

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ferric carboxymaltose Teva 50 mg/ml injekční/infuzní disperze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml disperze obsahuje 50 mg železa (ve formě železité soli karboxymaltosy).

Jedna injekční lahvička o obsahu 2 ml obsahuje 100 mg železa (ve formě železité soli karboxymaltosy).

Jedna injekční lahvička o obsahu 10 ml obsahuje 500 mg železa (ve formě železité soli karboxymaltosy).

Jedna injekční lahvička o obsahu 20 ml obsahuje 1000 mg železa (ve formě železité soli karboxymaltosy).

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml disperze obsahuje 4,23 mg sodíku, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční/infuzní disperze.

Tmavě hnědý neprůhledný vodný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Ferric carboxymaltose Teva je indikován k léčbě deficitu železa, pokud (viz bod 5.1):

- jsou perorální přípravky neúčinné.
- nemohou být perorální přípravky používány.
- existuje klinická potřeba rychlého přísunu železa.

Diagnóza nedostatku železa musí být stanovena na základě laboratorních vyšetření.

4.2 Dávkování a způsob podání

U pacientů je třeba pečlivě sledovat známky a příznaky hypersensitivity během každého podání přípravku Ferric carboxymaltose Teva a následně po něm.

Přípravek Ferric carboxymaltose Teva může být podán pouze v případě okamžité dostupnosti zdravotnického pracovníka kvalifikovaného pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienty je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků po dobu minimálně 30 minut po každém podání přípravku Ferric carboxymaltose Teva (viz bod 4.4).

Dávkování

Dávkování přípravku Ferric carboxymaltose Teva vyžaduje následující kroky:

- [1] stanovení individuální potřeby železa,
 [2] výpočet a podání dávek železa a
 [3] vyhodnocení po doplnění železa.

Tyto kroky jsou popsány níže:

Krok 1: Stanovení potřeby železa

Individuální potřeba doplnění železa pomocí přípravku Ferric carboxymaltose Teva se stanovuje na základě tělesné hmotnosti pacienta a hladiny hemoglobinu (Hb). Stanovení celkové potřeby železa viz tabulka 1. K doplnění celkové potřeby železa mohou být zapotřebí 2 dávky, viz maximální jednotlivé dávky železa v kroku 2.

Nedostatek železa musí být potvrzen laboratorními testy, jak je uvedeno v bodě 4.1.

Tabulka 1: Stanovení celkové potřeby železa

Hb		Tělesná hmotnost pacienta		
g/dl	mmol/l	méně než 35 kg	35 kg až <70 kg	70 kg a více
<10	<6,2	30 mg/kg tělesné hmotnosti	1500 mg	2000 mg
10 až <14	6,2 až <8,7	15 mg/kg tělesné hmotnosti	1000 mg	1500 mg
≥14	≥8,7	15 mg/kg tělesné hmotnosti	500 mg	500 mg

Krok 2: Výpočet a podávání maximálních jednotlivých dávek železa

Při podávání příslušných dávek přípravku Ferric carboxymaltose Teva na základě stanovené celkové potřeby železa je nutné vzít v úvahu následující:

Dospělí a dospívající ve věku 14 let a více

Při jednotlivém podání přípravku Ferric carboxymaltose Teva nemá být dávka vyšší než:

- 15 mg železa na kg tělesné hmotnosti (při podání ve formě intravenózní injekce) nebo 20 mg železa na kg tělesné hmotnosti (při podání ve formě intravenózní infuze)
- 1000 mg železa (20 ml přípravku Ferric carboxymaltose Teva)

Maximální doporučená kumulativní dávka přípravku Ferric carboxymaltose Teva je 1000 mg železa (20 ml přípravku Ferric carboxymaltose Teva) za týden. Pokud je celková potřeba železa vyšší, dodatečná dávka má být podána s odstupem minimálně 7 dnů od první dávky.

Děti a dospívající ve věku 1 roku až 13 let

Při jednotlivém podání přípravku Ferric carboxymaltose Teva nemá být dávka vyšší než:

- 15 mg železa na kg tělesné hmotnosti
- 750 mg železa (15 ml přípravku Ferric carboxymaltose Teva)

Maximální doporučená kumulativní dávka přípravku Ferric carboxymaltose Teva je 750 mg železa (15 ml přípravku Ferric carboxymaltose Teva) za týden. Pokud je celková potřeba železa vyšší, dodatečná dávka má být podána s odstupem minimálně 7 dnů od první dávky.

Krok 3: Vyhodnocení po doplnění železa

Vyhodnocení má lékař provádět podle stavu konkrétního pacienta. Hladina hemoglobinu má být znovu vyhodnocena minimálně 4 týdny po posledním podání přípravku Ferric carboxymaltose Teva, aby byla

poskytnuta dostatečná doba pro erytropoézu a využití železa. V případě, že je u pacienta nutné pokračovat v doplňování železa, je nutné potřebu železa znovu spočítat (viz krok 1).

Děti ve věku do 1 roku

Bezpečnost a účinnost železité soli karboxymaltosy u dětí ve věku do 1 roku nebyly zkoumány. Z toho důvodu není doporučeno používat železitou sůl karboxymaltosy u dětí v této věkové kategorii.

Pacienti s chronickým onemocněním ledvin závislí na hemodialýze

U dospělých a dospívajících pacientů ve věku 14 let a více s chronickým onemocněním ledvin závislých na hemodialýze nemá být překročena maximální denní dávka 200 mg železa (viz také bod 4.4).

U dětí ve věku 1 roku až 13 let s chronickým onemocněním ledvin vyžadujících hemodialýzu nebyly účinnost a bezpečnost železité soli karboxymaltosy zkoumány. Z toho důvodu se nedoporučuje používat železitou sůl karboxymaltosy u dětí ve věku 1 roku až 13 let s chronickým onemocněním ledvin vyžadujících hemodialýzu.

Způsob podání

Přípravek Ferric carboxymaltose Teva musí být podáván pouze intravenózní cestou:

- injekcí nebo
- infuzí, nebo
- během hemodialýzy neředěný přímo do žilní větve dialyzátoru.

Přípravek Ferric carboxymaltose Teva nesmí být podáván subkutánní nebo intramuskulární cestou.

Intravenózní injekce

Přípravek Ferric carboxymaltose Teva lze podávat intravenózní injekcí s použitím neředěné disperze. Maximální jednotlivá dávka u dospělých a dospívajících ve věku 14 let a více je 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti, ale nemá překročit 1000 mg železa. U dětí ve věku 1 roku až 13 let je maximální jednotlivá dávka 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti, ale nemá překročit 750 mg železa. Rychlost podávání je uvedena v tabulce 2:

Tabulka 2: Rychlost podávání intravenózní injekce přípravku Ferric carboxymaltose Teva

Požadovaný objem přípravku Ferric carboxymaltose Teva	Ekvivalentní dávka železa	Rychlost podávání / minimální doba podávání
2 až 4 ml	100 až 200 mg	Není předepsána minimální doba
>4 až 10 ml	>200 až 500 mg	100 mg železa/min
>10 až 20 ml	>500 až 1000 mg	15 minut

Intravenózní infuze

Přípravek Ferric carboxymaltose Teva lze podávat intravenózní infuzí, v takovém případě musí být naředěn. Maximální jednotlivá dávka u dospělých a dospívajících ve věku 14 let a více je 20 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti, ale nemá překročit 1000 mg železa. U dětí ve věku 1 roku až 13 let je maximální jednotlivá dávka 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti, ale nemá překročit 750 mg železa.

Pro infuzní podání je přípravek Ferric carboxymaltose Teva nutné ředit pouze sterilním 0,9% (m/V) roztokem chloridu sodného (viz tabulka 3). Poznámka: Kvůli stabilitě se přípravek Ferric carboxymaltose Teva nemá ředit na nižší koncentrace než 2 mg železa/ml (nezahrnuje objem disperze železité soli karboxymaltosy). Návod k naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Tabulka 3: Schéma ředění přípravku Ferric carboxymaltose Teva pro podání intravenózní infuzí

Požadovaný objem přípravku Ferric carboxymaltose Teva	Ekvivalentní dávka železa	Maximální množství sterilního 0,9% (m/V) roztoku chloridu	Minimální doba podávání
---	---------------------------	---	-------------------------

		sodného	
2 až 4 ml	100 až 200 mg	50 ml	Není předepsána minimální doba
>4 až 10 ml	>200 až 500 mg	100 ml	6 minut
>10 až 20 ml	>500 až 1000 mg	250 ml	15 minut

4.3 Kontraindikace

Podávání přípravku Ferric carboxymaltose Teva je kontraindikováno v případech:

- hypersenzitivity na léčivou látku, na přípravek Ferric carboxymaltose Teva nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- známé závažné hypersenzitivity na jiné parenterální přípravky s obsahem železa,
- anémie, která není způsobena deficitem železa, např. jiné mikrocytární anémie,
- prokázaného nadbytku železa nebo při poruchách využití železa.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypersenzitivní reakce

Přípravky s obsahem železa podávané parenterálně mohou způsobit hypersenzitivní reakce včetně závažných a potenciálně fatálních anafylaktických reakcí. Byly hlášeny rovněž hypersenzitivní reakce po parenterálním podání přípravků s komplexy železa, které byly předtím bez problémů snášeny. Byly hlášeny hypersenzitivní reakce, které se rozvinuly do podoby Kounisova syndromu (akutní alergický spasmus koronárních arterií, který může vyústit v infarkt myokardu, viz bod 4.8).

U pacientů se známými alergiemi včetně alergií na léky, pacientů se závažným astmatem, ekzémem nebo jinou atopickou alergií v anamnéze je riziko vyšší.

Riziko hypersenzitivní reakce na parenterální podání přípravků s komplexy železa je vyšší rovněž v případě pacientů s poruchou imunity nebo záněty (např. systémový lupus erythematosus, revmatoidní artritida).

Přípravek Ferric carboxymaltose Teva může být podán pouze v případě okamžité dostupnosti zdravotnického pracovníka kvalifikovaného pro vyhodnocení a zvládnutí anafylaktických reakcí a v zařízení, ve kterém je zajištěno kompletní vybavení k resuscitaci. Pacienty je nutné sledovat z hlediska možnosti vzniku nežádoucích účinků po dobu minimálně 30 minut po každém podání přípravku Ferric carboxymaltose Teva. Pokud se během podávání objeví hypersenzitivní reakce nebo známky intolerance, léčba musí být okamžitě ukončena. Musí být k dispozici vybavení pro kardiopulmonální resuscitaci a vybavení pro zvládnutí akutních anafylaktických reakcí včetně injekčního roztoku adrenalinu 1:1000. Doplňková léčba antihistaminiky a/nebo kortikosteroidy má být podávána podle potřeby.

Hypofosfatemická osteomalacie

Po uvedení na trh byla hlášena symptomatická hypofosfatemie, která vedla k osteomalacii a zlomeninám, jež vyžadovaly léčebné zákroky včetně chirurgických. Pacienty je zapotřebí poučit, aby vyhledali lékaře, pokud zaznamenají zhoršující se únavu s bolestí svalů nebo kostí. U pacientů, kteří tento přípravek dostávají opakovaně ve vyšších dávkách nebo dlouhodobě, a u pacientů s rizikovými faktory hypofosfatemie je zapotřebí monitorovat sérové hladiny fosfátů. V případě přetrvávající hypofosfatemie je zapotřebí znovu vyhodnotit potřebu léčby železitou solí karboxymaltosy.

Porucha funkce jater nebo ledvin

U pacientů s poruchou funkce jater má být parenterální železo podáváno pouze po pečlivém posouzení poměru přínosu a rizika. Parenterálnímu podání železa je třeba se vyhnout u pacientů s takovou poruchou funkce jater, kde předávkování železem může situaci zhoršit, zvláště u onemocnění porfyria cutanea tarda (PCT). Doporučuje se pečlivé monitorování stavu železa, aby se zabránilo předávkování železem.

K dispozici nejsou žádné bezpečnostní údaje o jednorázovém podání více než 200 mg železa pacientům s

chronickým onemocněním ledvin a závislým na hemodialýze.

Infekce

Parenterální železo musí být používáno obezřetně v případě akutní nebo chronické infekce, astmatu, ekzému nebo atopických alergií. U pacientů s probíhající bakteriemií se doporučuje léčbu přípravkem Ferric carboxymaltose Teva ukončit. Proto je u pacientů s chronickou infekcí nutné provést posouzení poměru přínosu a rizika a vzít přitom v úvahu potlačení tvorby červených krvinek.

Extravazace

Při podávání přípravku Ferric carboxymaltose Teva je třeba dbát opatrnosti a vyvarovat se paravenózního úniku. Paravenózní únik přípravku Ferric carboxymaltose Teva v místě podání může vést k podráždění kůže a možnému dlouhodobému hnědému zabarvení v místě podání. V případě paravenózního úniku musí být podávání přípravku Ferric carboxymaltose Teva okamžitě ukončeno.

Pomocné látky

Tento léčivý přípravek obsahuje až 4,23 mg sodíku na 1 ml nenaředěné disperze.

Injekční lahvička s 2 ml disperze: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Injekční lahvička s 10 ml disperze: Tento léčivý přípravek obsahuje až 46 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 2,3 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Injekční lahvička s 20 ml disperze: Tento léčivý přípravek obsahuje až 92 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 4,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při souběžném podávání s parenterálními přípravky obsahujícími železo je absorpce perorálně podávaného železa snížena. Pokud je to nutné, má být perorální podávání železa zahájeno nejdříve 5 dní po posledním podání přípravku Ferric carboxymaltose Teva.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podání železitých solí karboxymaltosy těhotným ženám jsou omezené (viz bod 5.1). Pro podání těhotným ženám je třeba pečlivě vyhodnotit poměr přínosu a rizika a přípravek Ferric carboxymaltose Teva nemá být použit během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné.

Deficit železa v prvním trimestru těhotenství lze v řadě případů léčit jeho perorálním podáváním. Léčba přípravkem Ferric carboxymaltose Teva má být omezena na druhý a třetí trimestr těhotenství, a to pouze pokud přínos převáží potenciální riziko pro matku a plod.

Po parenterálním podání železa se může vyskytnout fetální bradykardie. Ve většině případů je přechodná a vzniká v důsledku hypersenzitivní reakce u matky. V průběhu intravenózního podávání parenterálního železa těhotným ženám je nutné nenarozené dítě pečlivě monitorovat.

Údaje ze studií na zvířatech naznačují, že železo uvolněné z železitých solí karboxymaltosy může procházet přes placentární bariéru a že jeho použití během těhotenství může ovlivnit vývoj kostry plodu (viz bod 5.3).

Kojení

Klinické studie ukázaly, že přestup železa z železitých solí karboxymaltosy do lidského mateřského mléka byl zanedbatelný ($\leq 1\%$). Na základě omezených údajů získaných od kojících žen je nepravděpodobné,

že železitá sůl karboxymaltosy představuje riziko pro kojené dítě.

Fertilita

Údaje o vlivu železité soli karboxymaltosy na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Experimentální podávání přípravku zvířatům nemělo na fertilitu vliv (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není pravděpodobné, že by přípravek Ferric carboxymaltose Teva snížil schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Tabulka 4 uvádí nežádoucí účinky (ADR) nahlášené v průběhu klinických studií, při kterých byla železitá sůl karboxymaltosy podána >9000 subjektům (včetně >100 dětí a dospívajících ve věku 1 roku až 17 let), a také ty, které byly hlášeny v rámci sledování po uvedení na trh (podrobnosti viz vysvětlivky k tabulce).

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem je nauzea (vyskytuje se u 3,2 % subjektů), následuje reakce v místě injekce/infuze, hypofosfatemie, bolest hlavy, zrudnutí, závrať a hypertenze. Reakce v místě injekce/infuze sestávaly z různých nežádoucích účinků, které byly jednotlivě méně časté nebo vzácné.

Nejzávažnějším nežádoucím účinkem je anafylaktická reakce (vzácná); byla hlášena i úmrtí. Více podrobností viz bod 4.4.

Tabulka 4: Nežádoucí účinky pozorované během klinických studií a sledování po uvedení na trh

Třídy orgánových systémů	Časté (≥1/100 až <1/10)	Méně časté (≥1/1 000 až <1/100)	Vzácné (≥1/10 000 až <1/1 000)	Není známo⁽¹⁾
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita	Anafylaktická reakce	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypofosfatemie			
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, závrať	Dysgeuzie, parestzie		Ztráta vědomí ⁽¹⁾
Psychiatrické poruchy			Úzkost ⁽²⁾	
Srdeční poruchy		Tachykardie		Kounisův syndrom ⁽¹⁾
Cévní poruchy	Zrudnutí, hypertenze	Hypotenze	Presynkopa ⁽²⁾ , flebitida, synkopa ⁽²⁾	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe	Bronchospasmus ⁽²⁾	

Gastrointestinální poruchy	Nauzea	Bolest břicha, zvracení, zácpa, průjem, dyspepsie	Nadýmání	
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vyrážka ⁽³⁾ , svědění, kopřivka, erytém	Angioedém ⁽²⁾ , vzdálená změna zbarvení kůže ⁽²⁾ , bledost ⁽²⁾	Edém obličeje ⁽¹⁾
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Artralgie, myalgie, bolest v končetině, bolest zad, svalové křeče		Hypofosfatemická osteomalacie ⁽¹⁾
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Reakce v místě injekce/infuze ⁽⁴⁾	Pyrexie, únava, zimnice, bolest na hrudi, periferní edém, malátnost	Onemocnění podobné chřipce (které může propuknout během několika hodin až dní) ⁽²⁾	
Vyšetření		Zvýšená hladina alaninaminotransferázy, zvýšená hladina aspartátaminotransferázy, zvýšená hladina gamaglutamyltransferázy, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi		

- (1) ADR byl hlášen výhradně v rámci sledování po uvedení na trh, odhadován jako vzácný.
- (2) ADR hlášený v rámci sledování po uvedení na trh, který je pozorován také v klinických studiích.
- (3) Zahrnuje následující preferované termíny: vyrážka (výskyt jednotlivé ADR byl stanovený jako méně častý) a erytematózní, generalizovaná, makulózní, makulo-papulózní a svědivá vyrážka (výskyt všech jednotlivých ADR byl stanovený jako vzácný).
- (4) Včetně, ale nikoli pouze následujících preferovaných termínů: bolest, hematom, změna barvy, extravazace, podráždění, reakce v místě injekce/infuze (výskyt všech jednotlivých ADR byl stanovený jako méně častý) a parestezie v místě injekce/infuze (výskyt jednotlivého ADR byl stanovený jako vzácný).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil u dětí a dospívajících ve věku 1 roku až 17 let je srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých. Železitá sůl karboxymaltosy byla podávána 110 pediatrickým pacientům v 7 klinických studiích. Nebyly hlášeny žádné závažné ADR. Hlášené nezávažné ADR zahrnovaly hypofosfatemii (n = 5), kopřivku (n = 5), reakce v místě injekce/infuze (n = 4), bolest břicha (n = 2), zrudnutí (n = 2), bolest hlavy (n = 2), pyrexii (n = 2), zvýšení hladin jaterních enzymů (n = 2) a vyrážku (n = 2). Zácpa, gastritida, hypertenze, svědění a žízeň byly hlášeny jen jednou.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Podávání přípravku Ferric carboxymaltose Teva v množství překračujícím množství aktuálně potřebné ke korekci deficitu železa může vést ke kumulaci železa v zásobních místech těla, což může způsobit hemosiderózu. Monitorování parametrů železa, jako je například sérový feritin a saturace transferinu (TSAT), může napomoci při rozpoznání kumulace železa. Dojde-li ke kumulaci železa, postupujte při léčbě podle standardních léčebných postupů, např. zvažte podávání chelátoru železa.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antianemika, železo, parenterální přípravky, ATC kód: B03AC

Injekční/infuzní disperze Ferric carboxymaltose Teva je komplex železa ve formě koloidního roztoku železité soli karboxymaltosy.

Účelem tohoto komplexu je regulovaným způsobem zajistit železo využitelné pro transportní a zásobní proteiny pro železo (transferin, resp. feritin) v těle.

Využití železa ^{59}Fe červenými krvinkami z radioaktivně značené železité soli karboxymaltosy se za 24 dnů od podání pohybovalo v rozmezí od 91 % do 99 % u subjektů s deficitem železa a od 61 % do 84 % u subjektů s renální anémií.

Léčba železitou solí karboxymaltosy vedla ke zvýšení počtu retikulocytů, hladin feritinu v krevním séru a saturace transferinu (TSAT) na hodnoty v normálním rozmezí.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost železité soli karboxymaltosy byla zkoumána v různých terapeutických oblastech vyžadujících korekci deficitu železa jeho intravenózní aplikací. Hlavní studie jsou podrobněji popsány níže.

Kardiologie

Chronické srdeční selhání

Studie CONFIRM-HF byla dvojitě zaslepená, randomizovaná dvojramenná studie porovnávající železitou sůl karboxymaltosy (n = 150) vs. placebo (n = 151) u subjektů s chronickým srdečním selháním a deficitem železa po dobu léčby 52 týdnů. V 1. den a v 6. týdnu (korekční fáze) dostaly subjekty buď železitou sůl karboxymaltosy podle zjednodušeného dávkovacího schématu na základě výchozí hodnoty Hb a tělesné hmotnosti při screeningu (viz bod 4.2), placebo, nebo žádnou dávku. Ve 12., 24. a 36. týdnu (udržovací fáze) dostaly subjekty železitou sůl karboxymaltosy (500 mg železa) nebo placebo, pokud byla hladina feritinu v séru <100 ng/ml nebo 100 až 300 ng/ml s TSAT <20 %. Přínos léčby železitou solí karboxymaltosy oproti placebu byl demonstrován primárním cílovým parametrem účinnosti – změnou v 6minutovém testu chůze (6MWT) do 24. týdne oproti výchozímu stavu (33 ± 11 metrů, $p = 0,002$). Tento účinek během studie přetrvával do 52. týdne (36 ± 11 metrů, $p < 0,001$).

Studie EFFECT-HF byla otevřená (se zaslepeným hodnocením cílového parametru), randomizovaná, dvouramenná studie porovnávající železitou sůl karboxymaltosy (n = 86) se standardní léčbou (n = 86) u subjektů s chronickým srdečním selháním a deficitem železa po dobu léčby 24 týdnů. První den a v 6. týdnu (korekční fáze) byla subjektům podána buď železitá sůl karboxymaltosy podle zjednodušeného dávkovacího schématu na základě výchozí hodnoty Hb a tělesné hmotnosti při screeningu (viz bod 4.2), nebo standardní léčba. Ve 12. týdnu (udržovací fáze) byla subjektům podána železitá sůl karboxymaltosy (500 mg železa) nebo standardní léčba, pokud byla hladina feritinu v séru <100 ng/ml nebo 100 až 300 ng/ml a TSAT <20 %. Přínos léčby železitou solí karboxymaltosy oproti standardní léčbě byl prokázán primárním cílovým parametrem účinnosti, změnou v maximálním VO_2 upraveném na tělesnou hmotnost do 24. týdne oproti výchozímu stavu (průměrná hodnota LS $1,04 \pm 0,44$, $p = 0,02$).

Nefrologie

Chronické onemocnění ledvin se závislostí na hemodialýze

V případě studie VIT-IV-CL-015 se jednalo o otevřenou, randomizovanou studii s paralelním uspořádáním skupin, která porovnávala železitou sůl karboxymaltosy (n = 97) s komplexem železa-sacharózy (n = 86) u subjektů s anémií způsobenou deficitem železa, které podstupovaly hemodialýzu. Subjektům byla podávána železitá sůl karboxymaltosy nebo komplex železa-sacharózy 2–3krát týdně v jednotlivých dávkách 200 mg železa přímo do dialyzátoru, dokud nebylo dosaženo individuálně vypočtené kumulativní dávky železa (průměrná kumulativní dávka železa v podobě železité soli karboxymaltosy: 1700 mg). Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo procento subjektů, u kterých bylo za 4 týdny od počátku studie dosaženo zvýšení Hb o $\geq 1,0$ g/dl. Za 4 týdny od počátku studie byla reakce (tzn. zvýšení Hb o $\geq 1,0$ g/dl) na léčbu železitou solí karboxymaltosy zaznamenána u 44,1 % pacientů oproti 35,3 % pacientů léčených komplexem železa-sacharózy ($p = 0,2254$).

Chronické onemocnění ledvin bez závislosti na dialýze

V případě studie 1VIT04004 se jednalo o otevřenou, randomizovanou, aktivně kontrolovanou studii vyhodnocující bezpečnost a účinnost železité soli karboxymaltosy (n = 147) oproti perorálně podávanému železu (n = 103). Subjektům ve skupině, které byla podávána železitá sůl karboxymaltosy, bylo podáno 1000 mg železa na počátku studie a 500 mg železa 14. a 28. den, jestliže při příslušných návštěvách byla saturace transferinu (TSAT) <30 % a hladina feritinu v séru <500 ng/ml. Subjektům ve skupině, která železo užívala perorálně, bylo podáváno 65 mg železa ve formě síranu železnatého třikrát denně, a to od počátku studie do 56. dne. Subjekty byly sledovány do 56. dne. Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo procento subjektů, u kterých bylo kdykoli mezi počátkem a koncem studie nebo dobou intervence dosaženo zvýšení Hb o $\geq 1,0$ g/dl. Toho bylo dosaženo u 60,54 % subjektů, kterým byla podávána železitá sůl karboxymaltosy, oproti 34,7 % subjektů ze skupiny užívající železo perorálně ($p < 0,001$). Průměrná změna hodnoty hemoglobinu byla k 56. dnu/konci studie 1,0 g/dl ve skupině subjektů, kterým byla podávána železitá sůl karboxymaltosy, a 0,7 g/dl ve skupině užívající železo perorálně ($p = 0,034$ a 95% interval spolehlivosti: 0,0; 0,7).

Gastroenterologie

Idiopatické střevní záněty

V případě studie VIT-IV-CL -008 se jednalo o randomizovanou, otevřenou studii, která porovnávala účinnost železité soli karboxymaltosy oproti perorálně podávanému síranu železnatému při zmírňování anémie způsobené deficitem železa u subjektů s idiopatickými střevními záněty. Subjektům byla podávána buď železitá sůl karboxymaltosy (n = 111) v jednotlivých dávkách až 1000 mg železa jednou týdně, dokud nebylo dosaženo individuálně vypočtené dávky železa (podle Ganzoniho vzorce) (průměrná kumulativní dávka železa: 1490 mg), nebo 100 mg železa ve formě síranu železnatého (n = 49) dvakrát denně po dobu 12 týdnů. U subjektů, kterým byla podávána železitá sůl karboxymaltosy, bylo zaznamenáno zvýšení průměrné hodnoty Hb od počátku studie do 12. týdne o 3,83 g/dl, což bylo noninferiorní vůči subjektům užívajícím 12 týdnů dvakrát denně síran železnatý (3,75 g/dl, $p = 0,8016$).

V případě studie FER-IBD-07-COR se jednalo o randomizovanou, otevřenou studii porovnávající účinnost železité soli karboxymaltosy oproti komplexu železa-sacharózy u subjektů s idiopatickými

střevními záněty s remitujícím nebo mírným průběhem. Subjektům, kterým byla podávána železitá sůl karboxymaltosy, byl tento přípravek podáván podle zjednodušeného dávkovacího schématu vycházejícího z hodnoty Hb a tělesné hmotnosti na počátku studie (viz bod 4.2), a to v jednotlivých dávkách až 1000 mg železa, zatímco subjektům, které užívaly komplex železa-sacharózy, byly dávky individuálně vypočteny pomocí Ganzoniho vzorce a podávány po 200 mg železa, dokud nebylo dosaženo kumulativní dávky železa. Subjekty byly sledovány po dobu 12 týdnů. Ve 12. týdnu byla reakce (tzn. zvýšení Hb o ≥ 2 g/dl) zaznamenána u 65,8 % subjektů, kterým byla podávána železitá sůl karboxymaltosy (n = 240, průměrná kumulativní dávka železa: 1414 mg), oproti 53,6 % subjektů užívajících komplex železa-sacharózy (n = 235, průměrná kumulativní dávka: 1207 mg, p = 0,004). 83,8 % subjektů léčených železitou solí karboxymaltosy oproti 75,9 % subjektů léčených komplexem železa-sacharózy dosáhlo ve 12. týdnu zvýšení Hb ≥ 2 g/dl nebo mělo Hb v rozmezí normálních hodnot (p = 0,019).

Zdraví žen

Po porodu

V případě studie VIT-IV-CL-009 se jednalo o randomizovanou, otevřenou, studii non-inferiority porovnávající účinnost železité soli karboxymaltosy (n = 227) oproti síranu železnatému (n = 117) u žen trpících poporodní anémií. Subjektům byla podávána železitá sůl karboxymaltosy v jednotlivých dávkách až 1000 mg železa, dokud nebylo dosaženo individuálně vypočtené kumulativní dávky železa (podle Ganzoniho vzorce), nebo 100 mg železa v podobě perorálního síranu železnatého, a to dvakrát denně po dobu 12 týdnů. Subjekty byly sledovány po dobu 12 týdnů. Průměrná změna hodnoty Hb od počátku studie do 12. týdne byla 3,37 g/dl ve skupině, které byla podávána železitá sůl karboxymaltosy (n = 179, průměrná kumulativní dávka železa: 1 347 mg), oproti 3,29 g/dl ve skupině užívající síran železnatý (n = 89), což je projevem non-inferiority mezi těmito druhy léčby.

Těhotenství

Intravenózní léky obsahující železo nemají být použity během těhotenství, pokud to není zcela nezbytné. Léčba železitou solí karboxymaltosy má být omezena na druhý a třetího trimestru těhotenství, a to pouze pokud přínos převáží potenciální riziko pro matku a plod, viz bod 4.6.

Omezené údaje vztahující se k bezpečnosti u těhotných žen jsou k dispozici ze studie FER-ASAP-2009-01, randomizované, otevřené studie porovnávající železitou sůl karboxymaltosy (n = 121) oproti perorálnímu síranu železnatému (n = 115) u těhotných žen ve druhém a třetím trimestru těhotenství s anémií způsobenou deficitem železa po dobu léčby 12 týdnů. Subjekty dostávaly železitou sůl karboxymaltosy v kumulativních dávkách 1000 mg nebo 1500 mg železa (průměrná kumulativní dávka: 1029 mg železa) na základě hodnoty Hb a tělesné hmotnosti při screeningu, nebo 100 mg železa v perorální formě dvakrát denně po dobu 12 týdnů. Incidence nežádoucích účinků souvisejících s léčbou byla mezi ženami léčenými železitou solí karboxymaltosy a léčenými perorálním železem podobná (11,4 % ve skupině s železitou solí karboxymaltosy; 15,3 % ve skupině s perorálním železem). Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s léčbou byly nauzea, bolest horní poloviny břicha a bolest hlavy. Apgar skóre novorozenců a také jejich parametry železa byly mezi léčebnými skupinami podobné.

Pediatrická populace

Dospívající ve věku 14 let a více byli zahrnuti ve 4 studiích s dospělými subjekty. Navíc byly provedeny pediatrické studie s dětmi a dospívajícími ve věku 1 roku až 17 let s anémií způsobenou deficitem železa. Nejčastějšími etiologiemi anémie způsobené deficitem železa byla gastrointestinální onemocnění (např. idiopatické střevní záněty, gastritida vyvolaná *Helicobacter pylori*, celiakie) a těžké děložní krvácení.

V prospektivní farmakokinetické/farmakodynamické studii fáze 2 (1VIT13036) bylo 35 dětí s mediánem věku 9,8 roku (rozmezí: 1,5–17,5 roku) léčeno ve 2 po sobě následujících dávkových kohortách s jednotlivou dávkou železité soli karboxymaltosy 7,5 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti (n = 16) nebo 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti (n = 19), s maximální dávkou 750 mg železa. Hb, ferritin a TSAT se zvyšovaly v závislosti na dávce. V 35. den od injekce bylo průměrné (SD) zvýšení Hb 1,9 (1,38) g/dl s dávkou železité soli karboxymaltosy 7,5 mg železa na kilogram a 2,8 (1,15) g/dl s dávkou železité soli karboxymaltosy 15 mg železa na kilogram. Viz také bod 4.8.

V prospektivní otevřené studii fáze 3 s paralelním uspořádáním skupin (1VIT17044) byly porovnávány účinnost a bezpečnost železité soli karboxymaltosy s perorální terapií železem. 40 dětí s mediánem věku 14,5 roku (rozmezí: 1 až 17 let) bylo léčeno 2 dávkami železité soli karboxymaltosy 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti se 7denním odstupem (maximální jednotlivá dávka 750 mg) a 39 dětí s mediánem věku 14,0 roku (rozmezí: 1 až 17 let) bylo léčeno perorálním sáranem železnatým po dobu 28 dnů. Vzestup Hb byl podobný u léčby železitou soli karboxymaltosy i u perorálního sáranu železnatého. Zvýšení Hb od zahájení léčby do 35. dne (průměrná hodnota LS [95% interval spolehlivosti]) byla 2,22 [1,69; 2,75] g/dl po železité soli karboxymaltosy a 1,92 [1,43; 2,41] g/dl po perorálním sáranu železnatém. Celkově 87,5 % pacientů ve skupině s intravenózní suplementací dosáhlo při ukončení studie zvýšení Hb >1 g/dl. Zvýšení feritinu a TSAT, které slouží jako ukazatele doplnění zásob železa, bylo vyšší při léčbě železitou soli karboxymaltosy ve srovnání s perorální léčbou sáranem železnatým – zvýšení feritinu od zahájení léčby do 35. dne (průměrná hodnota LS [95% interval spolehlivosti]) bylo 132,1 [105,44; 158,76] ng/ml po železité soli karboxymaltosy a 11,0 [-15,62; 37,65] ng/ml po perorálním sáranu železnatém. Odpovídající vzestup TSAT byl 24,3 % [19,19; 29,41], respektive 8,7 % [3,70; 13,63]. Viz také bod 4.8.

Sledování feritinu po substituční terapii

K dispozici jsou omezené údaje ze studie VIT-IV-CL-008, které prokazují, že hladina feritinu po substituci 2–4 týdny rychle klesá a pokles se potom zpomalí. Během 12 týdnů sledování ve studii neklesla hladina feritinu na úroveň, kdy by bylo nutné zvažovat další léčbu. Dostupné údaje tedy jasně neurčují optimální dobu pro opakované testování feritinu, i když hodnocení hladiny feritinu dříve než 4 týdny po substituční terapii se zdá být předčasné. Je tedy doporučeno, aby lékař prováděl další vyhodnocení hladiny feritinu podle stavu konkrétního pacienta.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Pozitronová emisní tomografie prokázala, že ^{59}Fe a ^{52}Fe z železité soli karboxymaltosy bylo rychle eliminováno z krve, přeneseno do kostní dřeně a deponováno v játrech a slezině.

Po podání jednorázové dávky železité soli karboxymaltosy v množství odpovídajícím 100 až 1000 mg železa subjektům s deficitem železa bylo dosaženo maximálních celkových hladin železa v séru 37 $\mu\text{g/ml}$ až 333 $\mu\text{g/ml}$ po 15 minutách, respektive až 1,21 hodiny. Objem centrálního kompartmentu dobře koreluje s plazmatickým objemem (přibližně 3 litry).

Eliminace

Železo podané injekcí nebo infuzí bylo rychle vyloučeno z plazmy, terminální poločas se pohyboval v rozmezí od 7 do 12 hodin, průměrný retenční čas (*mean residence time*, MRT) byl 11 až 18 hodin. Renální eliminace železa byla zanedbatelná.

Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti železité soli karboxymaltosy v dávce 15 mg železa na kilogram byly podobné jako u dospělých pacientů s deficitem železa. Hladina železa v séru se po jednotlivé dávce 7,5 mg železa na kilogram či 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti zvýšila úměrně dané dávce. Po jednorázové dávce železité soli karboxymaltosy 15 mg železa na kilogram tělesné hmotnosti (maximum 750 mg) byly průměrné maximální hladiny celkového železa stanovené po 1,12 hodiny 310 $\mu\text{g/ml}$. Terminální poločas byl 9,8 hodiny a distribuční objem odhadnutý pomocí populační farmakokinetické analýzy byl 0,42 až 3,14 l. Na základě modelových simulací měly pediatrické subjekty tendenci k nižší systémové expozici (nižší $\text{AUC}_{0-72\text{h}}$) ve srovnání s dospělými (medián pro dané věkové 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 let), 4 740 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (13 až 17 let), 8 864 $\mu\text{g}\times\text{h/ml}$ (dospělí)).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje, získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Na základě

předklinických studií lze předpokládat, že železo uvolněné z železitě soli karboxymaltosy prochází přes placentární bariéru a je vylučováno do mléka v omezeném množství. Ve studiích reprodukční toxicity u králíků s dostatkem železa byla železitá sůl karboxymaltosy spojena s lehkými skeletálními abnormalitami u plodu. Ve studii fertility u potkanů nebyl zjištěn žádný vliv přípravku na fertilitu samců ani samic. Pro vyhodnocení kancerogenního potenciálu železitě soli karboxymaltosy nebyly prováděny žádné dlouhodobé studie na zvířatech. Nebyl prokázán žádný alergenní nebo imunotoxický potenciál železitě soli karboxymaltosy. Kontrolovaná studie *in vivo* neprokázala žádnou zkříženou reaktivitu železitě soli karboxymaltosy s protilátkami proti dextranu. Po intravenózním podávání přípravku nebylo pozorováno místní podráždění nebo nesnášenlivost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibilita

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Kompatibilita s jinými než skleněnými a polyetylenovými obaly není známa.

6.3 Doba použitelnosti

Doba použitelnosti přípravku v neotevřeném balení:
2 roky

Doba použitelnosti po prvním otevření obalu:
Z mikrobiologického hlediska, pokud způsob otevírání nevyklučuje riziko mikrobiální kontaminace, má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele.

Doba použitelnosti po naředění sterilním 0,9% (m/V) roztokem chloridu sodného:
Chemická a fyzikální stabilita byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 15 až 25 °C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po naředění před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně doba nemá být delší než 24 hodin při teplotě 15 až 25 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění nebo prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Přípravek Ferric carboxymaltose Teva je dodáván jako:

- 2 ml disperze obsahující 100 mg železa. Skleněná injekční lahvička (třída I) se zátkou (brombutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem se zeleným plastovým krytem. Dostupné ve velikostech balení 1, 2

- nebo 5 injekčních lahviček.
- 10 ml disperze obsahující 500 mg železa. Skleněná injekční lahvička (třída I) se zátkou (brombutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s fialovým plastovým krytem. Dostupné ve velikostech balení 1, 2 nebo 5 injekčních lahviček.
 - 20 ml disperze obsahující 1000 mg železa. Skleněná injekční lahvička (třída I) se zátkou (brombutylová pryž) a hliníkovým uzávěrem s modrým plastovým krytem. Dostupné ve velikosti balení 1 injekční lahvička.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před použitím proveďte vizuální kontrolu injekčních lahviček, zda v nich není patrná usazenina nebo nejsou poškozeny. Použijte pouze injekční lahvičky obsahující homogenní disperzi bez usazeniny.

Každá injekční lahvička přípravku Ferric carboxymaltose Teva je určena pouze pro jednorázové použití. Všechny nepoužité přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

Přípravek Ferric carboxymaltose Teva lze mísit pouze se sterilním 0,9% (m/V) roztokem chloridu sodného. Nesmí být použity žádné jiné intravenózní ředící roztoky ani léčivé přípravky, protože existuje možnost precipitace a/nebo interakce. Pokyny týkající se ředění přípravku viz bod 4.2.

Všechny nepoužité léčivé přípravky nebo odpad musí být zlikvidovány v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

12/117/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 5. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

30. 5. 2024