

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Xabogard 50 mg/ml disperzija za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml disperzije sadrži 50 mg željeza (u obliku željezove karboksimaltoze).

Svaka bočica s 2 ml sadrži 100 mg željeza (u obliku željezove karboksimaltoze).

Svaka bočica s 10 ml sadrži 500 mg željeza (u obliku željezove karboksimaltoze).

Svaka bočica s 20 ml sadrži 1000 mg željeza (u obliku željezove karboksimaltoze).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml disperzije sadrži do 5,9 mg (0,26 mmol) natrija, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Disperzija za injekciju/infuziju.

Tamno smeđa, neprozirna, vodena otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Xabogard je indiciran u bolesnika s nedostatkom željeza (vidjeti dio 5.1) kada:

- oralni pripravci željeza nisu učinkoviti
- oralne pripravke željeza nije moguće primijeniti
- postoji klinička potreba za brzim davanjem željeza.

Dijagnoza nedostatka željeza mora se temeljiti na laboratorijskim pretragama.

4.2 Doziranje i način primjene

Bolesnike je potrebno pažljivo nadzirati radi znakova i simptoma reakcija preosjetljivosti tijekom i nakon svake primjene lijeka Xabogard.

Xabogard se smije davati bolesnicima samo onda kada je odmah dostupno osoblje izučeno za procjenu i zbrinjavanje anafilaktičkih reakcija, u okruženju u kojem se nalazi kompletna oprema za reanimaciju. Bolesnika se mora pratiti radi nuspojava najmanje 30 minuta nakon svake primjene lijeka Xabogard (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Doziranje lijeka Xabogard obuhvaća sljedeće korake: [1] određivanje individualne potrebe za željezom, [2] izračun i primjena doze(a) željeza i [3] kontrole nakon popunjavanja zaliha željeza. Ti su koraci u glavnim crtama opisani u nastavku:

1. korak: određivanje potrebe za željezom

Individualna potreba za željezom radi popunjavanja zaliha primjenom lijeka Xabogard određuje se na temelju tjelesne težine bolesnika i razine hemoglobina (Hb). Za određivanje ukupne potrebe za željezom, vidjeti tablicu 1. Za zadovoljenje ukupne potrebe za željezom mogu biti potrebne 2 doze, pogledajte korak 2 za maksimalne pojedinačne doze željeza

Tablica 1: Određivanje ukupne potrebe za željezom

Hb		Tjelesna težina bolesnika		
g/dl	mmol/l	ispod 35 kg	35 kg do <70 kg	70 kg i više
<10	<6,2	30 mg/kg tjelesne težine	1500 mg	2000 mg
10 do <14	6,2 do <8,7	15 mg/kg tjelesne težine	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg tjelesne težine	500 mg	500 mg

2. korak: izračun i primjena maksimalne(ih) individualne(ih) doze(a) željeza

Na temelju gore utvrđene ukupne potrebe za željezom treba se primijeniti odgovarajuća(e) dozu(e) lijeka Xabogard uzimajući u obzir sljedeće:

Odrasli i adolescenti od 14 i više godina

Jedna primjena lijeka Xabogard ne smije premašiti:

- 15 mg željeza po kg tjelesne težine (za primjenu intravenskom injekcijom) ili 20 mg željeza po kg tjelesne težine (za primjenu intravenskom infuzijom)
- 1000 mg željeza (20 ml lijeka Xabogard)

Maksimalna preporučena kumulativna doza lijeka Xabogard je 1000 mg željeza (20 ml lijeka Xabogard) na tjedan. Ako je ukupna potreba za željezom veća, dodatna doza mora se primijeniti najmanje 7 dana nakon prve doze.

Djeca i adolescenti od 1 do 13 godina

Jedna primjena lijeka Xabogard ne smije premašiti:

- 15 mg željeza/ kg tjelesne mase
- 750 mg željeza (15 ml lijeka Xabogard)

Maksimalna preporučena kumulativna doza lijeka Xabogard je 750 mg željeza (15 ml lijeka Xabogard) tjedno. Ako je ukupna potreba za željezom veća, dodatna doza mora se primijeniti najmanje 7 dana nakon prve doze.

3. korak: kontrole nakon popunjavanja zaliha željeza

Kontrolu treba izvršiti kliničar na temelju stanja pojedinačnog bolesnika. Prije kontrole razine Hb-a treba proteći najmanje 4 tjedna od zadnje primjene lijeka Xabogard kako bi se omogućilo da prođe dovoljno vremena za eritropoezu i iskorištavanje željeza. U slučaju da je bolesniku potrebno dodatno popunjavanje zaliha željeza, potrebu za željezom treba ponovo izračunati (pogledajte Korak 1)

Djeca ispod 1 godine života

Učinkovitost i sigurnost lijeka Xabogard nije ispitana u djece mlađe od 1 godine. Xabogard se stoga ne preporuča za primjenu na djeci u toj dobnoj skupini.

Bolesnici s kroničnom bolešću bubrega koji ovise o hemodijalizi

U odraslih i adolescenata s 14 i više godina pojedinačna maksimalna dnevna doza od 200 mg željeza ne smije se premašiti u bolesnika s kroničnom bolešću bubrega koji ovise o hemodijalizi (vidjeti i dio 4.4).

U djece u dobi od 1 do 13 godina s kroničnom bolešću bubrega koja zahtijeva hemodijalizu, učinkovitosti sigurnost lijeka Xabogard nije ispitana. Stoga se Xabogard ne preporučuje za primjenu u djece u dobi od 1 do 13 godina s kroničnom bolešću bubrega koja zahtijeva hemodijalizu.

Način primjene

Xabogard se smije primjenjivati samo intravenski:

- injekcijom ili
- infuzijom ili
- tijekom hemodijalize, u nerazrijeđenom obliku, izravno u vensku liniju dijalizatora.

Xabogard se ne smije primjenjivati supkutano ili intramuskularno.

Intravenska injekcija

Xabogard se može primjenjivati intravenskom injekcijom kao nerazrijeđena disperzija. U odraslih i adolescenata s 14 i više godina, maksimalna pojedinačna doza je 15 mg željeza po kg tjelesne težine, ali ne smije biti veća od 1000 mg željeza. U djece od 1 do 13 godina, maksimalna pojedinačna doza je 15 mg željeza/ kg tjelesne težine, ali ne smije biti veća od 750 mg željeza. Brzine primjene prikazane su u Tablici 2:

Tablica 2: Brzine primjene za intravensku injekciju lijeka Xabogard

Potreban volumen lijeka Xabogard	Odgovarajuća doza željeza	Brzina primjene / minimalno vrijeme primjene
2 do 4 ml	100 do 200 mg	Nema propisanog minimalnog vremena
>4 do 10 ml	>200 do 500 mg	100 mg željeza / min
>10 do 20 ml	>500 do 1000 mg	15 minuta

Intravenska infuzija

Xabogard se može primjenjivati intravenskom infuzijom, pri čemu se mora razrijediti. U odraslih i adolescenata s 14 i više godina maksimalna pojedinačna doza je 20 mg željeza po kg tjelesne težine, ali ne smije biti veća od 1000 mg željeza. U djece u dobi od 1 do 13 godina, maksimalna pojedinačna doza je 15 mg željeza/ kg tjelesne težine, ali ne smije biti veća od 750 mg željeza

Za infuziju, Xabogard se smije razrijediti samo sa sterilnom 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida kao što je opisano u Tablici 3. Napomena: radi stabilnosti, Xabogard se ne smije razrjeđivati do koncentracija manjih od 2 mg željeza/ml (ne uključujući volumen disperzije željezove karboksimaltoze). Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

Tablica 3: Plan razrjeđivanja lijeka Xabogard za intravensku infuziju

Potreban volumen lijeka Xabogard	Odgovarajuća doza željeza	Najveća količina sterilne 0,9%-tne otopine natrijeva klorida	Najkraće vrijeme primjene
2 do 4 ml	100 do 200 mg	50 ml	Nema propisanog najkraćeg vremena
>4 do 10 ml	>200 do 500 mg	100 ml	6 minuta
>10 do 20 ml	>500 do 1000 mg	250 ml	15 minuta

4.3 Kontraindikacije

Primjena lijeka Xabogard kontraindicirana je u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar, na Xabogard ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1
- poznata ozbiljna preosjetljivost na druge parenteralne pripravke željeza
- anemija koja nije uzrokovana nedostatkom željeza, npr. druge mikrocitne anemije
- dokazani višak željeza ili poremećaji u iskorištavanju željeza

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Reakcije preosjetljivosti

Parenteralno primijenjeni pripravci željeza mogu uzrokovati reakcije preosjetljivosti, uključujući ozbiljne i anafilaktičke reakcije koje mogu biti potencijalno smrtonosne. Prijavljene su i reakcije preosjetljivosti nakon prethodnih doza parenteralnih kompleksa željeza koje su primijenjene bez pojave događaja. Zabilježene su reakcije preosjetljivosti koje su progredirale u Kounisov sindrom (akutni alergijski spazam koronarne arterije koji može dovesti do infarkta miokarda, vidjeti dio 4.8).

Rizik je povećan za bolesnike s poznatim alergijama, što obuhvaća alergije na lijekove, uključujući bolesnike s anamnezom teške astme, ekcema ili ostalih atopičnih alergija.

Prisutan je i povećan rizik od reakcija preosjetljivosti na parenteralne komplekse željeza u bolesnika s imunološkim ili upalnim stanjima (npr. sistemski eritemski lupus, reumatoidni artritis).

Xabogard se smije davati bolesnicima samo onda kada je odmah dostupno osoblje obučeno za procjenu i zbrinjavanje anafilaktičkih reakcija, u okruženju u kojem se nalazi kompletna oprema za reanimaciju. Svakog bolesnika je potrebno pratiti radi nuspojava najmanje 30 minuta nakon svake primjene lijeka Xabogard. Ako se prilikom primjene pojave reakcije preosjetljivosti ili znakovi nepodnošljivosti lijeka, liječenje se mora odmah prekinuti. Dostupna mora biti oprema za kardiorespiratornu reanimaciju i oprema za tretman akutnih anafilaktičkih reakcija, uključujući i otopinu adrenalina 1:1000 u injekciji. Dodatno liječenje antihistaminicima i/ili kortikosteroidima potrebno je primijeniti prema potrebi.

Hipofosfatemična osteomalacija

Simptomatska hipofosfatemija koja dovodi do osteomalacije i prijeloma koji zahtijevaju kliničku intervenciju, uključujući kirurški zahvat, prijavljena je nakon stavljanja lijeka u promet. Bolesnike treba upozoriti da zatraže medicinsku pomoć ako osjećaju umor koji se pogoršava, uz mijalgiju ili bol u kostima. Razine fosfata u serumu potrebno je pratiti u bolesnika podvrgnutih višekratnoj primjeni visokih doza lijeka ili dugotrajnom liječenju, kao i u onih s postojećim faktorima rizika od hipofosfatemije. U slučaju perzistirajuće hipofosfatemije potrebno je preispitati liječenje željezovom karboksimaltozom.

Oštećenje funkcije jetre ili bubrega

U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, parenteralno željezo smije se primijeniti samo nakon pažljive procjene koristi i rizika. U bolesnika s poremećenom funkcijom jetre, s viškom željeza kao

čimbenikom koji je potiče (posebno Porfirija Cutanea Tarda (PCT)), mora se izbjegavati parenteralna primjena željeza. Preporučuje se pozorno praćenje vrijednosti željeza radi izbjegavanja prekomjernog nakupljanja željeza.

Nema dostupnih podataka o sigurnosti lijeka za bolesnike s kroničnom bolešću bubrega na hemodijalizi koji primaju pojedinačne doze veće od 200 mg željeza.

Infekcija

Parenteralno željezo mora se primjenjivati s oprezom u slučaju akutne ili kronične infekcije, astme, ekcema ili atopičnih alergija. Preporučuje se prekinuti liječenje lijekom Xabogard u bolesnika s aktivnom bakterijemijom. U bolesnika s kroničnom infekcijom potrebno je stoga procijeniti omjer koristi i rizika, uzimajući u obzir supresiju eritropoeze.

Ekstravazacija

Tijekom primjene lijeka Xabogard potreban je oprez kako bi se izbjeglo paravensko istjecanje. Paravensko istjecanje lijeka Xabogard na mjestu primjene može dovesti do iritacije kože i potencijalno dugotrajne smeđe diskoloracije na mjestu primjene. U slučaju paravenskog istjecanja, primjena lijeka Xabogard se mora odmah prekinuti.

Pomoćne tvari

Xabogard sadrži do 5,9 mg (0,26 mmol) natrija po ml nerazrijeđene disperzije.

Bočica s 2 ml disperzije: Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

Bočica s 10 ml disperzije: Ovaj lijek sadrži najviše 59 mg natrija po bočici, što odgovara 2,95% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Bočica s 20 ml disperzije: Ovaj lijek sadrži maksimalno 118 mg natrija po bočici, što odgovara 5,9% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Apsorpcija oralnog oblika željeza je smanjena kada se ono primjenjuje istodobno s parenteralnim oblicima željeza. Ako je potrebna, terapija peroralnim oblikom željeza se stoga ne smije započinjati prije nego što protekne 5 dana nakon zadnje primjene lijeka Xabogard.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su ograničeni podaci o uporabi lijeka Xabogard u trudnica (vidjeti dio 5.1). Prije primjene tijekom trudnoće potrebna je pažljiva procjena koristi i rizika, a Xabogard se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako to nije nužno.

Nedostatak željeza koji se pojavljuje u prvom tromjesečju trudnoće u mnogim se slučajevima može liječiti oralnim željezom. Liječenje lijekom Xabogard mora se ograničiti na drugo i treće tromjesečje ako se procijeni da je korist primjene veća od potencijalnog rizika za majku i fetus.

Kod primjene parenteralnih lijekova sa željezom tijekom trudnoće može se javiti fetalna bradikardija. Ona je obično prolazna i posljedica je reakcije preosjetljivosti majke. Plod je potrebno pažljivo pratiti tijekom intravenske primjene parenteralnih lijekova sa željezom kod trudnica.

Podaci iz ispitivanja na životinjama pokazuju da željezo koje otpušta Xabogard može proći placentalnu barijeru i da njegova primjena tijekom trudnoće može utjecati na razvoj kostiju u fetusa (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Klinička ispitivanja pokazala su da je prelazak željeza iz lijeka Xabogard u majčino mlijeko zanemariv ($\leq 1\%$). Na temelju ograničenih podataka o ženama koje doje, malo je vjerojatno da Xabogard predstavlja rizik za dojeno dijete.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Xabogard na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama primjena lijeka Xabogard nije imala utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije vjerojatno da će Xabogard smanjiti sposobnosti upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Tablica 4 predstavlja nuspojave prijavljene tijekom kliničkih ispitivanja u kojima je >9000 ispitanika (uključujući >100 djece i adolescenata od 1 do 17 godina) primalo željezovu karboksimaltozu, kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (za pojedinosti vidjeti napomene uz tablicu).

Najčešća prijavljivana nuspojava je mučnina (pojavljuje se u 3,2% ispitanika), nakon čega slijede reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije, hipofosfatemija, glavobolja, navale crvenila, omaglica i hipertenzija. Reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije sastoje se od nekoliko nuspojava koje su pojedinačno manje česte ili rijetke.

Najozbiljnije nuspojave su anafilaktičke reakcije (rijetko); prijavljeni su smrtni slučajevi. Dodatne pojedinosti pogledajte u dijelu 4.4.

Tablica 4: Nuspojave na lijek zabilježene tijekom kliničkih ispitivanja i nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)	Učestalost nepoznata ⁽¹⁾
Poremećaji imunološkog sustava		preosjetljivost	anafilaktičke reakcije	
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipofosfatemija			
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, omaglica	parestezija, disgeuzija		gubitak svijesti ⁽¹⁾
Psihijatrijski poremećaji			anksioznost ⁽²⁾	
Srčani poremećaji		tahikardija		Kounisov sindrom ⁽¹⁾
Krvožilni poremećaji	navale crvenila, hipertenzija	hipotenzija	flebitis, sinkopa ⁽²⁾ , presinkopa ⁽²⁾	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja		dispneja	bronhospazam ⁽²⁾	
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, dispepsija, bol u abdomenu, zatvor,	flatulencija	

Klasifikacija organskih sustava	Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)	Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)	Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)	Učestalost nepoznata ⁽¹⁾
		proljev		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		pruritus, urtikarija, eritem, osip ⁽³⁾	angioedem ⁽²⁾ , bljedilo ⁽²⁾ , promjena boje kože na udaljenim mjestima ⁽²⁾	edem lica ⁽¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		mialgija, bol u leđima, artralgijska bol u udovima, mišićni spazmi		hipofosfatemična osteomalacija ⁽¹⁾
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije ⁽⁴⁾	pireksija, umor, bol u prsištu, periferni edem, zimica, opće loše stanje	bolest slična gripu (koja može nastupiti u rasponu od nekoliko sati do nekoliko dana) ⁽²⁾	
Pretrage		povećanje alanin aminotransferaze, povećanje aspartat aminotransferaze, povećanje gama-glutamilttransferaze, povećanje laktat dehidrogenaze u krvi, povećanje alkalne fosfataze		

1 Nuspojave prijavljene isključivo nakon stavljanja lijeka u promet, procijenjena kao rijetka.

2 Nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet koje su također zabilježene u kliničkom okruženju.

3 Uključuje sljedeće pojmove: osip (pojedinačna nuspojava određena je kao manje česta) i eritemski, generalizirani, makularni, makulopapularni, pruritički osip (sve pojedinačne nuspojave određene su kao rijetke).

4 Uključuje, između ostaloga, sljedeće pojmove: bol, hematome, diskoloraciju, ekstravazaciju, iritaciju, reakcije na mjestu primjene injekcije/infuzije (sve pojedinačne nuspojave određene su kao manje česte) i parestezije (pojedinačne nuspojave određene su kao rijetke).

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil za djecu i adolescente u dobi od 1 do 17 godina usporediv je s profilom odraslih.

110 pedijatrijskih bolesnika primilo je Xabogard u 7 kliničkih ispitivanja. Nije prijavljena ni jedna ozbiljna nuspojava. Prijavljene nuspojave koje nisu ozbiljne bile su hipofosfatemija (n = 5), urtikarija (n = 5) reakcije na mjestu injekcije/infuzije (n = 4), bol u abdomenu (n = 2), crvenilo (n = 2), glavobolja (n = 2), pireksija (n = 2), povišenje jetrenih enzima (n = 2) i osip (n = 2). Zatvor stolice, gastritis, hipertenzija, pruritus i žeđ prijavljeni su samo jednom.

Prijavlivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Primjena lijeka Xabogard u količinama većim od potrebnih za ispravljanje nedostatka željeza u trenutku primjene, može uzrokovati nakupljanje željeza na mjestima za pohranu što na kraju može dovesti do hemosideroze. Praćenje parametara željeza, kao što su serumski feritin i zasićenost transferina (TSAT), može pomoći u prepoznavanju nakupljanja željeza. Ako je došlo do nakupljanja željeza, provodi se liječenje u skladu s medicinskim standardima, tj. treba razmotriti primjenu lijekova za keliranje željeza.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: parenteralni pripravci trovalentnog željeza, ATK oznaka: B03AC.

Xabogard disperzija za injekciju/infuziju je koloidna otopina spoja željeza u obliku željezove karboksimaltoze.

Taj je spoj osmišljen tako da na kontrolirani način osigura iskoristivo željezo za bjelančevine koje vrše prijenos željeza i pohranu željeza u tijelu (transferin, odnosno feritin).

Iskorištenost ⁵⁹Fe u crvenim krvnim stanicama iz željezove karboksimaltoze označenog radioaktivnim izotopom nakon 24 dana bila je u rasponu od 91% do 99% u ispitanika s nedostatkom željeza i 61% do 84% u ispitanika s bubrežnom anemijom.

Liječenje lijekom željezova karboksimaltoza rezultira povećanjem broja retikulocita te razina feritina i TSAT-a u serumu unutar normalnih raspona.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost željezove karboksimaltoze ispitivana je u različitim terapijskim područjima u kojima je nužna intravenska primjena željeza radi nadomještanja nedostatka željeza. Glavna ispitivanja detaljnije su opisana u nastavku.

Kardiologija

Kronično zatajanje srca

Ispitivanje CONFIRM-HF bilo je dvostruko slijepo, randomizirano ispitivanje s dvije skupine u kojem se uspoređivalo željezovu karboksimaltozu (n=150) s placebo (n=151) u ispitanika s kroničnim zatajenjem srca i nedostatkom željeza u razdoblju liječenja od 52 tjedna. Prvog dana i u 6. tjednu (faza korekcije) ispitanici su primili željezovu karboksimaltozu prema pojednostavljenom rasporedu doziranja s obzirom na početni Hb i tjelesnu težinu pri probiru (vidjeti dio 4.2), placebo ili nisu primili lijek. U 12., 24. i 36. tjednu (faza održavanja) ispitanici su primili željezovu karboksimaltozu (500 mg željeza) ili placebo ako je feritin u serumu bio <100 ng/ml ili 100–300 ng/ml s vrhuncem zasićenja transferina (TSAT) <20%. Korist od liječenja željezovu karboksimaltozom u usporedbi s placebo demonstrirana je primarnim ishodom djelotvornosti, promjenom u 6minutnom testu hodanja (6MWT) od početka ispitivanja do 24. tjedna (33 ±11 metara, p=0,002). Taj se učinak održao tijekom cijelog ispitivanja do 52. tjedna (36 ±11 metara, p<0,001).

Ispitivanje EFFECT-HF bilo je otvoreno (sa slijepom procjenom krajnjeg ishoda), randomizirano ispitivanje s dvije skupine u kojem se uspoređivala željezova karboksimaltoza (n=86) sa standardnom terapijom (n=86) u ispitanika s kroničnim zatajenjem srca i nedostatkom željeza u razdoblju liječenja od 24 tjedna. Prvog dana i u 6. tjednu (faza korekcije) ispitanici su primili željezovu karboksimaltozu prema pojednostavljenom rasporedu doziranja s obzirom na početni Hb i tjelesnu težinu pri probiru (vidjeti dio 4.2) ili standardnu terapiju. U 12. tjednu (faza održavanja) ispitanici su primili željezovu karboksimaltozu (500 mg željeza) ili standardnu terapiju ako je razina feritina u serumu bila <100 ng/ml ili 100 do 300 ng/ml uz TSAT <20 %. Korist od liječenja željezovom karboksimaltozom u

usporedbi sa standardnom terapijom demonstrirana je primarnim ishodom djelotvornosti, promjenom u vršnom VO₂ od početka ispitivanja do 24. tjedna (prosječni LS 1,04 ±0,44, p=0,02).

Nefrologija

Kronična bolest bubrega ovisna o hemodijalizi

Ispitivanje VIT-IV-CL-015 bilo je otvoreno ispitivanje na randomiziranim usporednim skupinama za usporedbu željezove karboksimaltoze (n=97) sa željezovom saharozom (n=86) u ispitanika s anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza koji su na hemodijalizi. Ispitanici su primali željezovu karboksimaltozu ili željezovu saharozu 2 do 3 puta tjedno u pojedinačnim dozama od 200 mg željeza izravno u dijalizator sve do postizanja pojedinačno izračunate kumulativne doze željeza (srednja kumulativna doza željeza u željezovoj karboksimaltozi: 1700 mg). Primarni ishod djelotvornosti bio je postotak ispitanika koji su postigli povećanje Hb od $\geq 1,0$ g/dl četiri tjedna nakon početka ispitivanja. Četiri tjedna nakon početka ispitivanja 44,1% ispitanika reagiralo je na liječenje željezovom karboksimaltozom (tj. povećanje Hb $\geq 1,0$ g/dl) u usporedbi s 35,3% na željezovoj saharozu (p=0,2254).

Kronična bolest bubrega neovisna o dijalizi

Ispitivanje 1VIT04004 bilo je otvoreno, randomizirano, aktivno kontrolirano ispitivanje za procjenu sigurnosti i djelotvornosti željezove karboksimaltoze (n=147) u usporedbi s oralnim željezom (n=103). Ispitanici u skupini na željezovoj karboksimaltozi primali su 1000 mg željeza na početku ispitivanja i 500 mg željeza 14. i 28. dana, ako je TSAT bio $<30\%$ i serumski feritin <500 ng/ml prilikom svakog posjeta zasebno. Ispitanici u skupini na oralnom željezu primali su 65 mg željeza tri puta dnevno u obliku željezova sulfata od početka ispitivanja do 56. dana. Ispitanici su kontrolno praćeni do 56. dana. Primarni ishod djelotvornosti bio je postotak ispitanika koji su postigli povećanje Hb $\geq 1,0$ g/dl u bilo kojem trenutku između početka ispitivanja i završetka ispitivanja ili do vremena intervencije. To je postiglo 60,54% ispitanika na željezovoj karboksimaltozi u odnosu na 34,7% ispitanika u skupini na oralnom željezu (p $<0,001$). Srednja promjena hemoglobina do 56. dana/završetka ispitivanja bila je 1,0 g/dl u skupini na željezovoj karboksimaltozi i 0,7 g/dl u skupini na oralnom željezu (p=0,034, 95%-tni interval pouzdanosti: 0,0, 0,7).

Gastroenterologija

Upalna bolest crijeva

Ispitivanje VIT-IV-CL-008 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje za usporedbu djelotvornosti željezove karboksimaltoze s oralnim željezovim sulfatom u smanjenju anemije uzrokovane nedostatkom željeza u ispitanika s upalnom bolesti crijeva. Ispitanici su primali ili željezovu karboksimaltozu (n=111) u pojedinačnim dozama do 1000 mg željeza jednom tjedno sve dok nije postignuta pojedinačna izračunata doza željeza (po Ganzonijevoj formuli) (srednja kumulativna doza željeza: 1490 mg) ili 100 mg željeza dva puta dnevno u obliku željezova sulfata (n=49) tijekom 12 tjedana. Ispitanici koji su primali željezovu karboksimaltozu pokazali su srednje povećanje Hb od početnih vrijednosti do 12. tjedna u iznosu od 3,83 g/dl, koje nije bilo inferiorno u usporedbi s 12-tjednom terapijom željezovim sulfatom dva puta dnevno (3,75 g/dl, p=0,8016).

Ispitivanje FER-IBD-07-COR bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje za usporedbu djelotvornosti željezove karboksimaltoze sa željezovom saharozom u ispitanika s remitentnom ili blagom upalnom bolesti crijeva. Ispitanici koji su primali željezovu karboksimaltozu primali su doze u skladu s pojednostavnjenim rasporedom doziranja na temelju Hb-a i tjelesne težine na početku ispitivanja (vidjeti dio 4.2) u pojedinačnim dozama do 1000 mg željeza, pri čemu su ispitanicima koji su primali željezovu saharozu davane doze u skladu s pojedinačno izračunatim dozama željeza primjenom Ganzonijeve formule, a koje su sadržavale 200 mg željeza do postizanja kumulativne doze željeza. Ispitanici su bili praćeni 12 tjedana. 65,8% ispitanika na željezovoj karboksimaltozi (n=240; srednja kumulativna doza željeza: 1414 mg) u usporedbi s 53,6% na željezovoj saharozu (n=235; srednja kumulativna doza 1207 mg; p=0,004) odgovorili su u 12. tjednu (definirano kao povećanje Hb ≥ 2 g/dl). 83,8% ispitanika liječenih željezovom karboksimaltozom u usporedbi s 75,9% ispitanika

liječenih željezovom saharozom postiglo je povećanje Hb ≥ 2 g/dl ili je imalo Hb u normalnim rasponima u 12. tjednu ($p=0,019$).

Zdravlje žena

Nakon porođaja

Ispitivanje VIT-IV-CL-009 bilo je randomizirano, otvoreno ispitivanje neinferiornosti koje je uspoređivalo djelotvornost željezove karboksimaltoze ($n=227$) sa željezovim sulfatom ($n=117$) u žena s poslijeporođajnom anemijom. Ispitanice su primale ili željezovu karboksimaltozu u pojedinačnim dozama do 1000 mg željeza sve do postizanja pojedinačne izračunate kumulativne doze željeza (po Ganzonijevoj formuli) ili 100 mg željeza u obliku oralnog željezovog sulfata dva puta dnevno tijekom 12. tjedana. Ispitanice su praćene 12 tjedana. Srednja promjena Hb-a od početnih vrijednosti do 12. tjedna iznosila je 3,37 g/dl u skupini na željezovoj karboksimaltozi ($n=179$; srednja kumulativna doza željeza: 1347 mg) u usporedbi s 3,29 g/dl u skupini na željezovom sulfatu ($n=89$) pokazujući time neinferiornost između ta dva liječenja.

Trudnoća

Intravenski lijekovi koji sadrže željezo ne smiju se primjenjivati tijekom trudnoće ako to nije nužno. Liječenje željezovom karboksimaltozom mora se ograničiti na drugo i treće tromjesečje ako se procijeni da je korist primjene veća od potencijalnog rizika za majku i fetus, vidjeti dio 4.6. Ograničeni podaci o sigurnosti za trudnice dostupni su iz ispitivanja FER-ASAP-2009-01, randomiziranog, otvorenog ispitivanja s dvije skupine u kojem se uspoređivala željezova karboksimaltoza ($n=121$) s oralnim željezovim sulfatom ($n=115$) u trudnica u drugom i trećem tromjesečju s anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza u razdoblju liječenja od 12 tjedana. Ispitanice su primale željezovu karboksimaltozu u kumulativnim dozama od 1000 mg ili 1500 mg željeza (srednja kumulativna doza: 1029 mg željeza) na temelju Hb i tjelesne težine pri probiru ili 100 mg oralnog željeza dva puta dnevno u razdoblju od 12 tjedana. Incidencija štetnih događaja povezanih s liječenjem bila je slična između žena liječenih željezovom karboksimaltozom i onih liječenih oralnim željezom (11,4 % u skupini na željezovoj karboksimaltozi; 15,3 % u skupini na oralnom željezu). Najčešće prijavljivani štetni događaji povezani s liječenjem bili su mučnina, bol u gornjem dijelu abdomena i glavobolja. Apgar ocjene novorođenčadi kao i parametri željeza u novorođenčadi bili su slični između liječenih skupina.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti s 14 ili više godina sudjelovali su u 4 ispitivanja provedena na odraslim osobama. Osim toga, pedijatrijska ispitivanja provedena su na djeci i adolescentima od 1 do 17 godina s anemijom uzrokovanom nedostatkom željeza. Najčešće etiologije za anemiju uzrokovanu nedostatkom željeza bile su gastrointestinalne bolesti (kao što su upalna bolest crijeva, gastritis uzrokovan bakterijom *Helicobacter pylori*, celijakija) i teško krvarenje iz maternice.

U prospektivnom farmakokinetičkom/farmakodinamičkom ispitivanju faze 2 (1VIT13036) 35 djece medijalne dobi od 9,8 godina (raspon: 1,5 – 17,5 godina) liječeno je u kohortama s 2 uzastopne doze s pojedinačnim dozama lijeka Xabogard 7,5 mg željeza po kg tjelesne težine ($n = 1$) ili 15 mg željeza po kg tjelesne težine ($n = 19$) uz maksimalnu dozu od 750 mg željeza. Hb, feritin i TSAT povećavali su se ovisno o dozi. Na 35. dan nakon injekcije, srednje povećanje Hb-a iznosilo je 1,9 (1,38) g/dL uz dozu lijeka Xabogard od 7,5 mg željeza po kg i 2,8 (1,15) g/dL uz dozu lijeka Xabogard od 15 mg željeza po kg. Vidjeti i dio 4.8.

U prospektivnom, otvorenom ispitivanju s paralelnim grupama faze 3 (1VIT17044) učinkovitost i sigurnost lijeka Xabogard uspoređena je s oralnom terapijom željezom. 40 djece medijalne dobi od 14,5 godina (raspon: od 1 do 17 godina) liječeno je s 2 doze lijeka Xabogard 15 mg željeza po kg tjelesne težine u 7-dnevnom intervalu (maksimalna pojedinačna doza 750 mg), a 39 djece medijalne dobi od 14,0 godina (raspon: od 1 do 17

godina) oralnim željeznim sulfatom tijekom 28 dana. Slično povećanje Hb-a utvrđeno je i za liječenje lijekom Xabogard i za liječenje oralnim željeznim sulfatom. Povećanje Hb-a od početka ispitivanja do 35. dana (LS srednja vrijednost [95 % CI]) iznosila je 2,22 [1,69, 2,75] g/dL nakon primjene lijeka Xabogard i 1,92 [1,43, 2,41] g/dL nakon primjene oralnog željeznog sulfata. Ukupno je 87,5 % pacijenata u grupi s intravenoznom primjenom željeza postiglo povećanje Hb-a od >1 g/dL na kraju ispitivanja. Povećanje feritina i TSAT-a, što se koristi kao mjera nadopune zaliha željeza, bilo je veće nakon liječenja lijekom Xabogard u usporedbi s liječenjem oralnim željeznim sulfatom, uz povećanje feritina od početka do 35. dana (LS srednja vrijednost [95 % CI]) od 132,1 [105,44, 158,76] ng/mL nakon primjene lijeka Xabogard i 11,0 [-15,62, 37,65] ng/mL nakon primjene oralnog željeznog sulfata. Odgovarajuće povećanje TSAT-a iznosilo je 24,3 [19,19, 29,41] % odnosno 8,7 [3,70, 13,63] %. Vidjeti i dio 4.8.

Praćenje feritina nakon nadomjesnog liječenja

Ograničeni podaci iz ispitivanja VIT-IV-CL-008 pokazuju da se razine feritina ubrzano smanjuju 2 do 4 tjedna nakon nadomjesnog liječenja te sporije nakon toga. Tijekom 12 tjedana praćenja u ispitivanju, srednje razine feritina nisu pale na razinu za koju bi se moglo razmotriti ponovno liječenje. Stoga, dostupni podaci ne pokazuju jasno optimalno vrijeme za ponovno testiranje feritina, iako se kontrola razina feritina prije isteka 4 tjedna od terapije nadoknade željeza čini preuranjenom. Stoga se preporučuje da daljnju kontrolu feritina treba provesti kliničar na temelju stanja pojedinačnog bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

Pozitronskom emisijskom tomografijom dokazano je da se ^{59}Fe i ^{52}Fe iz željezove karboksimaltoze brzo eliminiralo iz krvi, prešlo u koštanu srž te se deponiralo u jetri i slezeni.

Nakon primjene pojedinačne doze željezove karboksimaltoze od 100 do 1000 mg željeza u ispitanika s nedostatkom željeza, najveće ukupne serumske razine željeza od 37 $\mu\text{g/ml}$ do 333 $\mu\text{g/ml}$ postižu se nakon 15 minuta, odnosno 1,21 sata. Volumen središnjeg odjeljka odgovara volumenu plazme (približno 3 litre).

Eliminacija

Željezo primijenjeno putem injekcije ili infuzije brzo se eliminiralo iz plazme, a poluvrijeme je bilo u rasponu od 7 do 12 sati, dok je srednje vrijeme zadržavanja (SVZ) od 11 do 18 sati. Eliminacija željeza putem bubrega bila je zanemariva.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetička svojstva lijeka Xabogard u dozi od 15 mg željeza po kg bila su slična onima za odrasle bolesnike s nedostatkom željeza. Željezo u serumu poraslo je proporcionalno dozi nakon jedne doze od 7,5 mg željeza po kg ili 15 mg željeza po kg. Nakon jedne doze lijeka Xabogard od 15 mg željeza po kg tjelesne težine (maksimalno 750 mg), prosječne maksimalne ukupne vrijednosti željeza u serumu od 310 $\mu\text{g/mL}$ izmjerene su nakon 1,12 sati. Terminalni poluživot iznosio je 9,8 sati, a volumen distribucije procijenjen populacijskom farmakokinetičkom analizom bio je 0,42 do 3,14 l. Na temelju simulacija temeljenih na modelu, pedijatrijski pacijenti imali su niže sustavno izlaganje (niži AUC_{0-72h}) u usporedbi s odraslima (medijan po dobnoj skupini: 3340 $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$ (od 1 do 2 godine), 4110 $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$ (od 3 do 12 godina), 4.740 $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$ (od 13 do 17 godina), 8.864 $\mu\text{g}\times\text{h/mL}$ (odrasli)).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti. Neklinička ispitivanja

pokazuju da željezo otpušteno iz željezove karboksimaltoze prolazi kroz placentalnu barijeru te se izlučuje u majčino mlijeko u ograničenim, kontroliranim količinama.

U ispitivanjima reproduktivne toksikosti na željezom osiromašenim kunićima, primjena željezove karboksimaltoze je povezana s manjim koštanim abnormalnostima fetusa. Prilikom ispitivanja plodnosti u štakora nije utvrđen nikakav utjecaj na plodnost mužjaka ili ženki. Nisu provedena dugoročna ispitivanja na životinjama radi procjene karcinogenog potencijala željezove karboksimaltoze. Nisu opaženi dokazi o mogućem alergijskom ili imunotoksičnom potencijalu. Kontrolirano *in-vivo* testiranje pokazalo je da nema križne reaktivnosti željezove karboksimaltoze s antidekstranskim protutijelima. Nakon intravenske primjene nije zapažena lokalna iritacija ili netolerancija.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid (E 524) (za prilagođavanje pH vrijednosti)
kloridna kiselina, koncentrirana (E507) (za prilagođavanje pH vrijednosti)
voda za injekcije

6.2. Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.
Nije poznata kompatibilnost sa spremnicima koji nisu od polipropilena, polietilena i stakla.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica:
2 godine.

Rok valjanosti nakon prvog otvaranja bočice:

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost tijekom uporabe 7 dana na sobnoj temperaturi (20 - 25°C). S mikrobiološkog stajališta, pripravci za parenteralnu primjenu trebaju se odmah primijeniti. Ako se ne primijene odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja su odgovornost korisnika. Primjena lijeka se mora provoditi u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Rok valjanosti nakon razrjeđivanja u bocama od polietilena (nakon razrjeđenja sa sterilnom 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida):

Dokazana je 24- satna kemijska i fizikalna stabilnost tijekom uporabe na sobnoj temperaturi (20 - 25°C) u koncentracijama od: 2mg/ml, 4mg/ml i 5mg/ml.
S mikrobiološkog stajališta, lijek se treba primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako je razrjeđivanje provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

Rok valjanosti u polipropilenskoj štrcaljki (nerazrijeđeni):

Dokazana je 24 -satna kemijska i fizikalna stabilnost tijekom uporabe na sobnoj temperaturi (20 - 25°C).
S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisniku i obično ne bi trebali biti dulji od 24 sata na 2 do 8°C, osim ako se priprema odvijala u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 30 °C. Ne zamrzavati. Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja ili prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Xabogard je dostupan u staklenim bočicama (staklo tipa I) s čepom (siva klorbutilna guma) i aluminijskom kapicom kao:

- 2 ml disperzije koja sadrži 100 mg željeza. Dostupno u veličinama pakiranja od 1, 2 i 5 bočica.
- 10 ml disperzije koja sadrži 500 mg željeza. Dostupno u veličinama pakiranja od 1, 2 i 5 bočica.
- 20 ml disperzije koja sadrži 1000 mg željeza. Dostupno u veličini pakiranja od 1 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene potrebno je vizualno provjeriti nalazi li se u bočicama talog i jesu li oštećene. Smiju se koristiti samo bočice koje sadrže homogenu disperziju bez taloga.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Xabogard se smije miješati samo sa sterilnom 0,9%-tnom otopinom natrijeva klorida. Ne smiju se koristiti nikakve druge intravenske otopine za razrjeđivanje niti terapijska sredstva, jer postoji mogućnost precipitacije i/ili interakcije. Upute o razrjeđivanju vidjeti u dijelu 4.2.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-025204700

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

13. prosinac 2022. /-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.06.2024.