať sérovú hladinu fosfátov. V prípade pretrvávajúcej hypofosfatémie je potrebné liečbu železitou soľou karboxymaltózy prehodnotiť.

Poškodenie funkcie pečene alebo obličiek

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa má železo parenterálne podať iba po dôkladnom zhodnotení pomeru rizika a prínosu. Parenterálnemu podaniu železa sa treba vyhnúť u pacientov s poškodením funkcie pečene, u ktorých je nadbytok železa precipitačným faktorom, hlavne porfýria cutanea tarda (PCT). Dôkladné monitorovanie hladiny železa sa odporúča, aby sa zabránilo predávkovaniu železom.

K dispozícii nie sú žiadne bezpečnostné údaje o jednorazovom podaní viac než 200 mg železa pacientom s chronickým ochorením obličiek, závislým na hemodialýze.

Infekcia

Parenterálne podávanie železa sa musí používať obozretne v prípade akútnej alebo chronickej infekcie, astmy, ekzému alebo atopických alergií. U pacientov s pretrvávajúcou bakteriémiou sa odporúča liečbu liekom Ferric carboxymaltose Teva zastaviť. U pacientov s chronickou infekciou sa preto musí vykonať zhodnotenie pomeru prínosu a rizika, berúc do úvahy supresiu erytropoézy.

Extravazácia

Pri podávaní lieku Ferric carboxymaltose Teva sa má postupovať opatrne, aby sa zabránilo jeho úniku mimo žily. Únik lieku Ferric carboxymaltose Teva mimo žily v mieste podania môže viesť k podráždeniu kože a potenciálne dlhodobému hnedému sfarbeniu miesta podania. V prípade úniku mimo žily musí byť podávanie lieku Ferric carboxymaltose Teva okamžite zastavené.

Pomocné látky

Tento liek obsahuje 4,23 mg sodíka na mililiter neriedenej disperzie.

Injekčná liekovka s 2 ml disperzie: Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľne množstvo sodíka.

Injekčná liekovka s 10 ml disperzie: Tento liek obsahuje maximálne 46 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 2,3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Injekčná liekovka s 20 ml disperzie: Tento liek obsahuje maximálne 92 mg sodíka v injekčnej liekovke, čo zodpovedá 4,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Absorpcia perorálne podávaného železa je znížená, ak sa podáva súčasne s parenterálnymi prípravkami železa. Ak je perorálne podávanie železa potrebné, nemá sa začať skôr ako 5 dní po poslednom podaní lieku Ferric carboxymaltose Teva.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

V súvislosti s použitím železitej soli karboxymaltózy u tehotných žien sú k dispozícii len obmedzené údaje (pozri časť 5.1). Pre podanie v tehotenstve sa vyžaduje dôkladné vyhodnotenie pomeru rizika a prínosu a Ferric carboxymaltose Teva by mal byť použitý počas tehotenstva, len ak je to naozaj nevyhnutné.

Nedostatok železa, ktorý sa objaví počas prvého trimestra tehotenstva môže byť v mnohých prípadoch liečený perorálnym železom. Liečba liekom Ferric carboxymaltose Teva sa má obmedziť na druhý a tretí trimester, avšak len v prípade, že prínosy takejto liečby prevážia nad potenciálnymi rizikami pre matku a plod.

Po podaní parenterálneho železa sa môže objaviť fetálna bradykardia. Je väčšinou prechodná a je následkom hypersenzitívnej reakcie matky. Počas intravenózneho podávania parenterálneho železa tehotným ženám sa má ešte nenarodené dieťa dôkladne sledovať.

Údaje získané zo štúdií na zvieratách naznačujú, že železo pochádzajúce zo železitej soli karboxymaltózy môže preniknúť cez placentárnu bariéru a že jeho použitie počas gravidity môže ovplyvniť vývoj kostry plodu (pozri časť 5.3).

Dojčenie

Klinické štúdie ukázali, že prestup železa zo železitej soli karboxymaltózy do ľudského materského mlieka je zanedbateľný ($\leq 1\%$). Podľa obmedzených údajov získaných sledovaním dojčiacich žien je nepravdepodobné, že Ferric carboxymaltose Teva predstavuje riziko pre dojčené dieťa.

Fertilita

Nie sú k dispozícii klinické údaje týkajúce sa vplyvu železitej soli karboxymaltózy na ľudskú plodnosť. Plodnosť nebola ovplyvnená po liečbe železitou soľou karboxymaltózy v štúdiách na zvieratách (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Je nepravdepodobné, že Ferric carboxymaltose Teva zhoršuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

V tabuľke 4 sú uvedené nežiaduce reakcie na liek (ADR) hlásené počas klinických štúdií, v ktorých viac ako 9 000 účastníkov klinického skúšania (vrátane > 100 detí a dospelých vo veku 1 až 17 rokov) dostávalo železitú soľ karboxymaltózy, a tiež nežiaduce reakcie na liek hlásené na základe skúseností po uvedení lieku na trh (ďalšie informácie sú uvedené v poznámkach pod čiarou pod tabuľkou).

K najčastejšie hláseným nežiaducim reakciám na liek patrí nevoľnosť (u 3,2 % účastníkov klinického skúšania), za ňou nasledujú reakcie v mieste podania injekcie alebo infúzie, hypofosfatémia, bolesť hlavy, návaly tepla, závrat a hypertenzia. Medzi reakcie v mieste vpichu podania injekcie alebo infúzie patrí viacero nežiaducich reakcií na liek, ktoré boli individuálne hlásené s frekvenciou menej časté alebo zriedkavé. Najzávažnejšie nežiaduce reakcie na liek sú anafylaktoidné/anafylaktické reakcie (zriedkavé), boli hlásené reakcie so smrteľnými následkami. Ďalšie informácie pozri v časti 4.4.

Tabuľka 4: Nežiaduce reakcie na liek pozorované počas klinických skúšaní a sledovania po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov	Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)	Zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)	Neznáme⁽¹⁾
Poruchy imunitného systému		hypersenzitivita	anafylaktické reakcie	
Poruchy metabolizmu a výživy	hypofosfatémia			
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, závraty	dysgeúzia, parestézia		strata vedomia ⁽¹⁾
Psychické poruchy			úzkosť ⁽²⁾	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		tachykardia		Kounisov syndróm ⁽¹⁾
Poruchy ciev	návaly tepla, hypertenzia	hypotenzia	presynkopa ⁽²⁾ , flebitída, synkopa ⁽²⁾	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		dyspnoe	bronchospazmus ⁽²⁾	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nauzea	bolesť brucha, vracanie, zápcha, hnačka, dyspepsia	flatulencia	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		vyrážka ⁽³⁾ , svrbenie, urtikária, erytém,	angioedém ⁽²⁾ , vzdialená zmena sfarbenia kože ⁽²⁾ , bledosť ⁽²⁾ ,	edém tváre ⁽¹⁾
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		Artralgia, myalgia, bolesť končatín, bolesť chrbta, svalové spazmy		hypofosfatemická osteomalácia ⁽¹⁾
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	reakcie v mieste podania injekcie/infúzie ⁽⁴⁾	pyrexia, únava, zimnica, bolesť na hrudi, periférny edém, malátnosť	ochorenie podobné chrípke (ktorého nástup môže trvať od niekoľkých hodín až po niekoľko dní) ⁽²⁾	

Laboratórne a funkčné vyšetrenia		zvýšená hladina alanínaminotransferázy, zvýšená hodnota aspartátaminotransferázy, zvýšená hodnota gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi		
---	--	--	--	--

1 ADR bol hlásený výhradne v rámci sledovania po uvedení lieku na trh, odhadovaná frekvencia: zriedkavý.

2 ADR hlásené po uvedení lieku na trh, ktoré sa pozorujú tiež v klinických podmienkach.

3 Patria sem prednostne tieto termíny: vyrážka (samostatná nežiaduca reakcia na liek určená ako menej častá) a vyrážka erytematózna, generalizovaná, makulárna, makulopapulárna, pruritická (všetky tieto nežiaduce reakcie na liek určené ako zriedkavé).

4 Patria sem prednostne, ale nie výhradne, tieto termíny: bolesť v mieste podania injekcie alebo infúzie, hematóm, zmena sfarbenia, extravazácia, podráždenie, reakcia v mieste podania injekcie alebo infúzie (všetky tieto nežiaduce reakcie na liek určené ako menej časté) a parestézia (samostatná nežiaduca reakcia na liek určená ako zriedkavá).

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil u detí a dospievajúcich vo veku 1 až 17 rokov je porovnateľný s bezpečnostným profilom u dospelých. 110 pediatrických pacientov dostávalo liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy v 7 klinických štúdiách. Neboli hlásené žiadne závažné nežiaduce reakcie na liek.

Hlásenými nezávažnými nežiaducimi reakciami na liek boli hypofosfatémia (n = 5), urtikária (n = 5), reakcie v mieste podania injekcie/infúzie (n = 4), bolesť brucha (n = 2), návaly tepla (n = 2), bolesť hlavy (n = 2), pyrexia (n = 2), zvýšené hladiny pečeňových enzýmov (n = 2) a vyrážka (n = 2).

Zápcha, gastritída, hypertenzia, svrbenie a smäd boli hlásené len raz.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Podávanie lieku Ferric carboxymaltose Teva v množstvách prevyšujúcich množstvo potrebné na úpravu nedostatku železa v čase podávania môže viesť k akumulácii železa v zásobných miestach a prípadne k hemosideróze. K rozpoznaniu akumulácie železa môže prispieť monitorovanie parametrov železa, ako je saturácia feritínu a transferínu v sére (TSAT). Ak dôjde k akumulácii železa, liečte podľa štandardnej lekárskej praxe, napr. zvážte použitie chelátora železa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemiká, parenterálne lieky s trojmocným železom (železo).

ATC kód: B03AC.

Ferric carboxymaltose Teva injekčná/infúzna disperzia je koloidný roztok komplexu železa, železitej soli karboxymaltózy.

Tento komplex je vytvorený tak, že kontrolovaným spôsobom dodáva telu využiteľné železo pre transport železa a zásobné proteíny (transferín, respektíve feritín).

Využitie železa ^{59}Fe z lieku obsahujúceho železitú soľ karboxymaltózy označeného rádioaktívnou látkou v červených krvinkách bolo 91 % až 99 % u účastníkov klinického skúšania s deficienciou železa a 61 % až 84 % u účastníkov klinického skúšania s renálnou anémiou 24 dní po podaní dávky.

Liečba železitou soľou karboxymaltózy vedie k zvýšeniu počtu retikulocytov, sérových hladín feritínu a hodnoty TSAT na hladiny v normálnych rozsahoch.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť železitej soli karboxymaltózy sa skúmali v rôznych terapeutických oblastiach vyžadujúcich intravenózne železo na korekciu deficiencie železa. Hlavné štúdie sú podrobnejšie opísané ďalej.

Kardiológia

Chronické zlyhanie srdca

CONFIRM-HF bola dvojito zaslepená randomizovaná 2-ramenná štúdia porovnávajúca liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (150 pacientov) vs. placebo (151 pacientov) u účastníkov klinického skúšania s chronickým srdcovým zlyhaním a nedostatkom železa po dobu liečby 52 týždňov. 1. deň a 6. týždeň (korekčná fáza) účastníci klinického skúšania dostávali buď liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy podľa zjednodušenej dávkovacej schémy stanovenej s východiskovým hemoglobínom a telesnou hmotnosťou pri skríningu (pozri časť 4.2), placebo, alebo nedostali žiadnu dávku. V 12., 24. a 36. týždni (udržiavacia fáza) účastníci klinického skúšania dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (500 mg železa), alebo placebo, ak bol sérový feritín < 100 ng/ml alebo 100 až 300 ng/ml so saturáciou transferínu < 20 %. Prínos liečby a účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy oproti placebo bol demonštrovaný primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti – zmenou v 6 minútovom teste chôdze (6MWT) z východiskovej hodnoty na hodnotu v 24. týždni (33 ± 11 metrov, $p = 0,002$). Tento účinok pretrvával v priebehu celej štúdie až do 52. týždňa (36 ± 11 metrov, $p < 0,001$).

Štúdia EFFECT-HF bola dvojito zaslepená randomizovaná 2-vetvová štúdia porovnávajúca liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (86 pacientov) a placebo (86 pacientov) u účastníkov klinického skúšania s chronickým srdcovým zlyhaním (CHF) a nedostatkom železa po dobu liečby 24 týždňov. 1. deň a 6. týždeň (korekčná fáza) účastníci klinického skúšania dostávali buď liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy podľa zjednodušenej dávkovacej mriežky stanovenej s východiskovým hemoglobínom a telesnou hmotnosťou pri skríningu (pozri časť 4.2), alebo štandardnú liečbu. V 12. týždni (udržiavacia fáza) dostávali účastníci klinického skúšania liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (500 mg železa) alebo štandardnú liečbu, ak bola hodnota sérového feritínu < 100 ng/ml alebo v rozsahu od 100 do 300 ng/ml a hodnota TSAT < 20 %. Liečebná výhoda lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy oproti štandardnej liečbe sa preukázala v prvotnom výstupe hodnotenia účinnosti, v zmene výsledku maximálnej hodnoty VO_2 upravenej podľa váhy z východiskovej hodnoty na hodnotu v 24. týždni (stredný rozdiel LS $1,04 \pm 0,44$, $p = 0,02$).

Nefrológia

Chronické ochorenie obličiek závislé od hemodialýzy

Štúdia VIT-IV-CL-015 bola otvorená randomizovaná štúdia s paralelnou skupinou porovnávajúca liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy ($n=97$) so železom-sacharózou ($n=86$) u účastníkov klinického skúšania s anémiou zapríčinenou deficienciou železa podstupujúcich hemodialýzu. Účastníci klinického skúšania dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy alebo železosacharózu 2 – 3-krát týždenne v jednotlivých dávkach 200 mg železa priamo do dialyzéra, kým sa nedosiahla individuálne vypočítaná kumulatívna dávka železa (priemerná kumulatívna dávka železa

v lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy: 1 700 mg). Primárnym parametrom účinnosti bolo percento účastníkov klinického skúšania, ktorí dosiahli zvýšenie hladiny Hb o $\geq 1,0$ g/dl po 4 týždňoch oproti začiatku. Štyri týždne po východiskovom bode reagovalo na liečbu liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy 44,1 % pacientov (t. j. zvýšenie hladiny Hb o $\geq 1,0$ g/dl) v porovnaní s 35,3 % pacientov užívajúcich železo-sacharózu ($p=0,2254$).

Chronické ochorenie obličiek nezávislé od hemodialýzy

Štúdia 1VIT04004 bola otvorená randomizovaná štúdia s aktívnou kontrolou hodnotiaca bezpečnosť a účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy ($n=147$) v porovnaní s perorálnym železom ($n=103$). Účastníci klinického skúšania v skupine, ktorá dostávala liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, dostali 1 000 mg železa na začiatku a 500 mg železa na 14. a 28. deň, ak bola počas príslušnej kontroly hodnota TSAT < 30 % a sérová hladina feritínu < 500 ng/ml. Účastníci klinického skúšania v skupine užívajúcej perorálne železo dostávali 65 mg železa TID vo forme síranu železnatého od začiatku do 56. dňa. Účastníci klinického skúšania boli sledovaní až do 56. dňa. Primárnym parametrom účinnosti bolo percento účastníkov klinického skúšania, ktorí dosiahli zvýšenie hladiny Hb o $\geq 1,0$ g/dl od začiatku do konca štúdie alebo do času intervencie. Túto hladinu dosiahlo 60,54 % účastníkov klinického skúšania, ktorí dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, v porovnaní s 34,7 % účastníkov klinického skúšania v skupine užívajúcej perorálne železo ($p<0,001$). Priemerná zmena hemoglobínu do 56. dňa/konca štúdie bola 1,0 g/dl v skupine, ktorá dostávala liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, a 0,7 g/dl v skupine užívajúcej perorálne železo ($p=0,034$, 95 % IS: 0,0; 0,7).

Gastroenterológia

Zápalové ochorenie čriev

Štúdia VIT-IV-CL-008 bola randomizovaná otvorená štúdia, ktorá porovnávala účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s účinnosťou perorálneho síranu železnatého pri zmiernení anémie zapríčinenej deficienciou železa u účastníkov klinického skúšania so zápalovým ochorením čriev (IBD). Účastníci klinického skúšania dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy ($n=111$) v jednotlivých dávkach do 1 000 mg železa raz týždenne, kým sa nedosiahla individuálne vypočítaná dávka železa (podľa Ganzoniho vzorca) (priemerná kumulatívna dávka železa: 1 490 mg) alebo 100 mg železa BID vo forme síranu železnatého ($n=49$) počas 12 týždňov. Účastníci klinického skúšania, ktorí dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, preukázali priemerné zvýšenie hladiny Hb od začiatku do 12. týždňa o 3,83 g/dl, čo bolo porovnateľné s liečbou síranom železnatým trvajúcou 12 týždňov v dávkovaní dvakrát denne (3,75 g/dl, $p=0,8016$).

Štúdia FER-IBD-07-COR bola randomizovaná otvorená štúdia porovnávajúca účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s účinnosťou železo-sacharózy u účastníkov klinického skúšania s remitujúcim alebo miernym ochorením IBD. Účastníci klinického skúšania, ktorí dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy, dostávali dávky podľa zjednodušenej dávkovacej schémy s použitím hladiny Hb na začiatku a telesnej hmotnosti (pozri časť 4.2) v jednotlivých dávkach do 1 000 mg železa, zatiaľ čo účastníci klinického skúšania užívajúci železo-sacharózu dostávali dávky podľa individuálne vypočítaných dávok železa pomocou Ganzoniho vzorca v dávkach 200 mg železa, kým sa nedosiahla kumulatívna dávka železa. Účastníci klinického skúšania boli sledovaní 12 týždňov. 65,8 % účastníkov klinického skúšania, ktorí dostávali liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy ($n=240$; priemerná kumulatívna dávka železa: 1 414 mg), v porovnaní s 53,6 % účastníkov klinického skúšania užívajúcich železo-sacharózu ($n=235$; priemerná kumulatívna dávka 1 207 mg; $p=0,004$), odpovedalo v 12. týždni (odpoveď definovaná ako zvýšenie hladiny Hb ≥ 2 g/dl). 83,8 % účastníkov klinického skúšania liečených liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy v porovnaní so 75,9 % účastníkov klinického skúšania liečených železom-sacharózou dosiahlo zvýšenie hladiny Hb ≥ 2 g/dl alebo mali hladinu Hb v 12. týždni v normálnom rozsahu ($p=0,019$).

Zdravie žien

Po pôrode

Štúdia VIT-IV-CL-009 bola randomizovaná otvorená štúdia na preukázanie podobnej účinnosti porovnávajúca účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n=227) s účinnosťou síranu železnatého (n=117) u žien trpiacich anémiou po pôrode. Účastníčky klinického skúšania dostávali liek s obsahom železitej karboxymaltózy buď v jednotlivých dávkach až 1 000 mg železa, kým sa nedosiahla individuálne vypočítaná kumulatívna dávka železa (podľa Ganzoniho vzorca), alebo 100 mg železa vo forme perorálneho síranu železnatého BID počas 12 týždňov. Priemerná zmena hladiny Hb od začiatku do 12. týždňa bola 3,37 g/dl v skupine, ktorá dostávala liek s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n=179; priemerná kumulatívna dávka železa: 1 347 mg) v porovnaní s 3,29 g/dl v skupine užívajúcej síran železnatý (n=89), čo dokazuje podobnú účinnosť oboch typov liečby.

Gravidita

Intravenózne lieky s obsahom železa sa nemajú používať počas gravidity, pokiaľ to nie je výslovne nevyhnutné. Liečba liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy má byť obmedzená na druhý a tretí trimester, ak prínosy takejto liečby prevažujú nad potenciálnymi rizikami pre matku aj plod, ako je uvedené v časti 4.6.

V štúdiu FER-ASAP-200901, ktorá bola otvorenou randomizovanou štúdiou porovnávajúcou účinnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy (n = 121) s účinnosťou perorálneho síranu železnatého (n = 115) u tehotných žien v druhom a treťom trimestri s anémiou zapríčinenou deficitom železa po dobu liečby 12 týždňov, nájdeme len obmedzené údaje o bezpečnosti u tehotných žien. Výskyt liečbou vyvolaných nežiaducich udalostí na liek bol podobný u oboch skupín liečených buď liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy, alebo perorálnym podávaním železa (11,4 % v skupine liečenej liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy, 15,3 % v skupine liečenej perorálnym železom). Najčastejšie hlásené nežiaduce udalosti vyvolané liečbou boli nevoľnosť, bolesti v hornej časti brucha a bolesť hlavy. Apgar skóre novorodencov a tiež ich parametre železa boli u oboch liečebných skupín podobné.

Pediatrická populácia

Dospievajúci vo veku 14 rokov alebo starší boli zahrnutí do 4 štúdií vykonávaných u dospelých. Ďalej sa vykonali pediatrické štúdie u detí a dospievajúcich s anémiou zapríčinenou deficitom železa vo veku 1 až 17 rokov. Najčastejšími etiológiami anémie zapríčinenou deficitom železa boli gastrointestinálne ochorenia (napr. zápalové ochorenie čriev, gastritída spôsobená baktériou *Helicobacter pylori*, celiacké ochorenie) a silné uterinné krvácanie.

V prospektívnej farmakokinetickej/farmakodynamickej štúdiu vo fáze 2 (1VIT13036) bolo 35 detí s mediánom veku 9,8 roka (rozsah: 1,5 – 17,5 roka) liečených v 2 po sebe nasledujúcich kohortách dávkou jednotlivými dávkami lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy 7,5 mg železa/kg telesnej hmotnosti (n = 16) alebo lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti (n = 19), pričom bola maximálna dávka železa 750 mg. Hb, feritín a TSAT sa zvyšovali v závislosti od dávky. V 35. deň po podaní injekcie bol priemerný (SD) nárast Hb 1,9 (1,38) g/dl pri lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy 7,5 mg železa/kg a 2,8 (1,15) g/dl pri lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy 15 mg železa/kg. Pozri tiež časť 4.8.

V prospektívnej, otvorenej štúdiu s paralelnými skupinami vo fáze 3 (1VIT17044) sa účinnosť a bezpečnosť lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy porovnávali s perorálnou liečbou železom. 40 detí s mediánom veku 14,5 roka (rozsah: 1 až 17 rokov) bolo liečených 2 dávkami lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti v 7-dňovom intervale (maximálna jednotlivá dávka 750 mg) a 39 detí s mediánom veku 14,0 roka (rozsah: 1 až 17 rokov) perorálnym síranom železitým po dobu 28 dní. Podobné zvýšenie Hb sa pozorovalo po liečbe liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy aj po liečbe perorálnym síranom železa. Zvýšenie Hb od začiatku do 35. dňa (priemer najmenších štvorcov [95 % IS]) bol 2,22 [1,69, 2,75] g/dl po podaní lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy a 1,92 [1,43, 2,41] g/dl po podaní perorálneho síranu železa. Celkovo dosiahlo zvýšenie Hb > 1 g/dl pri EOS v skupine intravenózne podávaného železa 87,5 % pacientov.

Zvýšenie feritínu a TSAT, ktoré sa používa ako meradlo doplnenia zásob železa, bolo vyššie po liečbe liekom s obsahom železitej soli karboxymaltózy ako pri perorálnej liečbe síranom železa, pričom došlo k zvýšeniu feritínu od začiatku do 35. dňa (priemer najmenších štvorcov [95 % IS]) o 132,1 [105,44, 158,76] ng/ml po podaní lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy a 11,0 [-15,62, 37,65] ng/ml po podaní perorálneho síranu železa. Zodpovedajúce zvýšenie TSAT bolo o 24,3 [19,19, 29,41] %, resp. 8,7 [3,70, 13,63] %. Pozri tiež časť 4.8.

Monitorovanie hladiny feritínu po substitučnej terapii

K dispozícii sú iba obmedzené údaje zo štúdie VIT-IV-CL-008, ktoré dokazujú, že hladina feritínu sa rýchlo znižuje 2 – 4 týždne po substitučnej terapii a potom klesá pomalšie. Priemerná hladina feritínu neklesla na úroveň, pri ktorej by sa uvažovalo o opätovnej liečbe počas 12- týždňového obdobia kontrolného sledovania v rámci štúdie. Dostupné údaje tak jasne neuvádzajú optimálny čas na opätovné testovanie hladiny feritínu, hoci vyhodnocovanie hladiny feritínu skôr ako 4 týždne po substitučnej terapii sa javí ako predčasné. Preto sa odporúča, aby ďalšie opätovné vyhodnotenie hladiny feritínu vykonal lekár na základe individuálneho stavu pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

Pozitronová emisná tomografia preukázala, že ^{59}Fe a ^{52}Fe z lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy sa z krvi rýchlo eliminovali prechodom do kostnej drene a uložili sa v pečeni a slezine.

Po podaní jednotlivej dávky lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s obsahom železa 100 až 1 000 mg účastníkom klinického skúšania s nedostatkom železa sa maximálne hladiny železa od 37 $\mu\text{g/ml}$ do 333 $\mu\text{g/ml}$ dosiahli po 15 minútach až 1,21 hodiny. Objem centrálného kompartmentu dobre zodpovedá objemu plazmy (približne 3 litre).

Eliminácia

Železo podané injekčne alebo infúziou bolo rýchlo vylúčené z plazmy, terminálny polčas sa pohyboval od 7 do 12 hodín, stredný pobytový čas (mean residence time, MRT) od 11 do 18 hodín. Eliminácia železa obličkami bola zanedbateľná.

Pediatrická populácia

Farmakokinetické vlastnosti lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy v dávke 15 mg železa/kg boli podobné ako u dospelých s deficitom železa. Hladina železa v sére sa po podaní jednotlivej dávky 7,5 mg železa/kg alebo 15 mg železa/kg zvyšovala priamo úmerne k dávke. Po podaní jednotlivej dávky lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy 15 mg železa/kg telesnej hmotnosti (maximálne 750 mg) boli priemerné maximálne celkové hodnoty železa v sére 310 $\mu\text{g/ml}$ namerané po 1,12 hodine. Terminálny polčas bol 9,8 hodiny a distribučný objem odhadnutý na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol 0,42 až 3,14 l. Na základe modelových simulácií mali pediatrickí účastníci tendenciu k nižšej systémovej expozícii (nižšia $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$) oproti dospelým (medián podľa vekovej skupiny: 3 340 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (1 až 2 roky), 4 110 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (3 až 12 rokov), 4 740 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (13 až 17 rokov), 8 864 $\mu\text{g} \times \text{h/ml}$ (dospelí)).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí. Predklinické skúšania naznačujú, že železo uvoľnené z lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy prestupuje cez placentárnu bariéru a vylučuje sa v materskom mlieku v obmedzených, kontrolovaných množstvách.

V štúdiách reprodukčnej toxicity s použitím králikov, ktorí mali dostatočnú hladinu železa, súviselo podávanie lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s menšími skeletálnymi anomáliami plodu. V štúdiách fertility na potkanoch nebol žiadny účinok na fertilitu samcov ani samičiek. Dlhodobé

štúdie so zvieratami za účelom hodnotenia karcinogénneho potenciálu lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy sa neuskutočnili. Neboli zistené žiadne dôkazy o alergickom alebo imunotoxickom potenciáli lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy. Kontrolovaný *in-vivo* test nedokázal krížovú reaktivitu lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy s protilátkami proti dextranu. Lokálne podráždenie alebo intolerancia neboli po intravenóznom podaní lieku s obsahom železitej soli karboxymaltózy pozorované.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Hydroxid sodný (na úpravu pH)
Kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
Voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Kompatibilita s nádobami z materiálu iného ako polyetylén a sklo nie je známa.

6.3 Čas použiteľnosti

Čas použiteľnosti lieku v balení určenom na predaj:
2 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení balenia:
Z mikrobiologického hľadiska, pokiaľ spôsob otvárania nevyklučuje riziko mikrobiálnej kontaminácie, liek sa má použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania zodpovedá používateľ.

Čas použiteľnosti po zriedení sterilným 0,9 % m/V roztokom chloridu sodného:
Chemická a fyzikálna stabilita počas používania bola preukázaná počas 24 hodín pri teplote 15 - 25 °C.
Z mikrobiologického hľadiska sa musí liek použiť ihneď. Ak sa nepoužije ihneď, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ a normálne nemá trvať dlhšie ako 24 hodín pri teplote 15 až 25 °C, pokiaľ riedenie neprebehlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmienok.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Podmienky na uchovávanie po riedení alebo prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ferric carboxymaltose Teva sa dodáva ako:
- 2 ml disperzia obsahujúca 100 mg železa. Sklenená injekčná liekovka (Typ I) so zátkou (brómbutylová guma) a hliníkovým uzáverom so zeleným plastovým krytom. Dostupné vo veľkostiach balenia s obsahom 1, 2 a 5 injekčných liekoviek.

- 10 ml disperzia obsahujúca 500 mg železa. Sklenená injekčná liekovka (Typ I) so zátkou (brómbutylová guma) a hliníkovým uzáverom so zeleným plastovým krytom. Dostupné vo veľkostiach balenia s obsahom 1, 2 a 5 injekčných liekoviek.
- 20 ml disperzia obsahujúca 1 000 mg železa. Sklenená injekčná liekovka (Typ I) so zátkou (brómbutylová guma) a hliníkovým uzáverom so zeleným plastovým krytom. Dostupné vo veľkostiach balenia s obsahom 1 injekčnej liekovky.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred použitím vizuálne skontrolujte injekčné liekovky, či v nich nie je prítomný sediment alebo či nie sú poškodené. Použite iba injekčné liekovky s homogénnou disperziou, bez sedimentu.

Každá injekčná liekovka lieku Ferric carboxymaltose Teva je určená len na jedno použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.

Ferric carboxymaltose Teva sa musí zmiešať len so sterilným 0,9 % m/V roztokom chloridu sodného. Žiadne iné intravenózne zried'ovacie roztoky a lieky sa nesmú použiť, keďže tu existuje možnosť tvorby zrazenín a/alebo interakcií. Pokyny týkajúce sa riedenia nájdete v časti 4.2.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Teva B.V.,
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem,
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

12/0036/25-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2025